

Efecto citotóxico de iones metálicos: Una breve revisión

Cytotoxic effect of metal ions: A brief review

Daniel Hernández Baltazar ^a | Eduardo Rivadeneyra Domínguez ^b
Paola Belem Pensado Guevara ^c | Abril Alondra Barrientos Bonilla ^d
Guerson Yael Varela Castillo ^e | Rasajna Nadella ^f
Laura Mireya Zavala Flores ^g | Wilber Montejo López ^h

Recibido: 14 de marzo de 2023.

Aceptado: 30 de agosto de 2023.

^a Cátedra CONACYT/ Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, México. Contacto: danielhernandez@uv.mx | ORCID: 0000-0002-3658-4808 *Autor para correspondencia.

^b Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana, Xalapa, México. Contacto: [rivadeneyra2002@hotmail.com](mailto:rivadenevra2002@hotmail.com) | ORCID: 0000-0001-5662-2202

^c Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, México Colombia. Contacto: paoly_R21@hotmail.com | ORCID: 0000-0003-1192-341X

^d Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, México Contacto: abilondra@hotmail.com | ORCID: 0000-0002-6523-3230

^e Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana, Xalapa, México. Contacto: guersonvarela@gmail.com | 0009-0008-9923-868X

^f Investigadora independiente. Xalapa, México. Contacto: rasagna.s@gmail.com | ORCID: 0000-0001-8317-8725

^g Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS, CDMX, México. Contacto: rasagna.s@gmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-6880>

^h Facultad de Química, Universidad Autónoma de Chiapas, Tuxtla Gutiérrez, México. Contacto: wmontejo@gmial.com | ORCID: 0000-0001-6031-3410

Cómo citar:

Hernández-Baltazar, D., Rivadeneyra-Domínguez, E., Pensado-Guevara, P. B., Barrientos-Bonilla, A. A., Varela-Castillo, G. Y., Nadella, R., Zavala-Flores, L. M. y Montejo-López, W. (2023). Efecto citotóxico de iones metálicos: Una breve revisión, *UVserva*, (16), 151-168. <https://doi.org/10.25009/uvs.vi16.2933>

Resumen: Los iones metálicos con actividad biológica como el cobalto, cobre, cromo, hierro y manganeso participan en la nutrición, respiración, mantenimiento y comunicación celular. Otros iones como el arsénico, cadmio, mercurio y plomo, que si bien son importantes para la dinámica de suelos y ecosistemas, no son parte del mantenimiento de la homeostasis celular; por el contrario, su acumulación exacerbada en el organismo puede favorecer alteraciones patofisiológicas. En los últimos años, la exposición a iones metálicos tóxicos ha ido en aumento debido a su consumo en alimentos, o por exposición ambiental u ocupacional, favoreciendo patologías a nivel del sistema respiratorio, gastrointestinal, músculo-esquelético y nervioso. En órganos de la cavidad abdominal como el hígado y el riñón, así como torácicos (pulmón y corazón), los efectos tóxicos son evidentes por la presencia de atrofia celular, edemas e inflamación. A nivel del Sistema Nervioso Central, la neurotoxicidad inducida por iones metálicos se caracteriza por el estrés celular exacerbado, neurodegeneración y neuroinflamación. La falla orgánica sistémica, en combinación con daño neuronal, podría generar disfunción metabólica asociada a desregulación en la síntesis y liberación de neurotransmisores, lo cual podría derivar en alteraciones cognitivas y motoras. En este artículo presentamos una breve revisión del impacto de iones metálicos como el cobalto, cobre, cromo y hierro en la supervivencia celular, así como el efecto citotóxico del arsénico, cadmio, mercurio y plomo; asimismo, las estrategias usadas para la detección de intoxicación mediante análisis clínico y métodos espectroscópicos o de genómica usados en la investigación científica.

Palabras clave: Cerebro; metales pesados, neurotoxicidad.

Abstract: *Metal ions such as cobalt, copper, chromium, iron and manganese are involved in nutrition, respiration, maintenance and cell communication. However, heavy metal such as arsenic, cadmium, mercury and lead, which are key for soil dynamics, are not necessary to maintain homeostasis. On the contrary, exacerbated levels of heavy metals in cells induce morphophysiological alterations. Till date, exposure to metal ions has been increasing due to their consumption in junk food; due to environmental or occupational exposure favoring respiratory, gastrointestinal, skeletal muscle and neurological diseases. In peritoneal organs such as the liver and kidney, or thoracic organs for example in lung and heart, the toxic effects are evident by the presence of cell atrophy, edema and inflammation. At the central nervous system level, metal ion-induced neurotoxicity is characterized by increased cellular stress, neurodegeneration and neuroinflammation. The combination of systemic organ failure and neuronal damage might lead to metabolic dysfunction and deregulation in the synthesis and release of neurotransmitters, which could further generate cognitive and motor alterations. In this article, we, for the first time present a brief review of the impact of metal ions, such as cobalt, copper, chromium, iron, as key agents for cell survival. In contrast, the cytotoxic effect of arsenic, cadmium, mercury and lead; furthermore, the strategies used for the metal ions-based intoxication detection by clinical analysis or new methods used in scientific research.*

Keywords: *Brain, Heavy Metals, Neurotoxicity.*

Introducción

LA humanidad ha hecho uso de los metales desde tiempos prehistóricos. La metalurgia tuvo sus inicios hace unos 8 mil años utilizando los minerales de las rocas para la orfebrería, y más tarde para la fabricación de armas. Los metales utilizados fueron, principalmente, el oro, la plata, el bronce y el cobre para la fabricación de joyas y utensilios donde, además, del uso ornamental y funcional han sido apreciados por sus propiedades antimicrobianas y, actualmente, su uso se extiende como componentes de circuitos electrónicos (De la Torre Munilla *et al.*, 2021).

Los metales se encuentran en la corteza terrestre, formaciones rocosas y, en menor concentración, en forma de partículas o vapores en la atmósfera. Sin embargo, en los primeros años de la civilización humana la exposición directa a estos era mínima, fue el proceso de sedentarismo, creación de herramientas y, más tarde, la revolución industrial lo que motivó el incremento de la actividad minera detonando, gradualmente, la contaminación de suelos, mantos freáticos y acuáticos (Fashola *et al.*, 2016; Novellón-Pardos, 2022).

En la actualidad, usamos metales en su forma pura o en aleaciones, ejemplos de estos son el arsénico, talio, berilio, mercurio, cadmio, níquel, cromo, aluminio, plomo, oro, plata, cobre, los cuales se forman parte de cosméticos, textiles, insumos para almacenaje de alimentos, dispositivos electrónicos, e incluso en combustibles, agroquímicos, joyería, orfebrería o en monedas (Hon *et al.*, 2017; Jarup, 2003; Secretaría de Salud [SSA], 2013).

Sin embargo, en el ambiente se encuentran metales con y sin actividad biológica, lo cual les da el carácter de esenciales o no esenciales; la presencia de estos dos grupos de metales tiene implicaciones en la salud de los seres vivos cuando superan las concentraciones biológicamente tolerables.

1. Función citoprotectora versus citotóxica de los iones metálicos

1.1. Metales en las funciones biológicas

La absorción o ingesta de concentraciones bajas de partículas metálicas con actividad biológica permite el funcionamiento adecuado de las células (Chandel y Jain, 2014; Novellón-Pardos, 2022), cualidad que además de la ingesta natural, se ha aprovechado en la terapia farmacológica. Algunos ejemplos de metalofármacos son el germanio y el oro utilizados como anti-inflamatorios en la artritis y el reumatismo, mientras que el platino, aluminio, vanadio, galio, rutenio, rodio, estaño, tantalio y el oro se han empleado como agentes anti-tumorales.

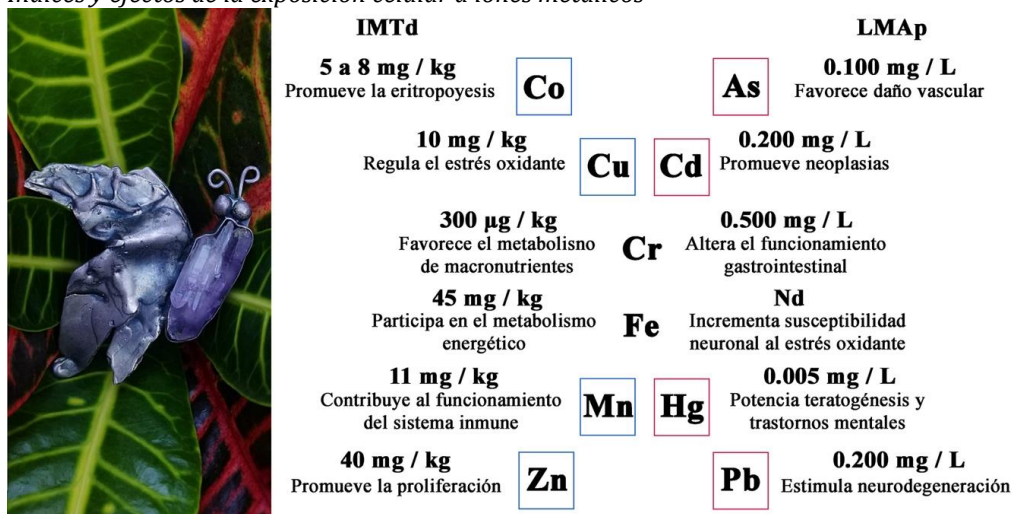
El vanadio y el zinc han sido usados como anti-diabéticos; el oro, la plata, el paladio y el platino son elementos anti-microbianos, anti-virales y anti-parasitarios; mientras que el aluminio destaca como cicatrizante, incluso el litio como agente estabilizador del estado de ánimo en pacientes que padecen el trastorno bipolar (Baran, 2014; Moncrieff, 2018).

Ahora bien, considerando la asimilación natural de iones, estos comúnmente ingresan al organismo por vía oral, aérea o cutánea a través de los alimentos que consumimos, las partículas que inhalamos, o bien, por la exposición ambiental u ocupacional. Las funciones que los iones metálicos ejercen sobre la fisiología celular y sistémica son diversas y han sido catalogados en términos de la Ingesta Máxima Tolerable por día (IMTd). Adicionalmente, los efectos citotóxicos generados por iones metálicos también han sido categorizados en función de su concentración en el suelo o en el agua (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades [ATSDR], 2012; SEMARNAT, 1996, 2004).

En la **Figura 1** se enlistan ejemplos de los principales procesos biológicos en los que participan los iones metálicos, tanto los que son parte del metabolismo celular como los que son potencialmente citotóxicos.

Por otra parte, es importante considerar que su función no es restrictiva a un solo proceso biológico; por ejemplo, el cobalto (Co) forma parte de la vitamina B12, el cromo (Cr) funciona como cofactor de hormonas (Yamamoto *et al.*, 1981), mientras que el cobre (Cu) está implicado en el transporte de hierro (Fe), pigmentación del cabello y piel, mantenimiento del tejido conectivo, y funcionamiento del sistema nervioso e inmunitario.

Figura 1
Índices y efectos de la exposición celular a iones metálicos



Nota: Vista comparada de los efectos de los principales iones metálicos. Los iones metálicos que son parte del metabolismo celular son el cobalto (Co), el cobre (Cu), el cromo (Cr), el hierro (Fe), el manganeso (Mn), y el zinc (Zinc) (Norwegian Scientific Committee for Food and Environment [NSCFE], 2018; Ropero-Lara, 2017). Los iones metálicos con potencial citotóxico son el arsénico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg) y plomo (Pb), aunque dependiendo de la concentración, el Cr, Fe y Zn pueden ser considerados tóxicos (ATSDR, 2012; Covarrubias y Peña Cabriales, 2017; SEMARNAT, 1996, 2004). Acrónimos: IMTd, Ingesta Máxima Tolerable por día; LMAp, Límite máximo en el agua potable; Nd, no determinado. Fuente: Elaboración propia.

Por su parte el Cu, Fe, y el zinc (Zn) también forma parte del metabolismo energético, asimismo que una función adicional del manganeso (Mn) es contribuir en el mecanismo

de transporte de oxígeno y la promoción de la división celular ([NSCFE], 2018; Roperolara, 2017); sin olvidar que el Zn, Co, Mn, Cu y Fe también forman parte de metaloenzimas, metaloproteínas y vitaminas (Carbajal-Azcona, 2017).

La selectividad de funciones, en buena parte, está vinculada a su estabilidad en el microambiente celular y la ruta de ingreso al organismo. Iones como el Co, Cu, Cr, Fe, Mn, y Zn son incorporados a las células que revisten los epitelios del sistema gastrointestinal, respiratorio, del aparato visual, del músculo esquelético, o de la piel, mediante transportadores específicos como el Transportador de Metales Divalentes tipo 1 (DMT-1, por sus siglas en inglés), a través de canales iónicos o bien mediante difusión (García-Valdés *et al.*, 2011; Jomova *et al.*, 2022; Montalbetti *et al.*, 2015); lo cual permite que se infiltren al torrente sanguíneo y se distribuyan a todas las células del organismo.

Por su parte, cuando se ejecuta la depuración de estos elementos metálicos, el metabolismo hepático y renal toma relevancia (Sabath y Robles-Osorio, 2012).

En el hígado se encuentran sistemas enzimáticos que transforman a los xenobióticos, sobre todo, en condiciones no patológicas, de tal manera que los metales se convierten en moléculas hidrofílicas que pueden, subsecuentemente, metabolizarse y eliminarse mediante la biotransformación.

Las reacciones de biotransformación se clasifican en reacciones de fases I, II y III, que comúnmente se llevan a cabo en los hepatocitos, aunque también pueden ocurrir en el riñón, intestino, piel, cerebro y pulmón (Pozo *et al.*, 2010).

En las reacciones de fase I el compuesto se oxida, reduce o hidroliza, pero no aumenta su carácter polar. Las reacciones de fase II (glucuronidación, sulfatación o conjugación con glutatión, entre otras) incrementan el carácter polar y tamaño del compuesto; por lo que alguno de ellos necesita la ayuda de transportadores como la glucoproteína P y transportadores de aniones orgánicos (fase III) para pasar a la bilis, o a las sinusoides hepáticas, para luego eliminarse por vía urinaria o heces (Rodríguez-González y Rodeiro-Guerra, 2014).

En el caso de los metales en la fase I al sufrir procesos de oxidación se convierten en especies reactivas, por ello en la fase II la enzima glutatión-S-transferasa participa promoviendo la conjugación del glutatión con los iones metálicos facilitando su eliminación en la fase III.

En estas reacciones participan las enzimas citocromo P450, que son una superfamilia de hemoproteínas de función catalítica que se encuentra al interior de la célula, principalmente anclada a la cara citosólica de la membrana, en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias. En humanos, hay cinco familias de genes *CYP* que participan en estas reacciones (*CYP1*, *CYP2*, *CYP3*, *CYP4* y *CYP7*), siendo las proteínas *CYP3A*, una variante de la *CYP3*, las que metabolizan el 50-60% de los xenobióticos (Bender y Murray, 2016).

Iones metálicos con actividad biológica son depurados fácilmente, a diferencia de iones metálicos con potencial citotóxico; en este caso la susceptibilidad al daño celular depende de la dosis, la frecuencia de exposición, la edad, los hábitos alimenticios, la presencia de enfermedades pre-adquiridas, o la eficacia de los mecanismos de depuración, serán la diferencia entre un efecto reversible y uno no reversible (patológico) (Dusek *et al.*, 2022).

1.2. Efectos citotóxicos

En México, los estados de Zacatecas, Querétaro, Hidalgo, San Luis Potosí, Chiapas, Tlaxcala, Guanajuato y Veracruz presentan mayor contaminación ambiental por metales, de modo que se han determinado límites máximos de la concentración de As, Cd, Cr, Hg, y Pb en suelo y en agua. Estos datos permiten prevenir el alza en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y neurológicas asociadas (**Figura 1**).

Por ejemplo, el As tiene un límite máximo permitido en agua potable (LMAp) de 0.100 mg/L, y de 0.200 mg/L en términos del límite máximo permitido en agua de uso agrícola (LMAa). El Cd tiene un LMAp de 0.200 mg/L y un LMAa de 0.050 mg/L; para el caso del Cr un LMAp de 0.500 mg/L y un LMAa de 1.000 mg/L son el umbral seguro.

El Hg, dada su alta teratogenicidad, no debe exceder 0.005 mg/L de LMAp y 0.01 mg/L de LMAa; mientras que el límite seguro de Pb tiene un LMAp de 0.200 mg/L y un LMAa de 0.500 mg/L (ATSDR, 2012; Covarrubias y Peña Cabriales, 2017; SEMARNAT, 1996, 2004).

La exposición a los iones metálicos puede ser aguda o crónica. Los átomos metálicos no metabolizados viajan por torrente sanguíneo, buscando sitios donde almacenarse, apoyándose en las metaloproteínas que son capaces de atravesar la membrana celular, siendo sus órganos diana los riñones, los pulmones, los huesos, y principalmente el hígado y el Sistema Nervioso Central (SNC) (Gade *et al.*, 2021; Hu, 2022).

Por ejemplo, en el parénquima hepático la acumulación de partículas metálicas en los intersticios celulares conduce al aumento de lipoperoxidación, aumento del estrés oxidante (especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno; ERO / ERN), y de la actividad de las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y el glutatión peroxidasa, así como de actividad de antioxidantes no enzimáticos como el ácido ascórbico y el glutatión.

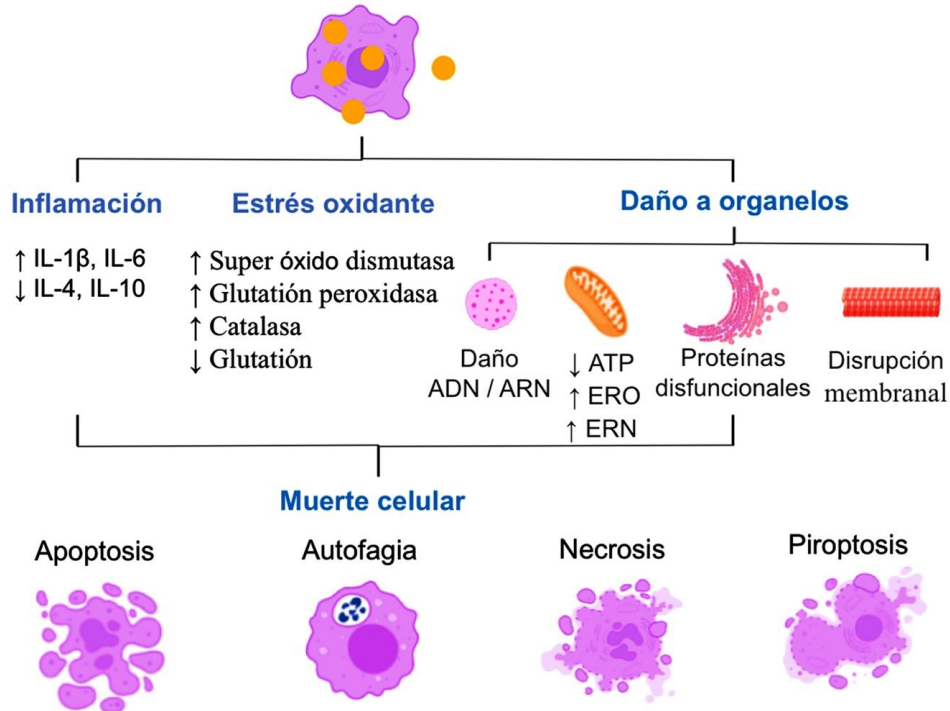
Adicionalmente, se ha observado disminución de la función mitocondrial, de la cadena respiratoria, síntesis de ATP, mal plegamiento de proteínas y cambios en la fluidez membranal.

El efecto sumatorio de estos eventos promueve el aumento de las concentraciones de citocinas proinflamatorias (IL-1 β e IL-6) y disminución de las citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10), daño al ADN o al ARN, atrofia en organelos (núcleo, mitocondrias y retículo endoplasmático principalmente) y formación de poros en la membrana plasmática, promoviendo muerte celular tipo autofagia, piroptosis, apoptosis, o necrosis, lo cual explica la infiltración de células inflamatorias, alteraciones morfológicas en hepatocitos, aumento del contenido de colágeno e inicio de fibrosis (Ma *et al.*, 2022) (**Figura 2**).

En términos del daño en el SNC, se destacan tres niveles de impacto: la degeneración neuronal, la pérdida de integridad de los circuitos neuronales, y la activación del proceso neuroinflamatorio. Como estrategia para revertir el daño bioquímico y celular producido por estresores químicos como los iones metálicos se favorece la activación de los astrocitos, células cuya función radica en mantener el equilibrio iónico y contribuir en el metabolismo neuronal (Cohen y Torres, 2019; Li *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2019), asimismo, se induce la migración de la microglía al sitio de daño, la cual cumple la función macrofágica (Nayak *et al.*, 2014).

Este fenómeno, conocido como astrocitosis y priming microglial, puede desarrollarse en dos vías: la primera promueve la supervivencia de las neuronas, efecto neuroprotector, y la segunda conduce a la eliminación “controlada” de las neuronas dañadas denotado por un efecto neurodegenerativo (Barcia, 2013; Hernández-Baltazar *et al.*, 2019, 2020; Singh, 2022).

Figura 2
 Mecanismos de muerte celular asociados a metales



Nota: La acumulación de metales pesados en el organismo genera la activación de un proceso inflamatorio y estrés oxidante causante de daño a organelos (núcleo, mitocondrias, aparato de Golgi, lisosomas y membrana celular), que pueden derivar en autofagia, apoptosis, piroptosis o necrosis. Los órganos diana son principalmente los riñones, pulmones, huesos, hígado, y cerebro (Raj *et al.*, 2021). El círculo coloreado en amarillo representa las partes de la célula donde pueden acumularse los iones metálicos (nuclear, perinuclear, citoplasmático). Fuente: Elaboración propia.

Por su parte, ante estrés celular descontrolado, la microglía produce y libera citocinas pro-inflamatorias. Esto promueve en primera instancia la activación de células inmunitarias residentes, que, junto a los astrocitos, las neuronas y los oligodendrocitos, potencian la liberación en el microambiente neuronal de factores neurotróficos como el CDFN, GDNF y BDNF (Eremin *et al.*, 202; Hernández-Baltazar *et al.*, 2018), para contener la extensión del daño y evitar la pérdida de comunicación celular.

Respecto a los efectos de la intoxicación por metales en el encéfalo, se ha descrito que las neuronas almacenan de manera inespecífica iones como As, Fe y Hg; el almacenamiento de estos metales favorece la degeneración de neuronas, sobre todo en las neuronas catecolaminérgicas (dopaminérgicas, adrenérgicas) que requieren Fe, vinculadas a los circuitos de la memoria y de control motor (García-Montalvo *et al.*,

2019; Pamphlett *et al.*, 2020). Se ha descrito que altas concentraciones de As en el tejido nervioso, específicamente en los plexos coroideos, afectan la producción de líquido cefalorraquídeo; mientras que la acumulación de Cd, Cu, Fe, Hg y Zn potencia la producción de ERO/ERN que induce la autofagia al vulnerar la barrera hematoencefálica; sin embargo, los mecanismos de lesión celular no están del todo dilucidados, pero ambos se asocian al desarrollo de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson (Singh, 2022).

En el caso del Pb, se ha identificado que el riesgo por absorción en el organismo es alto. La asimilación gradual de este metal puede darse en las fábricas donde se funden metales, se fabrican pinturas, en la industria electrónica, al usar gasolina con plomo, por baterías y por supuesto ante la incineración de residuos, práctica usual en las comunidades mexicanas sin acceso a servicios de recolección y manejo de residuos. La forma en que el Pb modifica la conectividad neuronal está vinculada a su capacidad de interferir en la liberación de neurotransmisores como la serotonina, dopamina, y noradrenalina, que se han implicado en la regulación emocional, y la alteración en sus niveles se han asociado con el desarrollo de trastornos emocionales como la ansiedad y la depresión (Corona, 2020; Lurie, 2018).

Otros sistemas neuronales afectados por acumulación de Pb son los sistemas de neurotransmisión colinérgico y GABAérgico. La acetilcolina es un neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso, implicado en el movimiento, en la regulación simpática de la frecuencia cardíaca, el ciclo sueño-vigilia, y en procesos cognitivos como el aprendizaje y memoria (Tchounwou *et al.*, 2012), mientras que GABA es un neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central encargado de regular los estados de calma y relajación (Godfrey *et al.*, 2018).

Por otra parte, el Hg tiene severas repercusiones en la conectividad neuronal. Se ha identificado que el contenido promedio de mercurio en atún y sardinas enlatadas es de 1.23 mg/kg y 0.74 mg/kg, respectivamente. Por lo que, ante el consumo crónico es posible desarrollar neurotoxicidad por mercurio. Lo que conllevará una afectación en la integridad de la barrera de las membranas neuronales, esto se ve reflejado en una sobrecarga de iones de calcio, lo que a su vez aumenta el estrés oxidativo y genera disfunción mitocondrial que puede desencadenar la activación del proceso neuroinflamatorio (Sakamoto *et al.*, 2018).

Respecto a la intoxicación por Cd, su asimilación ocurre predominantemente por consumo de agua, comida y por el tabaquismo (Ali *et al.*, 2021; Wang y Du, 2013). Mancilla-Villa y colaboradores en 2012 reportaron que el 50 % de las muestras de agua para consumo humano en los estados de Puebla y Veracruz presentaron niveles superiores a los permisibles para cadmio (0.005 mg/L) (Mancilla-Villa *et al.*, 2012). Wang y Matsushita en 2021 demostraron que la exposición a cadmio (0.6 mg / L) genera alteraciones en la memoria episódica, especialmente en la memoria emocional olfativa, esto se debe a los efectos deletéreos que ejerce el Cd durante la neurogénesis adulta, que se activa como estrategia de adaptación y plasticidad neuronal, en el área subventricular (SVZ) localizada en los ventrículos laterales y en el área subgranular (SGZ) ubicada en el giro dentado del hipocampo.

Estos estudios se realizaron al exponer ratones a Cd, lo que produjo concentraciones sanguíneas de dicho metal comparables a los niveles encontrados en la población

general de los Estados Unidos. En conjunto, la evidencia sugiere que los niveles de Cd encontrados en la población general pueden ser suficientes para afectar la cognición y la memoria olfativa (Wang *et al.*, 2021; Wang y Matsushita, 2021).

2. Estrategias para la identificación de iones metálicos

2.1. Herramientas laboratoriales de diagnóstico químico

Las pruebas convencionales de laboratorio clínico se pueden llevar a cabo en distintos tipos de muestras biológicas tanto en humanos como en animales (**Tabla 1**).

Tabla 1

Pruebas de laboratorio que apoyan al diagnóstico de intoxicación por metales

Pruebas directas
En suero, sangre, orina y heces (laboratorio clínico convencional), o en uñas, cabello y piezas dentales (medicina forense).
Pruebas indirectas
Cuantificación de sodio (Na), potasio (K), cloro (Cl), fósforo (P), magnesio (Mg) y calcio (Ca). Determinación de bilirrubina, albúmina, alanina amino transferasa, γ -glutamil transferasa, fosfatasa alcalina, δ -aminolevulínico deshidratasa y la ferroquelatasa.
Realizar extendidos sanguíneos para identificar una posible anemia normocítica/normocrómica, o leucopenia.

Fuente: Anyanwu *et al.* (2018); Linares *et al.* (2021); Nordberg, (2017); Petracca *et al.*, (2013).

Por ejemplo, para el diagnóstico de la intoxicación por Pb se emplean dos tipos de procedimientos analíticos: El método directo que implica la determinación directa de plomo en sangre y orina, o por quelación con EDTA, y el indirecto, vinculado a sus efectos sistémicos (determinación de la enzima alanina amino transferasa, porfirinas, hemoglobina), además de un extendido sanguíneo para distinguir alteraciones eritrocitarias características de la intoxicación por Pb como la anemia normocítica/normocrómica, versus la leucopenia provocada por el As (Mason *et al.*, 2014; Pragst y Balikova, 2006).

En contraste, a nivel de investigación científica se han desarrollado diversos métodos para el estudio de la presencia de iones metálicos y de su impacto celular (**Tabla 2**). Si bien las intoxicaciones se caracterizan por cuadros de sintomatología muy notorios, sus síntomas y signos –erupciones en piel, edema, vómito, desmayos, pérdida transitoria de la orientación y la memoria– pueden confundirse con otras patologías. Esto marca la necesidad de que, sin importar el origen de la intoxicación, es importante realizar pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico.

Tabla 2

Métodos de estudio empleados para la identificación de presencia o efecto de iones metálicos

Metal	Método	Ejemplo
As	Espectrometría	Espectrometría acoplada a masas (por sus siglas en inglés ICP-MS) (Chen <i>et al.</i> , 2022) / Rayos X de energía dispersa (por sus siglas en inglés ED-XRF) (Shimizu <i>et al.</i> , 2021).
Cr	Espectrometría	Espectrometría acoplada a resonancia magnética (por sus siglas en inglés EPR) (Suetake <i>et al.</i> , 2021).
Fe	Espectrometría	ICP-MS (Laur <i>et al.</i> , 2023) / Espectrometría de fase sólida (Miranda <i>et al.</i> , 2023).
Mn	Transcriptómica	Identificación de sitios de hipermetilación y regulación génica (Lindner <i>et al.</i> , 2022; Memg <i>et al.</i> , 2023).
Pb	Espectrometría	ICP-MS (Mbunga <i>et al.</i> , 2022) / Daño de ADN o ARN (Neitzel <i>et al.</i> , 2020).
Zn	Espectrometría	ICP-MS (Cheng <i>et al.</i> , 2021) / Sensores de traslocación (Anson <i>et al.</i> , 2021).

Fuente: Elaboración propia.

3. Enfermedades asociadas a la intoxicación de metales

La acumulación de metales puede generar distintas enfermedades. El arsénico (As) favorece el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Kononenko y Frishman, 2021), así como cáncer de piel, pulmón, vejiga e hígado (Palma-Lara *et al.*, 2020), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Muñoz *et al.*, 2020) y neuropatía periférica (He *et al.*, 2021); mientras que la acumulación de Cr propicia cáncer en pulmón, seno paranasal y cavidad nasal (Deere *et al.*, 2022), dermatitis atípica (Özkaya y Elin-Aslan, 2021), trastorno del espectro autista (Wise *et al.*, 2022) y esquizofrenia (Saghazadeh *et al.*, 2020). La toxicidad del Fe puede generar anemia (Torti y Torti, 2020), cáncer de mama, próstata y riñón (Lal, 2020), Enfermedad de Parkinson (Thomas *et al.*, 2020) y Enfermedad de Alzheimer (Peng *et al.*, 2021).

Por su parte, el Mn en concentraciones tóxicas puede provocar afectaciones renales (Kitada *et al.*, 2020), cardiovasculares (Xiao *et al.*, 2021), además de estar vinculado a la etiología de la Enfermedad de Huntington (Chhetri *et al.*, 2022), y de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (Budinger *et al.*, 2021).

El Pb por su parte, promueve hígado graso (Yang *et al.*, 2022), enfermedades cardiovasculares (Zhu *et al.*, 2022), e incluso a nivel neurológico se le ha relacionado con el desarrollo de déficit de atención e hiperactividad (Wang *et al.*, 2020b), y de la Enfermedad de Alzheimer (Bandaru *et al.*, 2022). En lo que respecta a Zn, la acumulación se ha vinculado a trastornos pulmonares (Liu *et al.*, 2022), nefropatía diabética (Wang *et al.*, 2020a), epilepsia (Li *et al.*, 2022) y a la Enfermedad de Wilson (Avan *et al.*, 2022).

4. Conclusión

Los iones metálicos pueden ejercer funciones asociadas a la supervivencia celular (Co, Cu, Cr, Fe), o formar parte del entorno ambiental (As, Cd, Hg y Pb) sin actividad biológica

directa. La acumulación atípica de As, Cd, Hg y Pb puede inducir enfermedades crónicas asociadas al estrés celular.

Referencias

- Agencia** para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades [ATSDR]. (2012). *Reseña Toxicológica del Cadmio*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., Servicio de Salud Pública. <https://tinyurl.com/2r58dw2m>
- Ali**, T., Khan, A., Alam, S. I., Ahmad, S., Ikram, M., Park, J. S., Lee, H. J., y Kim, M. O. (2021). Cadmium, an environmental contaminant, exacerbates Alzheimer's pathology in the aged Mice's Brain. *Front Aging Neurosci*, 13, 650930. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.650930>
- Anson**, K.J., Corbet, G.A., y Palmer, A.E. (2021). Zn²⁺ influx activates ERK and Akt signaling pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(11), e2015786118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2015786118>
- Anyanwu**, B. O., Ezejiofor, A. N., Igweze, Z. N., y Orisakwe, O. E. (2018). Heavy metal mixture exposure and effects in developing nations: An update. *Toxics*, 6(4). <https://doi.org/10.3390/toxics6040065>
- Avan**, A., Członkowska, A., Gaskin, S., Granzotto, A., Sensi, S. L., y Hoogenraad, T. U. (2022). The role of zinc in the treatment of Wilson's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 1-16. <https://doi.org/10.3390/ijms23169316>
- Bandaru**, L.J.M., Ayyalasomayajula, N., Murumulla, L., y Challa, S. (2022). Mechanisms associated with the dysregulation of mitochondrial function due to lead exposure and possible implications on the development of Alzheimer's disease. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry and medicine*, 35(1), 1-25. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00360-7>
- Baran**, E. J. (2014). Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. *Anales de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*. 66, 5-21. https://www.ancefn.org.ar/user/FILES/ANALES/TOMO_63/21.pdf
- Barcia**, C. (2013). Glial-mediated inflammation underlying parkinsonism. *Scientifica (Cairo)*, 357805. <https://doi.org/10.1155/2013/357805>
- Bender**, D. A., y Murray, R. K. (2016). Metabolismo de los xenobióticos. En Rodwell, V.W., Bender, D.A., Botham, K.M., Kennelly, P.J., y Weil, P.A. (Eds.), Harper. *Bioquímica ilustrada*. McGRAW-HILL. <http://tinyurl.com/2bytusm3>
- Budinger**, D., Barral, S., Soo, A. K. S., y Kurian, M. A. (2021). The role of manganese dysregulation in neurological disease: emerging evidence. *The Lancet. Neurology*, 20(11), 956-968. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00238-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00238-6)
- Carbajal-Azcona**, Á. (2017). *Manual de nutrición y dietética*. UCM. <http://tinyurl.com/2n82un3k>
- Chandel**, M., y Jain, G C. (2014). Toxic effects of transition metals on male reproductive system: A review. *J Environ Occup Sci*, 3(4), 204-213. <https://tinyurl.com/4bdrfrdf>
- Chen**, Q., Qiu, Y., Chen, L., Lin, J., Yan, L., Bao, X.D., Lin, L., Pan, L., Shi, B., Zheng, X.Y., Chen, F., He, B.C., Wang, J., y Liu, F.Q. (2022). Association between serum arsenic and oral

- cancer risk: A case-control study in southeast China. *Community dentistry and oral epidemiology*, 50(2), 83–90. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12633>
- Cheng, J.**, Bar, H., y Tako, E. (2021). Zinc status index (ZSI) for quantification of zinc physiological status. *Nutrients*, 13(10), 3399. <https://doi.org/10.3390/nu13103399>
- Chhetri, G.**, Ke, Y., Wang, P., Usman, M., Li, Y., Sapp, E., Wang, J., Ghosh, A., Islam, M. A., Wang, X., Boudi, A., DiFiglia, M., y Li, X. (2022). Impaired XK recycling for importing manganese underlies striatal vulnerability in Huntington's disease. *The Journal of cell biology*, 221(10), 1-23. <https://doi.org/10.1083/jcb.202112073>
- Cohen, J.**, y Torres, C. (2019). Astrocyte senescence: Evidence and significance. *Aging cell*, 18(3), e12937. <https://doi.org/10.1111/acer.12937>
- Corona, J. C.** (2020). Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Antioxidants*, 9(11), 1-17. <https://doi.org/10.3390/antiox9111039>
- Covarrubias, S.A.**, y Peña-Cabriales, J.J. (2017). Contaminación ambiental por metales pesados en México: problemática y estrategias de fitorremediación. *Rev. Int. Contam. Ambie.* 33, 7-21. <https://doi.org/10.20937/RICA.2017.33.esp01.01>
- De la Torre-Munilla, P.**, Vicente-Vicente, L., Prieto, M., Casanova, A., y Morales, A. (2021). Neurotoxicidad por exposición a metales pesados: evidencias y cuestiones por resolver. *Revista de toxicología*, 38(2), 103-108. <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/2021/12/vol-38.2-43-48.pdf>
- Deere, K.**, Matharu, G. S., Ben-Shlomo, Y., Wilkinson, J. M., Blom, A. W., Sayers, A., y Whitehouse, M. R. (2022). The risk of all-cause mortality, heart outcomes, cancer, and neurodegenerative disorders with cobalt-chrome-containing total hip arthroplasty implants: an analysis of the National Joint Registry. *The bone & joint journal*, 104B(3) 359-367. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.104B3.BJJ-2021-0397.R1>
- Dusek, P.**, Hofer, T., Alexander, J., Roos, P. M., y Aaseth, J. O. (2022). Cerebral iron deposition in neurodegeneration. *Biomolecules*, 12(5), 714. <https://doi.org/10.3390/biom12050714>
- Eremin, D. V.**, Ilchibaeva, T. V., y Tsybko, A. S. (2021). Cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF): Structure, functions, and therapeutic potential. *Biochemistry (Mosc)*. 86(7), 852-866. <https://doi.org/10.1134/S0006297921070063>
- Fashola, M.O.**, Ngole-Jeme, V.M., y Babalola, O.O. (2016). Heavy metal pollution from gold mines: Environmental effects and bacterial strategies for resistance. *Int J Environ Res Public Health*, 13(11), 1047. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111047>
- Gade, M.**, Comfort, N., y Re, D.B. (2021). Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological, experimental evidence and candidate mechanisms. *Environ Res*, 201, 111558. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111558>
- García-Montalvo, I.A.**, Martínez-Gutiérrez, C., Sánchez-Medina, M.A., Pérez-Santiago, A.D., y de Jesús Ramírez-Altamirano, M. (2019). Afecciones neurodegenerativas: toxicidad por acumulación de metales. *Journal of Negative and No Positive Results*, 4(4), 456-465. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2944>
- García-Valdés, M.**, Ortega-García, J. A., Menéndez-Naranjo, L., y De la Rubia Nieto, A. (2011). Uso del ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico en un niño con

- intoxicación severa por vapor de mercurio. *Farmacia Hospitalaria*, 35(3), 158-160. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.09.002>
- Godfrey**, K. E., Gardner, A. C., Kwon, S., Chea, W., Y Muthukumaraswamy, S. D. (2018). Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 105, 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.015>
- Hernández-Baltazar**, D., Nadella, R., Zavala-Flores, L. M., Rosas-Jarquín, C. J., Rovirosa-Hernández, M. J., y Villanueva-Olivo, A. (2019). Four main therapeutic keys for Parkinson's disease: A mini review. *Iran J Basic Med Sci*, 22(7), 716-721. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33659.8025>
- Hernández-Baltazar**, D., Nadella, R., Cibrian-Llenderal, C., Puga-Olguín, A., Barrientos-Bonilla, A. A., Zavala-Flores, L. M., Villanueva-Olivo, A., Sánchez-García, A., y Rovirosa-Hernández, M. J. (2018). The causative and curative roles of brain derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease and beyond - A Neurocognitive Approach*. In TechOpen. <http://doi.org/10.5772/intechopen.81215>
- He**, Q., Chen, B., Chen, S., Zhang, M., Duan, L., Feng, X., Chen, J., Zhou, L., Chen, L., y Duan, Y. (2021). MBP-activated autoimmunity plays a role in arsenic-induced peripheral neuropathy and the potential protective effect of mecobalamin. *Environmental toxicology*, 36(6), 1243-1253. <https://doi.org/10.1002/tox.23122>
- Hon**, K.L., Fung, C.K., y Leung, A.K. (2017). Childhood lead poisoning: an overview. *Hong Kong Med J*, 23(6), 616-621. <https://doi.org/10.12809/hkmj176214>
- Hu**, H. (2022). Intoxicación por metales pesados. En Loscalzo, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., y Jameson, J.L. (Eds.), Harrison. *Principios de medicina interna*. McGRAW HILL. <https://tinyurl.com/mrypdcmu>
- Jarup**, L. (2003). Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*, 68(1), 167-182. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldg032>
- Jomova**, K., Makova, M., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K., Rhodes, C.J., y Valko, M. (2022). Essential metals in health and disease. *Chemico-biological interactions*, 367, 110173. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
- Kitada**, M., Xu, J., Ogura, Y., Monno, I., y Koya, D. (2020). Manganese Superoxide Dismutase Dysfunction and the Pathogenesis of Kidney Disease. *Frontiers in physiology*, 11, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00755>
- Kononenko**, M., y Frishman, W. H. (2021). Association between arsenic exposure and cardiovascular disease. *Cardiology in review*, 29(4), 217-221. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000357>
- Lal**, A. (2020). Iron in Health and Disease: An Update. *Indian journal of pediatrics*, 87(1), 58-65. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03054-8>
- Laur**, N., Kinscherf, R., Pomytkin, K., Kaiser, L., Knes, O., y Deigner, H.P. (2020). ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PloS one*, 15(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233357>
- Li**, B., Xia, M., Zorec, R., Parpura, V., y Verkhatsky, A. (2021). Astrocytes in heavy metal neurotoxicity and neurodegeneration. *Brain Res*, 1752, 147234. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147234>
- Li**, Z., Liu, Y., Wei, R., Yong, V.W., y Xue, M. (2022). The important role of zinc in neurological diseases. *Biomolecules*, 13(1), 1-15. <https://doi.org/10.3390/biom13010028>

- Linares, A. M., Unrine, J. M., Thaxton Wiggig, A., Tantalean, J. C., y Radulescu, V. C.** (2021). Blood's concentration of lead and arsenic associated with anemia in peruvian children. *J Environ Public Health*, 2021, 7283514. <https://doi.org/10.1155/2021/7283514>
- Lindner, S., Lucchini, R., y Broberg, K.** (2022). Genetics and Epigenetics of Manganese Toxicity. *Current environmental health reports*, 9(4), 697–713. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00384-2>
- Liu, X., Ali, M.K., Dua, K., y Xu, R.** (2022). The role of zinc in the pathogenesis of lung disease. *Nutrients*, 14(10), 1-14. <https://doi.org/10.3390/nu14102115>
- Lurie, D. I.** (2018). An integrative approach to neuroinflammation in psychiatric disorders and neuropathic pain. *Journal of experimental neuroscience*, 12, 1-11. <https://doi.org/10.1177/1179069518793639>
- Ma, L., Fang, X., y Zhang, A.** (2022). The hypermethylation of FOXP3 gene as an epigenetic marker for the identification of arsenic poisoning risk. *Hum Exp Toxicol.* 41, 9603271221142819. <https://doi.org/10.1177/09603271221142819>
- Mancilla-Villa, Ó. R., Ortega-Escobar, H. M., Ramírez-Ayala, C., Uscanga-Mortera, E., Ramos-Bello, R., y Reyes-Ortigoza, A. L.** (2012). Metales pesados totales y arsénico en el agua para riego de Puebla y Veracruz, México. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 28(1), 39-48. <https://tinyurl.com/nhesmbhj>
- Mason, L. H., Harp, J. P., y Han, D. Y.** (2014). Pb neurotoxicity: neuropsychological effects of lead toxicity. *Biomed Res Int*, 2014, 840547. <https://doi.org/10.1155/2014/840547>
- Mbunga, B.K, Gjengedal, E.L.F., Bangelesa, F., Langfjord, M.M., Bosonkie, M.M., Strand, T.A., Mapatano, M.A., y Engebretsen, I.M.S.** (2022). Heavy metals in children's blood from the rural region of Popokabaka, Democratic Republic of Congo: A cross-sectional study and spatial analysis. *Scientific reports*, 12(1), 18576. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23332-4>
- Memg, C.Y., Ma, X.Y., Xu, M.Y., Pei, S.F., Liu, Y., Hao, Z.L., Li, Q.Z., y Feng, F.M.** (2023). Transcriptomics-based investigation of manganese dioxide nanoparticle toxicity in rats' choroid plexus. *Scientific reports*, 13(1), 8510. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35341-y>
- Miranda, J.L.A., Mesquita, R.B.R., Leite, A., Silva, A.M.N., Rangel, M., y Rangel, A.O.S.S.** (2023). Non-transferrin-bound iron determination in blood serum using microsequential injection solid phase spectrometry- proof of concept. *Talanta*, 257, 124345. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124345>
- Moncrieff, J.** (2018). El litio y otros fármacos para el trastorno maníaco-depresivo y bipolar. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 38(133), 283-299. <https://dx.doi.org/10.4321/s0211-57352018000100015>
- Montalbetti, N., Simonin, A., Simonin, C., Awale, M., Reymond, J.L., y Hediger, M. A.** (2015). Discovery and characterization of a novel non-competitive inhibitor of the divalent metal transporter DMT1/SLC11A2. *Biochem Pharmacol.* 96(3), 216-24. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.05.002>
- Muñoz, M. P., Rubilar, P., Valdés, M., Muñoz-Quezada, M. T., Gómez, A., Saavedra, M., y Iglesias, V.** (2020). Attention deficit hyperactivity disorder and its association with

- heavy metals in children from northern Chile. *International journal of hygiene and environmental health*, 226, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113483>
- Nayak, D., Roth, T.L., y McGavern, D.B.** (2014). Microglia development and function. *Annual review of immunology*, 32, 367-402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120240>
- Neitzel, R.L., Sayler, S.K., Arain, A.L., y Nambunmee, K.** (2020). Metal levels, genetic instability, and renal markers in electronic waste workers in Thailand. *The international journal of occupational and environmental medicine*, 11(2), 72-84. <https://doi.org/10.34172/ijoem.2020.1826>
- Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT).** (1996). *Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-1996*. <https://tinyurl.com/2p8nc6u7>
- SEMARNAT.** (2004). *Norma Oficial Mexicana. NOM147-SEMARNAT-SSA1-2004*. <https://tinyurl.com/yp5nsbcr>
- Nordberg, G.** (2017). Metales: Propiedades químicas y toxicidad productos químicos. *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*. 3ª ed. S/D.
- Norwegian Scientific Committee for Food and Environment [NSCFE].** (2018). Chromium-assessment of suggested maximum limits in food supplements. <https://tinyurl.com/4cj8y8wz>
- Novellón-Pardos, M.** (2022). Influencia de los metales pesados en el sistema nervioso. (Licenciatura), Universidad de Oviedo. <http://tinyurl.com/yb2d57bd>
- Özkaya, E., y Elinç Aslan, M. S.** (2021). Occupational allergic contact dermatitis: A 24-year, retrospective cohort study from Turkey. *Contact dermatitis*, 85(5), 503-513. <https://doi.org/10.1111/cod.13938>
- Palma-Lara, I., Martínez-Castillo, M., Quintana-Pérez, J. C., Arellano-Mendoza, M. G., Tamay-Cach, F., Valenzuela-Limón, O. L., García-Montalvo, E. A., y Hernández-Zavala, A.** (2020). Arsenic exposure: A public health problem leading to several cancers. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 110, 1-41. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104539>
- Pamphlett, R., Mak, R., Lee, J., Buckland, M. E., Harding, A.J., Kum Jew, S., Paterson, D.J., Jones, M.W.M., y Lay, P.A.** (2020). Concentrations of toxic metals and essential trace elements vary among individual neurons in the human locus ceruleus. *PloS one*, 15(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233300>
- Petracca, M., Scafa, F., Boeri, R., Flachi, D., y Candura, S. M.** (2013). Imported occupational lead poisoning: report of four cases. *Med Lav*, 104(6), 428-433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24640829/>
- Peng, Y., Chang, X., y Lang, M.** (2021). Iron Homeostasis Disorder and Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(22), 1-19. <https://doi.org/10.3390/ijms222212442>
- Pozo, M. J., Camello-Almaraz, C., y Camello, P. J.** (2010). Fisiología hepática. En Fernández-Tresguerres, J.A., Ariznavarreta Ruiz, C., Cachafeiro, V., Cardinali, D.P., Escrich Escriche, E., Gil-Loyzaga, P.E., Lahera Juliá, V., Mora Teruel, F., Romano Pardo, M., y Menéndez, J.T. (Eds.). *Fisiología humana*. McGRAW HILL. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1858§ionid=134368703>
- Pragst, F., y Balikova, M. A.** (2006). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin Chim Acta*, 370(1-2), 17-49.

- <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.019>
- Raj, K., Kaur, P., Gupta, G.D., y Singh, S.** (2021). Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neurosci Lett*, 753, 135873.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135873>
- Rodríguez-González, J. C., y Rodeiro Guerra, I.** (2014). El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia*, 48, 495-507.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300015&lng=es&tlng=es.
- Ropero-Lara, A. B.** (2017). *Minerales*.
<https://badali.umh.es/assets/documentos/pdf/artic/minerales.pdf>
- Sabath, E., y Robles-Osorio, M. L.** (2012). Medio ambiente y riñón: Nefrotoxicidad por metales pesados. *Nefrología (madrid)*, 32(3), 279-286.
<https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699512001359>
- Saghazadeh, A., Mahmoudi, M., Shahrokhi, S., Mojarrad, M., Dastmardi, M., Mirbeyk, M., y Rezaei, N.** (2020). Trace elements in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of 39 studies (N = 5151 participants). *Nutrition reviews*, 78(4), 278–303.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz059>
- Sakamoto, M., Nakamura, M., y Murata, K.** (2018). Mercury as a global pollutant and mercury exposure assessment and health effects. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 73(3), 258-264. <https://doi.org/10.1265/jjh.73.258>
- Secretaría de Salud [SSA].** (2013). Diagnóstico y tratamiento de la intoxicación por metales: Plomo, mercurio, arsénico y talio en el primer, segundo y tercer nivel de atención. México. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, https://edumed.imss.gob.mx/pediatria/toxico/guia_pract_clin_metales.pdf.
- Shimizu, R., Masaki, H., y Yasuike, S.** (2021). Simple and rapid quantification of chromium, arsenic, and selenium in bituminous coal samples using a desktop energy dispersive X-ray fluorescence analyzer. *Applied radiation and isotopes*. 176, 109877.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2021.109877>
- Singh, D.** (2022). Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 19(1), 206.
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>
- Suetake, I., Nakazawa, S., Sato, K., Mutoh, R., Mishima, Y., Kawakami, T., Takei, T., Watanabe, M., Sakai, N., Fujiwara, T., Takui, T., Miyata, M., Shinohara, A., Hojo, H., y Arata, T.** (2021). Structural dynamics of the chromo-shadow domain and chromodomain of HP1 bound to histone H3K9 methylated peptide, as measured by site-directed spin-labeling EPR spectroscopy. *Biochemical and biophysical research communications*, 567, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.06.010>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., y Sutton, D. J.** (2012). Heavy metal toxicity and the environment. *Molecular, clinical and environmental toxicology*, 3, 133-164.
https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6
- Thomas, G.E.C., Leyland, L.A., Schrag, A.E., Lees, A.J., Acosta-Cabrero, J., y Weil, R.S.** (2020). Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 91(4), 418–425.
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322042>

- Torti, S.V.**, y Torti, F.M. (2020). Iron and Cancer: 2020 Vision. *Cancer research*, 80(24), 5435–5448. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2017>
- Wang, B.**, y Du, Y. (2013). Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/898034>
- Wang, H.**, y Matsushita, M.T. (2021). Heavy metals and adult neurogenesis. *Current opinion in Toxicology*, 26, 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.03.006>
- Wang, H.**, Matsushita, M. T., Zhang, L., Abel, G.M., Mommer, B.C., Huddy, T.F, Storm, D.R., y Xia, Z. (2021). Inducible and conditional stimulation of adult hippocampal neurogenesis rescues cadmium-induced impairments of adult hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent memory in mice. *Toxicological Sciences*, 177(1), 263-280. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa104>
- Wang, M.**, Phadke, M., Packard, D., Yadav, D., y Gorelick, F. (2020a). Zinc: Roles in pancreatic physiology and disease. *Pancreatology: Official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)*, 20(7), 1413–1420. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.08.016>
- Wang, T.**, Zhang, J., y Xu, Y. (2020b). Epigenetic Basis of Lead-Induced Neurological Disorders. *International journal of environmental research and public health*, 17(13), 1-23. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134878>
- Wise, J. P.**, Jr Young, J. L., Cai, J., y Cai, L. (2022). Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. *Environment international*, 158, 106877. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106877>
- Xiao, S.**, Zhou, Y., Liu, T., Hu, Y., Wu, Q., Pan, Q., Wang, X., Liu, A., Liu, J., Zhu, H., Yin, T., y Pan, D. (2021). The association between manganese exposure with cardiovascular disease in older adults: NHANES 2011-2018. *Journal of environmental science and health*, 56(11), 1221–1227. <https://doi.org/10.1080/10934529.2021.1973823>
- Yamamoto, A.**, Wada, O., y Ono, T. (1981). A low-molecular-weight, chromium-binding substance in mammals. *Toxicol Appl Pharmacol*, 59(3), 515-523. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90305-7](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90305-7)
- Yang, C.**, Li, Y., Ding, R., Xing, H., Wang, R., & Zhang, M. (2022). Lead exposure as a causative factor for metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) and a lead exposure related nomogram for MAFLD prevalence. *Frontiers in public health*, 10, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1000403>
- Zhou, B.**, Zuo, Y. X., y Jiang, R. T. (2019). Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(6), 665–673. <https://doi.org/10.1111/cns.13123>
- Zhu, K.**, Zhang, Y., Lu, Q., Geng, T., Li, R., Wan, Z., Zhang, X., Liu, Y., Li, L., Qiu, Z., He, M., Liu, L., Pan, A., y Liu, G. (2022). Associations of exposure to lead and cadmium with risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among patients with type 2 diabetes. *Environmental science and pollution research international*, 29(51), 76805–76815. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21273-z>