

Neurotoxicidad por exposición a metales pesados: evidencias y cuestiones por resolver

de la Torre-Munilla P.¹, Vicente-Vicente L.^{1,2,3}, Prieto M.^{1,2,3}, Casanova A.G.^{1,2,3,*}, Morales A.I.^{1,2,3}

¹ Unidad de Toxicología. Dpto. Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca, Salamanca, España

² Translational Research on Renal and Cardiovascular Diseases (TRECARD), Salamanca, España

³ Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España.

Resumen: Los metales pesados son un grupo de agentes químicos que están presentes en la corteza terrestre en concentraciones variables. Muchos de estos compuestos tienen una gran importancia en el mundo actual, ya que se emplean en numerosos procesos industriales. Debido a su abundancia en la naturaleza y considerando que las investigaciones realizadas durante los últimos años han demostrado la implicación de los metales pesados en el desarrollo de numerosos procesos patológicos, se ha realizado una revisión bibliográfica con el objetivo de evaluar la relación entre la exposición a determinados metales pesados y el desarrollo de neurotoxicidad. Este análisis se ha llevado a cabo empleando la base de datos Medline y, tras un primer *screening* de las referencias encontradas, se ha centrado en la evaluación de siete agentes: aluminio, plomo, arsénico, mercurio, cadmio, manganeso y talio. La neurotoxicidad desarrollada tras la exposición aguda o crónica se debe a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Algunos de los mecanismos de toxicidad no se han podido definir completamente aún, pero en casi todas las investigaciones se han relacionado con la capacidad de interferir con los procesos biológicos y de inducir estrés oxidativo y apoptosis neuronal. Existen determinadas patologías para las que se ha encontrado una relación directa con la exposición. Sin embargo, en el campo de las enfermedades neurodegenerativas la evidencia encontrada es menos concluyente.

Palabras clave: Metales pesados; Neurotoxicidad; Toxicología Ambiental; Toxicología Ocupacional.

Abstract: *Neurotoxicity due to exposure to heavy metals: evidence and unresolved issues*

Heavy metals are a group of chemical agents that are present in the Earth crust in varying concentrations. Many of these compounds are of great importance in today's world, as they are used in many industrial processes. Due to their abundance in nature and considering that research carried out in recent years has shown the involvement of heavy metals in the development of numerous pathological processes, a bibliographic review has been carried out with the aim of evaluating the relationship between exposure to certain heavy metals and the development of neurotoxicity. This analysis has been carried out using the Medline database and, after a first screening of the references, it has focused on the evaluation of seven agents: aluminum, lead, arsenic, mercury, cadmium, manganese and thallium. Neurotoxicity developed after acute or chronic exposure has been shown to be due to its ability to cross the blood-brain barrier. Some of the toxicity mechanisms have not yet been fully defined, but in almost all investigations they have been related to the ability to interfere with biological processes and to induce oxidative stress and neuronal apoptosis. There are certain pathologies for which a direct relationship with exposure has been found. However, in the field of neurodegenerative diseases, the evidence found is less conclusive.

Keywords: Occupational Toxicology; Environmental Toxicology; Neurotoxicity; Heavy metals.

Introducción

El término “metal pesado” se ha empleado comúnmente en la literatura científica, y más concretamente en la medioambiental, para referirse a aquellos metales y metaloides asociados con la contaminación ambiental, la toxicidad y los efectos adversos sobre los organismos

vivos (Appenroth, 2010). Sin embargo, existen ciertas controversias en cuanto a la definición exacta de los metales pesados. Por un lado, han sido descritos como elementos con una masa atómica elevada y una alta densidad. Por otro lado, algunas definiciones más amplias incluyen masa atómica superior a 23 o número atómico superior a 20, aunque dicha descripción se considera que tiende a conducir a error con frecuencia. Es importante destacar que ambas descripciones conllevan la inclusión de elementos no metálicos de la tabla periódica, principalmente los llamados metaloides. Siguiendo el criterio de la densidad y atendiendo estrictamente a su posición en la tabla periódica de los elementos, los metales pesados, por lo tanto, ocuparían los grupos 3 a 16 de los periodos 4 a 6, abarcando los metales de transición y post-transición, así como los lantánidos. No obstante, en la literatura encontramos con frecuencia al aluminio también dentro de este heterogéneo grupo de elementos (Duffus, 2002; Koller y Saleh, 2018).

Para comprender la relevancia de estos compuestos cabe destacar que ciertos metales pesados son oligoelementos esenciales que realizan funciones indispensables en varios procesos del metabolismo general del ser humano; formando parte de reacciones redox, de transferencia de electrones o desempeñando funciones estructurales en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Este es el caso del zinc, el cobre, el selenio o el cobalto, actuando este último como átomo central del complejo de la vitamina B12, por ejemplo (Koller y Saleh, 2018; Sharma y Agrawal, 2005).

Los metales pesados están presentes en la corteza terrestre en concentraciones relativamente bajas, del orden de ppb para los metales nobles y de hasta el 5% en el caso del hierro. En este contexto, se encuentran principalmente en forma de carbonatos, sulfatos, óxidos o silicatos; aunque pueden aparecer en su forma elemental metálica (Koller y Saleh, 2018; Sharma y Agrawal, 2005). La industrialización y la urbanización de los ecosistemas han incrementado la contribución antropogénica de metales pesados a la biosfera. En concreto, se han descrito como principales fuentes emisoras de metales pesados las grandes instalaciones de combustión, el transporte, las cementeras o las instalaciones de incineración y co-incineración de residuos, por ejemplo. La contaminación ambiental por estos elementos es frecuente en áreas expuestas a ciertas actividades como la minería y la fundición, así como en otras operaciones industriales basadas en el metal (Tchounwou et al., 2012). Los metales pesados presentan mayor disponibilidad en suelos y ecosistemas acuáticos y en una relativa menor proporción en la atmósfera en forma de partículas o vapores. El auge en su utilización en industria y agricultura, así como en tecnología y hasta en compuestos de uso doméstico ha supuesto un aumento de la exposición humana a estos elementos. Este es el caso del hierro, el zinc, el aluminio, el plomo, el cobre, el wolframio, etc. Como consecuencia, en los últimos años se ha observado una creciente inquietud desde el punto de vista de la ecología y la salud pública global en relación con la contaminación ambiental por estos metales (Sharma y Agrawal, 2005; Tchounwou et al., 2012).

Por otro lado, se entiende por neurotoxicidad la capacidad de ciertos tóxicos para inducir efectos adversos sobre el sistema nervioso central, los nervios periféricos o los órganos de los sentidos. Se considera que un agente es neurotóxico cuando es capaz de inducir un patrón constante de disfunción neural o cambios en la bioquímica o la estructura del sistema nervioso (Mergler, 1998).

El sistema nervioso presenta una elevada complejidad, lo que le proporciona resistencia ante amenazas tóxicas, pero del mismo modo es

*e-mail: alfredogcp@usal.es

altamente vulnerable a ciertos xenobióticos. Aunque este sistema posee mecanismos de adaptación y compensación, es más sensible a algunas lesiones debido a su limitada capacidad de regeneración en comparación con otros órganos. El sistema nervioso aún en desarrollo es especialmente vulnerable a cualquier daño por no disponer de una barrera hematoencefálica (BHE) completa y debido a que la interferencia con procesos críticos como son la neurogénesis o la muerte celular programada tienen efectos profundos en el desarrollo normal del sistema nervioso.

La capacidad neurotóxica de un compuesto dependerá en gran medida de la vía, el patrón y la duración de la exposición, el metabolismo del agente en cuestión y su capacidad de atravesar la BHE (Moser y Li, 2020). Los diferentes tipos de neurotoxicidad se clasifican en función de las dianas sobre las que actúa el tóxico. En el sistema nervioso existen principalmente cuatro dianas: el cuerpo celular, el axón, la célula mielinizante y el sistema de neurotransmisores. Por consiguiente, los compuestos neurotóxicos pueden ser clasificados como causantes de neuronopatías, axonopatías, mielinoopatías o de patologías relacionadas con la toxicidad sobre la transmisión (Casarett et al., 2008). Además de estos cuatro tipos, algunos autores incluyen dentro de la clasificación de las neuropatías tóxicas aquellas que afectan a los vasos que irrigan al sistema nervioso, denominadas vasculopatías; y las que se refieren a las patologías del sistema nervioso que se producen por afectación de la inervación del paquete muscular, llamadas miopatías (Repetto Jiménez y Repetto Khun, 2010).

Debido a la abundancia de los metales pesados en la naturaleza y considerando que las investigaciones realizadas durante los últimos años han demostrado su implicación en el desarrollo de numerosos procesos patológicos, el objetivo principal de este trabajo es revisar la evidencia científica existente hasta la fecha que relacione la exposición a determinados metales pesados con el desarrollo de neurotoxicidad.

Material y Métodos

Como primer paso se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Medline con el objetivo de identificar los metales pesados más ampliamente investigados en el ámbito neurotoxicológico. Para ello se empleó la estrategia de búsqueda: heavy metals AND neurotoxicity. Tras realizar un primer *screening* de los títulos de los trabajos, se seleccionaron siete agentes: aluminio (Al), plomo (Pb), arsénico (As), mercurio (Hg), cadmio (Cd), manganeso (Mn) y talio (Tl). A continuación, se llevó a cabo la siguiente estrategia de búsqueda en la misma base de datos para cada uno de los metales previamente seleccionados: Al/Pb/As/Hg/Cd/Mn/Tl AND (neurotoxicity OR neural toxicity). Por último, se consultaron dos guías nacionales sobre salud y enfermedades profesionales (INSS, 2020; Mergler, 1998) para complementar la información sobre fuentes de exposición y patologías asociadas.

Resultados y Discusión

Aluminio

El aluminio es el tercer elemento más abundante de la corteza terrestre y está presente de manera natural en el medioambiente, en alimentos y en el agua potable. Además, se emplea en productos de alimentación procesados, así como en artículos de uso cotidiano como el papel de aluminio, los cosméticos y los medicamentos. A nivel ocupacional los mayores niveles de exposición se producen en lugares de trabajo donde se realiza soldadura de aluminio, procesos de electrolisis en la producción de aluminio y en industria pesada, como por ejemplo la fundición (Klotz et al., 2017).

Los compuestos de aluminio son generalmente mal absorbidos tras la ingesta, y esta varía dependiendo del compuesto de aluminio ingerido, así como de otros parámetros tales como el pH, los niveles de calcio o hierro, la cantidad ingerida o la presencia de otras sustancias. La absorción oral media a través de la alimentación es del 0,1%. La absorción a través del agua potable es ligeramente superior, aproximadamente del 0,3%. Ciertos estudios estiman la absorción tras

la inhalación de aluminio en un 1,5-2% pero no existe evidencia firme sobre si esta absorción tiene lugar solo a través de los pulmones u oralmente a través del aclaramiento mucociliar o por vía nasal. Tras su absorción, el aluminio se distribuye por todos los tejidos, y su acumulación tiene lugar en casi todos ellos, especialmente en los huesos, los músculos, los riñones y el cerebro (Tietz et al., 2019).

La toxicidad del aluminio depende de las diferentes formas del metal y de su hidrosolubilidad. El catión trivalente de aluminio exhibe gran afinidad por las proteínas con las que es capaz de formar enlaces. En contraposición con otros metales como el hierro, el manganeso y el zinc, el aluminio no realiza ninguna función fisiológica en el organismo (Esparza et al., 2019; Klotz et al., 2017).

El síndrome de encefalopatía por aluminio en pacientes en diálisis es una de las patologías neurotóxicas producidas por este metal más extensamente descritas en la literatura. El origen se encuentra en las sales de aluminio que se añadían en el pasado al líquido de diálisis como quelante del fosfato. Los pacientes con dicha patología mostraban unos niveles elevados de aluminio en plasma y tejido cerebral. Los pacientes afectados presentaban signos de desorientación, falta de memoria y, en estadios avanzados, demencia. Varios autores establecen la causa de dichos efectos en la lenta velocidad de eliminación del aluminio y por la multitud de procesos biológicos afectados por la presencia de este compuesto en el cerebro (Alfrey, 1985, 1978; Hodge et al., 1981; Jack et al., 1983; Maria Rob et al., 2001).

El Al³⁺ en el cerebro genera estrés oxidativo, lo que conduce a la apoptosis de las neuronas y las células gliales. Por lo tanto, el aluminio puede inducir cambios conformacionales en las proteínas, lo que puede inhibir su degradación mediante las proteasas. La unión del aluminio a los aminoácidos fosforilados estimula la autoagregación y la acumulación de proteínas altamente fosforiladas del citoesqueleto, incluyendo los neurofilamentos y las proteínas asociadas a microtúbulos. Además de inducir estrés oxidativo y de unirse a estructuras cargadas negativamente en las neuronas, el aluminio es capaz de modificar las vías de señalización de calcio del hipocampo, que son de gran relevancia en la plasticidad neuronal y, por tanto, en la memoria. Las neuronas colinérgicas son particularmente susceptibles a la neurotoxicidad, lo que afecta a la síntesis de acetilcolina (Esparza et al., 2019). A través de estos mecanismos, se sospecha que el aluminio puede estar relacionado con varios síndromes degenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, no se ha conseguido establecer una relación causal directa entre estas enfermedades y la exposición a este agente. A pesar de que se conocen las principales dianas toxicológicas del aluminio, la evidencia disponible no arroja luz sobre los mecanismos en detalle que producen esta toxicidad (Esparza et al., 2019; Virk y Eslick, 2015; Wang et al., 2016).

Plomo

El plomo es un metal presente de manera natural en la corteza terrestre que puede encontrarse en tres formas: plomo elemental, plomo inorgánico y plomo orgánico. En el medio ambiente rara vez aparece su estado elemental, sino que se encuentra en su estado de oxidación +2 (Pb²⁺) en minas de diversos lugares de la tierra (Sanders et al., 2009).

Entre las actividades profesionales con riesgo elevado de exposición al plomo se encuentran todas aquellas en las que se produzca extracción, tratamiento, preparación y empleo del plomo, sus minerales, sus aleaciones, sus combinaciones y de todos los productos que lo contengan. Algunos ejemplos son los trabajos de soldadura, estañado o temple con plomo; así como los trabajos de fontanería, imprenta, cerámica y alfarería que utilicen plomo. En estos casos la vía de exposición es tanto inhalatoria como cutánea o digestiva. Algunas fuentes de plomo de exposición no laboral son las pinturas a base de plomo, los insecticidas empleados en jardinería, las cañerías y soldaduras de plomo por las que transcurre el agua potable o las latas de conserva selladas con plomo, por ejemplo (INSS, 2020).

El Pb²⁺ es capaz de atravesar la BHE y acumularse en el cerebro

principalmente por su capacidad para sustituir a los iones de calcio (Karri et al., 2016; Sanders et al., 2009). En el cerebro, el efecto del plomo se ha clasificado como estructural y funcional. Los efectos estructurales alteran la diferenciación neuronal, la mielinización y la sinaptogénesis. A nivel funcional, el plomo compite con otros elementos, como por ejemplo el calcio y en menor medida el zinc, por sus sitios de unión, lo que se traduce en una disrupción de los mecanismos correspondientes. También interfiere en la liberación de neurotransmisores, interrumpiendo el funcionamiento de los sistemas GABAérgicos, dopaminérgicos y colinérgicos, así como inhibiendo los receptores NMDA. Además, este metal se encuentra implicado en la inactivación del glutatión, un importante antioxidante, mediante la unión a sus grupos sulfhidrilo (Huat et al., 2019; Sanders et al., 2009).

Numerosos estudios han investigado los efectos de la exposición al plomo en niños. Esta se ha relacionado con daño cerebral, problemas conductuales, retraso en el desarrollo y disminución de la función cognitiva general (Caito y Aschner, 2015; Canfield et al., 2004; Kim et al., 2009; Menezes-Filho et al., 2018; Moawad et al., 2016). En adultos existen estudios que han evaluado los efectos de la exposición ocupacional al plomo. Algunos de estos análisis han mostrado una asociación entre la exposición crónica a este tóxico y el deterioro de la función cognitiva (Schwartz et al., 2000; Stewart y Schwartz, 2007). Tanto en niños como adultos se ha encontrado que la exposición crónica a plomo puede conducir al desarrollo de encefalopatía. Los pacientes con esta patología presentan una amplia variedad de síntomas del sistema nervioso central, incluida ataxia, alteración del estado mental, letargo, delirio o convulsiones. A medida que empeora el edema cerebral la condición va evolucionando desde un incremento de la actividad convulsiva hasta el coma, incremento de la presión intracraneal y finalmente, muerte (Eastman y Tortora, 2021). Por último, varios estudios preclínicos han sugerido una relación entre la exposición al plomo y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, aunque sería necesaria evidencia adicional proveniente de estudios clínicos en humanos (Bakulski et al., 2020; Huat et al., 2019; Zhou et al., 2018).

Arsénico

El arsénico es un agente ubicuo en el medio ambiente y la exposición humana puede ocurrir a través de varias rutas (Baker et al., 2018). El arsénico se puede absorber por inhalación del aerosol y por ingestión. A nivel laboral, las principales actividades de riesgo son aquellas en las que se lleve a cabo la preparación, el empleo y la manipulación del arsénico y sus compuestos, por ejemplo, en minería, fundición, uso de pesticidas, herbicidas, insecticidas; y en la fabricación de vidrio (INSS, 2020). La presencia de arsénico en ciertos alimentos ha sido identificada como una de las vías de exposición al tóxico. Este es el caso del arroz, que es capaz de absorber diez veces más arsénico inorgánico de la tierra y del agua que otros cultivos (Baker et al., 2018).

Se han propuesto varios mecanismos de neurotoxicidad inducida por el arsénico. Uno de los más importantes es su capacidad para causar estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Otros mecanismos descritos en la literatura son la peroxidación lipídica, la inducción de apoptosis, la reducción de los niveles de tiamina (que desembocan en neuropatías axonales) y la disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa (que se ha relacionado con neuropatía periférica) (Baker et al., 2018). La exposición aguda a arsénico se ha asociado a casos de encefalopatías, mientras que existen numerosos estudios que establecen una clara relación entre la exposición crónica a este metal y la presencia de neuropatías periféricas, principalmente sensoriales (Fincher y Koerker, 1987; Ishii et al., 2018; Mochizuki, 2019; Ratnaik, 2003).

Mercurio

El mercurio existe en tres formas principales en el medio ambiente: mercurio elemental, mercurio inorgánico (por ejemplo, HgCl_2) y mercurio orgánico (metilmercurio y etilmercurio) (Cariccio et al., 2019). Algunos ejemplos de fuentes de exposición a mercurio son las plantas de procesos cloroalcalinos, la minería, la fabricación de

baterías, la fabricación de fieltro, los laboratorios de fotografía, la industria eléctrica, la preparación y uso de amalgamas y compuestos de mercurio; y la producción de polímeros o la industria papelera y de celulosa (INSS, 2020; Mergler, 1998). Además, el consumo de pescado se ha identificado como una de las fuentes de exposición crónica a mercurio en su forma orgánica (Tchounwou et al., 2012).

El mercurio elemental y el metilmercurio son las dos especies principalmente absorbidas por el ser humano. El vapor de mercurio elemental es muy lipofílico y se absorbe de manera efectiva en los pulmones y los tejidos de la boca. Cuando el mercurio entra en el torrente sanguíneo es capaz de atravesar rápidamente las membranas, incluidas la BHE y la placenta. Una vez dentro de las células, el mercurio se oxida a la forma altamente reactiva Hg^{2+} . Por otro lado, el metilmercurio procedente, por ejemplo, del consumo de pescado, se absorbe en el tracto gastrointestinal y, al igual que en el caso anterior, puede atravesar la placenta y la BHE. Una vez absorbido, presenta una baja tasa de excreción. La mayor parte del mercurio absorbido se acumula en los riñones, el tejido neuronal y el hígado (Tchounwou et al., 2012).

Aunque los mecanismos involucrados en la toxicidad del mercurio aún no se conocen en su totalidad, es bien conocida la capacidad de este elemento para reaccionar y agotar los grupos sulfhidrilo, así como para interrumpir la progresión del ciclo celular y/o inducir apoptosis. Además, hay evidencia de que la neurotoxicidad inducida por mercurio esta mediada por especies reactivas de oxígeno (Mieiro et al., 2011).

La exposición a metilmercurio se ha asociado con una lesión neuronal extendida y con una encefalopatía difusa. Sin embargo, se ha observado una selectividad del tóxico hacia algunos grupos de neuronas frente a otras. Entre los signos clínicos de exposición aguda a mercurio se encuentra la presencia de cefaleas, náuseas y temblor. Tras una exposición crónica se ha descrito la aparición de neuropatías periféricas (síndrome de Guillain-Barre y parestesias distales), encefalopatías, síndrome cerebeloso con temblor, ataxia y disartria (INSS, 2020; Mergler, 1998).

Existen varios incidentes trágicos descritos en la literatura que han permitido establecer una relación directa entre la intoxicación por metilmercurio y efectos fatales en el desarrollo cerebral del feto. En los casos de exposición masiva a metilmercurio se observó que, mientras que las madres gestantes presentaban síntomas leves o ningún síntoma, los análisis de los niños nacidos de dichas madres presentaban alteraciones nerviosas centrales, como por ejemplo parálisis y trastornos de la inteligencia (Amin-Zaki et al., 1976; Harada, 1978). Por otro lado, la exposición crónica a mercurio elemental en forma de vapor se ha relacionado con temblor, cambios en la personalidad, pérdidas de memoria, insomnio y fatiga (Bjørklund et al., 2019). Estudios recientes han investigado la relación entre la exposición a mercurio y la aparición de enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson o el Alzheimer. Sin embargo, los resultados son poco concluyentes y debido a las múltiples limitaciones que conlleva el estudio en dichas patologías no se ha podido establecer evidencia directa aún (Cariccio et al., 2019; Chin-Chan et al., 2015).

Cadmio

El cadmio es un metal de gran importancia en la industria metalúrgica. Se extrae durante los procesos de producción de otros metales, tales como el zinc, el plomo o el cobre, y se emplea en productos de uso doméstico e industrial, principalmente en baterías, pigmentos, recubrimientos metálicos, plásticos y algunas aleaciones. También está presente en pequeñas cantidades en alimentos. La principal fuente de exposición tóxica es la inhalación de partículas de cadmio o del humo producido durante operaciones industriales. Está presente en pequeñas cantidades también en el humo de los cigarrillos. El cadmio no desempeña ninguna función fisiológica en los seres humanos (Méndez-Armenta y Ríos, 2007).

De forma similar a otros metales, se ha relacionado el potencial tóxico del cadmio con la capacidad de este elemento para producir especies

reactivas de oxígeno, resultando en un incremento de la peroxidación lipídica, agotamiento de los grupos sulfhidrilo, alteración de la homeostasis del calcio y, por último, lesión en el ADN (Méndez-Armenta y Ríos, 2007; Wang y Du, 2013).

Se ha investigado la exposición al cadmio tanto en niños como en adultos. En varios de los estudios desarrollados en niños se observaron mayores concentraciones de cadmio en aquellos niños con discapacidad intelectual, con problemas de aprendizaje o con dislexia (Marlowe et al., 1983; Thatcher et al., 1984, 1982). En un ensayo prospectivo realizado en Bangladesh durante 10 años y con una amplia muestra de sujetos, se evaluó si la exposición a cadmio tanto prenatal como durante la infancia había afectado a la cognición y al comportamiento en niños tras 5 y 10 años de seguimiento. La principal fuente de exposición a cadmio de los sujetos de este estudio procedía de la alimentación, en concreto del arroz. El estudio demostró que las concentraciones de cadmio en orina estaban inversamente relacionadas con todas las capacidades cognitivas en los niños, incluido el coeficiente intelectual y la memoria (Gustin et al., 2018; Kippler et al., 2012). Asimismo, en estudios realizados en adultos con exposición ocupacional a cadmio se observó un funcionamiento visomotor ralentizado, dificultad para concentrarse, falta de equilibrio y neuropatías periféricas. Estas observaciones guardaban una relación dosis-dependiente con la concentración de cadmio en orina (Hart et al., 1989; Viaene et al., 2000, 1999). Por último, varios estudios han sugerido una relación entre la exposición al cadmio y el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, aunque los estudios tanto epidemiológicos como post-mortem realizados con el objetivo de investigar dicha relación presentan varias limitaciones. Por el contrario, algunos estudios han reportado de forma consistente una asociación entre la exposición a cadmio y una función cognitiva disminuida en pacientes ancianos (Bakulski et al., 2020).

Manganeso

El manganeso es un metal esencial tanto para los humanos como para los animales. Se encuentra en todos los tejidos y es necesario para el correcto desarrollo de procesos biológicos tales como el crecimiento óseo, la coagulación de la sangre, la respuesta inmune, el metabolismo de los carbohidratos, los aminoácidos y los lípidos o la función cerebral. Además, el manganeso actúa como cofactor de varias enzimas, como la arginasa, la piruvato carboxilasa, la glutamina sintetasa y la manganeso superóxido dismutasa (Bakulski et al., 2020; Casarett et al., 2008). Las principales fuentes de exposición a manganeso derivan de actividades como la soldadura, la fabricación de pilas secas, la preparación de esmaltes, la utilización de sales de manganeso como fertilizantes, la pirotecnia o la fabricación de cerámica, cerillas, vidrios y tintes (INSS, 2020; Mergler, 1998).

El manganeso de la dieta se absorbe en el intestino y puede cruzar la BHE. Por otro lado, el manganeso presente en el aire puede absorberse a través del sistema respiratorio hacia la circulación sistémica o mediante el sistema nervioso olfativo hacia el cerebro directamente (esta ruta evita la BHE y permite el contacto directo con el cerebro). Aunque se conocen las distintas rutas que lo transportan al cerebro, los mecanismos mediante los cuales se absorbe y distribuye el manganeso en dicho órgano no se conocen completamente en la actualidad. El exceso de este metal se acumula preferentemente en los ganglios basales, especialmente en el cuerpo estriado (Bakulski et al., 2020).

Los mecanismos a través de los cuales una elevada concentración de manganeso puede causar disfunción neuronal no están completamente establecidos. Se ha observado en modelos animales que un exceso de manganeso causa estrés oxidativo a través del deterioro de la manganeso superóxido dismutasa (Peres et al., 2016). El manganismo es un trastorno neurotóxico descrito en la literatura asociado a elevados niveles cerebrales de manganeso, principalmente en áreas como la sustancia negra o los ganglios basales. Las manifestaciones tempranas del manganismo incluyen dolores de cabeza, insomnio, pérdidas de memoria, calambres musculares e inestabilidad emocional. A medida que la exposición continúa y la enfermedad progresa, los pacientes

pueden desarrollar distonía, hipoquinesia, rigidez, temblor de manos o alteraciones al andar. Estos signos se han asociado con el daño en las neuronas dopaminérgicas que controlan el movimiento muscular (Aschner et al., 2005). Además, la acumulación de manganeso en el cerebro se ha asociado con un trastorno conocido como parkinsonismo, patología similar a la enfermedad de Parkinson pero que presenta ciertas diferencias con esta (Olanow, 2004). Por último, se ha relacionado la exposición al manganeso con la enfermedad de Alzheimer mediante un mecanismo de acumulación de las proteínas beta-amiloide y la fosforilación de la proteína tau. En estudios epidemiológicos en humanos, se ha observado que el manganeso se une a la proteína beta-amiloide y que una exposición elevada se puede asociar a un deterioro cognitivo, sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos que determinen la relación directa con dicha enfermedad (Bakulski et al., 2020).

Talio

El talio es un metal ubicuo en la naturaleza que no desempeña ningún papel esencial en procesos vitales en los seres humanos (Osorio-Rico et al., 2021, 2017). Entre las actividades que conllevan riesgo de exposición a dicho agente se encuentran la extracción de talio de minerales de pirita, la preparación o empleo de rodenticidas, el uso del talio y sus compuestos en la industria farmacéutica, en la industria del vidrio, en pirotecnia y en la fabricación de células fotoeléctricas sensibles al infrarrojo. Además el isótopo Tl^{201} se utiliza en el diagnóstico de tumores (INSS, 2020). El talio se puede encontrar en dos estados de oxidación Tl^+ y Tl^{3+} . Debido a su semejanza con los iones de potasio (K^+), el Tl^+ es absorbido fácilmente por plantas y animales a través de la piel y los sistemas digestivo y respiratorio. En mamíferos, se ha comprobado que atraviesa la placenta y la BHE (Osorio-Rico et al., 2021). Una vez absorbido, se distribuye ampliamente por el organismo y se acumula en los huesos, los riñones, el hígado y el sistema nervioso central (Osorio-Rico et al., 2017).

Se ha observado que las neuronas acumulan Tl^+ debido a su semejanza química con el ion potasio (K^+), el cual tiene un papel fundamental en la transmisión de señales eléctricas (Bramanti et al., 2019). En esta línea, se ha señalado como uno de los principales mecanismos de toxicidad del Tl^+ su capacidad para interferir con la producción de energía mediante la inhibición de la Na^+/K^+ -ATPasa. El daño cerebral inducido por Tl^+ estaría asociado con un incremento del estrés oxidativo mediante la inducción de peroxidación lipídica. Algunos investigadores han observado un incremento en la producción de lactato y etanol en células previamente expuestas a Tl^+ , lo que confirmaría la teoría de un cambio en el metabolismo energético como consecuencia de su toxicidad (Bramanti et al., 2019; Osorio-Rico et al., 2021, 2017). Varios autores han analizado casos de intoxicación por este agente. Los síntomas de neurotoxicidad observados incluían alteraciones emocionales, ataxia, insomnio y neuropatía periférica, entre otros. Además, se ha relacionado la aparición de encefalopatías con una exposición aguda a Tl^+ (Osorio-Rico et al., 2017).

A modo de resumen, indicar que todos los metales pesados objeto de este trabajo están clasificados en la literatura científica como neurotóxicos, posiblemente debido a su capacidad para atravesar la BHE y sustituir iones, como el calcio o el hierro, en los transportadores correspondientes. Aunque no se han podido dilucidar todos los mecanismos causantes de neurotoxicidad, parece que procesos como la inducción de estrés oxidativo y la apoptosis neuronal, pudieran estar implicados en el daño a este nivel.

Conclusiones

Tras la realización de esta revisión se ha podido comprobar que el papel de los metales pesados en el desencadenamiento y el desarrollo de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas no está completamente definido, excepto en el caso de algunos cuadros clínicos específicos, como son el síndrome de encefalopatía por aluminio y los trastornos sobre el desarrollo cerebral fetal por metilmercurio. La dificultad para establecer esta relación causal radica en la inexistencia

de estudios clínicos prospectivos cuyo diseño permita asociar de manera inequívoca a la exposición a uno de estos metales con la aparición de algunas enfermedades, como por ejemplo el Alzheimer y el Parkinson. La principal limitación de estos estudios es que habitualmente son de tipo observacional (estudios de casos-controles transversales) y que sus pacientes no solo se han expuesto al compuesto problema, sino a ambientes laborales y domésticos constituidos por mezclas de metales y otros contaminantes. Además, el escaso desarrollo de estudios preclínicos y el desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos específicos que desencadenan este tipo de patologías limita aún más el establecimiento de relaciones de causalidad. Por todo ello, hasta la fecha, no se ha podido llegar a ninguna conclusión definitiva.

Bibliografía

1. *Alfrey, A.C.* Dialysis encephalopathy. *Clin Nephrol.* 1985; 24 Suppl 1, S15-19.
2. *Alfrey, A.C.* Dialysis encephalopathy syndrome. *Annu Rev Med.* 1978; 29, 93–98.
3. *Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M.A., Clarkson, T.W., Doherty, R.A., Greenwood, M.R., Giovanoli-Jakubczak, T.* Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. *Am J Dis Child.* 1976; 130, 1070–1076.
4. *Appenroth, K.-J.* Definition of “Heavy Metals” and Their Role in Biological Systems, in: *Soil Heavy Metals, Soil Biology.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2010. pp. 19–29.
5. *Aschner, M., Erikson, K.M., Dorman, D.C.* Manganese Dosimetry: Species Differences and Implications for Neurotoxicity. *Critical Reviews in Toxicology.* 2005; 35, 1–32.
6. *Baker, B.A., Cassano, V.A., Murray, C.,* Exposure, A.T.F. on A. Arsenic Exposure, Assessment, Toxicity, Diagnosis, and Management: Guidance for Occupational and Environmental Physicians. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 2018; 60, e634.
7. *Bakulski, K.M., Seo, Y.A., Hickman, R.C., Brandt, D., Vadari, H.S., Hu, H., KyunPark, S.* Heavy Metals Exposure and Alzheimer’s Disease and Related Dementias. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76, 1215–1242.
8. *Bjørklund, G., Hilt, B., Dadar, M., Lindh, U., Aaseth, J.* Neurotoxic effects of mercury exposure in dental personnel. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2019; 124, 568–574.
9. *Bramanti, E., Onor, M., Colombaioni, L.* Neurotoxicity Induced by Low Thallium Doses in Living Hippocampal Neurons: Evidence of Early Onset Mitochondrial Dysfunction and Correlation with Ethanol Production. *ACS Chem. Neurosci.* 2019; 10, 451–459.
10. *Caito, S., Aschner, M.* Neurotoxicity of metals. *Handb Clin Neurol.* 2015; 131, 169–189.
11. *Canfield, R.L., Gendle, M.H., Cory-Slechta, D.A.* Impaired neuropsychological functioning in lead-exposed children. *Dev Neuropsychol.* 2004; 26, 513–540.
12. *Cariccio, V.L., Samà, A., Bramanti, P., Mazzon, E.* Mercury Involvement in Neuronal Damage and in Neurodegenerative Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 187, 341–356.
13. *Casarett, L.J., Doull, J., Klaassen, C.D.* (Eds.). *Casarett and Doull’s toxicology: the basic science of poisons, 7th ed.* ed. McGraw-Hill, New York. 2008.
14. *Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., Quintanilla-Vega, B.* Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9.
15. *Duffus, J.H.* “Heavy metals” a meaningless term? (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry.* 2002; 74, 793–807.
16. *Eastman, K.L., Tortora, L.E.* Lead Encephalopathy. En: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2021.
17. *Esparza, J.L., Gómez, M., Domingo, J.L.* Role of Melatonin in Aluminum-Related Neurodegenerative Disorders: a Review. *Biol Trace Elem Res.* 2019 188, 60–67.
18. *Fincher, R.-M.E., Koerker, R.M.* Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *The American Journal of Medicine.* 1987; 82, 549–552.
19. *Gustin, K., Tofail, F., Vahter, M., Kippler, M.* Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study. *Environment International.* 2018; 113, 259–268.
20. *Harada, M.* Congenital Minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Teratology.* 1978; 18, 285–288.
21. *Hart, R.P., Rose, C.S., Hamer, R.M.* Neuropsychological effects of occupational exposure to cadmium. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1989; 11, 933–943.
22. *Hodge, K.C., Day, J.P., O’Hara, M., Ackrill, P., Ralston, A.J.* Critical concentrations of aluminium in water used for dialysis. *Lancet.* 1981; 2, 802–803.
23. *Huat, T.J., Camats-Perna, J., Newcombe, E.A., Valmas, N., Kitazawa, M., Medeiros, R.* Metal Toxicity Links to Alzheimer’s Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol.* 2019; 431, 1843–1868.
24. INSS. Guía de Ayuda para la Valoración de Enfermedades Profesionales SESST. [monografía en Internet]. Sociedad Española de Salud y Seguridad en el Trabajo; 2020 [acceso 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sesst.org/guia-de-ayuda-para-la-valoracion-de-enfermedades-profesionales/>
25. *Ishii, N., Mochizuki, H., Ebihara, Y., Shiomi, K., Nakazato, M.* Clinical Symptoms, Neurological Signs, and Electrophysiological Findings in Surviving Residents with Probable Arsenic Exposure in Toroku, Japan. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2018; 75, 521–529.
26. *Jack, R., Rabin, P.L., McKinney, T.D.* Dialysis encephalopathy: a review. *Int J Psychiatry Med.* 1983; 13, 309–326.
27. *Karri, V., Schuhmacher, M., Kumar, V.* Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2016; 48, 203–213.
28. *Kim, Y., Kim, B.-N., Hong, Y.-C., Shin, M.-S., Yoo, H.-J., Kim, J.-W., Bhang, S.-Y., Cho, S.-C.* Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology.* 2009; 30, 564–571.
29. *Kippler, M., Tofail, F., Hamadani, J.D., Gardner, R.M., Grantham-McGregor, S.M., Bottai, M., Vahter, M.* Early-Life Cadmium Exposure and Child Development in 5-Year-Old Girls and Boys: A Cohort Study in Rural Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2012; 120, 1462–1468.
30. *Klotz, K., Weistenhöfer, W., Neff, F., Hartwig, A., van Thriel, C., Drexler, H.* The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114, 653–659.
31. *Koller, M., Saleh, H.M.* Introductory Chapter: Introducing Heavy Metals, Heavy Metals. *IntechOpen.* 2018.
32. *Maria Rob, P., Niederstadt, C., Reusche, E.* Dementia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *Mol Diag Ther.* 2001; 15, 691–699.
33. *Marlowe, M., Errera, J., Jacobs, J.* Increased lead and cadmium

- burdens among mentally retarded children and children with borderline intelligence. *Am J Ment Defic.* 1983; 87, 477–483.
34. Méndez-Armenta, M., Ríos, C. Cadmium neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2007; 23, 350–358.
 35. Menezes-Filho, J.A., Carvalho, C.F., Rodrigues, J.L.G., Araújo, C.F.S., Dos Santos, N.R., Lima, C.S., Bandeira, M.J., Marques, B.L. de S., Anjos, A.L.S., Bah, H.A.F., Abreu, N., Philibert, A., Mergler, D. Environmental Co-Exposure to Lead and Manganese and Intellectual Deficit in School-Aged Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018; 15, 2418.
 36. Mergler, D. Capítulo 7 - El Sistema Nervioso. En: *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.* Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. 1998.
 37. Mieiro, C.L., Pereira, M.E., Duarte, A.C., Pacheco, M. Brain as a critical target of mercury in environmentally exposed fish (*Dicentrarchus labrax*)—Bioaccumulation and oxidative stress profiles. *Aquatic Toxicology.* 2011; 103, 233–240.
 38. Moawad, E.M.I., Badawy, N.M., Manawill, M. Environmental and Occupational Lead Exposure Among Children in Cairo, Egypt: A Community-Based Cross-Sectional Study. *Medicine.* 2016; 95, e2976.
 39. Mochizuki, H. Arsenic Neurotoxicity in Humans. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20, 3418.
 40. Moser, V., Li, A.A. Chapter 58 - Target sites: nervous system. En: *Wexler, P.* (Ed.), *Information Resources in Toxicology* (Fifth Edition). Academic Press. 2020. pp. 569–574.
 41. Olanow, C.W. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1012, 209–223.
 42. Osorio-Rico, L., Santamaría, A., Ali, S.F., Galván-Arzate, S. Neurotoxicity of thallium: Old issues and new developments. En: *Advances in Neurotoxicology.* Elsevier. 2021. pp. 285–297.
 43. Osorio-Rico, L., Santamaría, A., Galván-Arzate, S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms, in: *Aschner, M., Costa, L.G.* (Eds.), *Neurotoxicity of Metals, Advances in Neurobiology.* Springer International Publishing, Cham. 2017; pp. 345–353.
 44. Peres, T.V., Schettinger, M.R.C., Chen, P., Carvalho, F., Avila, D.S., Bowman, A.B., Aschner, M. Manganese-induced neurotoxicity: a review of its behavioral consequences and neuroprotective strategies. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17, 57.
 45. Ratnaike, R.N. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgraduate Medical Journal.* 2003; 79, 391–396.
 46. Repetto Jiménez, M., Repetto Khun, G. *Toxicología fundamental.* Díaz de Santos, Madrid. 2010.
 47. Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V., Tchounwou, P.B. Neurotoxic Effects and Biomarkers of Lead Exposure: A Review. *Rev Environ Health.* 2009; 24, 15–45.
 48. Schwartz, B.S., Stewart, W.F., Bolla, K.I., Simon, P.D., Bandeen-Roche, K., Gordon, P.B., Links, J.M., Todd, A.C. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology.* 2000; 55, 1144–1150.
 49. Sharma, R., Agrawal, M. Biological effects of heavy metals: An overview. *Journal of environmental biology / Academy of Environmental Biology, India.* 2005; 26, 301–13.
 50. Stewart, W.F., Schwartz, B.S. Effects of lead on the adult brain: a 15-year exploration. *Am J Ind Med.* 2007; 50, 729–739.
 51. Tchounwou, P.B., Yedjou, C.G., Patlolla, A.K., Sutton, D.J. Heavy Metals Toxicity and the Environment. 2012; EXS 101, 133–164.
 52. Thatcher, R.W., Lester, M.L., McAlaster, R., Horst, R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. *Arch Environ Health.* 1982; 37, 159–166.
 53. Thatcher, R.W., McAlaster, R., Lester, M.L. Evoked potentials related to hair cadmium and lead in children. *Ann N Y Acad Sci.* 1984; 425, 384–390.
 54. Tietz, T., Lenzner, A., Kolbaum, A.E., Zellmer, S., Riebeling, C., Gürtler, R., Jung, C., Kappenstein, O., Tentschert, J., Giubudagian, M., Merkel, S., Pirow, R., Lindtner, O., Tralau, T., Schäfer, B., Laux, P., Greiner, M., Lampen, A., Luch, A., Wittkowski, R., Hensel, A. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. *Arch Toxicol.* 2019; 93, 3503–3521.
 55. Viaene, M.K., Masschelein, R., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J., Roels, H.A. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med.* 2000; 57, 19–27.
 56. Viaene, M.K., Roels, H.A., Leenders, J., De Groof, M., Swerts, L.J., Lison, D., Masschelein, R. Cadmium: a possible etiological factor in peripheral polyneuropathy. *Neurotoxicology.* 1999; 20, 7–16.
 57. Virk, S.A., Eslick, G.D. Occupational Exposure to Aluminum and Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 2015; 57, 893–896.
 58. Wang, B., Du, Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013, 898034.
 59. Wang, Z., Wei, X., Yang, J., Suo, J., Chen, J., Liu, X., Zhao, X. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2016; 610, 200–206.
 60. Zhou, C.-C., Gao, Z.-Y., Wang, J., Wu, M.-Q., Hu, S., Chen, F., Liu, J.-X., Pan, H., Yan, C.-H. Lead exposure induces Alzheimer's disease (AD)-like pathology and disturbs cholesterol metabolism in the young rat brain. *Toxicology Letters.* 2018; 296, 173–183.