

# Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio)

Concepción Nava-Ruíz, Marisela Méndez-Armenta

## RESUMEN

A pesar de los esfuerzos y avances científicos la exposición de los humanos a metales tóxicos continua, estos constituyen un riesgo para la salud pública principalmente en países en vías de desarrollo. El plomo, cadmio y talio son metales que se encuentran en el aire y agua como contaminantes ambientales y se asocian con múltiples efectos adversos en la salud; siendo varios los órganos y sistemas que se ven afectados por los metales tales como: riñón, pulmón, hígado sistema gastrointestinal y hematopoyético, pero principalmente el sistema nervioso central y periférico. La severidad y el daño de estos metales dependen del tiempo, nivel de exposición, susceptibilidad de la persona y además de la ruta por la cual el metal sea absorbido. Una variedad de mecanismos han sido atribuidos a la toxicidad de los metales pesados, pero con frecuencia están relacionados con la generación de radicales libres y disminución en el funcionamiento de enzimas antioxidantes ocasionando un incremento en el estrés oxidativo celular. Esta revisión pretende establecer algunos de los posibles mecanismos celulares por medio de los cuales los metales son capaces de inducir neurotoxicidad.

**Palabras clave:** neurotoxicidad, metales pesados, sistema nervioso central y periférico, tóxico.

---

## Neurotoxic effects of heavy metals cadmium, lead arsenic and thallium

## ABSTRACT

In spite of the efforts and of the scientific advances the human exposure to toxic metals continuous to occur, these mainly constitute a risk for the public health in developing countries. The lead, cadmium and thallium are metals are ubiquitous air and water pollutants and are associates with multiple adverse health effects. The main affected target organs by metals are kidney, lung, liver, gastrointestinal and haematological systems, but mainly the peripheral and central nervous systems. The severity of damage depends on the time and levels exposure, the rate of absorption, individual susceptibility and the route by which the metal is absorbed. A variety of mechanisms have been attributed to heavy metal-induced toxicity and they have often been related with the generation of reactive oxygen species and depletion of antioxidant defense enzymes, producing an increase on cellular oxidative stress. This review it tries to establish some of the possible cellular mechanism by means of which the heavy metals are able to induce neurotoxicity.

**Key words:** neurotoxicity, heavy metals, central and peripheral nervous systems, toxic.

Los metales son quizás las sustancias tóxicas, más antiguas que haya conocido el ser humano, la toxicidad de algunos de ellos, tales como plomo y arsénico ha sido conocida desde hace muchos años, a diferencia otros metales como al cadmio y talio cuya toxicidad ha sido recién reconocida. La acción negativa de estos metales sobre la salud es ocasionada al menos por

*Recibido: 4 abril 2011. Aceptado: 28 abril 2011.*

Laboratorio Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez. Correspondencia: Dra. Marisela Méndez-Armenta. Laboratorio Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877. 14269 México, D.F. E-mail: mmendezarmenta@hotmail.com

dos vías, transporte medio-ambiente en el aire, agua, polvo y comida, la segunda por alterar la forma bioquímica de los elementos<sup>1</sup>. La habilidad de la vida silvestre para acumular y concentrar metales pesados tales; como, el cadmio, incrementan el riesgo de toxicidad sobre la cadena alimenticia, siendo la dieta una de las principales vías de exposición a metales.

Existen efectos adversos en la salud conocidos desde hace mucho tiempo, debido al uso de los metales, a pesar de los numerosos esfuerzos por disminuir la contaminación ambiental, la exposición a los mismos continúa, y los niveles de emisiones continúan incrementándose en algunos lugares del mundo en particular en ciudades en vías de desarrollo, en países desarrollados estas emisiones han disminuido en los últimos 100 años<sup>2</sup>.

Si bien las presentaciones clínicas de toxicidad de metales pueden ser variadas muchos inducen daño a través de mecanismos similares por unión a enzimas sustitución de otros elementos (reacciones bioquímicas). Las enfermedades producidas por metales, reflejan con frecuencia diferencias en absorción, distribución o metabolismo; no así los diferentes mecanismos tóxicos, por lo que el propósito de esta revisión es integrar los resultados de diferentes estudios para tratar de comprender los mecanismos celulares por el que los metales ejercen su toxicidad en el sistema nervioso.

### Cadmio

El cadmio es un metal que forma parte del grupo IIB de la tabla periódica, con un peso atómico de 112.41; la forma iónica del cadmio ( $Cd^{2+}$ ) esta usualmente combinada con formas iónicas del oxígeno (óxido de cadmio  $CdO_2$ ), cloruro (cloruro de cadmio,  $CdCl_2$ ) o sulfuros (sulfato de cadmio  $CdSO_4$ ); se ha estimado que 300,000 toneladas de cadmio son liberadas al medio ambiente cada año de las cuales 4,000 a 13,000 toneladas son derivadas de las actividades humanas<sup>3</sup>. Las vías naturales y antropogénicas de cadmio incluyen emisiones industriales; así como, la aplicación de fertilizantes y aguas negras en sembradíos<sup>3</sup>. En general, la población esta expuesta al cadmio principalmente por dos vías: la oral a través del agua e ingesta de comida contaminada con cadmio (hojas de vegetales, granos, cereales, frutas, vísceras animales y pescado); la segunda vía es a través de la inhalación de partículas de cadmio durante las actividades industriales en personas laboralmente expuestas, mientras que en la población general, la inhalación es principalmente debida al humo de cigarro que contiene cadmio; la exposición e inhalación del humo de cigarro en fumadores activos y pasivos es considerado altamente peligroso ya que el cadmio se absorbe fácilmente por los pulmones<sup>4-7</sup>.

En humanos y otros mamíferos la absorción del

cadmio se lleva a cabo a través de un proceso similar al de la absorción de metales esenciales como el hierro y zinc; esta absorción es potenciada cuando existen deficiencias de calcio y hierro en la dieta o dietas bajas en proteínas, el cadmio es transportado por la sangre y distribuido inicialmente al hígado y al riñón<sup>8</sup> y tiene una vida media de 17 a 30 años en humanos. El cadmio afecta diversos órganos y tejidos como son: riñón (produciendo disfunción renal tubular, proteinuria e insuficiencia renal crónica), corazón (produciendo arteroesclerosis aórtica y coronaria, incremento en colesterol y ácidos grasos)<sup>9</sup>; huesos, testículos placenta, y sistema nervioso central y periférico<sup>3,10</sup>. El pulmón es un órgano muy susceptible a la exposición a cadmio, la inhalación crónica subaguda, puede producir bronquitis con daño progresivo alveolar, fibrosis secundaria y enfisema<sup>11</sup>.

Los mecanismos moleculares de la toxicidad de cadmio no son completamente conocidos hasta el momento; resultados obtenidos de animales en experimentación han mostrado que el cadmio puede interactuar con transportadores de membrana involucrados en la captura de metales esenciales tales como hierro y zinc en el tracto gastrointestinal, logrando desplazar a estos metales ingresando al citoplasma celular<sup>12</sup>; esto ocurre debido a que el cadmio es capaz de mimetizar a estos cationes divalentes en el sitio de unión de uno o mas acarreadores de proteínas y/o canales que transportan estos metales; ocasionando que el  $Cd^{2+}$  puede formar un complejo coordinado covalente con ciertas biomoléculas que contienen grupos sulfhidrilo tales como el glutatión o cisteína; asimismo una de las principales entradas del cadmio a la célula esta dada por los canales de calcio, tomando en cuenta que  $Cd^{2+}$  y el calcio tienen un radio iónico similar, el metal puede introducirse libremente por esta vía a las células<sup>8,10,13</sup>. Una de las proteínas importantes en una intoxicación por cadmio es la metalotioneína; esta proteína de bajo peso molecular y rica en cisteínas se encuentra presente en todos los tejidos, principalmente en hígado y riñones (donde se acumula más cadmio en el organismo), funciona principalmente atrapando iones de cadmio; asimismo, se encuentra en los astrocitos en el cerebro donde su función además de atrapar al cadmio es una enzima antioxidante<sup>14</sup>. La alteración en la homeostasis del calcio intracelular lleva a la célula a una liberación del calcio mitocondrial y retículo endoplásmico; produciendo alteraciones en el metabolismo, interfiriendo con vías de señalización dependientes de calcio, con señales de transducción entre las células, daño a las membranas, bloqueo de canales dependientes de voltaje, regulación génica y bloqueo de la liberación de neurotransmisores<sup>10,15,16</sup>. La liberación de neurotransmisores tales como serotonina y norepinefrina se ve alterado en animales en desarrollo que han sido expuestos al cadmio<sup>17,18</sup>; asimismo, se sabe que el cadmio puede modi-

ficar el contenido de taurina y GABA en el hipotálamo, estriado y corteza prefrontal de ratas en desarrollo<sup>19</sup>.

Uno de los mecanismos de toxicidad más reportado por el cadmio es el incremento de lipoperoxidación (LPO) y generación de radicales libres en cerebro y otros órganos<sup>20</sup>; estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que es capaz de incrementar la LPO por medio del aumento de radicales libres, además del radical superóxido, el radical hidroxilo y radicales del óxido nítrico que también pueden ser generados en diversos órganos y sistemas<sup>13</sup>. El cadmio reemplaza al hierro o cobre en diferentes proteínas, por lo que estas iones al quedar libres ingresan al ciclo de Haber Weiss catalizando la reacción de Fenton causando un incremento en el estrés oxidativo. Estos efectos tratan de ser detenidos por mecanismos de defensa antioxidante en el cerebro y otros órganos; sin embargo, diversos reportes han mostrado que la actividad de los sistemas antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) son disminuidas en presencia de cadmio<sup>7,13,21</sup>, por lo que existe incremento significativo en la LPO en cerebro de ratas en desarrollo, lo que no se presenta en adultos, mostrando que los animales en desarrollo son más susceptibles a los efectos tóxicos del metal<sup>16,22</sup>.

La apoptosis definida como muerte celular programada, es un proceso celular activo asociado a condensación citoplásmica y encogimiento nuclear, liberación de citocromo C de la mitocondria, activación de caspasas, y puede ser inducida por una variedad de estímulos fisiológicos y/o tóxicos. Se ha reportado que el cadmio puede inducir apoptosis a través de la vía mitocondrial, ya que existe una disminución en los niveles intracelulares de ATP en neuronas corticales en cultivo expuestas a altas concentraciones de cadmio, debido al incremento de LPO e incremento en los niveles de calcio, esto produjo un desajuste en el funcionamiento mitocondrial, provocando un cambio en el potencial de membrana de la mitocondria; al ocurrir este cambio en el potencial se produce la apertura del poro de transición mitocondrial liberando citocromo C al citoplasma y a su vez activando la caspasa-9 vía la unión de Apaf-1, por lo tanto induciendo a la caspasa-8 efectora llevando a la célula a un proceso de apoptosis<sup>23</sup>.

El cadmio afecta al sistema nervioso central en niños debido principalmente a que el desarrollo de la barrera hematoencefálica todavía no alcanza su madurez, es posible que el cadmio pase a través de ella con más facilidad<sup>24</sup>, produciendo cambios neuropatológicos tales como: edema cerebral, picnosis, hemorragias, y necrosis en corteza parietal, cerebelo, putamen y núcleo caudado<sup>25</sup>, datos similares fueron reportados en la autopsia de un niño de 2 años de edad que presentó una elevada concentración de cadmio en el cerebro<sup>26</sup>. Sin embargo, pocos estudios se han realizado para determinar el daño neurológico, Tatcher, *et al*<sup>27</sup> reportaron en un estudio epidemiológico hechos en

escolares, una asociación entre los altos niveles de cadmio en el cabello y dificultad en el aprendizaje, hiperactividad y cambios conductuales; mientras que Hart, *et al*<sup>28</sup> encontraron que la exposición ocupacional al cadmio estaba asociada con disminución en la atención, velocidad psicomotora, aprendizaje asociativo y memoria.

### Plomo

El plomo es uno de los metales más usados, ubicuos conocidos por los humanos, es detectable en prácticamente todas las fases del medio ambiente y los sistemas biológicos. Los niveles medio ambientales de plomo han sido incrementados al menos más de 1,000 veces en los últimos tres siglos como resultado de la actividad humana, el gran incremento ocurrió entre 1950 y 2000<sup>29</sup>. El plomo es un elemento natural que se encuentra en el grupo 14 (IV A) de la tabla periódica, con un peso atómico de 207.2, es de color gris-azulado usualmente combinado con dos o más elementos para formar componentes de plomo<sup>29</sup>.

La principal vía de exposición para la población general es por la ingesta de comida y aire, mientras que la exposición ocupacional a plomo ocurre en los trabajadores de plantas de esmaltado e industrial de refinería, manufactura de baterías, plásticos y pinturas. Los niños son en particular sensibles a los efectos de este metal para los cuales es considerado como un riesgo medio ambiental primario<sup>2,8,30</sup>.

El plomo entra al cuerpo a través de la absorción intestinal por medio de la ingestión; a los pulmones ingresa a través de la inhalación y en la piel por adsorción; el plomo que ha ingresado al organismo es transportado por medio del torrente sanguíneo a todos los órganos y tejidos. Una vez que el plomo ha sido absorbido puede acumularse en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro y bazo; asimismo, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y placenta<sup>8,11</sup>. La vida media de plomo puede ser considerada más larga en niños que en adultos, el plomo en la sangre tiene una vida estimada de 35 días, mientras que en tejidos blandos es de 40 días y en hueso de 20 a 30 años<sup>31</sup>; siendo la principal ruta de excreción para el plomo absorbido el tracto urinario, usualmente con un filtrado glomerular en el riñón<sup>8</sup>. Los órganos más sensibles al daño por la toxicidad en exposiciones agudas del plomo son el sistema nervioso central en desarrollo y maduro, sistema hematológico y cardiovascular; mientras que en las exposiciones crónicas el plomo afecta los sistemas gastrointestinal, renal, neuromuscular y hematopoyético<sup>13,29</sup>. Los niveles de plomo en sangre indican una exposición reciente, mientras que los niveles de plomo en hueso el cual forma de un 90 a 95 % de plomo concentrado en adultos y 80 a 95% del total en niños indican una exposición crónica<sup>32</sup>; los niveles de plomo en sangre debajo de los 10µg/1 ha sido considerado

aceptables<sup>33</sup>.

El plomo tiene múltiples efectos hematológicos induciendo anemia, glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos, deficiencia de hierro e inusual incremento en el número de reticulocitos; la anemia resulta de dos defectos básicos: disminución del tiempo de vida del eritrocito y daño en la síntesis del grupo hemo<sup>31</sup>. El plomo que tiene una alta afinidad por los grupos sulfhidrilos, puede inactivar enzimas en especial las que están involucradas en la síntesis del grupo hemo tal como la inhibición de ácido  $\alpha$ -aminolevulino dehidratasa (ALA-D); por medio de la competición y desplazamiento del calcio<sup>13</sup>.

El plomo ejerce sus efectos a través de su unión con grupos sulfhidrilos de proteínas, por competición con el calcio, inhibición de enzimas asociadas a membranas y alteración en el metabolismo de la vitamina D; la calmodulina es una proteína importante para la regulación intracelular del calcio, y su funcionamiento es alterado por el plomo, inhibe la síntesis y por consecuencia la actividad de la sintasa del óxido nítrico (SON) que en sus isoformas I y III son dependientes de calcio<sup>34,35</sup>. El plomo se almacena principalmente en la mitocondria produciendo daños en su metabolismo energético, induciendo la producción de radicales libres, inhibiendo la captura del calcio mitocondrial a la vez que favorece su liberación<sup>36</sup>; este desarreglo en la actividad de la mitocondria lleva a una apertura del poro mitocondrial con subsecuente liberación del citocromo C y posible activación de caspasas 9 y 3 favoreciendo la presencia de apoptosis<sup>13</sup>. Entre los principales mecanismos de acción de la neurotoxicidad de plomo se encuentra el incremento en la peroxidación de lípidos y una disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes en animales expuestos a diferentes concentraciones de plomo<sup>37,38</sup>.

Los efectos neurotóxicos son complejos, en los últimos años se ha reportado que el plomo interfiere con receptores acoplados a segundos mensajeros como la proteína cinasa C, que interfiere también con la liberación de neurotransmisores tales como acetilcolina, dopamina, noradrenalina y GABA<sup>8,39,40</sup>. En animales en desarrollo el plomo produce una disminución significativa en la formación de mielina, las células endoteliales de la barrera hematoencefálica que son las primeras en estar expuestas al plomo tienden a almacenar este metal y acumularlo en diferentes zonas del cerebro (preferentemente en corteza parietal, hipocampo y cerebelo)<sup>37</sup>, también los astrocitos son dañados por exposición<sup>41</sup> y la concentración de proteína glial fibrilar se ve incrementada en el encéfalo de ratas expuestas a plomo<sup>42</sup>. Sin embargo, existen tres mecanismos de suma importancia en la neurotoxicidad del plomo por sus implicaciones en la salud pública; el efecto que ejerce en la liberación de glutamato, el segundo, la función de los receptores tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) los cuales son afectados produciendo elevada excitotoxicidad; y terce-

ro, el efecto que tiene el plomo en la producción de óxido nítrico vía la activación de la sintasa del óxido nítrico; estos tres mecanismos son esenciales para la inducción de la potenciación a largo plazo en el hipocampo, lo que lleva a la formación y consolidación de la memoria y el aprendizaje, proceso que se ve afectado severa y principalmente en niños que han sufrido exposición a este metal<sup>34</sup>.

Clínicamente los síntomas más importantes que se observan en la intoxicación por plomo son: dolor de cabeza, irritabilidad, dolor abdominal y otros relacionados con el sistema nervioso central en intoxicaciones agudas<sup>2</sup>. Mientras que en la intoxicación crónica por plomo en humanos con frecuencia desarrolla torpeza, irritabilidad, falta de atención, constipación epigástrica, vómito y convulsiones, en ocasiones muerte; asimismo, una de las manifestaciones clásicas de esta intoxicación es la neuropatía periférica observada principalmente en adultos laboralmente expuestos al plomo. Por otro lado los niños expuestos a plomo que son afectados por encefalopatía presentan letargo, torpeza, vómito, irritabilidad y anorexia, en casos graves la prolongada exposición puede ocasionar disminución en la función cognitiva, memoria y aprendizaje disminuido, con un incremento en los desórdenes de desarrollo, en especial agresividad, psicosis confusión y déficit mental<sup>11,29,33</sup>.

### Arsénico

El arsénico es el elemento 33 de la tabla periódica de los elementos con dos formas comunes de oxidación trivalente (arsenito<sup>3+</sup>) y pentavalente (arsenato<sup>5+</sup>), el arsénico tiene la capacidad de formar componentes orgánicos e inorgánicos en el medio ambiente y el cuerpo humano. La vía oral es la principal ruta de exposición del arsénico, por ingesta de agua o alimentos contaminados, así como también la exposición por vía inhalatoria como resultado de una exposición ocupacional principalmente por los agricultores que ocupan pesticidas<sup>13,42</sup>; la exposición ocupacional también esta dada en fábricas de electrónicos, manufactura de lentes y elaboración de pesticidas entre otros<sup>8</sup>.

La vida media del arsénico inorgánico ingerido es aproximadamente de 10 hs y del 50 al 80% es excretado alrededor de 3 días, mientras que el arsénico metilado tiene una vida media de 30 hs. El arsénico se absorbe en el organismo, y se almacena principalmente en hígado, riñón, corazón y pulmón; mas bajas cantidades son almacenadas en músculo y tejido nervioso; este metal ha sido considerado como un carcinógeno principalmente relacionado con cáncer de pulmón, riñón, vesícula, y piel<sup>43,44</sup>. El arsénico se incorpora a las uñas, cabello y piel uniéndose a los grupos sulfhidrilos de la keratina, siendo estos tomados como biomarcadores de intoxicación por arsénico<sup>42,32</sup>. Mucho del arsenato absorbido es reducido a arsenito en la sangre, biológicamente el arsenito (la especie trivalente) es consi-



derado la forma más tóxica del arsénico, que sufre de una metilación primaria en el hígado y forma el ácido mono-metil-arsénico (MMA) y di-metil-arsénico (DMA), siendo estos metabolitos con rapidez excretados que los arsénicos inorgánicos; durante mucho tiempo se consideró a este mecanismo de biotransformación como un mecanismo de eliminación, en la actualidad se sabe que estos metabolitos pueden ser más tóxicos que el arsénico inorgánico<sup>45-47</sup>.

Los mecanismos de acción tóxica del arsénico involucran un número de proteínas y enzimas conteniendo grupos sulfhidrilos las cuales son alteradas por el arsénico. El arsénico entra al cerebro por mecanismos aún no bien definidos, acumulándose en los plexos coroideos; los metabolitos arsenito y arsenato actúan por mecanismos diferentes, el arsenato es similar en estructura al fosfato inorgánico y compite con él en la producción de adenosin trío-fosfato (ATP), desacoplando la fosforilación oxidativa por medio de la formación de un éster arsenato inestable el cual se hidroliza espontáneamente; el arsenato es reducido a arsenito en una reacción llevada a cabo en el hígado<sup>46,47</sup>. Por otro lado el arsenito interactúa con los grupos tioles, bloqueando directamente los grupos sulfhidrilos de proteínas y enzimas, también se une a los grupos sulfhidrilos libres de las proteínas de membranas induciendo una marcada disminución en la función de señalización intracelular<sup>48</sup>. El sistema de neurotransmisores se ve afectado cuando se ha expuesto a arsénico, diversos reportes muestran que la actividad de la acetilcolinesterasa es disminuida, en regiones cerebrales tales como: cerebelo, tallo cerebral e hipotálamo<sup>49</sup>, así como la actividad de ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en tallo cerebral, cerebelo e hipotálamo; en núcleo *acumbens*, corteza motora e hipocampo se ha observado un incremento en el contenido de glutamato, por el contrario en homogenizados de cerebros de rata se encontraron disminuidas las concentraciones de dopamina y norpinefrina<sup>42</sup>.

El arsénico es uno de los metales más estudiados capaces de inducir generación de EROs y aunque todavía no es muy claro cuáles son los mecanismos, diversos estudios han reportado en trabajos experimentales un incremento en el estrés oxidativo, en la producción de superóxido ( $O_2\bullet$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $ROO\bullet$ ), óxido nítrico ( $NO\bullet$ ), radicales proxidimetilarsinico ( $(CH_3)_2AsOO\bullet$ ) y radical dimetilarsinico ( $(CH_3)_2As\bullet$ ). Asimismo, el arsénico es capaz de inhibir la glutatión reductasa, los niveles intracelulares de glutatión, superóxido dismutasa, y glutatión peroxidasa, todas enzimas antioxidantes necesarias para mantener el balance entre el estrés oxidativo y sistemas antioxidantes en el cerebro<sup>50,51</sup>. Una de las principales hipótesis sugeridas es que debido a la acumulación de arsénico en la mitocondria, se inhibe actividad del piruvato deshidrogenasa, fosfatasa, succinico deshidrogenasa,

ocasionando un desacople en la fosforilación oxidativa generando no sólo EROs sino también especies reactivas de nitrógeno (ERN), produciendo alteraciones en los niveles de producción del óxido nítrico ( $NO$ )<sup>13,52</sup>. El incremento en la generación de EROs, la disminución en los niveles de enzimas antioxidantes generan alteraciones en las vías de señalización, activación de las caspas llevando a la célula a la apoptosis<sup>53</sup>; así como también procesos de reparación de ácido desoxirribonucleico (ADN) por medio de la excisión de nucleótidos, produciendo cambios en los patrones de metilación y afectando la expresión de genes<sup>45,54</sup>.

Cuando ocurre una intoxicación aguda por arsénico los primeros síntomas son: vómito profuso, diarrea, cólicos, salivación excesiva, fiebre, alteraciones en el sistema cardiovascular y sistema nervioso central pudiendo llegar a causar la muerte<sup>43</sup>. Por otro lado cuando se tiene una intoxicación crónica los síntomas incluyen cambios en la piel con hiperqueratosis, formación de verrugas y granos en las palmas y plantas de los pies, con grandes áreas de hiperpigmentación intercalados entre pequeñas áreas de hipopigmentación en la cara, cuello y espalda<sup>11,43</sup>. Los primeros reportes de daño neurológico por intoxicación con arsénico mostraron neuropatía periférica simétrica con entumecimiento y parestesia de extremidades distales, siendo las piernas más afectadas que los brazos, la neuropatía puede ser progresiva y con efectos dosis dependientes; mientras que los reportes histopatológicos de biopsias mostraron que la axonopatía y desmielinización son los principales cambios en nervios periféricos<sup>55</sup>; la neuropatía periférica con pérdida sensitivo-motora de tipo axonal el cual forma parte de las características de personas con el síndrome de Guillán-Barré también ha sido reportada para personas expuestas a altas concentraciones de arsénico<sup>56</sup>. Por otro lado, se ha reportado en pacientes con exposición ocupacional crónica a arsénico, presencia de encefalopatía con alteraciones en la función neurológicas superiores tales como aprendizaje, concentración y memoria reciente<sup>57,58</sup> resultados similares también han sido observados en animales de laboratorio<sup>59</sup>.

### Talio

El talio es uno de los metales más tóxicos, tiene un peso molecular de 204, está clasificado en el grupo IIIA de la tabla periódica y la exposición medioambiental ocurre en forma de emisiones de fábricas de cemento, plantas carboneras y esmaltadoras<sup>60</sup>. El talio es usado para catalizar ciertas aleaciones de metales, en la manufactura de componentes electrónicos, colorantes, lentes para la óptica, joyería y superconductores; su uso como rodenticida y pesticida ha sido restringido en muchos países como Estados Unidos de Norteamérica, pero aún es utilizado en países en vías de desarrollo<sup>8,60,61</sup>. Históricamente el talio fue usado

como tratamiento en enfermedades como la sífilis y tuberculosis; pero en la actualidad se utilizan radionúclidos del talio en estudios de imágenes del miocardio<sup>62,63</sup>. El talio es absorbido a través de la piel y tracto gastrointestinal, después de la exposición inicial grandes cantidades son excretadas por la orina durante las 24 hs, después de este periodo la excreción se vuelve mas lenta y las heces se convierten en otro medio de excreción; la vida media del talio en el organismo ha sido reportada en un rango de 1 a 30 días y puede ser dosis dependiente<sup>63</sup>. Existen numerosos reportes en donde se observa que intoxicaciones agudas con talio producen parálisis, psicosis y alopecia<sup>64-66</sup>.

Los mecanismos bioquímicos precisos que delimitan las manifestaciones por talio toxicosis no ha sido completamente elucidados; sin embargo, se sabe que los efectos tóxicos del talio son debidos principalmente a la sustitución del talio por el potasio en procesos dependientes de potasio, en la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa se produce una inhibición en la actividad de esta<sup>61</sup>. La forma trivalente pero no la monovalente del talio presenta alta afinidad para ligandos que contienen grupos sulfhidrilos, el talio interfiere con la respiración celular por unión a los grupos sulfhidrilos de las enzimas mitocondriales tales como: piruvato deshidrogenasa y succinato deshidrogenasa siendo en parte responsable del incremento en la permeabilidad de la mitocondria llevando a la célula a presentar edema y vacuolización mitocondrial con subsecuente desacoplamiento de la fosforilación oxidativa; asimismo la unión del talio con enzimas que contienen el grupo sulfhídrico en moléculas ricas en cisteína-keratina incrementa su solubilidad y disminuyen su resistencia manifestándose clínicamente en anomalías de piel, pelo (alopecia) y uñas<sup>11,67</sup>. El talio también es capaz de alterar los niveles de calcio intracelular por mecanismos como desacoplamiento de fosforilación oxidativa afectando la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central<sup>66</sup>.

Por otro lado, se ha discutido el papel del talio en la generación de EROs en diferentes tejidos expuestos al metal<sup>67,68</sup>, como ya se menciona el talio desacopla la fosforilación oxidativa induciendo la pérdida del potencial de membrana de la mitocondria, liberando citocromo C, activando caspasas-9 -3 y originando apoptosis<sup>67,69,70</sup>. El talio (como otros metales) incrementa la LPO en regiones cerebrales, disminuye los niveles de glutatión y la actividad de la SOD, glutatión en ratas expuestas a bajas dosis de talio<sup>68,71</sup>. Asimismo, induce alteraciones en los aminoácidos (glutamato, aspartato) y neurotransmisores (glutamato, dopamina, serotonina) en el cerebro de ratas expuestas de manera crónica o subaguda; las concentraciones de norepinefrina y 5-hidroxitriptamina también han sido encontrados disminuidos, esta interacción del talio con el sistema central de neurotransmisores puede en parte explicar el origen de las manifestaciones extrapiramidales<sup>61,72</sup>.

El talio produce una de las más complejas y serias intoxicaciones conocidas en humanos involucrando a diferentes órganos y tejidos, la imagen clínica de una intoxicación por talio depende del tiempo, el nivel de exposición, rango de absorción, en particular la susceptibilidad individual. Una exposición aguda de talio puede afectar al sistema nervioso central y periférico, mientras que una exposición crónica resulta en la afectación de cerebro, médula espinal y nervios periféricos<sup>62,63</sup>. Las principales manifestaciones clínicas de una intoxicación aguda por talio consisten en características dermatológicas como la alopecia, hiperqueratosis y presencia las líneas de Mee en la uñas<sup>64,73</sup>. Los síntomas neurológicos incluyen disestesia, dolor neuropático, debilitamiento de músculo, parálisis de nervios craneales, temblor, convulsión coma y muerte<sup>73-76</sup>. El término encefalopatía implica una variedad de condiciones, tales como pérdida del manejo de la persona y daño en la memoria disminuyendo la capacidad intelectual con irreversible demencia<sup>73</sup>, alucinaciones<sup>65,77</sup>. La neuropatía periférica es típicamente causada por intoxicación con talio incluyendo fibras nerviosas motoras afectadas<sup>65</sup>. Estudios neuropatológicos han mostrado edema y engrosamiento vascular de los hemisferios cerebrales, cambios cromatolíticos en la corteza motora, *globus pallidus* sustancia negra y núcleos de tallo cerebral<sup>11,77</sup>.

## CONCLUSIÓN

En resumen, puesto que los humanos, son expuestos a metales tóxicos en lugares de trabajo y contaminación medioambiental, es importante entender como los metales afectan los procesos celulares esenciales. En la presente revisión, nosotros hacemos un resumen de los resultados más importantes reportados de cómo los metales pesados pueden causar daño neuronal y cuales son los principales mecanismos que involucran para producir este daño; el estrés oxidativo, la interferencia con calcio y unión a proteínas por medio de los grupos sulfhídricos son los principales procesos por los que los metales interfieren con los procesos celulares, llevando a las células procesos de muerte celular (necrosis o apoptosis) en el sistema nervioso central y periférico.

## REFERENCIAS

1. Beijer K, Jernelov A. Sources, transport and transformation of metals in the environment. En: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, editores. Handbook on the Toxicology of metals. General Aspects. Amsterdam, 1986;68-74.
2. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Brit Med Bull* 2003; 68:167-82.
3. Agency for Toxic Substance and Disease Registry, Toxicological Profile for Cadmium, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Diseases Control,

- Atlanta, GA. 2008.
4. Goyer AR. Toxic metals and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 1997;17:37-50.
  5. Saldívar RL, Luna M, Reyes E, Soto R, Fortul T. Cadmium determination in Mexican-produced tobacco. *Environ Res* 1991; 55:91-6.
  6. Stohs SJ, Bagchi D, Bagchi M. Toxicity of trace elements in tobacco smoke. *Inhal Toxicol* 1997;9:867-90.
  7. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12:1161-208.
  8. Goyer RA, Clarksom WT. Toxic effects of metals. En: Klaassen CD editor. Casarett and Doull's Toxicology. The basic Science of poisons. New York: McGraw-Hill, 2001;811-67.
  9. Houston MC. The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med* 2007;13:S128-S33.
  10. Méndez-Armenta M, Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *ETAP* 2007; 23:350-8.
  11. Gwaltney-Brant SM. Heavy Metals. En: Haschek WM, Rosseau CG, Wallig AM, editors. Handbook of Toxicologic Pathology. New York. Academic Press 2002:701-32.
  12. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport to toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;204:274-308.
  13. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res* 2008;128: 501-23.
  14. Penkowa M. Metallothionein I+II expresión and roles during neuropathology in the CNS. *Dan Med Bull* 2006;53:105-21.
  15. Viarengo AS, Nicotera P. Possible role of Ca<sup>2+</sup> in the heavy metal cytotoxicity. *Comp Biochem Physiol* 1991;100:81-4.
  16. Gutierrez-Reyes EY, Albores A, Ríos C. Increase of striatal dopamine release by cadmium in nursing rats and its prevention by dexamethasone induced metallothionein. *Toxicology* 1998;131: 145-54.
  17. Lafuente A, Fernández-Rey E, Seara R, Pérez-Lorenzo E, Esquifino AI. Alternate cadmium exposure differentially affects amino acid metabolism within the hypothalamus, median eminence, striatum and prefrontal cortex of male rats. *Neurochem Int* 2001;39:187-92.
  18. Lafuente A, Gonzalez-Carracedo A, Romero A, Esquifino AI. Effect of cadmium on 24-h variations in hypothalamic dopamine and serotonin metabolism in adult male rats. *Exp Brain Res* 2003; 149: 200-6.
  19. Esquifino AI, Seara R, Fernández-Rey E, Lafuente A. Alternate cadmium exposure differentially affects the content of gamma-aminobutyric acid (GABA) and taurine within the hypothalamus, median eminence, striatum and prefrontal. *Arch Toxicol* 2001; 75:127-33.
  20. Manca D, Ricard AC, Trotter B, Chevalier G. Studies for lipid peroxidation in rat tissues following administration of low and moderate doses of cadmium chloride. *Toxicology* 1991;67:303-23.
  21. Antonio MT, Corredor L, Leret ML. Study of the activity of several brain enzymes like markers of the neurotoxicity induced by perinatal exposure to lead and/or cadmium. *Toxicol Lett* 2003;143: 331-40.
  22. Méndez-Armenta M, Villeda-Hernández J, Barroso-Moguel R, Nava-Ruiz C, Jiménez-Capdeville ME, Ríos C. Brain regional lipid peroxidation and metallothionein levels of developing rats exposed to cadmium and dexamethasone. *Toxicol Lett* 2003; 144: 151-7.
  23. López E, Figueroa S, Oset-Gasque MJ, González MP. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture. *Br J Pharmacol* 2003;138:901-11.
  24. Wong KL, Klaassen DC. Neurotoxic effects of cadmium in young rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982;63:330-7.
  25. Méndez-Armenta M, Barroso-Moguel R, Villeda-Hernández J, Nava-Ruiz C, Ríos C. histopathological alterations in the brain regions of rats after perinatal combined treatment with cadmium and dexamethasone. *Toxicology* 2001;161:189-199.
  26. Provias JP, Ackerley CA, Smith C, Becker LE. Cadmium encephalopathy: a report with elemental analysis and pathological findings. *Acta Neuropathol Berl* 1994;88:583-6.
  27. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R, Horts R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive function in children. *Arch Environ Health* 1982;37:159-66.
  28. Hart RP, Rose CS, Hamer RM. Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Experim Neuropsych* 1989;11: 933-43.
  29. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Lead, U.S. Department of Health and Humans Services, Public Health Service, Centers for Diseases Control, Atlanta, GA. 2005.
  30. Goyer RA. Lead Toxicity: current concerns. *Environ Health Perspect* 1993;100:177-87.
  31. Papanikolaou CN, Hatzidaki GE, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis MA. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit* 2005;11: RA329-36.
  32. Kakkar P, Jaffery NF. Biological markers for metal toxicity. *ETAP* 2005; 19: 335-49.
  33. Bellinger DC, Bellinger MA. Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy. *J Clin Invest* 2006; 116: 853-7.
  34. Toscano CD, Guilarte RT. Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Res Rev* 2005;49:529-54.
  35. Nava-Ruiz C, Alcaraz-Zubeldia M, Méndez-Armenta M, Vergara P, Díaz-Ruiz A, Ríos C. Nitric oxide synthase immunolocalization and expresión in the rat hippocampus after sub-acute lead acetate exposure in rats. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62:311-6.
  36. Garza A, Chávez H, Vega R, Soto E. Mecanismos celulares y moleculares de la neurotoxicidad por plomo. *Salud Mental* 2005; 28:48-58.
  37. Villeda-Hernández J, Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Huerta-Romero R, Ríos C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Res Bull* 2001;55:247-51.
  38. Soltaninejad K, Kebriaeezadeh A, Minaiee B, Ostad NS, Hosseini R, Azizi E, et al. Biochemical and ultrastructural evidences for toxicity of lead through free radicals in rat brain. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:417-23.
  39. Costa LG, Aschner M, Vitalone A, Syversen T, Soldin PO. Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:87-110.
  40. NourEddine D, Miloud S, Abdelkader A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in the rat brain. *Toxicology* 2005; 207:363-8.
  41. Struzynska L, Bubko I, Walski M, Rafalowska U. Astroglial reaction during the early phase of acute lead toxicity in the adult rat brain. *Toxicology* 2001;165:121-31.
  42. Rodríguez VM, Jiménez-Capdeville ME, Giordano M. The effects of arsenic exposure on the nervous system. *Toxicol Lett* 2003; 145: 1-18.
  43. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Arsenic U.S. Department of Health and Humans Services, Public Health Service, Centers for Diseases Control, Atlanta, GA, 2003.
  44. Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Risk Information Systems (IRIS) on Arsenic. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development Washington DC. 1999.
  45. Abernathy OCh, Thomas DJ, Calderon LR. Health effects and risk assessment of arsenic. *J Nutr* 2003; 133: 536S-1538S.
  46. Thomas JD, Styblo M, Lin S. The cellular metabolism and systemic

- toxicity of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;176:127-44.
47. Abernathy OCh, Liu YP, Longfellow D, Aposhian VH, Beck B, Fowler B, et al. Arsenic: Health effects mechanisms of actions and research issue. *Environ Health Perspect* 1999;107:593-7.
  48. Zang TL, Gao YX, Lu JF, Wang K. Arsenite, arsenate and vanadate affect human erythrocyte membrane. *J Inorg Biochem* 2000;79: 195-203.
  49. Kannan GM, Tripathi N, Dube SN, Gupta M, Flora SJ. Toxic effects of arsenic (III) on some hematopoietic and central nervous system variables in rats and guinea pigs. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 675-82.
  50. Flora SJS, Bhadauria TS, Pant SC, Dhaked RK. Arsenic induced blood and brain oxidative stress and its response to some thiol chelators in rats. *Life Sci* 2005; 77: 2324-37.
  51. Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem* 2001;1: 529-39.
  52. Ríos R, Zarazúa S, Santoyo ME, Sepúlveda-Saavedra J, Romero-Díaz V, Jiménez V, et al. Decreased nitric oxide markers and morphological changes in the brain of arsenic-exposed rats. *Toxicology* 2009;261:68-75.
  53. Dong Z. The molecular mechanisms of arsenic-induced cell transformation and apoptosis. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl.5):757-9.
  54. Hartwig A, Pelzer A, Asmuss M, Burkel A. Very low concentrations of arsenite suppress poly ADP-ribosylation in mammalian cells. *International J Cancer* 2003;104:1-6.
  55. Goebel HH, Schmidt PF, Bohl J, Tettenborn B, Kramer G, Gutman L. Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication; biopsy studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:137-49.
  56. Greenberg SA. Acute demyelinating polyneuropathy with arsenic ingestion. *Muscle Nerve* 1996;19:1611-3.
  57. Calderón J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Leyva I, et al. Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ Res* 2001;85:69-76.
  58. Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;102:204-11.
  59. Rodríguez VM, Carrizales L, Jiménez-Capdeville ME, Dufour L, Giordano M. The effects of sodium arsenite exposure on behavioral parameters in the rat. *Brain Res Bull* 2001;55:301-8.
  60. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Thallium U.S. Department of Health and Humans Services, Public Health Service, Centers for Diseases Control, Atlanta, GA. 1999.
  61. Galván-Arzate S, Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol Lett* 1998; 99: 1-13.
  62. Moore D, House I, Dixon A. Thallium poisoning. *Br Med J* 1993; 306:1527-9.
  63. Repetto G, Del Peso A, Repetto M. Human thallium toxicity. En: Nriagu J. editor. *Thallium in the Environment. Advances in Environmental Science and Technology*. USA: Wiley, 1998:167-99.
  64. Tromme I, Van Neste D, Dobbelaere F, Bouffieux B, Courtin C, Dugernier T, et al. Skin signs in the diagnosis of thallium poisoning. *J Dermatol* 1998;138:321-5.
  65. Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, Wang HM, Shen WS, Shih TS, Chu NS. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology* 2006;27:291-5.
  66. Mulkey JP, Oehme FW. A review of thallium toxicity. *Vet Human Toxicol* 1993;35:445-53.
  67. Hanzel CE, Verstraeten SV. Thallium induces hydrogen peroxide generation by impairing mitochondrial function. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;216:485-92.
  68. Galván-Arzate S, Pedraza-Chaverrí J, Medina-Campos ON, Maldonado PD, Vázquez-Román B, Ríos C, et al. Delayed effects of thallium in the rat brain: Regional changes in lipid peroxidation and behavioral markers, but moderate alterations in antioxidants, after a single administration. *Food Chem Toxicol* 2005; 43:1037-45.
  69. Puga MLC, Verstraeten VS. Thallium (III)-mediated changes in membrane physical properties and lipid peroxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochem Biophys Act* 2008;1778:2157-64.
  70. Annunziato L, Amoroso S, Pannaccione A, Cataldi M, Pignataro G, D'Alessio A, et al. Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases and intracellular calcium ions. *Toxicol Lett* 2003;139:125-33.
  71. Galván-Arzate S, Martínez A, Medina E, Santamaria A, Ríos C. Subchronic administration of sublethal doses of thallium to rats: effects on distribution and lipid peroxidation in brain regions. *Toxicol Lett* 2000;116:37-43.
  72. Osorio-Rico L, Galván-Arzate S, Ríos C. Thallium increases monoamine oxidase activity and serotonin turnover rate in rat brain regions. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:1-5.
  73. Prick JGG. Thallium poisoning. En: Vinken PJ, Bruyn, G.W. editopres. *Handbook of Clinical Neurology*. En: intoxication of the nervous system. New York: North-Holland 1979;36:239-78.
  74. Dimitru D, Kalantri A. Electrophysiologic investigation of thallium poisoning. *Muscle Nerve* 1990;13:433-7.
  75. Van Kesteren RG. Thallium. En: Vinken DJ, Bruyn GW, de Wolff FA., editores. *Handbook of clinical neurology, intoxication of the nervous system*. Amsterdam: Elsevier, North-Holland. *Biochemical Press* 1994;(64)322-9.
  76. Yokoyama K, Araki S, Abe H. Distribution of nerve conduction velocities in acute thallium poisoning. *Muscle Nerve* 1990;13:117-20.
  77. Davis LE, Standefer JC, Kornfeld M, Abercrombie DM, Butler C. Acute thallium poisoning: toxicological and morphological studies of the nervous system. *Ann Neurol* 1981;10:38-44.