

EFFECTOS DE LOS METALES PESADOS EN LA SALUD HUMANA

Antonia Herrero

Doctora en Biología
Profesora de Investigación del CSIC
ahermor@gmail.com

Febrero-2025

RESUMEN

Ciertas actividades humanas, entre las que destaca la minería, llevan aparejada la liberación al medio ambiente de cantidades de metales pesados que exceden ampliamente las que se pueden encontrar como consecuencia de procesos naturales. En consecuencia, muchos entornos terrestres y acuáticos de nuestro planeta están en la actualidad contaminados con cantidades excesivas de dichos metales. Los metales pesados pueden ser incorporados por los seres vivos, y su exceso provoca grandes alteraciones en la estructura y el metabolismo celular, por lo que dicha contaminación supone un riesgo importante para la biota en general. Las personas pueden adquirir un exceso de metales pesados mediante inhalación, contacto con la piel o consumo de alimentos o agua contaminados, pudiendo derivarse de ello daños importantes que afecten a los sistemas vascular, inmunológico, endocrino, neurológico o reproductivo, entre otros, además de una afectación del material genético. Estos daños pueden provocar síntomas y enfermedades graves, incluyendo el aumento de la frecuencia de cáncer, y efectos teratogénicos que afectarían al desarrollo fetal. En algunos casos, además, cuando se produce un daño genético en las células germinales, éste va a tener carácter hereditario.

INTRODUCCIÓN

Los metales pesados se encuentran de forma espontánea en la naturaleza, formando parte de las rocas, y se liberan mediante procesos naturales como el meteorismo, el vulcanismo y la erosión. Además, ciertas actividades humanas, como la combustión de minerales fósiles, la producción de plásticos, la producción y aplicación de fertilizantes y pesticidas o la liberación de desechos urbanos, pero, principalmente, la fundición y **la minería**, han venido liberando ingentes cantidades de metales pesados al medio ambiente. Los aportes

de estos metales debidos a las actividades antropogénicas suponen la mayor amenaza de contaminación para los ecosistemas tanto marinos como terrestres. **Los metales son especies químicas no degradables.** En el aire, la contaminación por metales pesados procede sobre todo del humo de la quema de combustibles fósiles en fábricas, del tráfico terrestre y aéreo y del desgaste de partes de vehículos como las cubiertas de los automóviles. En los cauces fluviales y estuarios, los metales pesados pueden proceder de la erosión de rocas que se encuentren en sus inmediaciones, de desechos industriales y domésticos vertidos y de escorrentías de terrenos cultivados, pero sobre todo son aportados por **efluentes de explotaciones mineras, que globalmente representan la mayor cantidad de metales pesados transportados a través de ríos y lagos.**

En términos generales, todos los organismos vivos necesitan unas bajas cantidades de ciertos metales como el cobalto (Co), el cobre (Cu), el hierro (Fe), el manganeso (Mn), el molibdeno (Mo), el níquel (Ni) o el zinc (Zn) para sus actividades, que adquieren directamente del medio que les rodea o a través de su alimentación, pero todos los metales pesados provocan efectos negativos cuando su concentración interna excede ciertos límites. De hecho, los organismos vivos consumen una gran cantidad de recursos en mantener las adecuadas concentraciones de metales en las células (lo que se conoce como **homeostasis de los metales**). Sin embargo, estos mecanismos solo son efectivos en determinados rangos de concentraciones. Cuando se exceden esas concentraciones, la capacidad de procesamiento se satura, con el resultado de que los metales en exceso interaccionan y se unen a moléculas que no son sus dianas naturales, provocando grandes alteraciones en las estructuras y el metabolismo de las células. En el caso de organismos multicelulares, estas alteraciones se traducen en perturbaciones a nivel de tejidos y órganos y, en concreto, en las personas, en riesgos y afectaciones de la salud.

EFFECTOS DEL EXCESO DE METALES PESADOS EN LAS CELULAS

Los metales pesados pueden causar daños en muchas moléculas y estructuras celulares, en particular en tres tipos de moléculas fundamentales: las enzimas, el ATP y el ADN. Por otra parte, muchos metales pesados son muy reactivos, pudiendo unirse a moléculas como el oxígeno, sulfuros y cloruros dando lugar a la formación de compuestos muy tóxicos.

Efectos en las enzimas. Las enzimas son una clase de proteínas que catalizan las reacciones químicas que tienen lugar en las células, estando en la base de la actividad celular y por tanto del mantenimiento de la vida. Las enzimas hacen que las reacciones

químicas de la célula puedan producirse a una velocidad suficiente para ser efectivas. Existe una gran cantidad y variedad de enzimas, específicas de cada tipo de célula, cuya actividad se organiza mediante complejos sistemas de regulación, que a su vez se controlan enzimáticamente. Por poner un ejemplo simple: la enzima *invertasa* promueve la rotura del disacárido sacarosa (que tomamos en la alimentación) en sus dos subunidades, la fructosa y la glucosa, que a su vez sufren otras transformaciones para transferir la energía que esos azúcares acumulan al metabolismo celular. Como todas las proteínas, las enzimas están constituidas por cadenas, normalmente de cientos, de aminoácidos. Dichas cadenas se pliegan para adoptar estructuras espaciales muy precisas, siendo su estructura tridimensional fundamental para que la enzima despliegue su actividad. En dicha estructura tridimensional, una región que se conoce como *sitio activo*, es el lugar donde se unen las moléculas que van a reaccionar (*sustratos*), y donde estos sustratos se transforman rindiendo los productos de la reacción.

Los metales pesados pueden dañar las enzimas a través de varios mecanismos. Uno de los más frecuentes consiste en la unión en el sitio activo de la enzima, desplazando y sustituyendo a otros metales que puedan encontrarse allí de manera natural para participar en la catálisis enzimática, pudiendo resultar en la inactivación de la enzima. La plata (Ag), el mercurio (Hg), el cadmio (Cd), el níquel, el plomo (Pb), el zinc, el manganeso, el cobalto, o el molibdeno pueden actuar mediante este mecanismo. Otro mecanismo de toxicidad consiste en la interacción del metal pesado con determinados grupos químicos (como por ejemplo grupos tioles, -SH) que pueden estar asociados a algunas enzimas, bloqueando dichos grupos, lo cual también puede impedir la reacción enzimática o la posibilidad de regulación de dichas enzimas. La plata, el mercurio, el cadmio, el níquel, el plomo, el arsénico (As) o el cromo (Cr) pueden ejercer estos efectos.

Efectos en la energética celular. La molécula conocida como ATP (Adenosina Trifosfato) se considera la *moneda energética* de las células. Es una molécula relativamente sencilla que posee tres grupos fosfato en uno de sus extremos. El enlace químico que liga los dos últimos fosfatos es un enlace rico en energía, lo cual quiere decir que almacena mucha energía que se puede liberar cuando se rompe. Normalmente en la célula no se produce una rotura espontánea de ese enlace, sino que se acopla a otra reacción que necesita energía, permitiendo que esta última se produzca. De hecho, el ATP transporta energía allí donde se requiere en la célula.

En cuanto al efecto de los metales pesados, entre los compuestos tóxicos que se forman a partir del metaloide arsénico (As) están los arsenatos. El arsenato es muy parecido al fosfato, y puede sustituir al último fosfato del ATP formando una molécula muy similar, el ADP-As. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el ATP, el enlace entre el fosfato y el arsenato es de baja energía. Así, el ADP-As puede interactuar con las enzimas que normalmente utilizan ATP, pero no energizar la reacción correspondiente, que en consecuencia no se produce (es un proceso de inhibición enzimática).

Efectos en el ADN. El ADN (Ácido desoxirribonucleico) es una molécula informativa, el almacén de información para que se formen las proteínas, incluidas las enzimas. El ADN está formado por cadenas muy largas, normalmente millones, de unidades (nucleótidos) de las que existen solo cuatro variantes. Las cadenas de ADN se organizan en pares que se pliegan conjuntamente formando una *doble hélice* en la que siempre se enfrentan pares fijos de nucleótidos. Es la secuencia en que se combinan los nucleótidos lo que cifra el mensaje genético, que va a determinar la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Por tanto, el ADN es fundamental tanto para que se puedan sintetizar las proteínas de la célula, como para que esa información se transmita a la descendencia. La longitud de muchas cadenas de ADN se cuenta en centímetros (10^{-2} m), mucho mayor que el tamaño de las células que, aunque puede variar ampliamente, generalmente se mide en micras (10^{-6} m). En las células, las cadenas de ADN se enrollan extremadamente formando unos corpúsculos de gran densidad, *los cromosomas*, que se acomodan en una parte del volumen de la célula. En las células humanas que forman el cuerpo (somáticas) generalmente existen 46 cromosomas distribuidos en 23 pares en los que uno procede del padre y otro de la madre, siendo similares los dos miembros en 22 de esos pares, y diferentes en el caso del par de cromosomas sexuales (X e Y). En las células germinales (óvulos y espermatozoides) existen 23 cromosomas únicos.

Los metales pesados pueden causar múltiples daños en el ADN, induciendo procesos que terminan tanto en roturas internas de las cadenas como de los enlaces que las mantienen apareadas formando la doble hélice. En particular, pueden provocar cambios en la secuencia de nucleótidos, lo que conlleva cambios en el mensaje codificado: es lo que se llama *mutación*. Además, las mutaciones que se producen en las células germinales **pueden transmitirse a la descendencia**. Los metales pesados también pueden provocar daños estructurales en los cromosomas, como son la pérdida, duplicación o inversión de fragmentos de los mismos.

Metales pesados y daño oxidativo. Durante el metabolismo celular se producen de manera natural moléculas con un alto poder oxidante que se conocen como ROS (*Reactive Oxygen Species*; por ejemplo, $^1\text{O}_2$, O_2^- , H_2O_2). Estos compuestos son potencialmente muy tóxicos y pueden oxidar y dañar una gran variedad de moléculas biológicas: los lípidos de las membranas, alterando la permeabilidad de las mismas; ciertas enzimas que catalizan reacciones de oxido-reducción, como las que llevan a cabo el proceso de la respiración, y el ADN, en el que induce rotura de enlaces y mutaciones. Todas las células han desarrollado mecanismos para mantener dichas especies reactivas a niveles tolerables, incluyendo la producción de moléculas antioxidantes y procesos de detoxificación. Muchos metales pesados (por ejemplo, el calcio, Ca, el arsénico, el mercurio y el níquel) aumentan la formación de ROS, induciendo lo que se llama *estrés oxidativo*. De hecho, este es un mecanismo de toxicidad bastante común de los metales pesados. Los metales pesados pueden aumentar la concentración de ROS reaccionando con algunas de estas especies produciendo otras con mayor toxicidad, interfiriendo directamente con las enzimas que catalizan reacciones de oxido-reducción o inactivando enzimas antioxidantes encargadas de la eliminación de ROS.

EFFECTOS TÓXICOS DE LOS METALES PESADOS EN LAS PERSONAS

Como se indicó más arriba, las personas pueden entrar en contacto con los metales pesados mediante inhalación de pequeñas partículas del aire, contacto con la piel (baño), o **consumo a través del agua y los alimentos**. Una vez incorporados, los metales pesados pueden desecharse parcialmente, pero no se pueden eliminar, por lo que se pueden localizar en órganos como el hígado, el corazón o los riñones, y en los tejidos blandos. Para la mayoría de los metales pesados, la exposición mantenida y la acumulación tienen efectos negativos sobre la salud en las personas, pudiendo provocar graves daños e incluso la muerte. Según la OMS (*Organización Mundial de la Salud*), la severidad de los síntomas y alteraciones que se produzcan dependerá de las cantidades incorporadas, el tiempo de exposición y la vía de entrada. En general, se conocen bien los efectos de las exposiciones agudas a niveles tóxicos de metales pesados, que desembocan en casos clínicos inmediatos. Sin embargo, se sabe menos acerca de los efectos de las exposiciones crónicas a niveles bajos o moderados de estos metales, que pueden desembocar en manifestaciones clínicas con el tiempo, dificultando tanto el diagnóstico como su relación con el agente causante. La demora en la manifestación del daño afecta a su vez al

establecimiento de los niveles seguros de metales pesados, para lo que generalmente no se tienen en cuenta los efectos potencialmente deletéreos a largo plazo. En las personas, los efectos de exposiciones prolongadas pueden causar envejecimiento prematuro, estados que favorezcan la aparición de enfermedades, o ser causantes directos de enfermedades. **Los efectos de los metales pesados no son aditivos, sino sinérgicos**, por lo que la exposición a combinaciones de ellos provoca un efecto en la salud humana mayor que el que correspondería a la suma de exposiciones individuales. Aunque haya **muy pocos estudios acerca de los efectos sinérgicos de los metales pesados a bajas dosis prolongadas en el tiempo**, los datos existentes sugieren que la presencia de unos afecta a los niveles de acumulación de otros en distintos órganos. La sinergia en los efectos de varios de ellos justifica la **necesidad de cuantificar el riesgo de mezclas de metales pesados en el medio ambiente**.

En las personas, los metales pesados actúan mediante los mecanismos generales descritos antes: provocando daños en las proteínas (que pueden provocar alteraciones en el funcionamiento de órganos y tejidos y del equilibrio hormonal) y en el ADN (contribuyendo a introducir inestabilidad genómica y mutaciones, e inactivando mecanismos de reparación del ADN y genes supresores de tumores), alteraciones en los lípidos de las membranas biológicas y estrés oxidativo (favoreciendo la formación de ROS e inactivando mecanismos de defensa), siendo este último un factor común en las enfermedades inflamatorias.

Alteraciones por daños en el material genético. En particular, las mutaciones, al conllevar alteraciones en las proteínas de la célula, son la base de multitud de enfermedades y síndromes, entre los que se pueden citar algunos tan graves como la fibrosis quística o la distrofia muscular. Además, las mutaciones pueden aumentar la frecuencia de padecer cáncer, o incluso provocarlo directamente, afectando a la expresión de genes carcinogénicos y genes supresores, a la vez que interfieren con los procesos de reparación del ADN, rompiendo el equilibrio entre proliferación celular y apoptosis. De hecho, la mayoría de los factores clasificados como cancerígenos por la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) son genotóxicos (agentes que provocan daños en el ADN y los cromosomas). A modo de ejemplos, el cromo en su forma hexavalente induce lesiones en el ADN e inestabilidad cromosómica, mientras que el dimetilarsénico provoca carcinogénesis en el tiroides; el arsénico se ha relacionado con procesos de carcinogénesis pulmonar y el plomo con un aumento de la frecuencia de

cáncer de estómago. Los metales pesados también pueden provocar daños estructurales en los cromosomas, alteraciones que pueden originar síndromes graves como el de “maullido de gato”, por poner un ejemplo. El consenso general es que la exposición a agentes genotóxicos debe ser tan baja como sea razonablemente posible (ALARA, *as low as reasonably achievable*). Especial gravedad se atribuye a las mutaciones que se generan durante el desarrollo del feto o durante los primeros estadios del crecimiento. Además, las mutaciones que se producen en las células germinales pueden provocar abortos espontáneos, infertilidad y malformaciones, y **pueden transmitirse a la descendencia**.

Problemas vasculares. Los metales pesados pueden causar alteraciones en el electrocardiograma, arritmias y miocarditis. El mercurio, el cadmio y otros interfieren con enzimas del metabolismo hormonal provocando elevación de los niveles de epinefrina, lo que conduce a un aumento de la presión sanguínea, pudiendo afectar a las arterias coronarias con el consiguiente riesgo de infarto de miocardio.

Reacciones inmunológicas e inflamación. Los metales pesados pueden provocar reacciones inmunológicas, así como afectar a la microflora bacteriana. Exposiciones al mercurio se relacionan con reacciones autoinmunes y aumentan la susceptibilidad a infecciones agudas y crónicas. La exposición crónica a bajos niveles de mercurio lleva a una estimulación inflamatoria continua con efectos nocivos que pueden acelerar el envejecimiento. Los metales pesados afectan a la flora y la permeabilidad intestinal, lo que puede provocar que pasen al torrente sanguíneo moléculas que pueden conducir a una reacción inflamatoria continua. El mercurio produce debilidad muscular, dificultad para tragar y astasia.

Disrupción endocrina. Los metales pesados pueden interferir con la señalización neuroendocrina y tiroidea con efectos adversos en el desarrollo, la conducta, el metabolismo y la reproducción. Como disruptores endocrinos, pueden provocar subfertilidad, alteraciones en el ciclo menstrual, anovulación y menopausia prematura. Se puede establecer una correlación negativa entre los niveles de metales pesados y de hormona luteinizante en la sangre, y por tanto con la maduración de los oocitos, y también se asocian con fibrosis uterina. El plomo, el cadmio, el mercurio y el níquel pueden mimetizar el efecto de los estrógenos.

Daño neurológico. La toxicidad por metales pesados puede afectar al desarrollo cerebral y a las habilidades cognitivas y motoras, y puede provocar déficits de memoria e incluso demencia; incluso algunos como el mercurio, el cadmio, el manganeso, el plomo, el

arsénico o el níquel se reconocen como neurotoxinas y se han relacionado con el autismo, el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. El cobre y el zinc inhiben el desarrollo neuronal pudiendo provocar anomalías como la esquizofrenia. Aunque estos metales son esenciales para el funcionamiento neuronal al estar implicados en las descargas sinápticas, su acumulación puede provocar isquemia y muerte neuronal, Alzheimer, Parkinson y ELA. El mercurio puede dañar el hipocampo afectando a las habilidades cognitivas.

Daño nefrológico. La exposición al plomo provoca estrés oxidativo que causa daño nefrológico. Así, los trabajadores de minas o industrias relacionadas con una exposición a este metal tienen riesgo de padecer enfermedades renales crónicas. El cadmio se acumula con el tiempo en los riñones y el hígado, con una tasa de permanencia de años, y causa estrés oxidativo y daño en las mitocondrias de las células renales, así como alteraciones en la expresión génica y otros daños en el material genético que pueden resultar en carcinogénesis en tejidos renales.

Toxicidad en el sistema reproductivo. La exposición prolongada a metales pesados puede provocar daños en el sistema reproductivo e infertilidad. De hecho, se calcula que más del 10% de la población mundial sufre problemas de fertilidad relacionados con la exposición a metales pesados como el mercurio, el cromo y el cadmio. Estas alteraciones incluyen desbalances hormonales, retrasos en la ovulación y alteraciones cromosómicas en los oocitos. El cadmio se acumula con el tiempo en los ovarios y el semen y aumenta la producción de radicales libres. Una exposición prolongada puede provocar estrés oxidativo, al cual son especialmente sensibles la apoptosis de los tejidos testiculares y los folículos ováricos. Otros efectos del cadmio en los testículos incluyen destrucción de vasos sanguíneos, disminución de la carga de espermatozoides, hemorragia e infertilidad. El arsénico puede causar daños afectando al peso testicular y la carga de espermatozoides, así como a órganos sexuales accesorios y, además, puede alterar los niveles de testosterona y otras hormonas sexuales. En las mujeres, el arsénico aumenta la frecuencia de cáncer de endometrio e interfiere con la angiogénesis endometrial, que es esencial para el crecimiento del feto, pudiendo conducir a endometriosis, nacimientos prematuros y abortos espontáneos.

En la literatura científica se pueden encontrar abundantes recopilaciones de los efectos provocados por cada uno de los metales pesados en la salud humana (ver las referencias

que se incluyen al final de este texto; ver Anexo I), siendo algunos de dichos efectos comunes a varios metales. Se encuentran muy variados efectos específicos, aunque la mayoría de metales pesados desencadenan toxicidad a múltiples niveles. A modo de ejemplo, cabe mencionar los efectos de intoxicaciones crónicas por mercurio, que pueden provocar síntomas como temblores, hipertrofia de tiroides, pérdida de memoria, depresión severa, pérdida de visión y audición, etc., además de daño renal, que puede conducir a la muerte. Los compuestos de metilmercurio se clasifican como posibles cancerígenos, mereciendo especial mención sus devastadores efectos teratogénicos que incluyen alteraciones de la normal arquitectura del cerebro del feto. El plomo se absorbe principalmente por los riñones, el hígado, el cerebro y el corazón, siendo el cerebro especialmente vulnerable, provocando falta de atención, pérdida de memoria y dolores de cabeza. Cuando se absorbe durante largos periodos de tiempo, el plomo se almacena en los huesos, con una permanencia de 25-30 años. Los niños son especialmente sensibles a estos efectos, y la OMS reconoce que puede provocarles daños en el sistema nervioso, problemas de conducta y coeficiente de inteligencia disminuidos, dislexia y déficit de atención. De hecho, **para niños y fetos no hay un nivel de exposición que se considere seguro**. El plomo, el cadmio, el mercurio y el arsénico se cuentan entre los metales pesados que presentan mayores problemas de salud pública al ser agentes tóxicos que provocan daños en múltiples órganos, incluso a niveles de exposición bajos, y se clasifican como carcinógenos en humanos por la EPA (*Environmental Protection Agency*) y la IARC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En vista de los grandes riesgos que para la salud humana entraña la acumulación de metales pesados en el medio ambiente, las autoridades competentes deberían prohibir proyectos industriales que impliquen nuevos vertidos, así como velar por mantener al mínimo los aportes derivados de las actividades cotidianas. En particular, dado que la mayoría de los cauces fluviales que transcurren por regiones densamente pobladas del planeta soportan ya una considerable carga de metales pesados, y dada la transmisibilidad desde dichos cauces hasta la biota, los productos agropecuarios y pesqueros y las personas, se deberían evitar nuevos aportes contaminantes. Además, también se deberían implementar programas de limpieza como pudieran ser los que implican procesos de biorremediación. Dado que los vertidos procedentes de pasivos de la minería representan

una de las principales fuentes de contaminación por metales pesados en las aguas de nuestro planeta, es acuciante que se limite la actividad extractiva, poniendo énfasis en la minería urbana que se basa en el reciclado de metales. Asimismo, resulta imperioso que los proyectos de extracción incluyan los procesos más exigentes de limpieza de las aguas efluentes antes de ser liberadas, primando siempre el cuidado del medio ambiente aun a costa de disminuir los ingentes beneficios económicos derivados de dichas actividades.

Artículos utilizados para la preparación de este trabajo:

A.B. Fulke, S. Ratanpal, S. Sonker (2024) Understanding heavy metal toxicity: Implications on human health, marine ecosystems and bioremediation strategies. *Marine pollution Bulletin* 206, 116707.

B. Nowicka (2022) Heavy metal-induced stress in eukaryotic algae-mechanisms of heavy metal toxicity and tolerance with particular emphasis on oxidative stress in exposed cells and the role of antioxidant response. *Environ. Sci. Pollution Res.* 29, 16860-16911.

M. Perrelli, R. Wu, D.J. Liu, R.G. Lucchini, L. del Bosque-Plata, M.J. Vergare, M.P. Akhter, J. Ott, C. Gragnoli (2022) Heavy metals as risk factors for human diseases-a Bayesian network approach. *European Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 26, 9275-9310.

L.F. Londoño-Franco, P.T. Londoño-Muñoz, F.G. Muñoz-García (2016) Los riesgos de los metales pesados en la salud humana y animal. *Biotecnología en el Sector Agropecuario e Industrial.* 14, 145-153.

Posibles efectos en la salud de los metales de los vertidos mineros en el río Guadalquivir

Arsénico

Existen múltiples consecuencias, viéndose afectados varios sistemas y órganos diferentes, incluyendo la piel y las vías respiratorias, sistema cardiovascular, inmunológico, genitourinario, reproductivo, digestivo, nervioso, así como el sistema eritropoyético, endocrino, hepático y renal.

El metabolismo del arsénico ocurre principalmente en el hígado y durante este, genera intermediarios de carácter tóxico.

1. Reducción de As(V) a As(III): La enzima arsenato reductasa convierte As(V) en As(III), una forma más reactiva y tóxica.
2. Metilación primaria: As(III) se convierte en ácido monometilarsénico (MMA) mediante la acción de la enzima arsenito metiltransferasa (AS3MT) utilizando S-adenosilmetionina (SAM) como donador de grupos metilo.
3. Metilación secundaria: MMA se convierte en ácido dimetilarsénico (DMA), una forma menos tóxica.

La exposición crónica al arsénico genera daños mediante;

1. Estrés oxidativo
 - As(III) genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que dañan lípidos, proteínas y ADN.
2. Inhibición de enzimas
 - As(V) compite con el fosfato en rutas metabólicas, afectando la producción de ATP.
3. Metilación defectuosa del ADN
 - La metilación alterada provoca cambios epigenéticos que contribuyen al desarrollo de cáncer.
4. Inducción de apoptosis y necrosis
 - El arsénico activa señales celulares que conducen a la muerte celular programada.
5. Disfunción vascular
 - La exposición crónica provoca inflamación y daño en el endotelio vascular.

Enfermedades crónicas por exposición prolongada

1. Cáncer; de piel, pulmón, hígado y vejiga
2. Daño renal; insuficiencia renal crónica por acumulación de arsénico
3. Trastornos dermatológicos; queratosis, hiperpigmentación y lesiones cutáneas precancerosas
4. Problemas cardiovasculares; hipertensión y arteriosclerosis acelerada

5. Trastornos neurológicos; parestesia, neuropatías periféricas y problemas cognitivos y de memoria
6. Efectos endocrinos; resistencia a la insulina
7. Efectos reproductivos y en el desarrollo; abortos, bajo peso al nacer y deficiencia cognitiva en niños.
8. Debilitamiento del sistema inmunológico.

Rahman, M. A., Hasegawa, H., & Rahman, M. M. (2012). Arsenic contamination in food and its effects on human health: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 86, 204-218. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2012.10.002

Signes-Pastor, A. J., Carey, M., & Meharg, A. A. (2016). Inorganic arsenic in rice-based products for infants and young children. *Food Chemistry*, 191, 128-134. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.11.078

Chen, Y., & Ahsan, H. (2004). Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *American Journal of Public Health*, 94(5), 741-744. DOI: 10.2105/AJPH.94.5.741

WHO (World Health Organization) - Evaluación del arsénico en alimentos y agua: Puedes revisar el informe completo en <https://www.who.int/>.

Medina-Pizzali, María et al. (2018). Ingesta de arsénico: el impacto en la alimentación y la salud humana. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, Vol. 35, n. 1, pp. 93-102. ISSN 1726-4642. [Accedido 3 Febrero 2025].
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604>

Thomas, D. J., Styblo, M., & Lin, S. (2001). The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 176(2), 127-144. DOI: 10.1006/taap.2001.9258

Hughes, M. F. (2002). Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicology Letters*, 133(1), 1-16. DOI: 10.1016/S0378-4274(02)00084-X

Kumagai, Y., & Sumi, D. (2007). Arsenic: Signal transduction, transcription factor, and biotransformation involved in cellular response and toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 243-262. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105144

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) - Reportes sobre metabolismo y toxicidad del arsénico en humanos: <https://www.atsdr.cdc.gov/>.

Mercurio

El mercurio tiene profundos efectos toxicológicos celulares, cardiovasculares, hematológicos, pulmonares, renales, inmunológicos, neurológicos, endocrinos, reproductivos y embrionarios. La principal vía de exposición humana al metilmercurio (MeHg) es, en gran medida, el consumo de pescado, marisco y fauna contaminados que han estado expuestos al mercurio a través de la ingestión de organismos inferiores contaminados.

1. Efecto celular

- Alteración en la permeabilidad de la membrana.
- Cambios en la estructura macromolecular.
- Daños en el ADN.
- Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial; interferencia en la producción de energía; aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS).
- Alteraciones en la homeostasis del calcio.
- Aumento de la peroxidación lipídica.
- Perjudica procesos de desintoxicación celular; muerte celular; célula viva en desnutrición crónica.
- Puede afectar a la síntesis de tubulina y actina.

2. Efectos cardiovasculares, hematológicos y pulmonares

- Cardiomiopatía.
- Dolor torácico; angina de pecho.
- Inhibe actividad cardioprotectora de la paraoxonasa.
- Anemia hemolítica y aplásica.
- Leucemia.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Afecciones pulmonares; síndrome de Young; bronquitis; fibrosis pulmonar.

3. Efectos en el sistema digestivo y renal

- Inhibe la producción de tripsina, quimiotripsina y pepsinas digestivas.
- Inhibe la función de la xantina oxidasa y la dipeptidil peptidasa IV.
- Dolor abdominal; indigestión, enfermedad inflamatoria intestinal; úlceras y diarrea sanguinolenta.
- Destrucción de la flora intestinal; aumento de alimentos no digeridos en sangre; reacciones inmunomediadas y menor resistencia a infecciones patógenas.
- Daño renal; necrosis tubular aguda; glomerulonefritis, enfermedad renal crónica, cáncer renal y síndrome nefrótico.
- Lesiones renales: síndrome nefrótico de inicio subagudo, disfunción tubular, glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria, síndrome nefrótico sincrético, síndrome nefrótico, proteinuria de rango nefrótico, enfermedad glomerular y glomerulonefritis membranosa.

4. Efectos en el sistema inmune
 - Deterioro del sistema inmunitario; efecto nocivo sobre leucocitos polimorfonucleares y su producción.
 - Suprime producción de adrenocorticosteroides.
 - Alteraciones en la producción y función de las células inmunitarias.
 - Modula la producción de interferón gamma e interleucina-2.
 - Afecciones inmunitarias o autoinmunitarias, como enfermedades alérgicas, asma, esclerosis lateral amiotrófica, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, eczema, epilepsia, psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, esquizofrenia, esclerodermia y lupus eritematoso sistémico.
5. Efectos neurológicos
 - Retraso mental leve (RML) de los lactantes expuestos.
 - Temblores de manos, cabeza, labios, lengua, mandíbula y párpados.
 - Trastornos del sueño, insomnio, somnolencia.
 - Deterioro de las capacidades cognitivas.
 - Esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
 - Daño oxidativo tisular.
 - Neuropatía sensorial primaria.
 - Daño a la barrera hematoencefálica.
 - Depresión; paranoia; irritabilidad extrema; alucinaciones; incapacidad para concentrarse; pérdida de memoria.
 - Pérdida de peso; temperatura corporal perpetuamente baja; dolores de cabeza y fatiga.
6. Efectos en otros sistemas sensoriales
 - Ceguera, retinopatía, neuropatía óptica, pérdida de audición, disminución del sentido del olfato y sensación táctil anormal.
 - Efectos corrosivos en la piel.
7. Efectos en el sistema endocrino
 - Niveles bajos de exposición; alteración de la hipófisis, tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas.
 - Inhibición de enzimas claves de la biosíntesis hormonal, de hormonas como insulina, estrógeno, testosterona y adrenalina.
 - Inhibe degradación de catecolaminas; acumulación de epinefrina e hiperhidrosis, taquicardia, ptialismo (hipersalivación) e hipertensión.
 - Reducción de cortisol y aumento compensatorio de la hormona adrenocorticotrópica conduce a hiperplasia suprarrenal; atrofia suprarrenal; enfermedad de Addison.
 - Efecto en la corteza suprarrenal; disminución de los niveles plasmáticos de corticosterona.
 - Efecto en la glándula pituitaria; disminución de la función pituitaria, asociados con depresión y pensamientos suicidas.
 - Efecto sobre hipófisis; micción frecuente; hipertensión arterial.

- Efecto en el tiroides; bloqueo de la producción de hormona tiroides; alteración del control de la temperatura corporal; hipotiroidismo; inflamación tiroidea; depresión.
 - Efecto en el páncreas; afecta producción de insulina; desregulación de los niveles de glucosa en sangre.
8. Efectos en el sistema reproductor
- Altera los niveles circulantes de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), la inhibina, el estrógeno, la progesterona y los andrógenos.
 - Reducción de la fertilidad tanto en hombres como mujeres; provoca efectos adversos en espermatogénesis, recuento de espermatozoides epididimarios, peso testicular y disfunción eréctil; inhibe liberación de FSH y LH, afecta a los niveles de estrógeno y progesterona, disfunción ovárica, menstruaciones dolorosas o irregulares, menopausia prematura y útero inclinado.
9. Fetotoxicidad
- Aborto espontáneo, mortinatos y bajo peso al nacer.
 - En el feto; inhibe desarrollo cerebral, parálisis cerebral, retraso psicomotor en las últimas etapas del desarrollo, hipoplasia generalizada del cerebelo, disminución del número de células nerviosas, disminución del peso total del cerebro, migración anormal de neuronas y organización alterada de los centros y capas cerebrales; enfermedad de Minamata.
 - En neonatos; defectos en el tubo neural, malformaciones craneofaciales, retraso en el crecimiento.
 - Retraso mental, reflejos primitivos, estrabismo, ataxia cerebelosa, disartria, corea y atetosis, extremidades deformadas, hipersalivación, ataques epilépticos y trastornos del crecimiento.

Díaz, Sonia M. et al. (2022). Carga de la enfermedad y costos en salud por la exposición a mercurio: revisión de alcance. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, Vol. 54, e316. ISSN 0121-0807. [Accedido 3 Febrero 2025].

<https://doi.org/10.18273/saluduis.54.e:22021>

Rice, K. M., Walker, E. M., Wu, M., Gillette, C., & Blough, E. R. (2014). Environmental mercury and its toxic effects. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 47(2), 74-83. DOI: 10.3961/jpmp.2014.47.2.74

WHO (World Health Organization) - Evaluación de la toxicidad por mercurio y recomendaciones alimentarias: Consulta su informe en <https://www.who.int/>

Plomo

La información encontrada señala casos de intoxicación por plomo debido a exposiciones laborales, por lo que desconocemos si se puede extrapolar a su ingesta (Fonseca Vera., 2021).

Fonseca Vera., Adriana Ivette. (2021). Enfermedades por exposición ocupacional a plomo: revisión sistemática exploratoria de la evidencia cualitativa y cuantitativa.. *Revista San Gregorio*, Vol. 1, n. 47, pp. 195-216. ISSN 2528-7907. [Accedido 3 Febrero 2025].
<https://doi.org/10.36097/rsan.v1i47.1817>

Cadmio

Los efectos de la toxicidad por cadmio dependen del tipo de exposición, ya sea a través de la inhalación de aire contaminado, particularmente cerca de fundidoras y las incineradoras o del humo del cigarro, consumo de alimentos y agua contaminados. El cadmio tiene una vida media biológica de 10 a 30 años debido a su baja tasa de eliminación. Se excreta principalmente en la orina, pero en cantidades mínimas, lo que explica su acumulación progresiva.

1. Daño renal
 - Nefropatía tubular: Daño en los túbulos renales, lo que provoca la pérdida de proteínas y minerales esenciales.
 - Disminución de la función renal.
 - Proteinuria; presencia de proteínas en la orina
2. Fragilidad ósea
 - Osteomalacia: Reblandecimiento de los huesos debido a una deficiencia de calcio y fósforo.
 - Osteoporosis: Fragilidad ósea por pérdida de densidad.
 - Mayor susceptibilidad a fracturas.
3. Enfermedad de Itai-Itai
 - Enfermedad histórica en Japón, caracterizada por dolor severo en huesos y articulaciones debido a la intoxicación crónica por cadmio.
4. Toxicidad hepática
 - Daño hepático por acumulación de cadmio en el hígado.
 - Aumento de enzimas hepáticas (indicador de daño).
5. Problemas respiratorios
 - Enfisema pulmonar
 - Reducción de la capacidad pulmonar
6. Efectos cardiovasculares
 - Hipertensión arterial
 - Aterosclerosis

7. Toxicidad reproductiva
 - Infertilidad en hombres por daño en los testículos.
 - Disminución de la calidad del esperma.
 - Problemas hormonales. El cadmio puede actuar como un disruptor endocrino, afectando receptores hormonales, especialmente los de estrógenos.
8. Daño neurológico
 - Problemas cognitivos leves
 - Alteraciones del comportamiento
9. Daño celular por estrés oxidativo
 - El cadmio genera **especies reactivas de oxígeno (ROS)**, que dañan membranas celulares, proteínas y ADN.
 - Inhibe enzimas antioxidantes, agravando el estrés oxidativo.

Satarug, S., Garrett, S. H., Sens, M. A., & Sens, D. A. (2010). Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 118(2), 182-190. DOI: 10.1289/ehp.0901234

Nordberg, G. F., Nogawa, K., Nordberg, M., & Friberg, L. (2011). Cadmium and health in the general population: Review of recent studies. *Environmental Health*, 11(1), 1-8. DOI: 10.1186/1476-069X-11-8

Kobayashi, E., Suwazono, Y., Nishijo, M., & Kido, T. (2006). Health effects of cadmium exposure in Japan and measures to reduce the exposure. *BioMetals*, 19(5), 521-528. DOI: 10.1007/s10534-006-0026-4

Martínez Flores, Karina, et al. (2013). Cadmio: efectos sobre la salud. Respuesta celular y molecular. *Acta toxicológica argentina*, Vol. 21, n. 1, pp. 33-49. ISSN 1851-3743. [Accedido 3 Febrero 2025]. https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432013000100004&lng=es&tlng=es

Cobre

El hierro y el cobre son nutrientes esenciales para la síntesis de numerosas proteínas, interviniendo en diversas reacciones enzimáticas. Estas funciones derivan esencialmente de su capacidad de participar en reacciones de reducción-oxidación intercambiando electrones. Sin embargo, esta misma capacidad es responsable de que puedan generar radicales libres lesivos para la célula. De esta manera, tanto el déficit como el exceso de estos metales es causa de deterioro de las funciones celulares y enfermedad, existiendo una serie de mecanismos fisiológicos que proporcionan un estrecho control de la homeostasis de ambos elementos (Mesa et al., 2016).

Una vez absorbido, el cobre es transportado unido a la albúmina y transcurre hacia el hígado. En el hígado, se incorpora a la ceruloplasmina, la proteína principal de transporte de cobre en la sangre, que distribuye el metal hacia tejidos periféricos. Cuando el sistema regulador es incapaz de manejar el exceso de cobre, se generan daños debido a los siguientes mecanismos:

Estrés oxidativo:

- El cobre libre cataliza la formación de radicales libres a través de reacciones de Fenton-like ($\text{Cu}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$).
- Los radicales libres dañan lípidos, proteínas y ADN.

Disrupción de la función mitocondrial:

- Inhibición de la cadena respiratoria, lo que disminuye la producción de ATP y genera más estrés oxidativo.

Acumulación hepática:

- Saturación de la capacidad de almacenamiento en el hígado, provocando hepatitis tóxica, inflamación y fibrosis hepática.

Hemólisis:

- El cobre en exceso puede alterar las membranas de los glóbulos rojos, provocando su ruptura.

Neurotoxicidad:

- Alteración del equilibrio de neurotransmisores y daño neuronal debido al estrés oxidativo.

Interferencia con otros metales esenciales:

- Desplazamiento del zinc y el hierro de sus sitios de unión, lo que provoca disfunción enzimática y deficiencias.

La hemocromatosis y la enfermedad de Wilson son trastornos del metabolismo de estos metales, que ocasionan la acumulación de hierro y cobre, y la lesión de diversos órganos, fundamentalmente del hígado. Ambas enfermedades tienen un origen genético, muestran un patrón autosómico recesivo y un espectro fenotípico variable (Mesa et al., 2016). Además de estas enfermedades, existen otras relacionadas con alteraciones en el metabolismo de dicho elemento y a su tratamiento, tales como la enfermedad de Menkes (Feoktistova & Clark, 2018).

1. Enfermedad de Wilson

- Trastorno genético en el que el cuerpo no puede eliminar el cobre de manera adecuada.
 - Daños hepáticos, trastornos neurológicos (temblores, rigidez muscular, pérdida de memoria) y anillos de Kayser-Fleischer en los ojos.
2. Toxicidad hepática
 - Hepatitis tóxica: Inflamación del hígado debido a la acumulación de cobre.
 - Cirrosis hepática: Daño crónico del hígado, similar al causado por el consumo de alcohol.
 3. Daño Renal
 - La acumulación de cobre en los riñones provoca insuficiencia renal.
 - Excreción alterada de minerales y proteínas.
 4. Daños neurológicos (intoxicación crónica)
 - Temblores
 - Pérdida de coordinación motora
 - Ansiedad y depresión
 - Alteraciones cognitivas leves
 5. Trastornos hematológicos
 - Hemólisis: Destrucción de glóbulos rojos, lo que puede provocar anemia hemolítica.
 6. Efectos cardiovasculares
 - Hipertensión
 - Inflamación de vasos sanguíneos

Feoktistova Victorava, Liudmila & Clark Feoktistova, Yulia. (2018). El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. *MediSur*, Vol. 16, n. 4, pp. 579-587. ISSN 1727-897X. [Accedido 3 Febrero 2025]. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000400013&lng=es&tlng=es

Gaetke, L. M., & Chow, C. K. (2003). Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 189(1-2), 147-163. DOI: 10.1016/S0300-483X(03)00159-8

Lutsenko, S., Barnes, N. L., Bartee, M. Y., & Dmitriev, O. Y. (2007). Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiological Reviews*, 87(3), 1011-1046. DOI: 10.1152/physrev.00004.2006

Mesa Latorre, J.M, et al. (2016). Trastornos del metabolismo del hierro y del cobre. Hemocromatosis y enfermedad de Wilson. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, Vol. 12, n. 19, pp. 1094-1106. ISSN 0304-5412. [Accedido 3 Febrero 2025]. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.027>

Pineda, O., & Romero, C. (2003). Biochemical and clinical considerations of copper and its relation to oxidative damage. *Biological Trace Element Research*, 93(1-3), 25-34. DOI: 10.1385/BTER:93:1-3:25

Scheiber, I., Dringen, R., & Mercer, J. F. B. (2013). Copper: Effects of deficiency and overload. *Metallomics*, 5(4), 357-373. DOI: 10.1039/c3mt20202h

Stern, B. R. (2010). Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: Overview, update and regulatory considerations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73(2-3), 114-127. DOI: 10.1080/15287390903337100

Zinc

Se ha señalado que la deficiencia de algunos micronutrientes contribuye a la inflamación crónica. Algunos estudios han indicado que los bajos niveles séricos de zinc están asociados a la inflamación y al estrés oxidativo. Además, el análisis de dos estudios prospectivos de cohortes indicó que una mayor ingesta de zinc en la dieta podría reducir el riesgo de diabetes de tipo II a lo largo del tiempo (Hamed et al., 2021)

El zinc está reconocido como un elemento esencial con un papel clave en numerosas reacciones bioquímicas y fisiológicas. El zinc tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la función normal del sistema inmunitario frente a las infecciones mediante la regulación de la función de los linfocitos B y T (Hamed et al., 2021).

Sin embargo, su ingesta excesiva puede provocar toxicidad y diversas enfermedades y alteraciones metabólicas.

El consumo excesivo de zinc durante un tiempo prolongado interfiere con la homeostasis de otros metales esenciales como el cobre y el hierro, generando deficiencias nutricionales y problemas metabólicos.

Enfermedades y trastornos asociados:

1. Deficiencia de cobre e inhibición de su absorción
 - El zinc en exceso bloquea la absorción de cobre en el intestino, lo que puede causar:
 - Anemia hipocrómica (parecida a la anemia por deficiencia de hierro).
 - Neutropenia (disminución de glóbulos blancos, aumentando el riesgo de infecciones).
2. Disminuye la absorción intestinal de hierro aumentando el riesgo de anemia ferropénica.
3. Interfiere en el metabolismo del magnesio y del calcio, afectando la densidad ósea y la función muscular.

4. Disfunción del sistema inmunológico
 - El exceso de zinc puede alterar la función de células inmunitarias, aumentando la susceptibilidad a infecciones.
5. Alteraciones neurológicas
 - Puede interferir con la homeostasis de otros metales en el cerebro, afectando la función cognitiva y causando síntomas como:
 - Pérdida de memoria
 - Dificultades de concentración
 - Alteraciones en el estado de ánimo
6. Problemas gastrointestinales persistentes
 - Náuseas, diarrea crónica y malestar estomacal prolongado.
7. Disminución de los niveles de colesterol HDL ("colesterol bueno")
 - Puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
8. Toxicidad hepática y renal (en casos extremos)
 - El exceso de zinc puede acumularse en el hígado y los riñones, generando inflamación y disfunción orgánica.

Hamed Mohammadi, Sepide Talebi, et al. (2021). Effects of zinc supplementation on inflammatory biomarkers and oxidative stress in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, Vol. 68, 126857. ISSN 0946-672X. [Accedido 3 Febrero 2025].
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126857>

King, J. C. (2011). Zinc: An essential but elusive nutrient. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(2), 679S-684S. DOI: 10.3945/ajcn.110.005744

Maret, W., & Sandstead, H. H. (2006). Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 20(1), 3-18. DOI: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006

Plum, L. M., Rink, L., & Haase, H. (2010). The essential toxin: Impact of zinc on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(4), 1342-1365. DOI: 10.3390/ijerph7041342

Wang, X., Wu, W., Zhang, Z., Liu, J., & Zhang, N. (2017). Zinc metabolism and toxicology in health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 784. DOI: 10.3390/ijms18040784