

63
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ACUMULACION DE TALIO EN EL SISTEMA
NERVIOSO CENTRAL Y ORGANOS DE LA
RATA EN DESARROLLO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
B I O L O G O
P R E S E N T A :
SONIA GALVAN ARZATE



MEXICO, D. F.

1992

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pagina
1 INTRODUCCION	1
2 ANTECEDENTES	6
2.1 Generalidades del Sistema Nervioso	6
2.1.1 Anatomía del Sistema Nervioso Central	7
Figura 1. Regiones del Sistema Nervioso Central	11
2.1.2 Aspectos Básicos de la Barrera Hematoencefálica	12
Figura 2. Organos circunventriculares ..	20
2.2 Generalidades sobre talio	21
2.2.1 Usos	23
2.2.2 Toxicidad	25
2.2.3 Descripción del envenamiento por talio	27
Cuadro 1. Neuropatía tállica	35

	Cuadro 2. Anormalidades Epidermicas	36
	2.2.3.1 Disturbios metabolicos debidos a la inhibicion de enzimas especificas	37
	2.2.3.2 Lesiones somaticas, desordenes psiquiatricos y encefalopatia tatica	39
	Cuadro 3. Otras Anormalidades	40
	Cuadro 4. Registros Electrograficos ..	45
	2.2.4 Envenenamiento por talio desde un punto de vista bioquimico	46
	Cuadro 5. Neuropatologia	54
	2.2.5 Terapia	53
	2.3 Efectos de los metales en el sistema nervioso central en desarrollo y su acumulacion en organos	58
	2.4 Distribucion de talio en cerebro y organos de ratas adultas	66
3	HIPOTESIS Y OBJETIVOS	71
	3.1 Hipotesis	71
	3.2 Objetivos	71
4	PARTE EXPERIMENTAL	72
	4.1 Material	72

4.1.1	Reactivos y soluciones	72
4.1.2	Material de laboratorio.....	73
4.1.3	Equipo y aparatos	74
4.2	Metodos	74
4.2.1	Animales	74
4.2.2	Estudio en organos	75
4.2.3	Estudio en regiones cerebrales	75
4.2.3.1	Curso temporal	75
4.2.3.2	Efecto de la Edad	75
4.2.4	Tratamiento de las muestras de tejido ...	76
4.2.5	Analisis de las muestras	76
4.2.6	Condiciones instrumentales	76
4.2.7	Estandarización	77
4.2.8	Tratamiento estadistico de resultados ...	78
5	RESULTADOS	79
5.1	Estudio en organos	79
	Tabla 1	81

	Grafica 1	82
	Grafica 2	83
5.2	Estudio en regiones cerebrales	84
5.2.1	Curso temporal	84
	Tabla 2	86
	Grafica 3	87
	Gráfica 4	88
5.2.2	Efecto de la edad	89
	Tabla 3	91
	Gráfica 5	92
6	DISCUSION	93
7	CONCLUSIONES	102
8	REFERENCIAS	104

1 INTRODUCCION

El Sistema Nervioso Central es el blanco de numerosos metales. Los compuestos inorgánicos de aluminio, arsénico, litio, manganeso, mercurio y talio, son conocidos por sus efectos neurológicos y conductuales en el humano. Debido a la posible exposición humana y en algunos casos a principios de envenenamiento, se ha estimulado la investigación sobre los efectos tóxicos de estos y otros metales (1).

En la actualidad, el uso de los elementos metálicos se ha incrementado en forma alarmante, lo cual está asociado con el crecimiento explosivo de la población y con el desarrollo tecnológico mal planeado. Esta utilización excesiva ha provocado un aumento en la concentración basal de casi todos los elementos y ha roto así sus ciclos biogeoquímicos naturales. Por esta razón, algunos organismos absorben, de una u otra forma, cantidades excesivas de estos elementos los que en la mayoría de los casos causan efectos dañinos a los seres vivos (2).

Existe una correlación estrecha entre la alteración de los procesos biológicos por ciertos metales y la destrucción de membranas de organelos subcelulares con los cuales dichos procesos están funcionalmente asociados, lo que hace pensar en una etiología estructural producida por la toxicidad de los metales.

Estas observaciones sugieren que los efectos biológicos y la toxicidad potencial específica de los metales son mediados a través de la destrucción primaria de la integridad estructural de las membranas de organelos subcelulares que participan en algunos procesos biológicos (3).

El talio es un elemento altamente tóxico que ha adquirido una creciente importancia como contaminante traza. Los compuestos de talio son liberados al ambiente por varias fuentes antropogénicas, incluidas las fundidoras de cobre, plomo y zinc, minas de carbón y plantas de energía que utilizan al carbón como combustible. Mientras que las cantidades de talio movilizadas por las actividades humanas están lejos de ser consideradas como un problema a gran escala, ya existen algunos reportes de accidentes localizados de contaminación ambiental (4).

El metal es obtenido como subproducto del refinamiento de hierro, cadmio y zinc. Es usado como catalizador en ciertas aleaciones, y en la fabricación de lentes ópticas, joyería de imitación, termómetros de baja temperatura, semiconductores, contadores de centelleo, tintes y pigmentos. Se ha usado medicamente y como depilador. Los compuestos de talio, principalmente el sulfato y el acetato se han empleado en la elaboración de veneno para ratas e insecticidas, siendo ésta una de las fuentes más comunes de envenenamiento (5,6).

El talio puede causar daño neural, hepático y renal. También puede producir sordera y pérdida de la visión. El ión talio (Tl^+) es rápidamente absorbido a través de la piel o del epitelio gastrointestinal. La ingestión o aplicación causan una variedad de síntomas tóxicos, tales como disturbios del tracto gastrointestinal, pérdida de cabello, polineuritis de pies y piernas, debilidad o parálisis de piernas, ataxia, parestesia dolorosa y disturbios psiquiátricos (5).

La apariencia general de los axones indica una degeneración secundaria de los axones y daño a la vaina de mielina que recuerda la neuropatía por plomo. No hay un antídoto específico contra talio como se ha propuesto que algunos de los efectos pueden ser resultado de la capacidad de los iones talio para sustituir los iones potasio, particularmente por reemplazo de potasio en la ATPasa dependiente de potasio, el intercambio de potasio por talio con el Azul de Prusia (hexaciano ferrato férrico potásico) ha sido propuesto como un mecanismo de protección para ratas en intoxicaciones experimentales por talio (5).

El talio es atrapado preferencialmente tanto por la mitocondria como por otros organelos subcelulares membranosos haciendo a este metal particularmente adecuado para la evaluación de la asociación función-estructura de procesos asociados a membranas (3).

La disponibilidad de los derivados de talio sin prescripción médica los ha convertido en el mejor medio para que ocurran intoxicaciones accidentales, suicidios y asesinatos. Entre las formas de intoxicación accidental conocidas por el hombre, tenemos a niños que incitados por la sed o la curiosidad pueden, sin saberlo, tomar una solución de acetato de talio (7).

El impacto sobre la salud por la absorción de niveles bajos de talio a largo plazo es prácticamente desconocida, sólo hay algunos estudios del metabolismo y toxicocinética de varias formas químicas de compuestos de talio que se presentan en el ambiente. De acuerdo a su potencial adverso, la exposición a bajos niveles de talio durante la gestación ha mostrado que los fetos humanos son susceptibles a la intoxicación aguda a través de la adquisición transplacentaria con rodenticidas que contenían talio. Cuando la intoxicación ocurre después del primer trimestre sólo algunos recién nacidos presentan síntomas compatibles con la taliotoxicosis (6).

Las intoxicaciones serias en la madre al final de la gestación causan la muerte del recién nacido (37). Dosis altas de talio han demostrado tener efectos teratogénicos o fetotóxicos en rata y pollo, así como daño a las actividades básicas celulares, tales como la incorporación de aminoácidos a proteínas, división celular y diferenciación (4).

En Mexico no hay estadísticas que informen acerca de la frecuencia real de este tipo de intoxicación, pero algunos datos aislados provenientes de reportes de unidades médicas que atienden estos casos sugieren que se trata de un problema de salud pública cuya magnitud puede ser importante (8, 9, 10).

Debido a que las manifestaciones clínicas que presentan niños y adultos son diferentes, en este trabajo decidimos caracterizar el contenido de talio en diferentes órganos y regiones cerebrales de ratas en diferentes periodos de desarrollo para probar si tales diferencias podían deberse a distintas afinidades de los tejidos por la captura del tóxico de acuerdo con la edad del animal.

Las determinaciones de talio en tejidos se realizaron siguiendo la técnica previamente establecida por nosotros en el laboratorio (11). Encontramos que la cantidad de talio captada por el cerebro y órganos de ratas en diferentes estados de desarrollo es mucho mayor que la encontrada en organismos adultos, notamos que conforme los animales van desarrollándose las concentraciones del metal tanto en órganos como en las regiones cerebrales se van pareciendo a las encontradas en los adultos. Esto nos hace pensar en una mayor afinidad del tejido poco diferenciado por este tóxico.

2. ANTECEDENTES

2.1 GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

Suele dividirse al Sistema Nervioso (S.N.) en dos partes principales: central y periférico.

El Sistema Nervioso Central (S.N.C.) es el centro de regulación de ambas partes del Sistema Nervioso, y consiste en médula espinal y encéfalo. Todas las sensaciones que requieran interpretación y respuesta llegan desde los receptores al S.N.C., y por este último pasan todos los impulsos nerviosos que desencadenan la contracción muscular y la producción de secreciones en las glándulas (12).

Las prolongaciones nerviosas que conectan al encéfalo y la médula espinal con receptores, músculos y glándulas constituyen el Sistema Nervioso Periférico (S.N.P.) al que se subdivide en Aferente y Eferente. El Sistema Aferente consiste en células nerviosas que transmiten información desde los receptores periféricos hasta el S.N.C. Dichos receptores son células nerviosas a las que se les denomina neuronas aferentes o sensoriales, y son las que primero reciben la información de entrada. El Sistema Eferente está formado por las neuronas motoras que transmiten información en forma de impulsos desde el S.N.C. hasta los músculos y las glándulas. Al Sistema Eferente se le subdivide en Somático y Autónomo (12).

El Sistema Nervioso Somático (S.N.S.) está compuesto por neuronas eferentes que conducen impulsos desde el S.N.C. hasta los músculos esqueléticos. Dado que produce el movimiento corporal por medio de los músculos esqueléticos, está bajo control de la conciencia y, por lo tanto, es voluntario (12).

El Sistema Nervioso Autónomo (S.N.A.), también llamado vegetativo o visceral consiste en neuronas eferentes que transmiten impulsos desde el S.N.C. hasta los músculos liso y cardíaco, y las glándulas. Este sistema produce respuestas sólo en músculos y glándulas involuntarias, por lo que suele considerársele involuntario. Salvo raras excepciones, las vísceras reciben fibras nerviosas de las dos divisiones del Sistema Nervioso Autónomo: el parasimpático y el simpático (12).

2.1.1 ANATOMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El cerebro y la médula espinal aparecen durante el desarrollo embrionario de los vertebrados como un simple tubo compuesto de una sola capa de células. La parte anterior de este tubo neural que al final quedará incluida en el cráneo muestra tempranamente tres dilataciones: las vesículas cerebrales primarias, que se denominan ROMBOENCEFALO o cerebro posterior, MESENFALFO o cerebro medio y PROSENFALFO o cerebro anterior (13).

De las tres vesículas primarias, el prosencefalo es el mas productivo tanto en su subdivisión posterior como en su diferenciación. Durante el desarrollo embrionario se forman cavidades en ambos lados. Estas cavidades dan lugar al par de hemisferios cerebrales denominados TELEENCEFALO o cerebro terminal. La porción central impar del prosencefalo situada entre los dos hemisferios, y a partir del cual éstos divergen, se denomina DIENCEFALO (13).

Al mismo tiempo que se desarrolla el diencefalo aparecen dos nuevas cavidades; las vesículas ópticas. Incluso los animales que carecen del sentido de la vista las poseen, pero en los animales dotados de este sentido las cavidades experimentan una elongación hacia la superficie de la cabeza y, finalmente dan origen a dos retinas, conectadas a la base del cerebro anterior por dos tallos, los nervios ópticos. Por último, en la cara anterior del prosencefalo primario se desarrolla una cavidad impar situada en la línea media que se diferencia para formar el lóbulo posterior del complejo hipofisario (13).

Encima del romboencefalo se encuentra el mesencefalo, que en los mamíferos incluye dos pares de estructuras que en conjunto forman una región de cuatro elevaciones conocida como lámina cuadrigémina, el tectum mesencephali o simplemente tectum. El par de estructuras inferiores constituye los colliculi inferiores y el par superior los colliculi superiores (13).

Los dos tercios dorsales del diencefalo constituyen el tálamo. El resto forma el hipotálamo, que se caracteriza por su apéndice glandular denominado complejo hipofisiario. Se continua en dirección proximal con el septum, otra estructura diencefálica (13).

En el telencéfalo del cerebro de los mamíferos, la corteza cerebral (que en muchos caso la parte más extensa y externa), está surcada por los denominados gyri, que delimitan las circunvoluciones, y por fisuras denominadas sulci (13).

La corteza cerebral de los mamíferos puede subdividirse en varias regiones. De la base del hemisferio nace una protuberancia hacia adelante, una estructura compuesta enteramente de corteza que presenta una estructura celular primitiva. La porción frontal dilatada es el bulbo olfatorio y su prolongación, el péndulo olfatorio; solamente la parte situada por debajo del hemisferio cerebral es propiamente la corteza olfatoria. Una segunda región importante del cortex cerebral de los mamíferos se encuentra en el borde libre de la corteza, donde el manto cortical se enrolla sobre si mismo hacia adentro para formar un gyrus mixto, esta estructura recibe el nombre de hipocampo (13).

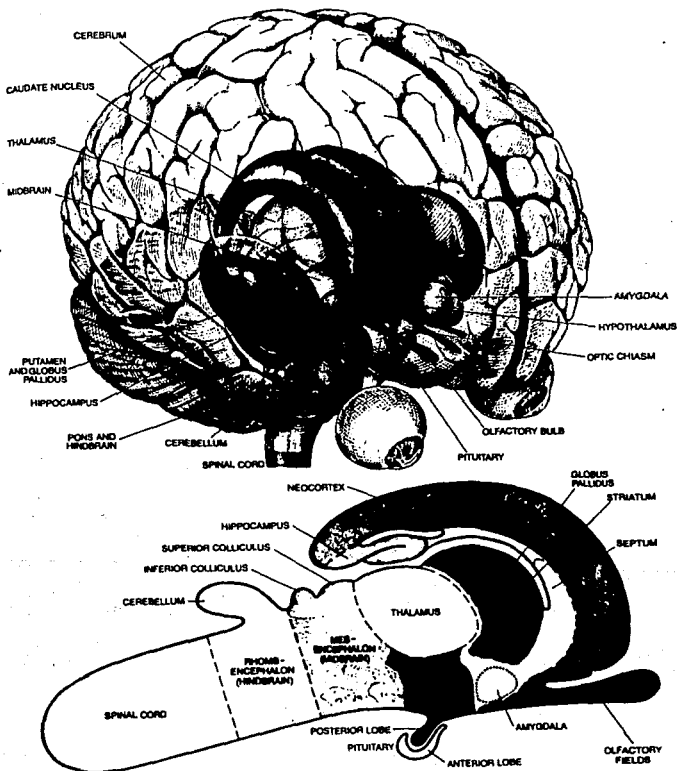
Finalmente queda una zona de la corteza cerebral de enorme extensión y complejidad que, en el hombre y otros primates, contiene al menos un 70 % del conjunto de las neuronas del Sistema Nervioso Central.

Se trata del neocortex: la última forma de corteza que aparece en la evolución y que surgió como consecuencia de una ramificación evolutiva (13).

En las profundidades del hemisferio cerebral de los mamíferos se encuentran varias masas de sustancia gris. Una de ellas es la amígdala, que se encuentra debajo de la corteza olfatoria; otra es el cuerpo estriado, situado en la parte central del hemisferio cerebral. El cuerpo estriado consta a su vez de dos regiones distintas en cuanto a su composición celular. La primera de ellas es la zona interna llamada pálido o globus pallidus. La otra es la zona externa conocida como el estriado (13). Los siguientes esquemas (Figura 1) tomados de libro "The Brain" de la revista Scientific American de 1979 (13) muestran las zonas mencionadas anteriormente.

La capacidad funcional de todas las neuronas del encéfalo y de la médula espinal depende de la naturaleza del ambiente químico que las rodea. Para mantener una atmósfera iónica y oxigenada adecuada dentro de los límites reducidos para la supervivencia de la neurona se requiere de la existencia de un sistema fisicoquímico singular. Tal sistema existe con el fin de regular el transporte de sustancias químicas entre la sangre arterial, el líquido cefaloraquídeo y los tejidos encefálicos. Las barreras constituyen regiones donde hay una difusión restringida de moléculas a través de interfases, en comparación de su paso hacia otros tejidos (14).

FIGURA 1. REGIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



Las barreras se desarrollan al mismo tiempo que los vasos sanguíneos invaden al encéfalo. Tales interfases son entidades estructurales y funcionales que controlan dinámicamente el flujo de sustancias químicas hacia adentro y hacia fuera de los tres espacios líquidos en el encéfalo (intercelular, intracelular y líquido cefalorraquídeo) (14).

2.1.2 ASPECTOS BÁSICOS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (B.H.E.)

Existen tres funciones principales implicadas en el término de B.H.E. : (1) protección al cerebro del medio; (2) transporte selectivo y (3) metabolismo o modificación de sustancias de la sangre o del cerebro (15).

El concepto de Barrera Hematoencefálica surgió a finales del siglo XIX cuando el bacteriólogo alemán, Paul Ehrlich observó que ciertos colorantes administrados intravenosamente a pequeños animales teñían todos los órganos, excepto el cerebro. La interpretación de Ehrlich a esos resultados fue que el cerebro tenía baja afinidad por esos colorantes (15, 16).

Por otro lado, Edwin E. Goldmann, que había estudiado con Ehrlich, probó que su maestro estaba equivocado. Goldmann inyectó azul de tripano directamente en el líquido cefalorraquídeo de conejos y perros. El colorante rápidamente tifo el parénquima cerebral pero no pudo entrar al flujo sanguíneo para teñir otros órganos internos.

Así Goldmann fue el primero en mostrar que algunos tipos de barreras separaban el S.N.C. de la sangre (15, 16).

La Barrera Hematoencefálica representa un sistema celular complejo consistente de células endoteliales, pericitos, microglía perivascular, astrocitos y lámina basal (15).

La transición de un capilar permeable a un capilar con las características de la B.H.E. está caracterizada por algunos cambios en la morfología, bioquímica y función de las células endoteliales que hace que estas células se distingan de otros endotelios del cuerpo. Estas características únicas permiten un control preciso sobre las sustancias que salen o entran al cerebro (15).

Las bases ultraestructurales de la barrera fueron establecidas por Reese y Karnovsky, y Brighman y Reese, quienes mostraron que en los capilares cerebrales de la rata la permeabilidad de la barrera estaba localizada en las uniones estrechas que existen entre las células endoteliales cerebrales (15).

Las células endoteliales forman la B.H.E. en los mamíferos y en la mayoría de los vertebrados, con excepción de los peces elasmobranquios (tiburones y rayas), los cuales al igual que los insectos tienen barrera glial.

Hay dos posibles vías por las cuales las células endoteliales pudieron diferenciarse en B.H.E.: (1) células endoteliales precursoras predeterminadas derivadas del neuroectodermo (angioblastos) pudieron diferenciarse en el endotelio de la B.H.E.; o (2) células endoteliales de fuera del S.N.C. pudieron invadir el neuroectodermo y diferenciarse en respuesta al ambiente neural. Hay evidencias que apoyan esta última idea. Primero, los estudios morfológicos indican que las células endoteliales de los capilares cerebrales no se derivan del neuroectodermo, sino que se originan de vasos sanguíneos extraneurales que invaden el tejido neural durante su vascularización. Segundo, el tejido cerebral embrionario transplantado en sitios ectópicos de embriones huéspedes de diferentes especies han mostrado que inducen angiogénesis en el huésped. El tejido injertado se demostró por las diferencias entre las células de pollo y codorniz. Además, el tejido neural injertado indujo características de la B.H.E. en las células endoteliales derivadas del huésped (15).

La formación de nuevos capilares de vasos sanguíneos pre-existentes en el cerebro parece ser regulada por factores solubles producidos por el cerebro embrionario. Se han aislado células endoteliales en desarrollo y factor angiogénico del cerebro de embrión de pollo y mostraron ser idénticos al factor ácido de crecimiento de los fibroblastos (15).

Parece ser que este factor sólo o en combinación de otros factores es el responsable de la regulación de la angiogénesis en el cerebro (15).

La diferenciación de la B.H.E. parece ser independiente de la proliferación de las células endoteliales porque las células endoteliales del cerebro de la rata in vivo comienzan la formación de la barrera alrededor del E16 (día 16 embrionario) al mismo tiempo que proliferan, el pico de actividad lo alcanzan entre los días 5-9 postnatal (15).

Las propiedades únicas de las células endoteliales en el S.N.C. comparadas con aquéllas presentes en otros órganos no están predeterminadas por un precursor endotelial específico cerebral, probablemente son inducidas por el ambiente neural durante el desarrollo del sistema vascular (15).

El complejo de uniones estrechas entre las células endoteliales es el principal responsable de la función de la barrera y a diferencia de las uniones estrechas simples presenta una resistencia eléctrica alta (15).

Esta compleja cadena de uniones estrechas se localiza sólo en capilares y en las venas postcapilares de la corteza cerebral. Hay un pequeño volumen de flujo de moléculas que atraviesan las células porque hay algunas vesículas pinocíticas y fenestraciones (15).

Esta barrera fisiologica protege al cerebro de altos niveles de K^+ y de sustancias neurotóxicas presentes en la sangre (15).

Otros de los constituyentes de la B.H.E son los pericitos, células contráctiles que están embebidos en la lámina basal abluminal de las células endoteliales y extienden largos procesos alrededor de los tubos capilares. La función de estas células es aún incierta, aunque hay evidencia que son importantes para el control del crecimiento de las células endoteliales, la integridad de los capilares, transporte y posiblemente procesos fagocíticos. Los pericitos parecen ser más prevalentes en los capilares neurales que en otros capilares. Mas aun, parece que los pericitos en el cerebro expresan ciertas proteínas que no están presentes en los pericitos de otros órganos. Esto sugiere que los pericitos pueden tener una función específica en los capilares cerebrales. Los pericitos se encuentran en cercana asociación con las células endoteliales aún en estados recientes del desarrollo (15).

Por otro lado, las células microgliales perivasculares pueden ser frecuentemente confundidas con pericitos. Aunque ellas tienen una relación espacial cercana, se expresan con diferentes marcadores y muy probablemente tienen diferentes funciones. Puesto que son fagocíticos y son capaces de presentar antígenos *in vivo*, pueden tener importantes funciones en la interfase entre los vasos sanguíneos y el neuropilo (15).

El examen cercano de los capilares cerebrales muestra que los pies terminales astrocíticos están próximos a las membranas plasmáticas de las células endoteliales y están separados sólo por la lámina basal. Ciertamente, en muchas secciones, los pericitos y las células microgliales se encuentran entre los astrocitos y las células endoteliales, pero es probable que cada célula endotelial capilar se encuentre en contacto directo con los procesos astrocíticos. Puesto que la lámina astroglial perivascular es una característica única de los capilares del S.N.C. formada aproximadamente al mismo tiempo que se desarrolla la permeabilidad de la barrera, los astrocitos se han implicado en la inducción de la barrera (15).

Una peculiar especialización membranal se encuentra en la interfase glio-vascular de los pies terminales astrocíticos, los arreglos ortogonales de partículas, también llamados (OAPs). Estos han sido sólo identificados por la técnica de fractura por congelación. Los arreglos están rectangularmente dispuestos para partículas de 6-7 nm de diámetro. Estos decrecen dramáticamente en densidad en regiones donde la membrana reduce su contacto directo con la lámina basal entre las células gliales y la pared vascular. La función de los OAPs es desconocida. Puesto que los OAPs y la conductancia de K^+ están distribuidos sobre la superficie glial en un patrón similar, se tiene la idea que los OAPs corresponden a canales simétricos de alta conductancia de potasio (15).

La homeostasis de K^+ es crucial para la función cerebral y es un importante aspecto de la B.H.E. porque la concentración de potasio en la sangre (aproximadamente 5 mM) es más alta que en el cerebro (aproximadamente 3 mM) (15).

En general, para cualquier soluto la eficacia de la exclusión o del transporte está determinada por las características morfológicas y funcionales de los capilares cerebrales y por las características bioquímicas y biofísicas del soluto. Para muchas sustancias, el fácil paso a través de la B.H.E. está principalmente determinado por su solubilidad lipídica (17).

Ciertas moléculas necesarias para el metabolismo cerebral, sin embargo, cruzan esta barrera más rápidamente que lo que su solubilidad lipídica podría sugerir. Tales compuestos son transportados por sistemas de transporte, por medio de acarreadores específicos o por difusión facilitada (16).

Los sistemas de acarreadores específicos en las células endoteliales del cerebro, permiten controlar el intercambio de sustancias entre la sangre y el S.N.C. Ejemplo de esto son la difusión facilitada (que participa en el transporte de glucosa) y el transporte activo (dependiente de ATP) que son mecanismos de transporte que existen en la B.H.E. (15).

Algunos de estos acarreadores están simétricamente distribuidos tanto en la membrana luminal como en la abluminal de las células endoteliales, mientras que otros tienen una distribución asimétrica. Por ejemplo, los acarreadores para los aminoácidos neutros esenciales que se requieren en el cerebro para la síntesis de neurotransmisores, están localizados tanto en la membrana luminal como en la abluminal. En contraste, el acarreador para glicina está localizado solo en la membrana abluminal. Esta distribución asimétrica funciona para eliminar glicina del S.N.C. y cuidar de su baja concentración en el cerebro (16).

En ciertas áreas del cerebro, sin embargo, las células endoteliales no forman uniones estrechas y permiten el libre intercambio de moléculas entre la sangre y neuronas adyacentes. Muchas de estas áreas están cerca de ventrículos y son por eso llamados órganos circunventriculares (Figura 2, tomada de la referencia 19). Ellos incluyen la eminencia media (hipotálamo), pituitaria, hipófisis, plexo coroideo, glándula pineal, órgano subfornical, organum vasculosum lamina terminalis, cresta supraóptica y área postrema. Todas estas regiones son altamente vascularizadas, por lo que la exposición directa de ciertas neuronas a la sangre es de importancia funcional. Por ejemplo, las hormonas neuroendócrinas pueden libremente entrar a la sangre e influir la actividad de órganos blanco distantes (por ejemplo, glándulas endócrinas).

Adicionalmente, estas neuronas "sienten" el nivel de hormonas circulantes produciendo un ajuste de su actividad por control de retroalimentación (14, 15, 18, 19).

De modo que la barrera hematoencefálica, exceptuando en las regiones indicadas, funciona como filtro diferencial que permite el intercambio de muchas sustancias de la sangre al compartimiento extracelular. Parece ser impermeable a otras sustancias (14).

FIGURA 2. ORGANOS CIRCUNVENTRICULARES

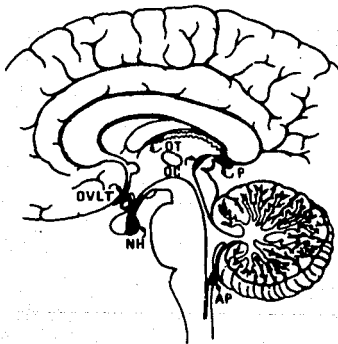


Fig. 32-5. Organos circunventriculares. La neurohipófisis (NH); el órgano vascular de la cresta supraóptica (OVL); el órgano subtrigonal (OT); la pineal (P) y el área postrema (AP) se ilustran en un corte sagital del encéfalo humano; (OC) = órgano subcomisural.

2.2 GENERALIDADES SOBRE TALIO

El talio es un metal pesado. Fué descubierto por Sir William Crookes en Mayo de 1861, cuando buscaba Telurio en residuos del proceso de cámara de plomo en una planta de ácido sulfúrico, en Tilkenrode en las montañas Harz de Alemania (7).

Cuando quemó una porción del depósito en una flama de gas, observó una banda espectral alternada oscura y brillante. Crookes esperaba ver las bandas de Telurio, pero en vez de eso, centelló una línea brillante dentro de lo examinado y rápidamente desapareció, él estaba convencido que la línea espectral aislada nunca había sido observada antes y que era característica de alguna sustancia desconocida. Impresionado por el color verde de la línea espectral, llamó al nuevo elemento TALIO (del griego antiguo 'Thallos': brote joven retoño). El nombre le fue sugerido por el fresco color de la vegetación de Harz en primavera (7).

Crookes tuvo éxito en obtener una pequeña cantidad del nuevo elemento en forma metálica y lo exhibió en Londres en 1862. También en 1862 el frances Lamy trabajando independientemente de Crookes, descubrió la misma línea espectral en residuos de otra planta de ácido sulfúrico, por lo que es considerado como el segundo descubridor del Talio. Lamy estudió tanto las propiedades físicas como las químicas del nuevo elemento y consiguió aislar una mayor cantidad que Crookes (7).

El metal fué clasificado por Crookes en la familia sulfurica, pero Mendelejev lo colocó en el grupo III de su tabla periodica por sus propiedades fisico-químicas (7).

El talio no es un metal raro, se presenta naturalmente en la corteza terrestre en forma de varios minerales como:

- Crookesita (Cu, Tl, Ag) $\begin{matrix} \text{Se} \\ 2 \end{matrix}$
- Hutchinsonita PbS. (Tl, Ag) $\begin{matrix} \text{S. 2 As S} \\ 2 \quad 2 \quad 3 \end{matrix}$
- Lorandita (Tl S. As S) $\begin{matrix} \\ 2 \quad 2 \quad 3 \end{matrix}$
- Vrbaita Tl $\begin{matrix} \text{S.3 (As, Sb) S} \\ 2 \quad 2 \quad 3 \end{matrix}$ (20);
- Lipartita Tl $\begin{matrix} \\ 2 \end{matrix}$ (7)

Para propósitos comerciales el metal se obtiene como subproducto de la calcinación de piritas durante la producción de ácido sulfúrico, y en la fundición de plomo y zinc. Los componentes del talio comienzan a volatizarse durante el proceso de fundición y son depositados en la chimenea para polvo. Forma dos especies de componentes: iones taliosos monovalentes y tálicos trivalentes (Tl I, Tl III) (21).

Las propiedades físicas del talio (Tl) son:

Número atómico	: 81
Peso atómico	: 204.39
Punto de Fusión (oC)	: 302.4
Punto de Ebullición (oC/760 mmHg)	: 1.453
Peso Especifico (a 20oC)	: 11.85
Valencias	: I, III

2.2.1 USOS

En la historia médico-química del talio se pueden distinguir las siguientes fases:

Fase Inicial del Descubrimiento de 1861-1866

Durante algún tiempo se empleó para contrarrestar la molesta sudoración nocturna de pacientes con tuberculosis porque se observó que inhibía la secreción del sudor (7).

Ocasionalmente dió buenos resultados en casos de disenteria con diarrea violenta o persistente . También fue dado a pacientes con sífilis, gonorrea y gota (22, 23, 24).

A pesar de los malos resultados previos, en 1912 Sabouraud propuso el uso terapéutico del acetato de talio en dermatología contra la micosis del cuero cabelludo considerando que era preferible al tratamiento convencional de rayos-X.

Fase de Investigación Patológica Experimental

De 1900 a 1929 Buschke y sus colaboradores estudiaron la utilidad terapéutica de algunos compuestos de talio (acetato y sulfato) en series de experimentos en ratas, ratones y otros animales. Los resultados mostraron que para ratas una dosis única de 6-8 mg de sulfato de talio puede producir una satisfactoria pérdida de pelo, sin ningún efecto tóxico colateral (7).

A partir de esta observación, se calculó la dosis que podía ser usada en humanos, lo que originó el uso del acetato de talio como depilador (7).

Posteriormente, el talio fué usado como cosmético depilatorio para remover el exceso de cabello (24). Este tipo de aplicación causó síntomas de envenenamiento, porque el talio puede absorberse a través de la piel.

Fase de Utilización de los Compuestos de Talio

A partir de 1920, en Alemania fueron empleados rodenticidas e insecticidas que tenían como ingrediente activo sales de talio, en particular, sulfato. Por ser compuestos tóxicos sin olor ni color se hicieron rápidamente populares (7).

Sin embargo, pronto surgieron desventajas, porque las ratas intoxicadas con talio al depositar sus desechos en la comida, representaban un peligro para el hombre. Otros animales destinados para consumo humano también fueron víctimas mortales de esta forma de intoxicación, de manera que éstos constituirían un riesgo adicional.

El uso de sulfato de talio al 1% para el control de ardillas terrestres provocó brotes de taliotoxicosis en humanos. En un periodo de 20 años entre 1935-1955 se reportaron 778 personas envenenadas por el talio contenido en insecticidas, rodenticidas y sustancias terapéuticas, terminando 46 casos de forma fatal (21).

Debido a su alta y acumulativa toxicidad, el uso del talio ha sido restringido a aplicaciones por personal calificado, resultando en un marcado decline de su uso como rodenticida (5).

2.2.2 TOXICIDAD

Los médicos pronto se dieron cuenta de los efectos tóxicos del talio. Algunas semanas después de su administración, se presentaba la pérdida del pelo del cuero cabelludo (parcial o totalmente), del axilar y del púbico. Los efectos tóxicos por el uso del talio comenzaron a ser más notorios cuando se encontró que podían aparecer otros síntomas por el envenenamiento, desarrollándose disturbios gastrointestinales como vómito y diarrea, dolor en las piernas y eventualmente la muerte (7).

Existen numerosos reportes clínicos de intoxicaciones agudas con talio en humanos, caracterizadas por irritación gastrointestinal, parálisis aguda ascendente y disturbios psiquiátricos (5).

Los estudios de toxicidad aguda en ratas han indicado que el talio es completamente tóxico, su dosis letal 50 (DL50) es de aproximadamente 30 mg/kg. Sin embargo, la dosis letal estimada para humanos es de 10-35 mg/kg (24). Se han reportado muertes en adultos por una ingestión aguda de 8 a 12 mg/kg (5).

Los efectos agudos de los iones talio probablemente resultan de la competencia de éstos con el potasio por los sistemas de transporte de la membrana, la inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial y la destrucción de la síntesis proteica (5).

Tiempo después del inicio de la dosificación, los signos encontrados en la intoxicación subaguda o crónica con talio en ratas fueron pérdida de pelo, cataratas y parálisis de los miembros posteriores. En la necropsia gruesa se observaron lesiones renales. Los estudios histológicos mostraron daño en los túbulos renales proximales y distales. Los cambios en el S.N.C. fueron más severos en el mesencéfalo, donde se observa necrosis. También fueron reportados dobleces perivasculares en algunas áreas cerebrales. El examen con microscopía electrónica indica que la mitocondria del riñón puede ser de los primeros organelos afectados. La mitocondria del hígado también revela cambios degenerativos. Fueron observados cambios mitocondriales similares en el intestino, cerebro, vesícula seminal y páncreas (5).

Se ha sugerido que el talio se puede combinar con los grupos sulfhidrilo en la mitocondria y de esa forma intervenir con la fosforilación oxidativa. La respuesta teratogénica caracterizada para las sales de talio es la acondroplasia (enanismo) y ha sido reportada en ratas por Nogami y Terashima en 1973 (5), también se han reportado efectos teratogénicos en pollo, ratón y conejo (27).

En humanos, la infiltración de grasas y necrosis del hígado, nefritis, gastroenteritis, edema pulmonar, cambios degenerativos en las glándulas adrenales, degeneración del Sistema Nervioso Periférico y Central, alopecia y en algunos casos la muerte han sido reportados como resultado de una captura de talio sistémica durante mucho tiempo. Estos casos usualmente son causados por contaminación de comida o el uso de talio como depilador (5).

Por el uso industrial del talio en fábricas que emplean sus sales en la manufactura de diversos productos, existen numerosos reportes de trabajadores que presentan efectos por la toxicidad del metal. La pérdida de la visión ha sido relacionada a la exposición industrial. El envenenamiento industrial con talio se considera un problema importante. Su incidencia fue subestimada debido a que su acumulación es de naturaleza crónica (5, 22).

En la exposición industrial el talio es fácilmente absorbido a través de la piel y de los pulmones. Se ha reportado absorción percutánea a pesar del uso de guantes de goma, overoles protectores y máscaras (22).

2.2.3 DESCRIPCIÓN DEL ENVENENAMIENTO POR TALIO

El envenenamiento por talio es un desorden causado por la presencia de talio, sus compuestos o derivados en el cuerpo. Este envenenamiento inhibe ciertas enzimas, coenzimas y proteínas estructurales, causando disturbios metabólicos.

Posteriormente, puede provocar cambios estructurales y funcionales en células, tejidos y órganos, lo que puede originar las anomalías físicas y psiquiátricas encontradas en los individuos intoxicados.

Los compuestos de talio monovalentes son más tóxicos que los iones tálícos trivalentes. Una vez que el veneno se ha introducido al organismo (por vía oral o cutánea), las células, tejidos y órganos son lesionados porque lo absorben (7).

El cuadro clínico del envenenamiento con talio es muy diverso. Los primeros síntomas pueden aparecer después de varias horas, o después de algunos días. Algunos de los factores patogénicos que determinan la naturaleza y severidad de la enfermedad son la cantidad de veneno absorbida, la duración de la exposición, fuerza y calidad de las reacciones defensivas de las células, tejidos y órganos, y la tolerancia individual al veneno. La edad del individuo también es importante, los niños tienden a ser menos sensibles que los adultos.

La intoxicación con talio ocurre frecuentemente en personas inestables, que son más susceptibles al estrés que los individuos estables, por lo que en éstos la intoxicación es generalmente severa y a menudo letal. Como cualquier otro veneno, una vez que el talio ha entrado al cuerpo, sus efectos pueden volverse evidentes en forma subaguda, aguda o crónica, posiblemente después de un periodo de latencia.

Pueden presentarse síntomas morbidos indefinidos (intoxicación inaparente) o pueden ser sólo efectos somáticos vagos y mentales inespecíficos (intoxicación abortiva) (7).

En la intoxicación con talio existe una constante redistribución del veneno en el cuerpo, algunas veces con reciclaje continuo, el efecto del veneno puede ser recurrente y la administración repetida puede conducir a la exacerbación, con efectos acumulativos. El curso del proceso tóxico es altamente variable.

Después de la ingestión oral, y como resultado del contacto directo del veneno con la mucosa bucal y faríngea, el individuo puede tener sensaciones desagradables en la boca, lengua y garganta. La membrana mucosa del tracto respiratorio está involucrada en los estados recientes; la mucosa nasal es la primera que se irrita, a menudo el primer síntoma es una tos espasmódica acompañada de expulsión de moco delgado desde el tracto respiratorio, ocasionalmente tos con sangre puede sugerir tuberculosis.

Se produce una reacción inflamatoria en las estructuras expuestas primariamente al tóxico, produciendo glositis, faringo-esofagitis, gastritis, enteritis y colitis. De ahí pasa a otros órganos. El hígado está expuesto vía sistema arterial porta y la acumulación puede considerarse como una difusión del daño hepático con severos impedimentos para su función.

La misma acumulación también puede ocurrir en huesos, piel y sus derivados tales como las uñas, pelo, glándulas sudoríparas y sebáceas y el Sistema Nervioso (7).

El síndrome subagudo difiere de la forma aguda en que es más prolongado y de curso moderado. El desorden crónico puede manifestarse cuando por un largo periodo, pequeñas cantidades de talio han entrado al organismo, o cuando por una inadecuada excreción el veneno del riñón, glándulas salivales, sebáceas y sudoríparas, es depositado en otros órganos.

En forma crónica el sistema extrapiramidal es especialmente afectado y movimientos coreiformes, atetóticos y temblores parkinsonianos son particularmente prominentes (23,28). Como el plomo, con el cual el talio está relacionado en muchos aspectos, el metal después de cortos o largos tiempos puede originar una forma de encefalopatía, denominada 'encefalopatía talica', condición patológica caracterizada por atrofia cerebral e hidrocefalia (con presión normal o baja) (7).

Con respecto a la distribución y la redistribución del veneno a través del cuerpo, algunas investigaciones han mostrado que las células afectadas finalmente se vuelven necróticas, por lo que el talio puede ser liberado y aparecer nuevamente a la circulación, repitiendo lo que paso cuando el veneno entro por primera vez en el cuerpo del individuo.

Aún sin la necrosis del tejido envenenado, la redistribución del talio puede, algunas veces estar involucrando su eliminación incompleta a través de los órganos de excreción (29).

Uno o dos días después de la ingestión del talio pueden haber disturbios gastrointestinales tales como náuseas, falta de apetito, vómito y diarrea, para después seguir con espasmos del intestino delgado.

A largo plazo, el daño causado a la mucosa gástrica por el talio puede conducir a serios desórdenes digestivos, produciendo anemia. Si la mucosa del intestino delgado es dañada permanentemente pueden haber disturbios de adsorción, originando una deficiencia combinada de hierro y vitaminas (7).

La parálisis causada por el talio en ciertas partes del Sistema Nervioso Periférico Autónomo (S.N.P.A.), en particular el nervio vago puede originar parálisis del tracto intestinal (7).

En la génesis de la polineuropatía tállica, al menos en ciertas situaciones experimentales, los axones de los nervios periféricos son los primeros afectados, particularmente la mitocondria del axoplasma y del cuerpo celular. Las modificaciones estructurales de los organelos están asociadas con severos disturbios funcionales, afectando notablemente carbohidratos esenciales para los nervios periféricos como el glucógeno y la glucosa.

La lesión de los cilindros axónicos afecta a las células correspondientes en los ganglios espinales y en la columna vertebral, causando prominentes cambios secundarios, incluyendo el desplazamiento de los núcleos hacia la periferia, acumulación anormal de lipofuscina y cambios bioquímicos en el citoplasma (30).

La necrosis de neuronas es común. La génesis de la polineuropatía tállica puede también estar influida por alguna deficiencia secundaria de vitamina B1 (Tiamina). La falta de ácido pantoténico puede intensificar la polineuropatía tállica, el síndrome de "pies quemados", un complejo de parestesia y causalgia que pueden desaparecer después de la administración de ácido pantoténico (7).

La Co-carboxilasa, que es la forma fisiológicamente activa de la vitamina B1 se muestra completa o parcialmente inactiva por el talio, y esto puede ser la causa del desorden en los procesos metabólicos del Sistema Nervioso Periférico. Las sales insolubles formadas por talio con lactoflavina (riboflavina, vitamina B2), pueden exacerbar los efectos de falta de vitamina B1. La administración parenteral aún en grandes cantidades de vitaminas pueden no prevenir la aparición de desórdenes por deficiencias.

La falta de ácido ascórbico y de riboflavina pueden originar anomalías de la piel (7).

La cisteína, que contiene grupos SH (sulfhidrilo), es un constituyente del pelo. los efectos tóxicos del talio son debidos al bloqueo de los aminoácidos que contienen grupos SH, lo que evita la participación de éstos como elementos integrales en la formación del pelo (7).

El dolor en músculos y articulaciones en el envenenamiento con talio es debido en parte a la deficiencia en vitamina C. La glositis no es sólo causada por el veneno en si mismo, ya que puede originarse por una deficiencia de ácido nicotínico (niacina), vitamina B12, ácido fólico, piridoxina y fierro.

La deficiencia de niacina, que puede ocurrir por mala absorción conduce a síntomas como lasitud, irritabilidad, desvanecimiento y paranoia, depresión, hipocondriasis y muchas otras anormalidades de ánimo (7).

Las desviaciones mentales son prominentes en el envenenamiento con talio, pueden producirse por muy diferentes factores. El talio, tiene una impresionante afinidad por el cerebro "emotivo-visceral".

Las anormalidades encontradas en autopsias han sido más severas en el telencéfalo ventro medial (cerebro emotivo-visceral) y en el diencéfalo. Los efectos dañinos de los componentes de talio se presentan principalmente a nivel de la actividades cerebrales que regulan el S.N.P.A.

El dolor causálgico, es asociado con el funcionamiento desordenado del S.N.P.A. Se han encontrado lesiones en la raíz dorsal, ganglios espinales y ciertas neuronas en las astas posteriores de la medula espinal y el nervio sensorial trigemino del tallo cerebral (31).

En casos de sospecha de intoxicación por talio es esencial buscar trazas del mismo. Esto puede involucrar análisis de orina, heces, líquido cefaloraquídeo (L.C.R.), leche de pecho, sudor, lágrimas y saliva (29, 32); como el veneno también se deposita en cabello y uñas, éstos también pueden ser analizados. El diagnóstico no puede probarse a menos que la presencia de talio sea totalmente demostrada.

Algunos de los disturbios observados en la intoxicación por talio se resumen en los cuadros siguientes.

El Cuadro 1 muestra los desórdenes asociados a la polineuropatía talica.

El Cuadro 2 presenta las anomalías epidérmicas más frecuentemente encontradas en el envenenamiento con talio.

CUADRO 1. POLINEUROPATIA TALICA

Es característica de la intoxicación por talio y sus síntomas motores y sensoriales más notables se presentan generalmente de manera simétrica, siendo los miembros inferiores los más afectados. Las partes distales de los miembros son más dañadas que las proximales. Comparando los síntomas, los sensoriales son más marcados que los motores.

DOLOR (7,22,33):

- Hormigueo en el extremo de las manos y los pies
- Entumecimiento comenzando por los extremos de los dedos
- Insensibilidad al tacto desde los miembros inferiores hasta cualquier nivel del tronco
- Presiones ligeras producen dolores insoportables
- Punzadas, comezón, ardor, picaduras y dolores intensos

DISTURBIOS MOTORES (7,33):

- Ataxia con movimientos limitados
- Espasmos musculares y fasciculación por atrofia del músculo esquelético

DISTURBIOS EN LA RESPIRACION Y LA CIRCULACION (7,33):

- Parálisis de músculos respiratorios, incluido el diafragma
- Presión arterial variable, tendencia a la hipotensión.
- Mal funcionamiento del músculo cardíaco, taquicardia, insuficiencia cardíaca
- Dispnea, cianosis y disturbios de ventilación

NERVIOS PERIFERICOS (7,22,33):

- Vago.- Afecta función cardiovascular y pulmonar. Produce parálisis del íleo
- Glossofaríngeo.- Junto con el anterior, produce el síndrome de "tragar por la vía equivocada", en donde la comida y la bebida salen por la nariz y entran a las partes superiores del tracto respiratorio y de allí a los pulmones
- Nervios recurrentes.- Parálisis de cuerdas vocales, ronquera, dispnea y disturbios de ventilación. Parálisis facial y Paresis lingual

NERVIOS CRANEALES SENSORIALES (5,33):

- Optico.- Vista borrosa, percepción de formas y colores disminuida, retina con edema y hemorragias, cataratas, parálisis oculomotora parcial, pupilas pálidas, hinchazón y atrofia de nervio y ceguera
- Acústico.- Pérdida de la audición
- Vestibular.- Disturbios de coordinación de la función motora homolateral

CUADRO 2. ANORMALIDADES EPIDERMICAS

PELO (22,34):

- Comienza a perderse a partir del día 10 después de la intoxicación, afectándose posteriormente todo el pelo corporal
- Puede volverse rizado y quebradizo.
- En las raíces se deposita un pigmento oscuro que provoca alternación de bandas oscuras y brillantes

UNAS (22,34):

- Crecimiento deteriorado
- Presencia de bandas blancas transversas (bandas de Mees)

PIEL (34):

- Taponamiento folicular, principalmente en nariz, mejillas y doblez nasolabial que origina una erupción acneiforme
- Destrucción de glándulas sebáceas y sudoríparas que produce escaldaduras y desprendimiento de escamas, principalmente en manos y pies

2.2.3.1 DISTURBIOS METABOLICOS DEBIDOS A LA INHIBICION DE ENZIMAS ESPECIFICAS

Woods & Fowler (1982) probaron el efecto del talio sobre la estructura y función del hígado de rata con diferentes dosis de cloruro de talio (3).

Las funciones bioquímicas asociadas con los componentes de la membrana tanto de la mitocondria como del retículo endoplásmico fueron alteradas por el talio. Se encontró que la actividad de la MAO (monoaminooxidasa), que está localizada en la membrana externa de la mitocondria, se incrementa en las dosis mayores entre un 135 y un 145% del valor control (3).

La actividad de la ferroquelatasa, que está fuertemente unida a la membrana interna de la mitocondria fué incrementada significativamente en todas las dosis. En contraste, la actividad de la ALA-sintetasa, que está sólo ligeramente unida a la membrana interna mitocondrial, fué disminuida significativamente en todas las dosis de tratamiento y de manera dosis dependiente (3).

Por otro lado, la malato deshidrogenasa, que está localizada en la matriz mitocondrial y, por tanto no depende específicamente de la integridad de la membrana para su óptima función biológica no fue afectada por el tratamiento con talio (3).

En estudios realizados a nivel cerebral, específicamente en el cuerpo estriado, el grupo de Hassan y colaboradores (1977) encontró los siguientes resultados (31):

Una disminución estadísticamente significativa en la actividad de la succinil deshidrogenasa, monoaminooxidasa, guanina desaminasa, fosfatasa ácida y catepsina. La adenosin desaminasa y adenosin trifosfatasa permanecieron sin cambio. El contenido de proteínas en el cuerpo estriado aumento significativamente en las ratas tratadas con talio en comparación a las control (31).

El aumento en el contenido de proteína en el cuerpo estriado puede explicarse por una inhibición de la degradación o a una aceleración en la renovación. Otra posibilidad es la migración de proteínas de otras regiones o la síntesis compensatoria de proteínas no enzimáticas. Parece improbable que la intoxicación con talio pueda incrementar la síntesis proteica, particularmente cuando una de las manifestaciones del envenenamiento es la imposibilidad de las ratas para ganar peso (31).

Normalmente, el núcleo caudado y el putamen son centros que muestran una alta actividad enzimática oxidativa en el cerebro, pero en este caso, el talio se combina con los grupos sulfhidrilo e inactiva las enzimas. Es particularmente interesante notar que la succinil deshidrogenasa, la catepsina y la MAO, todas enzimas tiólicas, disminuyen su actividad (31).

El decremento en la actividad de la guanina desaminasa indica que el catabolismo de purinas está deprimido, probablemente como un mecanismo de defensa contra la intoxicación con talio (31).

La disminución significativa de la MAO en este estudio produjo un desajuste en el nivel de neurotransmisores, observándose un efecto excitador sobre el porcentaje de disparo de las neuronas (31).

Parece razonable inferir que la taliotoxicosis conduce a un envenenamiento celular que disminuye o bloquea a los sistemas enzimáticos (31), particularmente, aquellos relacionados a grupos sulfhidrilo.

Otras lesiones asociadas a la intoxicación con talio se agrupan en el Cuadro 3.

2.2.3.2 LESIONES SOMATICAS, DESORDENES PSIQUIATRICOS Y ENCEFALOPATIA TALICA

El talio puede afectar las enzimas relacionadas con el transporte de Na^+ y K^+ . Por consiguiente, la retención de fluido (edema) puede ocurrir en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y del cerebelo.

El incremento en el volumen del cerebro y del cerebelo puede producir una elevación de la presión intracraneal.

CUADRO 3. O T R A S A L T E R A C I O N E S

RINON (7):

- Disminución en su actividad
- Deshidratación y daño hemorrágico
- Albuminuria con eritrocitos, leucocitos y formas cilíndricas en el sedimento urinario

DISTURBIOS ENDOCRINOS (5,7):

- Osteoporosis por daño a la glándula paratiroides, inactividad motora y deficiencia de calcio, vitaminas y proteínas
- Alteración en el metabolismo de los carbohidratos, glicosuria e hiperglicemia similar a la de la diabetes mellitus, falta de glucosa sanguínea e incremento de azúcar en el líquido cefalorraquídeo por daño al hipotálamo
- Desviación del libido, alteración de la potencia sexual y de la menstruación asociados a daño sobre el diencéfalo
- Alteración en la liberación de la hormona gonadotrófica adenohipofisiaria por daño hipotalámico

SANGRE (7,26):

- Disminución inicial de linfocitos con posterior incremento en caso de fiebre alta
- Decremento de eritrocitos por deficiencia de hierro
- Linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia

De este modo, síntomas tales como dolor de cabeza, náusea, vómito, vértigos y somnolencia durante el día son a menudo prominentes. La irritación meníngea puede empeorarse y desarrollar obstrucción de discos, aunque esto es poco frecuente (7).

Debido a esto se presentan algunos eventos que son resultado de la elevada presión intracraneal, como la epilepsia sintomática. Los disturbios en la conducta son una de las manifestaciones de la epilepsia, especialmente durante el ataque. Si la epilepsia sintomática se restringe a un cambio de conciencia a falta de atención y alerta, puede observarse sólo como torpeza y apatía. El individuo está desorientado sobre personas, tiempo y lugar, y aun sobre sí mismo (7).

Si el disturbio de la conciencia es considerable, pueden presentarse desviaciones del lenguaje como habla confusa y expresiones morbosas del "pensamiento simbólico". También disminuye la lucidez del individuo (35).

El desorden de la conciencia puede combinarse con descargas de áreas epileptogénicas, en cuyo caso puede producirse pérdida total de conciencia. Los ataques epilépticos pueden tener características de la epilepsia focal; en pacientes con una intoxicación severa, algunas veces puede presentarse epilepsia Jacksoniana.

Si el talio ha causado una lesión orgánica en la amígdala y en la corteza periamigdalina, los ataques pueden tener características de epilepsia psicomotora. Tanto el complejo amigdalino como la corteza cerebral adyacente son parte del sistema límbico (7).

Durante tales ataques pueden manifestarse peculiares patrones conductuales emocional-afectivos. El individuo, en condición de conciencia restringida, puede mostrar actividad psicomotora como apretar sus puños, llanto, etc. Pueden presentarse formas primitivas orales de conducta. Se observan movimientos como chupar, lamer, chascar, mascar, así como defecación y micción. Posteriormente se presentan las formas conductuales instintivas, relacionadas con su existencia animal como la búsqueda de comida o pareja (7).

Otros disturbios mentales que están asociados con la epilepsia sintomática pueden ser prominentes. Los pacientes son emocionales. Todos los tipos de estímulo y situaciones parecen despertar sus emociones y aumentar el tono más de lo normal. Particularmente para ánimo depresivo, ansiedad, desesperación y desconfianza. Su conciencia durante el día está alterada mostrándose como una falta de interés en lo que pasa a su alrededor (35).

Un gran efecto de la intoxicación es la notable psicosis, también se revelan reacciones psicópatas y neuróticas.

El cuadro psicótico está caracterizado especialmente por disturbios de la condición emocional con una estructura de conciencia desorganizada. El delirio, confusión y alucinaciones son frecuentemente acompañados por ansiedad, la cual se expresa en patrones de curiosos movimientos por la parálisis. Casos de serias intoxicaciones presentan síntomas de alucinaciones paranoides, acompañados de conciencia restringida, recordándonos a la esquizofrenia. Durante el ataque psicótico, la memoria de los eventos recientes es alterada. Las relaciones socio-afectivas son alteradas y una euforia inapropiada se alterna con fuerte irritación (35).

En casos de intoxicación aguda con talio que ha producido la muerte en algunas semanas, la demencia puede no ocurrir, pero los casos de intoxicación crónica o subaguda son diferentes.

Los perdurables estados de demencia algunas veces son remisiones y exacerbaciones que pueden constituir un síndrome fundamental. Frecuentemente están asociadas con disturbios motores extrapiramidales, tales como corea y temblores palio-estriatales (7).

En adición al efecto psiquiátrico transitorio que puede ocurrir en el curso de la intoxicación con talio, un caso más o menos severo de envenenamiento puede ocasionar daños cerebrales orgánicos perdurables, que una vez manifestados se denominan "encefalopatía talica" (7).

La encefalopatía tállica tienen algunas manifestaciones cerebrales focales. Dos categorías de síntomas son característicos del cuadro. El primero es causado por fallas en la regulación del dinamismo del líquido cefalorraquídeo y su correspondiente presión. Los individuos intoxicados se quejan de dolor de cabeza, vértigo, falta de fuerza y concentración, falla en la memoria y decline del apetito sexual, más tarde acompañado de cambios en la conducta sexual. La segunda categoría cubre un ancho rango de desviaciones produciendo un decaimiento gradual de la inteligencia y del estado emocional del individuo (7).

Thompson y colaboradores (1988) encontraron un severo deterioro de la función intelectual particularmente en la memoria y en las habilidades manuales (35). El decline en inteligencia se muestra por el deterioro de varios aspectos del pensamiento como el juicio y el razonamiento, además de otras funciones manifiestas en relaciones sociales, estéticas, morales y culturales. Antes de que la encefalopatía tállica alcance estados severos el paciente presenta la pérdida de estilo, decoro y de la susceptibilidad hacia la cultura. Este cuadro se va incrementando hasta recordarnos las características de la demencia lenta y progresiva o irreversible.

Los cambios que se originan por la intoxicación con talio y que son susceptibles de ser cuantificados por medio de registros electrográficos se resumen en el Cuadro 4.

CUADRO 4. REGISTROS ELECTROGRAFICOS

SUENO (7,33):

- Alteración del ciclo sueño-vigilia
- Apatía y somnolencia diurna e insomnio nocturno que no cede a medicamentos hipnóticos

ELECTROMIOGRAFIA (36,37):

- Anormalidades en las velocidades de conducción nerviosa similares a las de la degeneración axonal primaria
- En formas posteriores, la velocidad de conducción es lenta, como si se tratara de denervación secundaria
- La velocidad de conducción en fibras rápidas es más baja que el límite normal menor
- La velocidad de conducción en fibras lentas es baja pero está dentro de los límites normales

ELECTROENCEFALOGRAFIA (7,33,38):

- Hallazgos inespecíficos que también se presentan en otros tipos de intoxicación
- Electroencefalograma (E.E.G.) anormal, con ritmo más lento y ondas lentas no específicas
- La anomalía se correlaciona con el grado de severidad de la encefalopatía
- En general, alto voltaje frontal continuo con actividad lenta generalizada

2.2.4 ENVENENAMIENTO POR TALIO DESDE UN PUNTO DE VISTA BIOQUIMICO

El mecanismo bioquímico de acción del talio puede ser responsable de los disturbios en la función de todos los sistemas corporales.

Para una mejor comprensión de lo procesos bioquímicos intracelulares que tienen lugar después de la ingestión del talio, es necesario el conocer la organización estructural y funcional de la mitocondria.

Las mitocondrias son organelos pluriformes esféricos o en forma de barra. Sus paredes consisten en dos o tres capas de membranas, la externa es lisa y la interna tiene pliegues, llamados crestas mitocondriales. En medio de las crestas hay una masa difusa que contiene proteínas, la sustancia matriz. Las mitocondrias están provistas con proteínas biológicamente activas, en particular enzimas que catalizan una serie de reacciones productoras de energía. Esta energía es usada para formar el ATP (trifosfato de adenosina), que es la fuente energética para los procesos celulares. Las membranas interna y externa son de composición química diferente y de distinta ultraestructura. El microscopio electrónico muestra que el interior de la membrana interna esta cubierto con partículas esféricas, las cuales están a una distancia regular unas de otras y están conectadas a la membrana por pedúnculos (39).

Estas son conocidas como "las esferas de la membrana interna" y contienen el complejo enzimático F1-ATPasa, requerido para la producción de ATP. Muchas de las enzimas de la cadena respiratoria o de la fosforilación oxidativa (incluyendo los citocromos) están embebidos en la membrana interna de la mitocondria, y los electrones derivados desde los intermediarios del ciclo de Krebs (y otros sustratos) fluyen hacia el oxígeno molecular, el último aceptor en la respiración (39).

En el caso de la intoxicación con talio, es probable que tanto los grupos tálicos (III) como los taliosos (I) puedan bloquear ciertos grupos de enzimas y coenzimas en la mitocondria, alterando así el metabolismo normal y los procesos de las células (40).

Es bien conocido que los metales pesados, entre ellos el talio, el arsénico, el plomo y el mercurio, tienen especial afinidad por los grupos sulfhidrilo (SH) o "tiol" (que forman los puentes disulfuro S-S); particularmente los iones monovalentes de talio se unen estrechamente con los grupos SH, que se desordenan en estas etapas metabólicas con la presencia de iones talio (40).

Una característica bioquímica más específica de las sales de talio es la capacidad de los iones talio (I) para reemplazar a los iones K^+ en la activación de algunas reacciones catalizadas por enzimas.

En experimentos con animales el talio (I) demostró su capacidad para estimular la piruvato quinasa y reacciones de la fosfatasa en la misma forma que el potasio (40).

Los iones talio pueden imitar la acción biológica del potasio, activando su sitio en la ATPasa sensible Na^+/K^+ . Más aún, la afinidad del talio por el sitio del potasio en este sistema enzimático es muchas veces más fuerte que para el mismo potasio (7).

La ATPasa Na^+/K^+ juega un papel vital en el metabolismo de la célula, porque es a través de este sistema que la célula puede mantener su alta concentración intracelular de potasio. Esta alta concentración es importante en varios procesos, incluida la síntesis de proteínas por el ribosoma. Algunas enzimas relacionadas con la glucólisis, por ejemplo, la piruvato quinasa, necesitan potasio para su actividad óptima y los tejidos excitables mediados metabólicamente necesitan un gradiente Na^+/K^+ para mantener su potencial transmembranal y su capacidad para regenerar un potencial de acción (39).

Se han encontrado grandes cantidades de ATPasas Na^+/K^+ en el tejido nervioso y en el músculo. Cuando los iones monovalentes de talio están presentes, la ATPasa funciona como un sistema ATPasa Na^+/Tl^+ , porque el potasio es reemplazado competitivamente por el talio, de hecho, el talio puede eliminar a los iones de K^+ del sistema enzimático.

Este sistema es también dependiente de los iones Na^+ . En muchos aspectos se ha encontrado que la ATPasa Na-K y la ATPasa Na-Tl son idénticas en términos de sus funciones (7).

La capacidad del talio para entrar en competencia con el potasio es probablemente debida más al gran número de propiedades físicas que ambos iones tienen en común que a alguna propiedad química especial de los iones talio. El principal determinante de la similitud parece ser el radio del cristal ($\text{Tl}^+ : 1.47\text{\AA}$, $\text{K}^+ : 1.35\text{\AA}$), la carga idéntica y la habilidad del Tl^+ para cristalizarse con las sales de K^+ (40).

Si como resultado de este proceso competitivo el talio se vuelve parte de la ATPasa Na-Tl , la enzima comienza a acarrear talio, transportándolo a través de las membranas celulares de tejidos y órganos hacia adentro del citoplasma (7).

Una vez que el talio ha entrado al protoplasma y de ahí a la mitocondria y ha entrado en contacto con las enzimas contenidas en sus membranas, es capaz de interactuar y bloquear los grupos sulfhidrilo, y así inhibir dichas enzimas (40).

Se ha encontrado que la presencia de iones de Tl^+ tiene desastrosos efectos en la formación estructural de moléculas proteínicas complejas. La relativamente fuerte unión entre el talio y los grupos sulfhidrilo puede afectar la actividad biológica de las proteínas (40).

La presencia de grandes cantidades de iones talio puede originar una competencia entre el talio y los grupos SH, esenciales para la estructura de las proteínas y para la formación de las proteínas estructurales, que son elementos constituyentes de la piel y sus derivados.

La interacción del talio con los grupos sulfhidrilo implica una alteración de la forma y función de las proteínas estructurales. Así la formación de queratina está caracterizada por la presencia de proteínas que contienen un gran número de residuos de cisteína, la cual tiene cadenas secundarias que contienen grupos sulfhidrilo. Cuando ocurre la maduración, estos grupos normalmente son oxidados a puentes disulfuro (S-S), y es este proceso el que puede verse inhibido con la presencia de talio (I).

Otro importante fenómeno en individuos que presentan intoxicación con talio es la presencia de porfirinas en la orina. Estos productos de oxidación de los precursores del grupo hemo producen algunos disturbios (7).

El hemo es un grupo prostético en varias sustancias biológicamente activas, tales como la hemoglobina y los citocromos. La síntesis de hemo [el complejo Fe(II) de protoporfirina -IX (III)] tiene lugar en células a partir de los constituyentes elementales succinato y glicina (39).

Las diversas catálisis, incluyendo las enzimas requeridas para la síntesis, se encuentran en la fracción soluble del citosol de la mitocondria. También se encuentran el ácido delta-amino-levulinico (ALA-sintetasa) y las enzimas transformadoras de las coproporfirinas en hemo. Son justamente estas enzimas mitocondriales, las que contienen grupos sulfhidrilo, que son bloqueados por el talio (39).

En el curso de su degeneración pueden causarse aún grandes disturbios en la síntesis de hemo y esto implica una irregularidad en aquellos procesos enzimáticos que dependen de las moléculas proteínicas que contienen al hemo, por ejemplo, los citocromos. Por lo que parece posible que la destrucción de la mitocondria por el talio puede llevar a una inhibición funcional directa de estas mismas moléculas proteínicas por el mero hecho que su cadena de secuencias ha sido rota (7).

Aparte de la acción tóxica del talio en las membranas celulares, biosíntesis de hemo y proteínas estructurales, la presencia de talio en el citosol, especialmente en las neuronas puede desarreglar seriamente el metabolismo de los carbohidratos.

Hay que enfatizar que más que otro tejido corporal, el sistema nervioso depende de la energía obtenida por la combustión de los carbohidratos. El metabolismo de la glucosa ocurre en el células, parcialmente en el citoplasma (vía Embden-Meyerhof) y en parte en la mitocondria (ciclo de Krebs) (39).

Antes de la primera fosforilación catalizada por la hexoquinasa, el talio puede tener un efecto inhibitorio, porque la hexoquinasa es altamente sensible a los reactivos grupos sulfhidrilo.

Un importante estado subsecuente en la glucólisis es la formación de 3-fosfato gliceraldehído a partir de deshidrogenasa del fosfato del gliceraldehído, etapa inhibida por el talio y otros metales pesados. La vía Embden-Meyehof finalmente conduce a la formación de piruvato. Antes de entrar al ciclo de Krebs, el piruvato es oxidado a acetil-CoA con pérdida de CO₂ y el CoA unido parcialmente reacciona enzimáticamente con oxalacetato hasta formar citrato (39).

La oxidación de piruvato a acetil-CoA, catalizada por el complejo piruvato-deshidrogenasa, es un proceso complicado, en el cual el pirofosfato de tiamina, ácido lipóico y coenzima-A participan como cofactores. El ácido lipóico, que tiene unido un disulfuro (S-S), es convertido a su forma reducida, el ácido dihidrolipóico que contiene dos grupos sulfhidrilo. El talio reacciona con ambos grupos SH hasta producir derivados inactivos. El complejo piruvato deshidrogenasa está localizado en la matriz mitocondrial. La acetil-CoA derivada tanto de la oxidación de carbohidratos como de los ácidos grasos y aminoácidos entra al ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarbóxicos, la vía final común de la oxidación de todas las moléculas combustibles de las células aerobias (39).

En el ciclo de Krebs la oxidación de oxoglutarato a succinil-CoA, una etapa biológicamente irreversible en las células animales, es realizada fuera del complejo oxoglutarato deshidrogenasa. La reacción es análoga a la oxidación de piruvato a acetil-CoA y CO₂ y ocurre por el mismo mecanismo con fosfato de tiamina: ácido lipóico y CoA como coenzima. El curso anormal de la glucólisis después del bloqueo de los grupos sulfhidrilo de las enzimas puede alterar el metabolismo de las grasas y de los ácidos grasos (39).

Un amplio aspecto de la intoxicación con talio es la neuropatología, que se describe en el Cuadro 5 que se presenta a continuación.

2.2.5 TERAPIA

Debido a la naturaleza de la enfermedad, que a menudo es acompañada por severas complicaciones, cualquier individuo con sospecha de intoxicación por talio debe ser admitido al hospital. Como requiere una atención especial para la respiración, corazón, circulación, función renal y temperatura, es importante su admisión a cuidados intensivos.

En 1981, Thompson realizó una revisión acerca de las causas y tratamientos usados contra la intoxicación con talio. De su trabajo, obtuvimos la siguiente información (41).

CUADRO 5. NEURO PATOLOGÍA
(7,30,37)

- Células Ganglionares de la Corteza.- Disminución en número, con edema. Cuerpo celular alargado, más pequeño y más delgado. Pérdida de la sustancia de Nissl. Núcleos excéntricos, citoplasma heterogéneo y esponjoso. Cromatolisis
- Neuronas Piramidales.- Células retraídas y picnóticas. Desplazamiento de la sustancia de Nissl hacia la periferia
- Cambios Neuronales.- Más severos en el hipotálamo. Citoplasma granular, numerosas vacuolas. Desplazamiento o pérdida de la sustancia de Nissl. Disminución en número y desplazamiento del núcleo
- Tallo Cerebral.- Células hinchadas. Citoplasma pálido, delgado y espumoso. Nucleóolo picnótico, sin sustancia de Nissl
- Hipocampo.- Células retraídas y picnóticas con vacuolización
- Células de Purkinje.- Retraídas y picnóticas
- Sustancia Blanca.- Con edema. Acumulación de células gliales. Desmielinización y palidez
- Glia.- Incremento en el número de células. Desarrollo de cuerpos amiloides. Picnosis
- Anormalidades Vasculares.- Edema, hemorragias e infiltraciones perivasculares. Paredes de los vasos sanguíneos adelgazadas. Degeneración hialina y acumulación de pigmento oscuro
- Médula Espinal.- Células degeneradas, sin sustancia de Nissl. Protoplasma hinchado. Vacuolización. Núcleo grande y picnótico y acumulación de lipofuscina
- Microscopia de Luz.- Desorden neuro-axonal primario. Degeneración secundaria de la mielina. Mielina segmentada, edematosa, delgada, hinchada y fragmentada
- Microscopia Electrónica.- Mitocondrias hinchadas, con daño en la doble membrana. Vacuolas internas. Remanentes de crestas y disolución de matriz

La terapia contra el envenenamiento por talio esta directamente dirigida a aumentar la eliminaci6n del metal sin incrementar la morbilidad y mortalidad de los sujetos intoxicados. La remosi6n del metal por emesis o lavados puede ser iniciada primero. El tratamiento sintomatico y de soporte es importante. La atenci6n siempre debe darse al individuo para estabilizar la respiraci6n y circulaci6n antes de considerar cualquier tipo de las siguientes terapias (41).

1.- Ditiocarbamato (dietilditiocarbamato de sodio).

El ditiocarbamato que se al talio in vitro, se ha encontrado que el ditiocarbamato causa una redistribuci6n de talio (de la forma quelada) con un incremento en la concentraci6n encontrada en cerebro. Esta redistribuci6n tambi6n produce un incremento en la excreci6n de talio en la orina. Existen reportes de que el talio quelado tiene una DL50 similar al nitrato de talio. Por tanto, el ditiocarbamato no est6 indicado en el tratamiento de la intoxicaci6n con talio.

2.- Ditizona (difetil ditiocarbazona).

La ditizona forma un complejo con el talio que es poco toxico. No se ha demostrado un incremento en la taliodiuresis. Se ha reportado un incremento en la severidad de sntomas despues de la administraci6n de ditizona. Estudios con animales han revelado que la ditizona puede tener efectos diabotogenicos. Aunque se ha usado en la terapia contra la intoxicaci6n con talio, no es muy recomendable por sus efectos adversos.

3.- Potasio.

El potasio parece incrementar la excreción urinaria del talio. Este aumento puede explicarse por dos mecanismos. Primero, el potasio puede inhibir la reabsorción del talio en el tubulo renal. Segundo, el potasio puede desplazar el talio intracelular, causando un incremento en la concentración de talio en el suero y finalmente en la orina, por lo que no debe de sorprender el notar un incremento en la severidad de los síntomas de los pacientes después de la administración de potasio. El potasio puede ser usado con precaución en la talio toxicosis, especialmente en pacientes con envenenamiento crónico.

4.- Azul de Prusia.

El azul de prusia es una red cristalina de hexaciano ferrato ferrico potásico. Cuando se da oralmente en la terapia de talio toxicosis, absorbe los iones de talio durante el ciclo entero-ental del intestino, exponiendo los iones potasio de la red cristalina. Ni el azul de prusia ni el complejo talio-azul de prusia se absorben sistémicamente. No se han reportado efectos colaterales por su uso en la intoxicación con talio. Parece que se puede usar tanto en la toxicidad crónica como en la aguda. Los resultados parecen favorecer el uso de azul de prusia en la terapia de la talio toxicosis debido a su falta de efectos colaterales y a sus resultados favorables.

4.- Diuresis Forzada.

La diuresis forzada puede aumentar la eliminación de talio. Esta es probablemente la más usada en una situación aguda, antes de que se haya realizado su completa distribución. Aunque la distribución sea completa, el mantenimiento de un buen flujo de orina con fluidos es probablemente más importante aunque su eliminación requiere de mucho tiempo.

5.- Hemodiálisis.

Aunque el talio está distribuido intracelularmente con muy poca cantidad en sangre, la hemodiálisis tiene muy poco uso, excepto en pacientes con falla renal. En pacientes severamente intoxicados, la hemodiálisis puede ser considerada, pero la terapia usualmente requiere días para ser efectiva.

6.- Carbón Activado.

El carbón activado es usado con dosis repetidas después del periodo de ingestión. Los estudios en animales han mostrado que el carbón activado puede incrementar la excreción fecal de talio arriba de un 82% en ratas. Aunque no se han hecho estudios en humanos o en comparación con el azul de prusia, se recomienda para la taliotoxicosis humana. Parecer que la terapia puede interrumpir el ciclo entero-enteral del talio en el intestino, es una alternativa racional sino se puede obtener azul de prusia.

2.3 EFECTO DE LOS METALES EN EL SISTEMA NERVIOSO EN DESARROLLO Y SU ACUMULACION EN ORGANOS

No se ha establecido aún, si el organismo joven, del nacimiento en adelante, es más sensible que el de los adultos, a los metales tóxicos que se encuentran en el ambiente (42).

Es importante considerar que muchos estados en el ciclo del desarrollo en mamíferos pueden ser considerados "críticos" por ellos mismos, como para asegurar el posible efecto de la exposición a metales en términos de la forma química, dosis y ruta de administración (42).

Un nuevo campo de la toxicología del desarrollo se ha establecido para tratar de descubrir el proceso bioquímico crítico del organismo inmaduro que puede ser responsable de las diferencias en el metabolismo y toxicidad de los metales en esos miembros de la población en comparación con los adultos. El interés de tales investigaciones es definir los factores que determinan la sensibilidad a los metales y su efecto en el rápido desarrollo del sistema nervioso del joven (43).

Muchas sustancias que son bien toleradas por el organismo adulto tienen efectos deletéreos en los embriones, fetos y neonatos y durante los periodos fetal tardío y neonato temprano (tiempos de rápido desarrollo neurológico, crecimiento y metabolismo) en donde el organismo en desarrollo es altamente vulnerable al daño neurotóxico (44).

El establecimiento de las características metabólicas, fisiológicas y de desarrollo que contribuyen al incremento en la susceptibilidad del joven a los metales puede ser valioso en la prevención de intoxicaciones (43).

Por lo anterior, en esta sección se revisará de manera general el efecto de algunos metales en animales en diferentes estados de desarrollo y su acumulación en diferentes órganos.

Desde hace muchos años se conoce la alta incidencia de intoxicaciones agudas con plomo (Pb), tanto en niños como en adultos. Los niños son expuestos a niveles más altos de plomo que los adultos. Las exposiciones a plomo de fuentes tales como aire, comida y agua son altas basándose en kilogramo de peso seco tanto en niños como en adultos (43).

Los efectos de la exposición a plomo en neonatos están bien documentados en algunos aspectos, pero el conocimiento del verdadero mecanismo de la toxicidad inducida por el plomo en el desarrollo, especialmente a largo plazo y niveles bajos de exposición, permanece incompleto y desconocido (45).

A pesar del extenso uso de modelos animales, sólo se dispone de algunos datos para relacionar cantidades equivalentes y catálogos de exposición a plomo con diferencias en los niveles de plomo en tejidos en animales jóvenes y adultos.

Las diferencias relacionadas con la edad en la distribución en tejido también contribuyen a aumentar la sensibilidad del pequeño al envenenamiento con plomo (43).

Por su parte, el cobre (Cu), el manganeso (Mn) y el zinc (Zn) son conocidos por sus papeles esenciales en el desarrollo del cerebral en mamíferos. El cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable a la deficiencia de cobre. La ataxia enzoótica en corderos y en la enfermedad del cabello acerado de niños, y la de Menke son consecuencia de la deficiencia de cobre. La mielinización está también afectada en ratas y en conejillos de indias privados de suficiente cantidad de cobre en la dieta. El suplemento de cobre reduce la frecuencia del temblor axial en el ratón mutante quaking desmielinizado, el cual presenta alteración en algunos metales pesados. Por otro lado, el exceso de cobre altera el desarrollo cerebral y su función como se observa en individuos con la enfermedad de Wilson (46).

El zinc es cofactor para algunas metaloenzimas tales como la fosfatasa alcalina, que está involucrada en procesos de maduración y mielinización. En fantasmas de eritrocitos, el zinc interactúa con otros metales previniendo la peroxidación de los lípidos de la membrana del hígado, y ha mostrado tener un efecto estabilizador en las membranas lisosomales. En el cerebro, el zinc es más abundante que el cobre y el manganeso. Están bien documentados cambios conductuales acompañados de depleción de zinc (46).

Es bien conocido que el manganeso es un metal esencial, especialmente crítico durante el desarrollo. El Mn puede ser tóxico a altos niveles de exposición. Su espectro de toxicidad es en dos sitios, afectando dos órganos críticos, el cerebro y el pulmón, éste último predominantemente afectado por la exposición por inhalación. El Mn cruza la B.H.E. tanto en adultos como en fetos en desarrollo. El cerebro normalmente contiene una pequeña cantidad de Mn. En altas concentraciones el Mn produce daño irreversible al cerebro con disturbios neurológicos y psicológicos prominentes (16).

El principal efecto de la deficiencia de manganeso durante el desarrollo es ataxia congénita y la disfunción en el S.N.C. La exposición prolongada a manganeso altera el rango de peroxidación de lípidos en el cerebro de la rata (46).

El envenenamiento por Mn conduce a desórdenes extrapiramidales similares a los de la enfermedad de Parkinson. Se altera la homeostasis del estado redox intracelular y la actividad de la dopamina hidroxilasa (46).

A diferencia de otros metales el Mn no es conocido por alterar directamente la función de la B.H.E. Por ejemplo, a diferencia del Aluminio (Al) que reduce los sitios aniónicos que son necesarios para la adecuada función de la B.H.E. o el mercurio (Hg), que altera los grupos SH de los capilares.

Las principales características de la neurotoxicidad del Mn no están directamente relacionadas a incrementar el paso de activas sustancias endógenas del desarrollo al parénquima del S.N.C. (16).

La acumulación de Mn está, entre otros factores, en función de la edad en la que se produjo la exposición. Altos niveles de Mn en tejido cerebral se encuentra en ratas predestetadas administradas diariamente con Mn durante 12-27 días postnatal. Estas observaciones pueden estar relacionadas con la inmadurez de la B.H.E. En el cerebro de la rata, los niveles son significativamente menores cuando el Mn es administrado más allá de los 18-20 días de vida, periodo de desarrollo que coincide con la aparición de la localización inmunocitoquímica de la transferrina y la anhidrasa carbónica en el cerebro (16).

En ausencia de Fe, los sitios de captura de la transferrina pueden acomodar cierto número de otros metales, incluyendo galio, cobre, cromo, cobalto, vanadio, aluminio, terbio y plutonio, aumentando la posibilidad de que la transferrina funcione in vivo como agente transportador de algunos metales (16).

Los efectos adversos de Mn en el desarrollo son: (i) efecto directo del metal por sí mismo en el feto, produciendo una actividad limitada de detoxificación fetal y/o inmadurez de los sistemas protectivos del feto, tales como la B.H.E., etc.

(ii) un efecto indirecto inducido via materna, transportando tóxicos transplacentalmente. (iii) cualquier combinación de estos (u otras posibilidades) no conocidas.

Existen estudios relacionados a la acumulación de metales en animales de experimentación. En ratas adultos normales, los niveles de Mn en tejido permanecen relativamente constantes a pesar de grandes variaciones en la ingestión de Mn (47).

El manganeso es absorbido y concentrado rapidamente en el hígado, donde es regulado por homeostasis y el exceso es excretado hacia la bilis. La absorción intestinal del Mn soluble por las ratas antes del destete es del orden del 70% comparada con menos del 2% de los adultos. Existen reportes de que la retención del manganeso en cuerpo completo a las 24 h. cuando se da oralmente está en un rango de 22% en ratas de 10 días de edad y de 4% en ratas de 19 días de edad (47).

Se ha reportado que la entrada de Mn al cerebro en el adulto es muy lenta, encontrandose un maximo de 1% en el cerebro 30 días después de una inyección intraperitoneal (i.p.). Se han encontrado grandes incrementos de Mn dosis-respuesta en el cerebro completo durante el periodo de predestete. También se han reportado aumentos de por lo menos 10 veces, en la concentración de manganeso en el cerebro de ratones en los primeros 15 días de vida (47).

Un estudio previo de la exposición crónica de óxido de manganeso en el periodo predestete indicó que en adición a la alta concentración de Mn en cerebro, las concentraciones en otros tejidos a los 21 días postparto fueron frecuentemente entre 3-9 veces mayores que las de los controles de la misma edad (47). Durante el tratamiento de Mn la distribución tuvo un incremento significativo en la cantidad de Mn en cerebro, hipotálamo y pituitaria. Los niveles de Mn fueron entre 16-30 veces más altos que aquellos de los tejidos control para la misma edad (47).

Los factores que determinan la transferencia del metal desde el plasma hasta un órgano particular son muy complejos. Esta transferencia puede ser parcialmente dependiente del flujo de sangre del órgano y la permeabilidad de las membranas celulares. Los testículos, separados de la sangre por la barrera sanguínea testicular, tuvieron una menor acumulación de Mn en comparación con otros órganos estudiados. Sin embargo, la inmadurez de la barrera sanguínea testicular en las ratas predestetadas es aparente, ya que las concentraciones de Mn fueron hasta cuatro veces más altas que los niveles controles de la misma edad (47).

Existen estudios relacionados a la absorción gastrointestinal de metales en donde los resultados obtenidos en ratas lactantes mostraron una muy alta absorción de Pb, Hg, Cd (Cadmio) y Mn en un rango de 26 a 52% de la dosis oral en comparación a los valores de absorción de las ratas adultas alimentadas con una dieta estándar para ratas (42).

La dieta de leche puede ser un factor importante en el incremento de la absorción de metales en las ratas lactantes, puesto que también se encontró una gran absorción de Pb, Cd, Hg y Mn en animales de más edad que recibieron una dieta con leche. Las ratas adultas con dieta de leche mostraron una gran absorción aunque los valores no fueron tan altos como los de las ratas lactantes. El mecanismo por el cual la leche aumenta la absorción del metal es aún incierto (42).

Se piensa que el efecto no es debido a diferencias en el contenido de calcio, fosfato o vitamina D porque las ratas experimentales con dieta controlada recibieron un suministro equivalente de estos elementos en la leche. El efecto es probablemente debido a la captura de los metales por algunos constituyentes de la leche que los hacen capaces de absorción y también a la deficiencia de elementos traza en la leche (42).

La retención en lactantes después de una administración parenteral, fue más alta que en ratas adultas, aunque las diferencias nunca fueron más altas que en la administración oral de esos metales. Las diferencias en la retención y distribución de metales en órganos de neonatos pueden ser anticipadas con base en sus diferencias fisiológicas con los adultos. En los experimentos siempre se observaron diferencias relacionadas con la edad (42).

2.4 DISTRIBUCION DE TALIO EN CEREBRO Y ORGANOS DE RATAS ADULTAS

Existen numerosos reportes sobre la cuantificación de concentraciones de talio en órganos y tejidos usando diferentes técnicas para la determinación.

Thyresson (citado en Reed) usando sulfato de talio radiactivo en ratas encontró las siguientes concentraciones, que se han colocado en forma decreciente: riñones, mucosa intestinal, tiroides, testículos, páncreas, piel, hueso y músculos. La grasa, hígado y todos los tipos de tejido nervioso tuvieron un contenido de talio uniformemente bajo (38).

Los resultados de experimentos con animales de laboratorio a los que se les aplicó el método de trazas radioactivas de talio-204 para conocer la acumulación en órganos y tejidos 1, 3, 6, 12, 18, 24 y 72 h. después de la administración de una dosis única intragástrica de talio, se muestran a continuación de acuerdo al grado de afinidad del isótopo de talio a cada uno de ellos. Se ordenaron en forma decreciente: riñón, testículo, hígado, pulmón, próstata, cerebro, y piel. La misma distribución se reveló por análisis del grado de vulnerabilidad de los órganos en términos de parámetros morfológicos (histológicos, histoenzimáticos e histoquímicos) en el día 20 de la intoxicación con talio (48).

En 1980, Achenbach y colaboradores determinaron el curso temporal de la distribución de talio en diferentes órganos del ratón. Encontraron un pico máximo de concentración en órganos como estómago, hígado, corazón y riñón aproximadamente a las 2 horas de la administración del talio, mientras que en el cerebro la máxima acumulación se alcanzaba hasta las 24 horas. El estómago presentó mayor cantidad del tóxico con respecto a riñón, corazón e hígado, pero no con respecto a cerebro. En general podemos decir que en forma decreciente la concentración de talio encontrada en este estudio fue la siguiente: estómago, cerebro, riñón, corazón e hígado (49).

En 1989 Aoyama Haruhiko probó la distribución de compuestos de talio orgánicos e inorgánicos en diferentes órganos de hamsters. Las determinaciones fueron realizadas por espectrofotometría de absorción atómica con flama. Encontró mayor afinidad de los órganos estudiados para los compuestos orgánicos. La distribución encontrada en este estudio en forma decreciente fue la siguiente: riñón, testículos, músculo, hígado y corazón; la concentración en sangre y cerebro siempre fue la más pequeña (50).

También existen estudios en relación a la distribución de talio en ratas gestantes y sus productos por medio de la transferencia placentaria (4).

Rade y colaboradores (1982) determinaron la concentración de talio radiactivo después de una dosis única intraperitoneal el día 13 de gestación a las 4, 24, 96 y 192 h. después de la administración. Encontraron los picos máximos en órganos maternos, placentas y tejido fetal a las 4 h. El riñón, glándulas sebáceas, corazón y estómago tuvieron los valores máximos. El cerebro y músculo fueron los de menor penetración del tóxico (4).

En 1983, Ziskoven y colaboradores realizaron un estudio en el que determinaron talio en riñón, cerebro y tejido fetal en ratas y ratones que habían recibido una dosis única por vía oral de sulfato de talio. La determinación se realizó en un intervalo de tiempo de 10 min a 50 h. por espectrofotometría de masas. No encontraron diferencias importantes entre las concentraciones encontradas en rata y ratón. El riñón mostró una muy alta concentración de talio poco tiempo después de la dosis administrada. El cerebro, sin embargo, captó una cantidad menor de talio en un rango de 10-20 veces menos en comparación con otros órganos. La concentración del metal en tejido fetal se puede comparar, sobre todo en los primeros tiempos al contenido observado para riñón materno (51).

En 1989 reportamos la distribución regional de talio en cerebro y órganos de ratas intoxicadas de forma aguda con sulfato de talio. Las determinaciones se realizaron con la técnica de absorción atómica con horno de grafito previamente establecida por nosotros.

Este trabajo se origina por los hallazgos previos de la neurotoxicidad de talio que aparentemente tenía efectos preferenciales en algunas regiones del cerebro, siendo una posible explicación para esto la acumulación diferencial del talio en la topografía cerebral. Adicionalmente se presentaron resultados de determinaciones hechas en algunos órganos (11).

La acumulación del metal tanto en órganos como en regiones cerebrales, siempre se comportó en forma dosis-dependiente. Los resultados obtenidos probando diferentes dosis del tóxico, mostraron que efectivamente existe una distribución diferencial del metal en las regiones cerebrales estudiadas.

En todos los casos se encontró que la corteza es la región con una menor concentración de talio, mientras que el hipotálamo tenía una acumulación de hasta tres veces la observada para corteza. La relación en cuanto a la concentración del metal en todas las regiones se mantuvo aproximadamente igual en las tres dosis probadas (11).

En cuanto a la concentración en órganos, los valores obtenidos en forma decreciente fueron: riñón, testículos, pulmón, corazón, hígado y cerebro completo. Encontramos que la cuantificación del tóxico en cerebro completo no es adecuada, ya que las concentraciones por regiones cerebrales independientes eran subestimadas y quedaban enmascaradas por el valor encontrado en corteza (11).

La distribución diferencial en cerebro puede explicarse por diversos mecanismos. Primero, es posible que el transporte de talio a través de la barrera hematoencefálica sea heterogéneo, produciendo diferencias regionales en la entrada de talio al parénquima cerebral. Esta idea se apoyaría en el hecho de que el hipotálamo, que es una región con poca protección por parte de la barrera hematoencefálica, presenta la mayor acumulación del tóxico. Otra posibilidad, es la diferencia en la captura o retención intrínseca de las neuronas o la glia por el talio (11).

3 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPOTESIS

Si la distribución diferencial del talio en las distintas regiones del cerebro estudiadas está relacionada con la acción de la Barrera Hematoencefálica sobre dichas zonas, entonces, en animales que carecen de este tipo de protección como son los neonatos, la distribución del tóxico será homogénea.

3.2 OBJETIVOS

- Determinar la acumulación de talio en órganos de la rata recién nacida a diferentes tiempos.
- Caracterizar el curso temporal del metal en distintos órganos y regiones del cerebro de rata neonato.
- Establecer como se afecta la distribución de talio en diferentes regiones cerebrales de acuerdo al establecimiento y funcionalidad de la barrera hematoencefálica.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAL:

4.1.1 REACTIVOS Y SOLUCIONES.

REACTIVOS:

- Acetato de talio (Sigma Chemical Co.).
- Acido nitrico suprapur (Merck Mexico S.A.).
- Tritón X-100 (Sigma Chemical Co.).
- Fosfato de amonio secundario (Merck México S.A.).
- Nitrato de talio (Merck México S.A.).

SOLUCIONES:

Todas fueron realizadas con agua desionizada obtenida de un purificador de agua Milli R/Q.

Solución de Talio.

Se pesó 0.2062 g de acetato de talio y se disolvió en 10 ml de agua. Para administrar la solución, se considera el peso del animal, inyectando 10 ul de solución por cada 10 g de peso.

Solución estándar de talio

A partir de una solución madre de 1000 mg/l (1.303 g de nitrato de talio disuelto en 1 litro de agua) se obtuvo la solución de trabajo de 50 ppm (partes por millón), aforando 5 ml de la solución madre en 100 ml de agua desionizada.

Con esta ultima solución se corrieron curvas de calibración para la cuantificación de metal en las muestras biológicas.

Solución de Tritón X-100.

Se disolvió 1 g de tritón X-100 en 1 litro de agua. Esta solución 0.1% de tritón se usó para preparar la solución modificadora de matriz.

Solución Modificadora de Matriz.

Se pesó 1 g de Fosfato de amonio secundario y se disolvió en 100 ml de solución de tritón X-100. Con esta solución se prepararon las diluciones correspondientes de las muestras de tejido para su análisis por espectrofotometría de absorción atómica.

Solución de ácido nítrico.

Se diluyeron 50 ml de ácido nítrico suprapur por cada litro de agua (5% v/v). Para evitar cualquier contaminación, todo el material perfectamente lavado con etrán se sumergió en esta solución durante 24 horas para después enjuagarse con agua desionizada y secarse antes de su utilización.

4.1.2 MATERIAL DE LABORATORIO

- Tubos de plástico con tapa.
- Puntas desechables de plástico para micropipeta.
- Micropipetas gilson de 20, 200 y 1000 ul
- Material de cristalería (pipetas graduadas, vasos de precipitados, matraces aforados, etc.).

- Gradillas.

4.1.3 EQUIPO Y APARATOS

- Espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer 360 con horno de grafito HGA-2200.
- Graficador Perkin-Elmer modelo 056.
- Lámpara de descarga sin electrodos de talio.
- Balanza granataria Sartorius tipo 1474.
- Balanza analítica Bosch modelo S-2000
- Agitador tipo Vortex.
- Parrilla con agitación magnética.
- Agitadores magnéticos.
- Jeringa Hamilton de 25 ul.

4.2 METODOS:

4.2.1 ANIMALES

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar machos y hembras de diferentes edades a las que se les administró por vía i.p. una dosis de acetato de talio de 16 mg/kg. Los animales se sacrificaron por decapitación a tiempos variables, realizándose posteriormente la disección de órganos o de regiones cerebrales.

4.2.2 ESTUDIO EN ORGANOS

La disección de los órganos se hizo en ratas machos a las que se les administró el mismo día de su nacimiento el tóxico. Después de 18, 24, 72 horas y 7 días los animales se sacrificaron. Los órganos disectados fueron: corazón (C), gónadas (G), riñon (R), hígado (H) y cerebro (C).

4.2.3 ESTUDIO EN REGIONES CEREBRALES

4.2.3.1 CURSO TEMPORAL

Se siguió la técnica de Glowinski e Iversen (52) para la disección de las regiones cerebrales. Se utilizaron ratas neonatos machos y hembras intoxicadas con talio, sacrificándolas a las 3, 6, 18, 24, 48 y 72 horas. Las regiones disectadas fueron: corteza (Cx), hipotálamo (Ht), hipocampo (Hc), Meséncéfalo (Me) y cerebelo (Ce).

4.2.3.2 EFECTO DE LA EDAD

Otro grupo de animales (machos y hembras) en diferentes estados de desarrollo (neonatos, 4, 9, 14 y 19 días de edad) recibieron el tóxico 24 horas antes de ser sacrificadas por decapitación para disectar las siguientes regiones cerebrales: corteza (Cx), hipotálamo (Ht), hipocampo (Hc), mesencéfalo (Me) y cerebelo (Ce); las edades de estos animales al momento de ser realizado el ensayo fueron de 1, 5, 10, 15, y 20 días.

4.2.4 TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO

El tejido de los animales se colocó en tubos de plástico, registrando el peso fresco de cada muestra. A los tubos se les agregó 1 ml de HNO_3 para digerir el tejido. Se colocaron en un baño con agitación a 60 °C durante 30 minutos para acelerar la reacción. El tejido digerido se dejó enfriar a temperatura ambiente y se guardó en refrigeración para su posterior análisis.

4.2.5 ANALISIS DE LAS MUESTRAS

El contenido de talio en las muestras se determinó mediante la introducción de alícuotas (20 µl) de las diluciones hechas de las muestras con la solución modificadora de matriz, en un espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito. Se hicieron las siguientes diluciones 1:5 (200 µl de muestra+800 µl de modificador de matriz) ó 1:10 (100 µl de muestra+900 µl de modificador de matriz). La utilización de la solución modificadora de matriz sirvió para aumentar la estabilidad térmica de talio, lo que permitió hacer las determinaciones usando temperaturas más altas en el horno de grafito, sin pérdida del metal.

4.2.6 CONDICIONES INSTRUMENTALES

Los parámetros instrumentales empleados en el espectrofotómetro de absorción atómica fueron:

Longitud de onda	276.8 nm
Slit	0.7 nm
Corrector de fondo	Lampara de arco de Deuterio.

y para el horno de grafito:

Etapa	Temperatura	Tiempo
Secado	90 oC	30 seg.
Calcinado	900 oC	30 seg.
Atomizado	2500 oC	5 seg.

con un flujo de gas inerte (N₂) de 10 ml/min

4.2.7 ESTANDARIZACION

Se corrieron curvas de calibración con muestras de tejido sin talio a las que se les agregaron concentraciones conocidas de un estandar de 1 ppm que se hizo a partir de la solución de 50ppm.

Los valores de concentración de talio en las muestras se expresaron como ug de talio/gramo de tejido fresco después de hacer los cálculos necesarios para tomar en cuenta la dilución de la muestra, el volumen de ácido nítrico empleado para la digestión del tejido y el peso del mismo.

4.2.8 TRATAMIENTO ESTADISTICO DE RESULTADOS

Se realizaron los siguientes análisis estadísticos (53) para los resultados obtenidos:

- Análisis de varianza
- Prueba de Tukey

tomando como valores de significancia * $p < 0.05$ y ** $p < 0.01$

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDIO EN ORGANOS

Los resultados obtenidos en este estudio se agrupan en la tabla 1. Se muestran los valores promedio \pm el error estandar de la concentración del metal expresada en ug de talio/gr de tejido en corazón (C), gónadas (G), riñón (R), hígado (H) y cerebro (Ce) con una n=4-6 experimentos independientes.

En la gráfica 1, se presentan los resultados de las concentraciones de talio 24 h después de su administración a ratas machos neonatos, observándose la distribución del metal en los órganos estudiados. El órgano con mayor acumulación fué la gónada, seguida en orden decreciente por corazón, riñón, hígado y cerebro.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (prueba de Tukey) entre cerebro y los demás órganos en conjunto; entre hígado y los otros órganos, y entre riñón y gónadas. No se observaron diferencias entre corazón y gónadas.

En la gráfica 2 se presenta el curso temporal de la acumulación de talio en los órganos anteriores. Es clara la rápida entrada del metal en las primeras horas, alcanzando las máximas concentraciones del metal aproximadamente a las 24 h.

En todos los casos, se observa una tendencia a la eliminación del tóxico a través de los días.

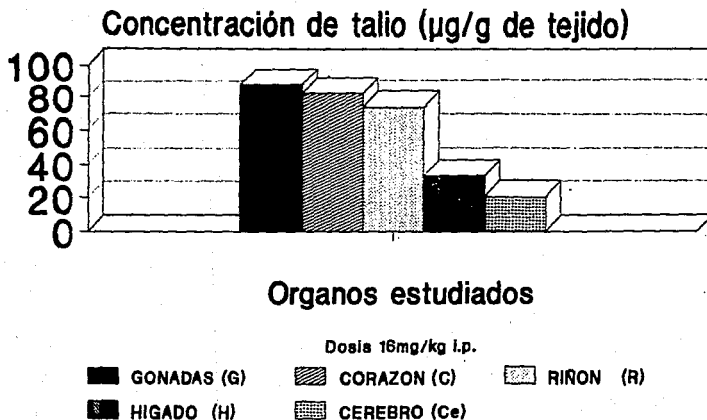
También existen diferencias en las concentraciones del metal a lo largo del tiempo en los distintos órganos estudiados (prueba de Tukey). El corazón, el riñón y las gónadas ocupan en diferentes momentos el lugar del órgano con mayor acumulación del tóxico; mientras que el hígado y el cerebro siempre son los que poseen menor concentración, manteniéndose el contenido de talio en cerebro menor que el del hígado.

TABLA 1. CONCENTRACION DE TALIO EN ORGANOS ($\mu\text{g/g}$ DE TEJIDO)

ORGANOS \ DIAS	0.75	1	3	7
CORAZON (C)	44.21 +1.61	81.65 +2.34	61.16 +2.23	16.01 +1.61
GONADAS (G)	26.86 +1.02	87.20 +6.08	37.84 +1.89	12.46 +0.71
RIÑON (R)	40.56 +1.43	73.22 +3.73	47.26 +2.61	15.50 +1.03
HIGADO (H)	14.37 +1.25	32.67 +1.19	18.84 +1.14	6.34 +0.79
CEREBRO (Ce)	10.71 +0.64	20.39 +0.35	15.66 +0.87	3.88 +0.37

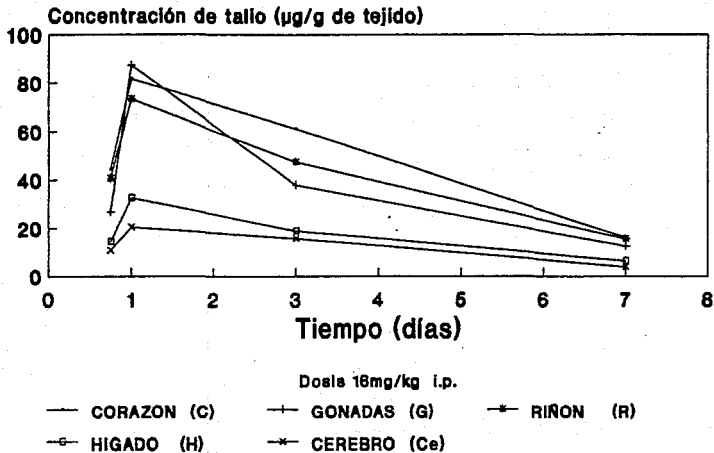
Valores promedio +/- E.S. de 4-6 animales neonatos intoxicados con talio y sacrificados a distintos tiempos

GRAFICA 1. Concentración de Talio en órganos 24 h. después de su administración.



n= 4-6 animales.

GRAFICA 2. Curso temporal de la acumulación de talio en órganos.



n=4-6 animales.

5.2 ESTUDIO EN REGIONES CEREBRALES

5.2.1 CURSO TEMPORAL

La tabla 2 corresponde a los datos obtenidos para esta parte experimental. Se muestra el promedio de la concentración de talio (ug/gr de tejido) \pm el error estándar de 4 a 8 experimentos independientes. Las regiones cerebrales estudiadas fueron: corteza (Cx), hipotálamo (Ht), hipocampo (Hc), mesencéfalo (Me) y cerebelo (Ce).

En la gráfica 3 se presentan los valores de concentración del talio de las regiones estudiadas a las 24 h. después de la administración del metal a animales machos y hembras neonatos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mismas (prueba de Tukey), observándose que la distribución del metal es homogénea en el cerebro.

En la gráfica 4 se muestra el curso temporal de las concentraciones de talio en tres regiones del cerebro de animales neonatos machos y hembras: corteza (Cx), hipotálamo (Ht) y cerebelo (Ce). Los animales fueron sacrificados a distintos tiempos después de la administración del tóxico.

Al igual que en el caso de los órganos, las regiones cerebrales muestran una rápida entrada del metal.

El pico máximo de concentración se alcanza a diferentes tiempos (entre las 18 y las 48 hrs.) en las tres regiones presentadas, seguido de un descenso lento en las horas siguientes.

La entrada del metal es similar en todas las regiones estudiadas hasta el pico máximo; después de esto, se establecen las diferencias entre regiones. La corteza presenta la mayor concentración del metal, seguida, en orden decreciente, del hipotálamo y el cerebelo.

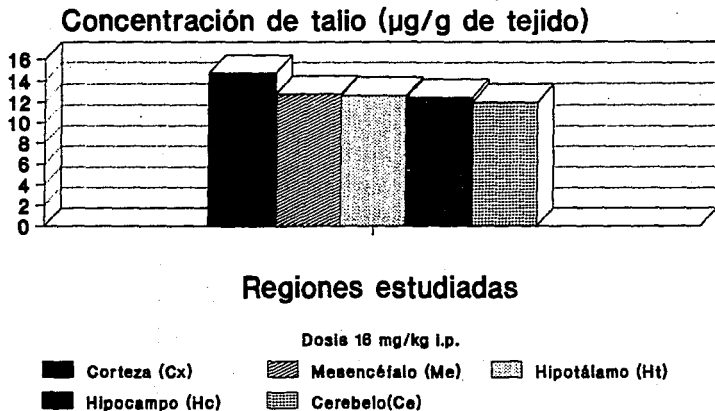
Las mayores diferencias entre estas regiones se observan a las 48 y 72 hrs. siendo estadísticamente significativas (prueba de Tukey).

TABLA 2. CONCENTRACION DE TALIO EN REGIONES CEREBRALES ($\mu\text{g/g}$ DE TEJIDO)

REGIONES \ HORAS	3	6	18	24	48	72
CORTEZA (Cx)	0.78 +0.03	6.49 +0.45	11.04 +1.03	14.70 +1.17	16.63 +1.33	12.36 +1.53
HIPOTALAMO (Ht)	1.02 +0.07	2.63 +0.20	14.25 +1.16	12.59 +1.53	12.65 +1.02	8.37 +0.60
HIPOCAMPO (Hc)	1.92 +0.15	8.84 +0.83	10.05 +1.23	12.40 +1.68	7.95 +0.76	7.01 +0.64
MESENCEFALO (Me)	1.49 +0.08	5.96 +0.53	11.14 +0.86	12.74 +1.46	9.65 +0.60	4.89 +0.54
CEREBELO (Ce)	2.09 +0.18	9.72 +1.35	11.16 +1.16	11.96 +2.20	6.62 +0.53	5.75 +0.47

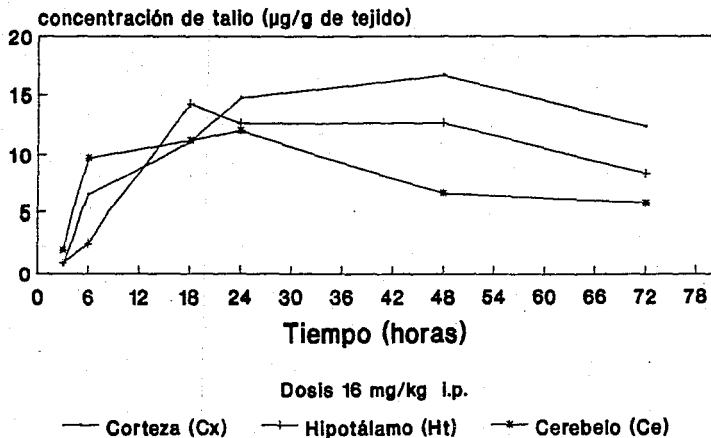
Valores promedio +/- E.S de 4-8 animales neonatos intoxicados con talio y sacrificados a distintos tiempos

GRAFICA 3. Concentración de Talio en regiones cerebrales 24 h. después de su administración



n = 4-8 animales

GRAFICA 4. Curso temporal de la acumulación de talio en regiones cerebrales.



n=4-8 animales

5.2.2 EFECTO DE LA EDAD

Los promedios de la concentración de talio en las regiones cerebrales de animales machos y hembras de diferentes edades \pm el error estándar de 4 a 10 experimentos independientes se presentan agrupados en la tabla 3. Para las determinaciones del metal en tejido cerebral, los animales fueron inyectados 24 horas antes de ser sacrificados.

En la gráfica 5 se muestra el contenido de talio en tres regiones cerebrales: corteza (Cx), hipotálamo (Ht) y cerebelo (Ce).

Como se había notado a las 24 horas, en animales neonatos no hay diferencias significativas en las concentraciones de las regiones. A la edad de 5 días comienza a establecerse claramente una diferencia entre los valores de corteza con respecto a las otras dos regiones y a las 10 días, esta diferencia ya es notable entre las tres regiones.

El comportamiento observado para la acumulación de talio en las distintas regiones del cerebro, fué variable a través de las diferentes edades, ya que los valores máximos fueron tomados sucesivamente por diferentes regiones. Las diferencias entre corteza y otras regiones son significativas a los 5, 10 y 15 días de edad (prueba de Tukey). Las diferencias entre cerebelo e hipotálamo son significativas a los 10 y 20 días de edad.

Las diferencias encontradas entre las regiones en los demás días no fueron significativas.

A los 20 días de edad, el hipotálamo es la región con mayor concentración de talio, seguida de forma decreciente por cerebelo y corteza; esta distribución es semejante a la encontrada en organismos adultos. lo que puede deberse al paulatino establecimiento y funcionalidad de la barrera hematoencefálica. Los valores de las regiones son muy altos al principio, pero conforme avanza la edad del animal, la concentración de talio, es menor.

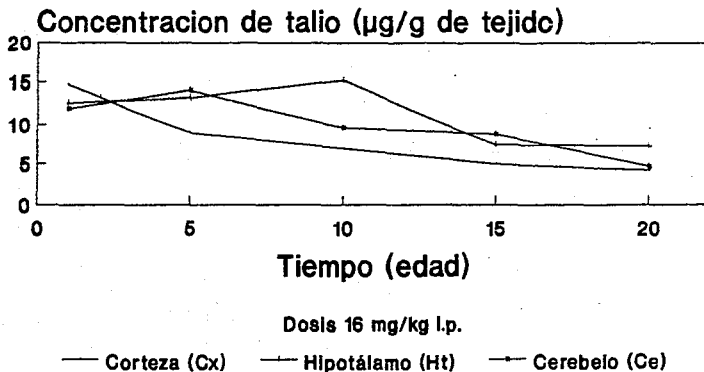
Los valores de la concentración de talio en hipotálamo son los que experimentan menores variaciones, probablemente debido a que es una región que cuenta con poca protección por parte de la barrera. Los valores de la corteza (la cual tiene una protección muy especial por parte de la barrera hematoencefálica) van disminuyendo notablemente conforme avanza la edad. El caso del cerebelo es intermedio entre estos dos extremos.

TABLA 3. CONCENTRACION DE TALIO EN REGIONES CEREBRALES ($\mu\text{g/g}$ DE TEJIDO)

REGIONES\EDADES	1	5	10	15	20
CORTEZA (Cx)	.14.70 +1.17	8.94 +0.40	6.91 +0.16	4.95 +0.32	4.19 +0.51
HIPOTALAMO (Ht)	12.59 +1.52	13.19 +1.63	15.20 +0.42	7.42 +0.65	7.26 +0.73
HIPOCAMPO (Hc)	12.40 +1.68	13.91 +1.13	9.59 +0.13	8.26 +0.70	6.95 +0.53
MESENFALO (Me)	12.74 +1.46	10.43 +0.86	8.09 +0.66	8.34 +0.57	5.79 +0.35
CEREBELO (Ce)	11.96 +2.20	13.98 +1.31	9.64 +1.03	8.81 +0.66	4.66 +0.34

Valores promedio +/- E.S de 4-10 animales de diferentes edades intoxicados con talio 24h. antes de ser sacrificados.

GRAFICA 5. Concentración de Talio en regiones cerebrales a distintas edades



Valores promedio \pm E.S. de 4-10
animales intoxicados con talio 24h.
antes de ser sacrificados.

6 DISCUSION .

El talio no es un constituyente normal en los tejidos animales. A pesar de ello, es absorbido a través de la piel y del tracto gastrointestinal (5). El talio es letal para la mayoría de los animales en dosis de 10 a 30 mg/kg. Aparentemente actúa por reacción con los grupos sulfhidrilo libres, pero el mecanismo preciso del envenenamiento es aún incierto. La intoxicación aguda va acompañada por irritación gastrointestinal, parálisis motora y muerte por falla respiratoria (5).

Dosis subletales menores producen enrojecimiento de la piel y pérdida del cabello. Entre los cambios patológicos se incluyen dobleces perivasculares alrededor de los vasos sanguíneos y cambios degenerativos en cerebro, hígado y riñón. Los síntomas neurológicos son prominentes en intoxicaciones subagudas repetidas e incluyen temblor, dolor de piernas, parestesias de las manos y pies y polineuritis, especialmente en piernas. Pueden notarse psicosis, delirio, convulsiones y otros tipos de encefalopatías (5).

Algunas horas después de la administración parenteral pueden ser identificadas pequeñas cantidades en orina. Se encuentran altas concentraciones en el riñón y en la orina. Se encuentran cantidades variables en los intestinos, tiroides, testículos, páncreas, piel, hueso y bazo. En el cerebro e hígado las concentraciones reportadas son menores (5).

El examen con microscopia electronica revela una lesion primaria de la mitocondria exhibiendo hinchamiento, perdida de las crestas, deposito de material granular y agrupación de gránulos mitocondriales. Otros cambios morfológicos adicionales incluyen destrucción de reticulo endoplásmico y formación de vacuolas autofágicas (5).

El talio es manejado por el cuerpo de manera similar al potasio debido al parecido de su radio iónico. Algunos de los efectos tóxicos del talio pueden deberse al reemplazo del potasio intracelular.

Muchos metales pesados actúan sobre los sistemas enzimáticos dependientes de sulfhidrilo; sin embargo, los efectos del talio sobre esos sistemas enzimáticos no son aún del todo claros. Hasta que la distribución es completa, el talio es movilizado lentamente de su compartimento celular con una vida media corporal total de aproximadamente 30 días (41).

Aunque el talio puede actuar como el potasio en muchos sistemas es claro que esto no puede ser en todos los casos. Parece lógico que si hay acumulación de Tl^+ donde normalmente está el K^+ , entonces éste es capaz de comenzar a sustituir al K^+ en cualquier sistema enzimatico, pudiendo ser esta la base de la toxicidad de talio (5).

En ninguna otra parte es mas pronunciada la homeostasis y el control del medio que en el cerebro, y ésto se logra por la presencia de la barrera hematoencefálica que es un sistema celular complejo consistente de células endoteliales, pericitos, microglía perivascular, astrocitos y lamina basal. Mientras la capa de células endoteliales forma la barrera propia, la interacción de todas las células parece ser necesaria para la inducción y mantenimiento de las funciones especializadas de la B.H.E. (15).

Las características del endotelio de los capilares cerebrales le confieren a éste una especial cualidad que previene que muchos tipos de moléculas sean permeables en ellos, haciendo que el intercambio dependa de diferentes mecanismos de transporte especializados (17).

Sin embargo, a pesar de la inherente especialización de la B.H.E., ésta es incapaz de prevenir el intercambio de toxinas de la sangre al cerebro cuando su transporte es regulado por las mismas propiedades fisiológicas que determinan el intercambio de nutrientes, agentes terapéuticos u hormonas (16).

Lo anterior podría explicar parcialmente lo que sucede con la entrada del talio al cerebro, ya que está bien establecido que la membrana abluminal contiene mayor cantidad de la enzima ATPasa que la membrana luminal, por lo que el talio podría estar siendo transportado activamente por esta bomba en lugar del potasio.

En la rata neonato hay un gradual mejoramiento en la regulación de la homeostasis de potasio en el espacio intersticial del cerebro. Este mejoramiento puede reflejar la gradual maduración de la B.H.E. durante el periodo postnatal temprano de la rata. Durante este periodo, los arreglos proteínicos de la membrana llamados (OAPs) de los pies terminales astrogliales marginales y pericapilares aparecen y aumentan en densidad. Se ha establecido que los pies terminales astrocíticos vasculares en el área postrema, la cual carece de barrera están desprovistos de OAPs (15).

Otra idea que puede contribuir a la explicación de la alta concentración regional de talio en el cerebro es el hecho de que existen varias regiones que están excluidas de la B.H.E. Estas son regiones en las cuales el endotelio capilar contiene fenestraciones a través de las cuales las proteínas y pequeñas moléculas pueden moverse de la sangre al tejido adyacente. Ejemplos de tales áreas son: área postrema, la eminencia media del hipotálamo, la línea de unión del plexo coroideo, la glándula pineal, hipófisis, órgano subfornico, pituitaria, organum vasculosum lamina terminalis y cresta supraóptica (14, 15, 18).

En nuestro trabajo hemos encontrado que el hipotálamo, que es una región muy relacionada con todas estas áreas es la zona con mayor concentración del tóxico.

En consecuencia, el establecimiento y funcionalidad de la B.H.E. participan de manera importante en la posibilidad de entrada de tóxicos al cerebro.

Aunque hay controversia acerca de la permeabilidad de las barreras fetales y a pesar de algunas variaciones en cuanto al tiempo exacto de la formación de la B.H.E., todos los capilares que están presentes en el cerebro antes del E15 (día embrionario 15) y hasta aproximadamente el día 9 postnatal en la rata carecen de una barrera madura (15,16).

Lo anterior apoya nuestros resultados obtenidos en la cuantificación de talio en regiones cerebrales en distintas etapas de desarrollo, ya que encontramos que aunque las diferencias en concentración entre regiones comienzan a aparecer a partir del día 5, es hasta el día 10 cuando estas diferencias son significativas para algunas regiones; siendo más evidentes alrededor del día 20 de edad de los animales. Se supone una gran permeabilidad de la barrera hematoencefálica en la edad temprana debido a su incompleto desarrollo y a su parcial funcionalidad.

La edad confiere diferencias en la farmacocinética de los metales en el lactante, por lo que se considera que las etapas neonatales son periodos críticos para la acumulación, y por consiguiente, para la toxicidad de los metales (42).

Con respecto a lo anterior, tenemos que considerar que en nuestro estudio se observó que la acumulación del talio fue mayor mientras más pequeños eran los animales, para posteriormente presentar una aparente tendencia a adquirir concentraciones del tóxico similares a las ya determinadas en los animales adultos.

La exposición a metales tóxicos durante el periodo neonatal temprano puede causar daños irreversibles (42). Los lactantes han mostrado una gran retención de metales en órganos corporales, altos niveles sanguíneos y una mayor retención en cerebro. La explicación para estas diferencias en relación a la edad es especulativa. Este periodo está caracterizado por un amplio rango de crecimiento y un gran rango de síntesis proteica, lo que puede ser la principal razón para la diferencia en el manejo de los metales. Una diferencia en la captura de los metales por las proteínas plasmáticas o por los ligandos corporales en lactantes puede influir en los valores en sangre de los metales, así como en su distribución y excreción del organismo (42).

En el estudio de Rehnberg y colaboradores, el alto nivel de Mn en el hipotálamo, cerebro y pituitaria sugieren que la barrera hematoencefálica es ineficiente o inmadura en las ratas predestetadas, permitiendo el movimiento de Mn en el cerebro durante el periodo de destete. El crecimiento del órgano es también un factor de influencia en el decremento de las concentraciones de Mn.

El Mn acumulado en todos los tejidos examinados entre en el cerebro, hipotálamo y pituitaria en rangos mucho más grandes que aquellos vistos en los adultos (47).

Estudios ontogénicos en ratas sugieren que la retención y distribución del Mn ingerido está en relación a la edad. Ratas recién nacidas menores a 18 días muestran niveles de Mn 4 veces más altos en cerebro en comparación con los adultos.

La captura de Mn en el cerebro de ratas lactantes de 6 días de edad es 34 veces más alta comparada con la de ratas hembras adultas. Las concentraciones en cerebro de Mn después de ingerir una dosis única de Mn son fácilmente detectadas en infantes, pero no en animales maduros (16).

Se ha reportado que el cerebro puede acumular cantidades significativas de cobre, manganeso y zinc durante desarrollo temprano. Estos metales incrementan respectivamente 6, 5 y 5.5 veces durante los primeros 20 días (46).

Los resultados de algunos estudios sugieren que el rango de absorción, retención y distribución en órganos de plomo son los mejores determinantes de su toxicidad en el neonato. En la mayoría de los mamíferos estudiados incluyendo el hombre, monos y roedores, la absorción del plomo es mayor durante el desarrollo neonatal que en el adulto (45).

Estudios recientes indican que hay significativas diferencias en relación a la edad en el manejo fisiológico del plomo. Eso incluye variaciones específicas a la edad en absorción, retención y distribución de plomo en los tejidos (43).

Después de una administración intraperitoneal o intragástrica, una gran proporción de plomo se encuentra en cerebro y hueso de roedores neonatos con niveles menores en hígado y riñón. Por otra parte, los adultos han mostrado que retienen una mayor proporción de plomo en hígado y riñón. Hallazgos similares se han reportado para monos neonatos expuestos a dosis orales únicas de plomo, sin embargo, el nivel de plomo en hígado de mono neonato ha demostrado ser más alto, lo que demuestra diferencias entre especies (45).

En nuestro caso, encontramos que las mayores concentraciones de talio se presentaron en forma decreciente en gónadas, corazón, riñón, hígado y que cerebro presentó la menor acumulación. Esta diferencia con respecto a plomo tal vez se deba a las peculiaridades propias del metal en cuando a su manejo por el neonato.

Cuando son expuestas a fuentes idénticas de contaminación con plomo, las ratas más jóvenes muestran manifestaciones más pronunciadas de intoxicación con plomo que ratas de mayor edad.

Cuando se exponen a niveles bajos de plomo de forma intermitente, los efectos toxicos del metal disminuyen, pero a menudo, son mas aparentes en los animales mas jovenes que en los adultos (43).

La gran absorción de Pb en ratas jóvenes se ha confirmado por diversos autores. Una gran absorción de algunos otros cationes también se ha notado indicando que el incremento en la absorción en esta edad puede ser un fenómeno general. La gran absorción es también atribuida a la actividad pinocitica que es muy pronunciada en los organismos jóvenes (42).

De manera similar a los que se ha demostrado para otros metales, hemos establecido en este trabajo claramente que el talio presenta mayores concentraciones en neonatos que en adultos, lo cual puede ser atribuible al igual que lo que pasa con otros metales, a la inmadurez de la Barrera Hematoencefálica y a sus características en esa etapa de desarrollo, a las peculiaridades metabólicas del cerebro de neonatos, a sus hábitos alimenticios, y a algunos otros factores aún no esclarecidos. El conocimiento del funcionamiento del Sistema Nervioso Central no nos permite formular una síntesis precisa de causa-efecto o efectos a nivel bioquímico y celular para explicar los signos y síntomas clínicos, pero los mecanismos básicos de acción pueden dar discernimiento en cuanto a como el funcionamiento celular es afectado y puede dar posibles explicaciones para algunos de los efectos vistos en animales y en humanos.

7 CONCLUSIONES

- Establecimos la distribución de talio en órganos de la rata en desarrollo. los resultados obtenidos a las 24 h. en forma decreciente. son los siguientes: Gónadas> Corazón> Riñón> Hígado > Cerebro.

- Encontramos una rápida entrada del tóxico a órganos, alcanzando el pico máximo de concentración aproximadamente e las 24 h. Todos los órganos mostraron una tendencia similar a la excreción del talio a través de los días. Las concentraciones en Corazón, Gónadas y Riñón siempre fueron las más altas, mientras que el Cerebro siempre presentó una concentración menor incluso que el Hígado.

- En cuanto a la distribución de talio en las diferentes regiones cerebrales estudiadas, a las 24 h., no encontramos diferencias significativas en las concentraciones entre regiones.

- El curso temporal de talio para las regiones cerebrales analizadas mostró, que al igual que en los órganos, la entrada del metal es rápida, alcanzando su pico máximo entre las 18 y 48 h. Para después homogenizar el comportamiento de salida a través del tiempo.

- Las diferencias encontradas en las distintas etapas de desarrollo de las ratas comenzaron a establecerse a partir del día 5 postnatal, pero es hasta el día 10 que estas diferencias comienzan a ser más importantes. A los 20 días la distribución presenta una tendencia a parecerse a la distribución encontrada regionalmente en el cerebro de ratas adultas. De manera general, las concentraciones decrecientes en las ratas en diferentes estadios de desarrollo son las siguientes: Hipotálamo, Cerebelo, Hipocampo, Mesencéfalo y Corteza.

De todo lo anterior se puede decir que nuestra hipótesis que se basaba en la idea de que si la Barrera Hematoencefálica tenía alguna relación en la distribución diferencial del talio en el cerebro de ratas adultas, las ratas que carecieran de esta protección como lo son las ratas neonatos, presentarían una distribución homogénea en el cerebro, resultó apoyada.

B REFERENCIAS

- (1) Clarkson, W.T. Metal Toxicity in the Central Nervous System. *Environmental Health Perspectives*, 75: 59-64 (1987).
 - (2) Albert, L.A. (Ed). *Curso Básico de Toxicología Ambiental*. México: INIREB. pag 163 (1985).
 - (3) Woods, J.S. and Fowler, B.A. Alteration of Hepatocellular Morphometric and Biochemical Studies. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 83: 218-229 (1986).
 - (4) Rade, J.E., Marafante, E., Sabbioni, E., Di Nucci, A., and Mazo, L. Placental Transfer and Retention of 201 Tl-Thallium in the rat. *Toxicology Letters*, 11: 275-280 (1982).
 - (5) Klassen, C.D., Amdur, M., and Doull, J. (Eds). *Casarett and Doull's Toxicology. Basic Science of Poisons*. U.S.A.: Mac Millan Publishing Co. 3rd ed. pag. 374, 491, 504, 505, 566, 626 (1986).
 - (6) Olsen, I. and Jonsen, J. Whole-Body Autoradiography of 204-Tl in Embryos, Fetuses and Placentas of Mice. *Toxicology*, 23: 353-358 (1982).
 - (7) Prick, J.J. Thallium poisoning. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 36. pag 239-278 (1979).
 - (8) Montoya, C.M., López, M.G. y García, R.M. Intoxicación por Talio. *Rev. Med. IMSS (Méx.)*, 23: 65-70 (1985).
 - (9) Juárez, A.G., Manzo, P.E. y Díaz de León, P.M. Intoxicación grave por Talio. Presentación de un caso y Revisión de su manejo. *Rev. Med. IMSS (Méx.)*. 26: 315-319.
 - (10) Rangel, G.R., Martínez, H.R. y Villareal, H.J. Intoxicación por Talio. Experiencia con 50 Pacientes. *Gaceta Médica de México*, 126 (6): 487-495 (1990).
 - (11) Ríos, C., Galván-Arzate, S. and Tapia, R. Brain regional thallium distribution in rats acutely intoxicated with Tl 50. *Arch. Toxicol.*, 63: 34-37 (1989).
- 2 4
- (12) López-Antunez. *Anatomía Funcional del Sistema Nervioso*. México: LIMUSA. 483 pp. (1979).
 - (13) Nauta, W.J.H. and Feirtag, M. The organization of the Brain. In: *The Brain*. Scientific American Book, U.S.A.: Freeman, W. H. and Company. pag. 40-53 (1979).

- (14) Truex, C.R. y Carpenter, M.B. Neuroanatomía Humana de Strong y Elwyn. Argentina: El Ateneo. 4a. ed. pag. 21-23 (1975).
- (15) Risau, W. and Wolburg, H. Development of the Blood-Brain Barrier. *TINS*, 13(5): 174-178 (1990).
- (16) Aschner, M. and Aschner, J.L. Manganese Neurotoxicity: Cellular Effects and Blood-Brain Barrier Transport. *Neurosc. and Biobehavioral Reviews*, 15: 333-340 (1991).
- (17) Kandel, E.R. and Schwartz, J.H. Principles of Neural Science. U.S.A.: Elsevier Sci. Publishing Co. Inc. 2nd ed. pag. 839 (1985).
- (18) Betz, A.L., Goldstein, G.W. and Katzman, R. Blood-Brain-Cerebrospinal Fluid Barrier. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. U.S.A.: Raven Press, Ltd. 4th ed. pag. 591-606 (1989).
- (19) Ganong, W.F. Manual de Fisiología Médica. México: El Manual Moderno. 7a. ed. pag. 528-520 (1980).
- (20) Dana, S.E. and Ford, E.W. Tratado de Mineralogía. México: C.E.C.S.A. 1a. ed. pag. 462, 489, 490 (1981).
- (21) Cotton, A.F. y Wilkinson, G. Química Inorgánica Avanzada. México: LIMUSA pag. 459-481 (1976).
- (22) Saddique, A. and Peterson, C.D. Thallium Poisoning: A Review. *Vet. Hum. Toxicol.*, 25: 16-22 (1983).
- (23) Grunfeld, O. and Hinostroza, G. Thallium Poisoning. *Arch. of Internal Medicine*, 114: 132-138 (1964).
- (24) Smith, D.H. and Doherty, R.A. Thalliotoxicosis: Report of Three Cases in Massachusetts. *Pediatrics*, 34: 480-490 (1964).
- (25) Marmo, E., Matera, M.G., Acampora, R., Vacca, C., De Santis, D., Maione, S., Susanna, V., Chiappa, S., Guarino, V., Servodio, R., Cuparencu, B. and Rossi, F. Prenatal and Postnatal Metal Exposure: Effect on Vasomotor Reactivity Development of Pups. *Current Therapeutic Research*, 42(5): 823-838 (1987).
- (26) Luckit, J., Mir, N., Hargreaves, M., Costello, C. and Gazzard, B. Thrombocytopenia Associated with Thallium Poisoning. *Human & Experimental Toxicology*, 9: 47-48 (1990).
- (27) Gibson, J.E. and Becker, B.A. Placental Transfer, Embryotoxicity, and Teratogenicity of Thallium Sulfate in Normal and Potassium-Deficient Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 16: 120-132 (1970).

- (28) Hasan, M., Chandra, S.V., Bajpai, V.K. and Ali S.F. Electron Microscopic Effects of Thallium Poisoning on the Rat Hypothalamus and Hippocampus: Biochemical Changes in the Cerebrum. Brain Research Bulletin, 2: 255-261 (1977).
- (29) Richelmi, P., Bono, F., Guardia, L., Ferrini, B. and Manzo, L. Salivary Levels of Thallium in Acute Human Poisoning. Arch. Toxicol., 43: 321-325 (1980).
- (30) Barroso-Moguel, R., Rios-Castaneda, C., Villeda-Hernandez, J., Mendez-Armenta, M. and Galvan-Arzate, S. Neurotoxicity of Thallium, Biochemical and Morphological Study of Organic Lesions. Arch. Inv. Med. (Mèx.), 21(2): 115-122 (1990).
- (31) Hasan, M., Candra, S.V., Dua, P.R., Raghubir, R. and Ali, S.F. Biochemical and Electrophysiologic Effects of Thallium Poisoning on the Rat Corpus Striatum. Toxicol. Appl. Pharm., 41: 353-359 (1977).
- (32) Rossi, F., Cazzola, M., De Santis, D., Lisa, M., Servodio, R., Guarino, V., Fici, F. and Marmo, E. Cardiovascular Effects of Thallium Sulfate after Intracerebroventricular Administration in Normotensive Rats. Current Therapeutic Research, 42: 778-789 (1987).
- (33) Cavanagh, J.B., Fuller, N.H., Johnson, H.R.M. and Rudge, P. The Effects of Thallium Salts, with Particular Reference to the Nervous System Changes. Quarterly Journal of Medicine, New Series XLIII, No. 170, 293-319 (1974).
- (34) Heyl, T. and Barlow, R.J. Thallium Poisoning: a Dermatological Perspective. British Journal of Dermatology, 121: 787-792 (1989).
- (35) Thompson, C. and Dent, J. Effects of Thallium Poisoning on Intellectual Function. British Journal of Psychiatry, 153: 396-399 (1988).
- (36) Yokoyama, K., Araki, S. and Abe, H. Distribution of Nerve Conduction Velocities in Acute Thallium Poisoning. Muscle & Nerve, 13: 117-120 (1990).
- (37) Dumitru, D. and Kalantri, A. Electrophysiologic Investigation of Thallium Poisoning. Muscle & Nerve, 13: 433-437 (1990).
- (38) Reed, D., Crawley, J., Faro, S. N., Pieper, S., J. and Kurland, L. T. Thallitoxicosis: Acute Manifestations and Sequelae. JAMA, 183(7): 516-522 (1963).

(39) Lenhinger, A.L. Biochemistry. U.S.A.: Worth Publishers, Inc. 2nd ed. pag. 417-476 (1970).

(40) Douglas, K.T.; Bunni, M. and Baidur, S.R. Thallium in Biochemistry. Int. J. Biochem., 22(5): 429-438 (1990).

(41) Thompson, D.F. Management of Thallium Poisoning. Clinical Toxicology, 18(8): 979-990 (1981).

(42) Kostial, K., Kello, D., Jugo, S., Rabar, I. and Maljkovic, T. Influence of Age on Metal Metabolism and Toxicity. Environmental Health Perspectives, 25: 81-86 (1978).

(43) Rader, J.I., Peeler, J.T. and Mahaffey, K.R. Comparative Toxicity and Tissue Distribution of Lead Acetate in Weanling and Adult Rats. Environmental Health Perspectives, 42: 187-195 (1981).

(44) Lown, B.A., Morganti, J.B., D'Agostino, R., Stineman, C.H., & Massaro E.J. Effects on the Postnatal Development of the Mouse Preconception, Postconception and/or Suckling Exposure to Manganese Via Maternal Inhalation Exposure to MnO dust. Neurotoxicology, 5(1): 119-131 (1984).

2

(45) Miller, G.D., Massaro, T.F., Granlund, R.W. and Massaro, E. Tissue distribution of Lead in the Neonatal Rat Exposed to Multiple Doses of Lead Acetate. Journal of Toxicology and Environmental Health, 11: 121-128 (1983).

(46) Cloez, I. & Bourre, J-M. Copper, Manganese and Zinc in the Developing Brain of Control and Quaking Mice. Neuroscience Letters, 83: 118-122 (1987).

(47) Rehnberg, G.L., Hein, J.F., Carter, S.D., Linko, R.S. & Laskey, J.W. Chronic Ingestion of Mn O by Young Rats: Tissue

3 4

Accumulation, Distribution, and Depletion. Journal of Toxicology and Environmental Health, 7: 263-272 (1981).

(48) Izmerov, N.F. (ed). Thallium. Serie "Revisiones Cientificas de la Literatura Soviética de Químicos Tóxicos y Peligrosos". Centro de Proyectos Internacionales GKNT No.17. 29 pp (1982).

(49) Achenbach, C., Hauswirth, O., Heidrichs, C., Ziskoven, R., Kohler, F., Barn, U., Heidrichs, A. and Schulten, H-R. Quantitative Measurement of Time Dependent Thallium Distribution in Organs of Mice by Field Desorption Mass Spectrometry. J Toxicol. Environ. Health, 6: 519-528 (1980).

(50) Aoyama, H. Distribution and Excretion of Thallium after Oral and Intraperitoneal Administration of Thallous Malonate and Thallous Sulfate in Hamsters. Bull Environ. Contam. Toxicol.. 42: 456-463 (1989).

(51) Ziskoven, R., Achenbach, C., Schulten, H.-R. and Roll, R. Thallium Determinations in Fetal Tissues and Maternal Brain and Kidney. Toxicology Letters, 19: 225-231 (1983).

(52) Glowinski, J. and Iversen, L.L. Regional studies of catecholamines in the rat brain. Disposition of ³H-norepinephrine, ³H-dopamine, and ³H-DOPA in various regions of the brain. J Neurochem, 13: 655-669 (1966).

(53) Steel, R.G.D. y Torrie J.H. Bioestadística: Principios y Procedimientos. México: Mc Graw Hill/Interamericana de México.1a. ed. 622 pp (1989).