



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

“CUANTIFICACION DE LA CONCENTRACION DE TALIO Y DE LA
PEROXIDACION DE LIPIDOS EN REGIONES CEREBRALES DE RATA
DESPUES DE SU ADMINISTRACION CRONICA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

B I O L O G A

P R E S E N T A:

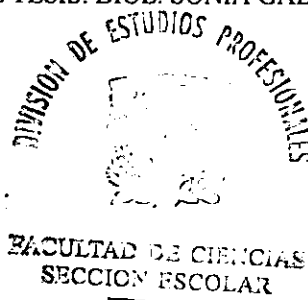
ARGELIA MARTINEZ HERNANDEZ

DIRECTORA DE TESIS: BIOL. SONIA GALVAN ARZATE



MEXICO, D. F.

2000





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

MAT. MARGARITA ELVIRA CHÁVEZ CANO
Jefa de la División de Estudios Profesionales
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

"Cuantificación de los niveles de talio y de la peroxidación de lípidos en regiones cerebrales de la rata después de una administración crónica" realizado por Argelia Martínez Hernández

Con número de cuenta 9354949-7 , pasante de la carrera de **BIOLOGIA**

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de tesis
Propietario

Biol. Sonia Galván Arzate

Sonia Galván Arzate

Propietario

Dra. Ma. Eugenia Gonsbatt Bonaparte

Eugenia Gonsbatt Bonaparte

Propietario

Dr. Octavio Quezada García

Octavio Quezada García

Suplente

Dr. Abel Santamaría Del Angel

Abel Santamaría Del Angel

Suplente

Dr. José Pedraza Chaverri

José Pedraza Chaverri

FACULTAD DE CIENCIAS
UNAM

Edna María Suárez Díaz

Consejo Departamental de Biología

Dra. Edna María Suárez Díaz
Coordinadora del Depto. de Biología



DEPARTAMENTO
DE BIOLOGIA

El presente trabajo fue llevado a cabo en el Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, gracias a la dirección de la Biol. Sonia Galván Arzate, y el apoyo económico por concepto de beca del CONACYT 0935P-M9506.

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez" por las facilidades proporcionadas para la realización de este trabajo.

Al Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda por permitirme realizar mi Tesis de Licenciatura en el departamento de Neuroquímica y por todos los conocimientos que nos da a todos sus alumnos.

A la Bióloga Sonia Galván Arzate por brindarme todo el apoyo y paciencia durante la realización de mi Tesis de Licenciatura, por la formación en el área de investigación; además de contar con su valiosa amistad.

Al Dr. Abel Santamaría Del Angel por creer en mí y darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo.

A la Médico Veterinaria Zootecnista Leticia Andrés Martínez por la asesoría brindada en el manejo de animales de laboratorio y por su amistad.

A los sinodales por la revisión al extenso manuscrito original, por sus valiosos comentarios y correcciones

A la Bióloga Sonia Galván Arzate

A la Dra. María Eugenia Gensebatt Bonaparte

Al Dr. Octavio Quezada García

Al Dr. José Pedraza Chaverri

Al Dr. Abel Santamaría Del Angel

DEDICATORIAS

A Dios por darme la vida y por la familia tan maravillosa que tengo.

A mis padres por el apoyo y comprensión que me han brindado en mi vida, por compartir mis sueños y motivarme a cumplirlos.

A María, Laura, Ulices, Alejandro por aguantarme los malos ratos; que este logro les sirva de ejemplo para que también cumplan todo lo que se propongan.

A Tadeo por ser una persona muy especial que me motiva a seguir adelante.

A mis abuelas por el ejemplo que me han dado.

A mis tías y tíos por todos los consejos que me brindan día a día.

A aquellas personas que en algún momento formaron parte de mi vida; con los cuales compartí momentos de felicidad y tristeza.

A Angélica y Rosario mis dos grandes amigas, con quienes compartí momentos agradables y desagradables a lo largo de la carrera.

A Alfonso por ser alguien muy especial en mi vida, con el cual paso momentos inolvidables, comparto sueños y anhelos, por ser mi presente y futuro.

A los compañeros del grupo Juvenil quienes siempre se preocuparon por mis adelantos en la carrera en especial a Pablo.

INDICE

pág

I INTRODUCCION

RESUMEN	8
1 GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	9
2 TALIO	12
2.1 Historia	12
2.2 Propiedades fisicoquímicas	13
2.3 Usos	14
2.4 Distribución	15
2.5 Tipos de Intoxicación	15
2.5.1 Dosis mínima letal	16
2.5.2 Exposición máxima tolerada	17
2.5.3 Vía de exposición y especies animales	18
2.6 Etapas de la Intoxicación	19
2.6.1 Efectos agudos	19
2.6.1.1 Inmediatos (3-4 horas)	20
2.6.1.2 Intermedios (horas a días)	20
2.6.1.3 Tardíos (2-4 semanas)	21
2.6.1.4 Residuales (Meses)	22
2.6.2 Efectos Crónicos	22
2.7 Toxicocinética	23
2.7.1 Cinética celular	23
2.7.2 Absorción	24
2.7.3 Distribución del metal en el organismo	24
2.7.4 Concentración en tejidos	26
2.8 Excreción	27
2.9 Mecanismo de acción	27
2.9.1 Sustitución del potasio	28
2.9.2 Afinidad por SH y otros grupos	29

2.9.3 Agotamiento de riboflavinas	30
2.10 Evidencia de Daño	30
2.10.1 Estrés oxidativo	30
2.10.2 Alteraciones neuroquímicas	31
2.10.3 Otras alteraciones	32
2.11 DAÑO EN SISTEMA NERVIOSO	32
2. 11.1 Resultados histopatológicos	33
2.12 TRATAMIENTO	34
2.13 METODO DE ANALISIS	37
2.13.1 Espectrofotometría de absorción atómica.....	37
3 PEROXIDACION DE LÍPIDOS	40
3.1 El Proceso de Peroxidación	40
3.2 MEDICION DE LA PEROXIDACION DE LIPIDOS	46
3.2.1 Medición de fluorescencia	47
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
III HIPÓTESIS	51
IV OBJETIVO GENERAL	52
4.1 Objetivos Particulares	52
V DESARROLLO EXPERIMENTAL	53
5.1 Reactivos	53
5.2 Soluciones	53
5.3 Equipo y aparatos	54
5.4 METODOS	55
5.4.1 Animales	55
5.4.2 Procesamiento de las muestras para la determinación de talio	55
5.4.3 Análisis de las muestras	55
5.4.4 Técnica para medir peroxidación de lípidos.....	57
5.4.5 TRATAMIENTO DE LOS DATOS.....	58

VI RESULTADOS	59
VII DISCUSIÓN	64
VIII CONCLUSIONES	69
IX REFERENCIAS	70

RESUMEN

El talio es un metal muy tóxico, capaz de acumularse en el organismo. Se usa en muchos países como raticida, insecticida y en diversos productos (aleaciones, joyería de imitación, pigmentos, colorantes y cementeras), por lo que los trabajadores de dichas industrias están laboralmente expuestos, así como los habitantes de las áreas vecinas están ambientalmente expuestos. Los síntomas producidos por esta intoxicación a menudo se confunden con otros padecimientos, por lo tanto no se les da el tratamiento adecuado a las personas envenenadas, presentándose secuelas neurológicas o en casos fatales la muerte. Se ha reportado que en la intoxicación aguda con talio existe una distribución diferencial del metal, habiendo una mayor acumulación en las regiones subcorticales del cerebro de rata, además aumenta la peroxidación de lípidos debido a la afinidad de este metal por los grupos tiol del glutatión provocando un mayor daño por radicales libres, pero el efecto crónico de la intoxicación es desconocido. El objetivo de este trabajo es caracterizar el efecto de bajas dosis de talio en el cerebro de ratas expuestas crónicamente a este metal. Se emplearon ratas macho de la cepa Wistar (200-300 g) a las cuales se les administró diariamente una solución de acetato de talio vía i.p. Se probaron diferentes concentraciones relacionadas a la LD₅₀ : 1/20, 1/40 (durante 30 días) cada uno con su lote control. Al término del tratamiento se dejó descansar a los animales por tres días al término de este periodo fueron sacrificados por decapitación, para obtener las siguientes regiones: Hipotálamo (Ht), Cerebelo (Ce), Corteza (Cx), Hipocampo (Hc) y Estriado (E). Una parte del tejido obtenido se procesó para cuantificar la concentración del talio por espectrofotometría de absorción atómica. Mientras que la otra fracción se usó para cuantificar la peroxidación de lípidos por fluorescencia. Los resultados obtenidos de absorción atómica no mostraron una distribución diferencial en la acumulación del talio en las regiones estudiadas. Se estableció una relación directa entre la dosis de talio empleada y la concentración cerebral hallada. Con respecto a la peroxidación de lípidos se encontró que en la dosis 1/20, los valores de peroxidación aumentaron estadísticamente en todas las regiones. Con respecto a la dosis 1/40 sólo se encontraron diferencias en Ce y E.. Estos resultados sugieren que el talio al estar acumulándose en el tejido nervioso después de una exposición crónica está produciendo un daño peroxidativo, que probablemente puede relacionarse con la alteración de alguno de los sistemas de protección que posee el Sistema Nervioso Central contra el estrés oxidativo.

1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso (SN) está compuesto por dos partes, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico consiste en los nervios craneales y raquídeos, en tanto que el sistema nervioso central está representado por el encéfalo y la médula espinal. El sistema nervioso autónomo, a menudo considerado como una entidad funcional independiente, es en parte central y en parte periférico (Carpenter, 1994).

El encéfalo humano es una estructura relativamente pequeña que pesa alrededor de 1400 g y constituye un 2% del peso corporal total. Por lo común, se le considera un órgano relacionado con el pensamiento, la memoria y la conciencia. Aunque estas son algunas de sus funciones más complejas, existen muchas otras. Toda la información concierne al mundo que nos rodea se conduce centralmente hacia el encéfalo por un complejo sistema sensorial (Carpenter, 1994).

El cerebro y la médula espinal aparecen durante el desarrollo embrionario de los vertebrados como un simple tubo que consta de una sola capa de células. La parte anterior de este tubo que al final quedará incluida en el cráneo muestra pronto una serie de tres dilataciones: las vesículas cerebrales primarias. Estas vesículas se denominan romboencéfalo o cerebro posterior; mesencéfalo o cerebro medio y prosencéfalo o cerebro anterior (Nauta y Feirtag, 1979).

La porción central del prosencéfalo situada entre los hemisferios, y a partir de la cual éstos divergen, se denomina diencefalo que significa "entre el cerebro". 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 lugar a dos retinas, conectadas en la base del cerebro anterior por sus tallos, los nervios ópticos. Por último, en la cara anterior del prosencéfalo primario se desarrolla una cavidad impar situada en la línea media que se

diferencia para formar el lóbulo posterior del complejo hipofisiario (Nauta y Feirtag, 1979).

Encima del romboencéfalo se encuentra el mesencéfalo, que en los mamíferos incluye dos pares de estructuras que en conjunto forman una región de cuatro elevaciones conocida como lámina trigémina, el tectum mesencephali o simplemente tectum, que significa techo. El par de estructuras inferiores constituye los colliculi inferiores y el par superior colliculi superiores (Nauta y Feirtag, 1979).

El segmento siguiente es la porción central impar del cerebro anterior, el diencefalo. Sus dos tercios dorsales constituyen el tálamo. El resto forma el hipotálamo, (algo alejado de la porción lateral del hipotálamo se encuentra una tercera región del diencefalo, el subtálamo, cuyo núcleo celular más prominente es el núcleo subtálamico). El hipotálamo se caracteriza por su apéndice glandular denominado complejo hipofisiario (Nauta y Feirtag, 1979).

La subdivisión restante del cerebro anterior es el telencefalo o hemisferio cerebral. En el cerebro de los mamíferos es la parte más extensa y en muchas especies de mamíferos su capa externa, el manto cerebral o corteza cerebral; está surcada por los denominados *gyri*, que delimitan las circunvoluciones, y por fisuras denominadas *sulci*. La corteza cerebral de los mamíferos puede subdividirse en varias regiones. En la base del hemisferio hace protusión hacia adelante una estructura compuesta enteramente de corteza, aunque presenta una estructura celular primaria. La porción frontal dilatada es el bulbo olfatorio y, su prolongación, el pedúnculo olfatorio; sólo la parte situada inmediatamente por debajo del hemisferio cerebral es propiamente la corteza olfatoria. Una segunda región importante del córtex cerebral de los mamíferos se encuentra en el borde libre de la corteza, donde el manto cortical se enrolla sobre sí mismo hacia adentro para formar un *gyrus mixto* cuya sección transversal recuerda un ornamento rococó, esta estructura recibe el nombre de hipocampo (Nauta y Feirtag, 1979).

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 estriado (Nauta y Feirtag, 1979).

1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso (SN) está compuesto por dos partes, el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico consiste en los nervios craneales y raquídeos, en tanto que el sistema nervioso central está representado por el encéfalo y la médula espinal. El sistema nervioso autónomo, a menudo considerado como una entidad funcional independiente, es en parte central y en parte periférico (Carpenter, 1994).

El encéfalo humano es una estructura relativamente pequeña que pesa alrededor de 1400 g y constituye un 2% del peso corporal total. Por lo común, se le considera un órgano relacionado con el pensamiento, la memoria y la conciencia. Aunque estas son algunas de sus funciones más complejas, existen muchas otras. Toda la información concerniente al mundo que nos rodea se conduce centralmente hacia el encéfalo por un complejo sistema sensorial (Carpenter, 1994).

El cerebro y la médula espinal aparecen durante el desarrollo embrionario de los vertebrados como un simple tubo que consta de una sola capa de células. La parte anterior de este tubo que al final quedará incluida en el cráneo muestra pronto una serie de tres dilataciones: las vesículas cerebrales primarias. Estas vesículas se denominan romboencéfalo o cerebro posterior; mesencéfalo o cerebro medio y prosencéfalo o cerebro anterior (Nauta y Feirtag, 1979).

La porción central del prosencéfalo situada entre los hemisferios, y a partir de la cual éstos divergen, se denomina diencéfalo que significa "entre el cerebro". Al mismo tiempo que se desarrolla el diencéfalo 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 lugar a dos retinas, conectadas en la base del cerebro anterior por sus tallos, los nervios ópticos. Por último, en la cara anterior del prosencéfalo primario se desarrolla una cavidad impar situada en la línea media que se

diferencia para formar el lóbulo posterior del complejo hipofisario (Nauta y Feirtag, 1979).

Encima del romboencéfalo se encuentra el mesencéfalo, que en los mamíferos incluye dos pares de estructuras que en conjunto forman una región de cuatro elevaciones conocida como lámina trigémina, el tectum mesencephali o simplemente tectum, que significa techo. El par de estructuras inferiores constituye los colliculi inferiores y el par superior colliculi superiores (Nauta y Feirtag, 1979).

El segmento siguiente es la porción central impar del cerebro anterior, el diencefalo. Sus dos tercios dorsales constituyen el tálamo. El resto forma el hipotálamo, (algo alejado de la porción lateral del hipotálamo se encuentra una tercera región del diencefalo, el subtálamo, cuyo núcleo celular más prominente es el núcleo subtálamico). El hipotálamo se caracteriza por su apéndice glandular denominado complejo hipofisario (Nauta y Feirtag, 1979).

La subdivisión restante del cerebro anterior es el telencefalo o hemisferio cerebral. En el cerebro de los mamíferos es la parte más extensa y en muchas especies de mamíferos su capa externa, el manto cerebral o corteza cerebral; está surcada por los denominados *gyri*, que delimitan las circunvoluciones, y por fisuras denominadas *sulci*. La corteza cerebral de los mamíferos puede subdividirse en varias regiones. En la base del hemisferio hace protusión hacia adelante una estructura compuesta enteramente de corteza, aunque presenta una estructura celular primaria. La porción frontal dilatada es el bulbo olfatorio y, su prolongación, el pedúnculo olfatorio; sólo la parte situada inmediatamente por debajo del hemisferio cerebral es propiamente la corteza olfatoria. Una segunda región importante del córtex cerebral de los mamíferos se encuentra en el borde libre de la corteza, donde el manto cortical se enrolla sobre sí mismo hacia adentro para formar un *gyrus mixto* cuya sección transversal recuerda un ornamento rococó, esta estructura recibe el nombre de hipocampo (Nauta y Feirtag, 1979).

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 estriado (Nauta y Feirtag, 1979).

2 TALIO

2.1 Historia

La primera evidencia de la existencia del talio fue obtenida en 1861 por Sir William Crookes (1832-1919), mientras examinaba residuos de selenio de una fábrica de ácido sulfúrico en Tilkerade en las montañas Harz, Alemania. Crookes al correr la línea espectral observó un verde brillante que nunca había sido observado, concluyendo que esta materia contenía un elemento nuevo, al cual nombro talio del griego $\theta\alpha\lambda\lambda\omicron\varsigma$ o del latín "thallos", palabra que frecuentemente es usada para expresar el verde hermoso de la vegetación joven, la cual seleccionó Crookes debido a que la línea espectral observada le recordaba el verde de la vegetación en la primavera (Prick, 1979).

Por otro lado, Claudio-Augusto Lamy (1820-1878) observó la línea del talio en marzo de 1862 en una muestra de selenio extraída de limo de un planta de ácido sulfúrico en donde se fundían piritas belgas. Después de cuidadosos estudios experimentales, Lamy mostró que el nuevo elemento tenía dos estados de oxidación: monovalente (talioso) y trivalente (tálico) (Nriagu,1998).

El metal fue clasificado en la familia del azufre y más tarde fue incluido por Mendeleev en el grupo IIIA de su tabla periódica de acuerdo a sus propiedades fisicoquímicas y se denotó con el símbolo Tl (Prick,1979).

La toxicidad del talio y sus compuestos se puso de manifiesto inmediatamente y fue discutida por W. Crookes en 1863, A. Lamy en 1863, J. J. Paulet en 1863, L. Grandeau en 1863 y B. Stadion en 1868 (Nriagu, 1998). A pesar de estos primeros estudios, el talio fue introducido terapéuticamente contra la sífilis en 1883, para las sudoraciones nocturnas de la tuberculosis en 1898, para la depilación en 1897, para la tiña del cuero cabelludo en 1919, y como pesticida en 1920. A finales de 1920, la crema Koremia fue introducida al mercado estadounidense para remover el cabello no deseado, convirtiéndose en causa de envenenamiento para un gran número de personas (Prick, 1979).

En 1866, durante un análisis de minerales de selenio (eucarita y berselianita) de Skrikerum en Suecia, el Baron Nils Adolf Erik Nordenskröld detectó concentraciones significativas de talio. Subsecuentes exámenes condujeron al descubrimiento del selenito de talio [(Cu, Tl, Ag)₂Se], un mineral nuevo al cual nombró Crooke, el descubridor del elemento. Los minerales que contienen talio (16-60%) son :

Lorandita : Tl₂S.AsS₃, descubierta por J.A. Krener en 1894

Hutchisonita : ((Tl, Ag)₂S.Pbs.2As₂S₃) descubierta por R. H. Soby y G. F. Smith en 1905.

Vrbaita : ((Tl₂S₃(As,Sb)₂S₃), descubierta por b. Jezek y F. Breblik en 1914.

Crookosita : ((Cu,Tl, Ag)₂Se)

Avicenita : Tl₂O₃ (Nriagu, 1998)

2.2 Propiedades fisicoquímicas

El talio es un metal pesado incoloro, inodoro e insípido (Ranguel, 1990). Esta localizado en la tabla periódica entre el mercurio y el plomo en el grupo IIIA, (los metales de este grupo son electropositivos), su peso atómico se incrementa, y es considerado como un ácido débil. Tiene dos valencias: Tl⁺ (monovalente) y Tl³⁺ (trivalente). El Tl⁺ tiende a formar complejos estables con grupos sulfuro. Los compuestos inorgánicos Tl (1) son más estables que el análogo Tl (3) en solución acuosa a pH neutro. En contraste, los compuestos organotálicos covalentes son estables sólo en la forma trivalente (Mulkey y Oehme, 1993). Los compuestos como sulfato de talio (Tl₂SO₄), acetato de talio (CH₃COOTl) y carbonato de talio (Tl₂CO₃) son más tóxicos comparados con los menos solubles como sulfuro de talio (Tl₂S) y yoduro de talio (TlI) (Moeschlin, 1980). La configuración electrónica del Tl⁺ es [Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s² 6p.

Propiedades físicas:

Número atómico: 81

Peso atómico: 204.3833

Densidad (g/cm³ at 20°C): 11.8

Punto de fusión °C : 303.55

Fusión: 4.31

Vaporización: 166.1

Estados de oxidación: +1 +3

Radio atómico (pm) : 171.0

Radio ionico (pm) :

Tl⁺¹ 150.0

Tl⁺³ 88.5

(Mulkey y Oehme, 1993)

2.3 Usos

El talio se usa como un catalizador en ciertas aleaciones, en la fabricación de lentes ópticos, joyas, termómetros de baja temperatura, semiconductores, tintes y pigmentos y en contadores de centelleo. El talio fue empleado con finalidades cosméticas como depilador (Galván-Arzate S., 1992).

El uso de las sales de talio en los venenos para roedores, y más tarde en insecticidas, comenzó en 1920 y en los próximos 45 años fue el principal uso del elemento. En 1965, el gobierno de Estados Unidos prohibió el uso de las sales de talio en los rodenticidas ya que se reportaron muchos casos de taliotoxicosis, y en 1973 la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos solicitó la salida del mercado de los pesticidas que tuvieran talio (Nriagu, 1998). Aunque el talio no es uno de los pesticidas más vendidos en los países desarrollados, aún es usado en muchos países en desarrollo debido a su bajo costo. Los usos médicos del talio han sido discontinuados en muchos países. Ya que el talio es insípido, inodoro e incoloro, ha sido un instrumento de suicidio o asesinato (Aoyama, 1986).

Los radionúclidos tienen muchas aplicaciones importantes, el TL²⁰⁵ radiogénico se ha empleado en medir el tiempo, el Tl²⁰⁴ determina el grosor del material y el TL²⁰¹ la

imagen de centelleo del corazón, hígado, tiroides, testículos y en la diagnosis de melanoma (Nriagu, 1998).

2.4 Distribución

El talio se distribuye ampliamente en la naturaleza, pero la concentración generalmente es muy baja. El promedio en la corteza terrestre es de 0.3 y 0.5 $\mu\text{g/g}$ (Liem, 1984).

Aunque el talio es muy tóxico (MAC 0.1 mg/m^3), este no ha sido considerado como un contaminante potencial. El talio se encuentra en pequeñas concentraciones en minerales de sulfuro (Fe, Pb, Zn) los cuales son empleados comúnmente para la producción de ácido sulfúrico. En procesos de calcinación, el talio puede aparecer en el polvo de la chimenea o en el limo de la cámara de plomo o en las cenizas de la piritita (0.03-0.05% de Tl) la cual se usa en la industria cementera. (Liem, 1984). Altos niveles de talio son encontrados en nódulos de grafito, esquistos y manganesos. También ha sido detectado en rocas volcánicas, meteoritos y plantas. El talio se concentra en minerales magmáticos de potasio tales como feldespatos y micas (Mulkey y Oheme, 1993). La concentración natural de talio en el agua salada y dulce se estima que es < 0.03 ppb (Galván-Arzate y Santamaría, 1998).

2.5 Tipos de Intoxicación

Los plaguicidas que contienen talio pueden almacenarse en las casas, causando envenenamientos esporádicos, debido a descuidos en el manejo (Questel, 1996). Se han reportado envenenamientos accidentales con talio por haber ingerido alimento, hierbas y medicinas contaminados (Schumburg y Berger, 1992). Otro origen de envenenamiento puede ser con las diluciones de malonato de talio y formato utilizados en análisis mineralógicos (Nriagu, 1998).

La principal fuente de talio son las plantas energéticas de carbón quemado, minería y fundidoras (Pb, Zn, Cd, Fe, etc), la producción de ácido sulfúrico, industrias cementeras, autoemisión y el uso en la agricultura de fertilizantes de fosfatos. El talio liberado al ambiente afecta diferentes niveles tróficos, habiendo casos de envenenamiento reportados por consumir vegetales y fruta contaminados que fueron cultivados en la cercanía de plantas cementeras (Brockhaus, 1981).

El talio produce una de las más complejas y serias toxicidades conocidas en los humanos, abarcando una gran variedad de órganos y tejidos (Nriagu., 1998).

El cuadro clínico de envenenamiento por talio depende del tiempo y nivel de exposición, la velocidad de absorción y en la susceptibilidad individual (Prick, 1979). Se ha sugerido que el talio produce desórdenes en el metabolismo energético (Malbrain et al., 1997), por medio de varios mecanismos que podrían ser responsables del patrón de daño observado en el tejido nervioso, testículos y en el corazón (Cavanagh, 1991).

La diagnosis de la taliotoxicosis aguda o crónica es difícil, excepto cuando la etiología se conoce, frecuentemente el origen de envenenamiento no es identificada (Prick,1979; Alarcón-Segovia et al., 1989; Mulkey y Oehme, 1993; Herrero, 1995).

La características principales de gastroenteritis, neuropatía periférica de origen desconocido y alopecia llaman la atención para pensar en la posibilidad de envenenamiento con talio. Desafortunadamente, la diagnosis de envenenamiento por talio ocurre después de la pérdida de cabello (3 a 4 semanas después de la absorción) disminuyendo así la efectividad del tratamiento e incrementando la posibilidad de efectos residuales permanentes (Ranguel, 1990).

2.5.1 Dosis mínima letal

Hay pocas estimaciones de la dosis mínima letal (LD10) en humanos, los ejemplos reportados varían considerablemente de un caso a otro. La dosis letal 50 del sulfato de

talio va de 10 a 15 mg/kg (Moeschlin, 1980). Aunque Gettler y Weiss (1943) propusieron una dosis letal mínima de 14 a 15 mg/kg de sales solubles para un adulto, Moeschlin reporto fatalidad con 8 mg/kg (1980). Otros han reportado una dosis letal con menos de 2 mg/kg.

Hay casos de sobrevivencia después de una ingestión de 650 mg, 1.3 g (Grunfeld y Hinostroza, 1964), 1 g (15 mg/kg) (Richelmi, 1980); y 2 g de sulfato de talio (Pedersen, 1978) o 20 g de yoduros de talio (12 g de talio) (Koshy y Lovejoy, 1981). Se han reportado muertes después de una ingestión de 3.2 g de sulfato de talio (Grunfeld y Hinostroza, 1964), 5-10 g de nitrato de talio (Davis et al., 1981) y 10 g de malonato de talio (Aoyama et al., 1986).

2.5.2 Exposición máxima tolerada

Estudios de humanos expuestos al talio en una amplia variedad de zonas geográficas indican que menos de 2 µg es el promedio diario de captación de talio de origen ambiental (Sabbioni et al. 1984). Se conoce poco acerca de los niveles umbrales del talio que pueden ser dañinos a la salud para diferentes edades. Schaller y colaboradores (1980) estudiaron 128 empleados de áreas de producción de 3 fábricas cementeras. En un grupo de sujetos expuestos a Tl, se encontró que las concentraciones urinarias del metal estaban un poco por arriba del límite normal superior de 1.1 µg de creatinina Tl/g. En ningún caso, sin embargo, los efectos clínicos fueron atribuibles a la toxicidad observada por el talio.

Después del descubrimiento de la contaminación accidental producida en 1979 en la planta cementera en Lengerich, 3 estudios consecutivos condujeron a un total 1265 habitantes del área contaminada. El análisis del talio en la orina y cabello indicaron una absorción excesiva de talio en más del 60% de las personas examinadas, en las cuales los niveles de talio se incrementan de 50 a 100 veces comparadas con un grupo de referencia. En los sujetos expuestos predominaron los síntomas subjetivos, incluyendo dolor de cabeza y desórdenes del sueño. No hubo una correlación entre la información

química y el predominio de los desórdenes digestivos y pérdida del cabello (Brokhaus et al., 1981).

Trabajadores en la antigua URSS tuvieron una exposición prolongada a carbonato de talio en concentraciones que exceden el límite máximo permisible, sufrieron cambios funcionales en el SN descrito como " astenoneurítico " o síndrome astenovegetativo. Acorde a estos reportes, los efectos tóxicos menores, evidenciados como la alopecia areata, se observaron en trabajadores de la refinera de aceite con niveles de talio urinario de 10-23 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Munch et al., 1933).

En los Estados Unidos y otras ciudades del oeste, el límite actual del umbral valor tiempo peso promedio (TLV-TWA) para el talio en el aire de los lugares de trabajo es de 0.1 mg/m^3 , la exposición de la piel puede ser peligrosa (EPA, 1992). La concentración estimada por la antigua USSR como límite es de 0.01 mg/m^3 (Shabalina y Spiridonova, 1979).

2.5.3 Vía de exposición y especies animales

La toxicidad por vía oral, subcutánea, intraperitoneal e intravenosa ha sido determinada para 14 compuestos de talio inorgánico en un total de 5 especies animales. La dosis mínima letal (LD_{50}) de los 14 compuestos siendo o no estables, cae dentro del rango que va de 15 a 50 mg/kg de talio, por todas las vías de administración en las especies estudiadas, indicando que el talio es un elemento extremadamente peligroso, independientemente de su forma química (Stokinger, 1981). Los cobayos y conejos son los animales más sensibles, mientras que las ratas macho son más susceptibles que las ratas hembra (Venugopal y Luckey, 1978). Los cobayos muestran una peculiaridad toxicológica en la vía oral ya que ésta llega a ser más tóxica que la intraperitoneal.

2.6 Etapas de la Intoxicación

El envenenamiento por talio es un desorden causado por la presencia de dicho metal, sus compuestos o sus derivados en el cuerpo (Prick, 1979).

Este veneno inhibe ciertas enzimas, coenzimas y proteínas estructurales, lo cual causa alteraciones metabólicas. Esto puede provocar cambios estructurales y funcionales en las células, tejidos y órganos, lo cual resulta en anomalías físicas y psiquiátricas encontradas en los pacientes intoxicados (Prick, 1979).

El cuadro clínico del envenenamiento con talio es altamente variable. Los primeros síntomas pueden aparecer después de varias horas, o después de algunos días. Algunos de los factores 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 de defensa de las células, tejidos y órganos y la tolerancia individual al veneno, la edad del individuo también es importante (Prick, 1979).

La intoxicación con talio ocurre frecuentemente en personas, que son más susceptibles al estrés que los individuos estables, por lo que en éstos la intoxicación generalmente es más 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 período de latencia (Prick, 1979).

2.6.1 Efectos agudos

La ingestión de alguna sal de talio seguida, después de un período de latencia, por el desarrollo gradual de los síntomas, frecuentemente es difícil relacionarlo con la toxicidad del talio sin evidencia química. Aunque la presencia de gastroenteritis, polineuropatía y pérdida de cabello son características para el envenenamiento por talio, los signos y síntomas son completamente variables, comprendiendo muchos órganos y sistemas (Prick, 1979).

El síndrome subagudo difiere de la forma aguda en que es más prolongado y de curso moderado.

Aunque la severidad es dosis-dependiente, el principio del envenenamiento por talio es usualmente insidioso, alcanzando un máximo en la segunda o tercera semana después de la exposición, seguida por una lenta recuperación o la muerte (Rauws, 1974; Cavanagh, 1979a). Se han considerado cuatro etapas de intoxicación que a continuación se describirán (Lovejoy, 1982; Ranguel-Guerra, 1990) :

2.6.1.1. Inmediatos (3-4 horas)

El órgano blanco en este período es el tracto gastrointestinal. La ingestión del talio puede provocar vómito y frecuentemente se experimenta náusea. El dolor abdominal, la diarrea y la hematesis puede ser ocasionales (Moeschlin, 1980).

2.6.1.2 Intermedios (horas a día)

Cuando son ingeridas grandes dosis, pueden aparecer rápidamente, parestesia, letargia, delirio, anormalidades miocárdicas, convulsión y coma, siguiendo daño respiratorio central y la muerte en pocos días (Munch, 1934; Prick, et al. 1979; Grunfeld y Hinostroza, 1964).

En casos menos severos, en principio los síntomas pueden ser insidiosos. En los primeros 3 o 4 días los pacientes se sienten relativamente bien, excepto por una constipación refractaria. Un signo característico primario es la pigmentación oscura alrededor de la raíz del cabello, lo cual se presenta después del cuarto día (Moeschlin, 1980). Después de un período de latencia cerca de 3-7 días, el principal órgano blanco es el sistema nervioso en el cual se desarrolla una gradual hiperestesia, parestesia e hiperalgesia de los miembros inferiores (afectando principalmente la planta de los pies), seguidos de debilidad motora de las extremidades inferiores e hidropesía de pies, hay

participación del nervio craneal y encefalopatía, con ptosis, oftalmoplegia, neuritis retrobulbar o parálisis facial ocurriendo en un envenenamiento severo. Al mismo tiempo o después, aparece dolor retrosternal y abdominal característico, otros síntomas característicos son sed excesiva e insomnio intratable. Además pueden presentarse cambios mentales, los cuales frecuentemente son interpretados como histeria (Repetto, 1998).

2.6.1.3 Tardíos (2-4 semanas)

En la segunda semana hay un desarrollo gradual de taquicardia, asociado usualmente con una moderada hipertensión sistólica. El signo más persistente y más pronunciado es el incremento en el pulso nervioso. La progresión de la polineuritis tóxica se muestra por la pérdida de los reflejos del tendón y el desarrollo de una completa arreflexia de los miembros inferiores y ocasionalmente en los brazos también. La hiperestesia inicial es remplazada por hipoestesia; puede desarrollarse parálisis peroneal, acompañada en algunos casos por atrofia de la musculatura. Los brazos y tejidos del nervio craneal son afectados. También se ha reportado comportamiento sicótico con alucinaciones y demencia (Prick, 1979).

Junto con el desarrollo de la polineuritis severa, al inicio o raramente al final de la segunda semana, el principal órgano blanco es la piel, y el síntoma característico es la pérdida del cabello. La piel se reseca y se vuelve escamosa, seguida por el daño a glándulas sebáceas. Un período de hiperhidrosis se acompaña por anhidrosis y destrucción de glándulas sudoríparas, lo cual puede provocar acné. Durante la tercera o cuarta semana pueden aparecer rayas blancas semilunares sobre las uñas (líneas de Mee), siendo esto signo de daño en el crecimiento, las líneas crecen hacia el borde libre y pueden presentarse hasta el segundo mes (Prick, 1979).

2.6.1.4 Residuales (Meses)

El recuperación del envenenamiento por talio requiere meses y puede no restablecerse por completo (Munch et al. 1933; Prick et al., 1979). Las secuelas más comunes son: vértigo, pérdida de concentración, dolor de cabeza intenso, deterioro en la memoria y disturbios emotivos frecuentemente asociados con un decaimiento gradual de la inteligencia (Manzo y Sabbioni, 1988). El resultado más común de envenenamiento en niños son anomalías mentales (retardo y psicosis) reflejos anormales, ataxia, temblores (Reed et al, 1963). La pérdida de cabello generalmente es reversible, pero el envenenamiento severo con talio puede provocar alopecia permanente. Algunos meses después del envenenamiento, pueden manifestarse caries pronunciadas y una severa atrofia muscular (Nriagu, 1998).

2.6.2 Efectos Crónicos

El desorden crónico puede manifestarse cuando por un largo período, pequeñas cantidades de talio han entrado al organismo, o cuando por una inadecuada excreción del veneno en el riñón, glándulas salivales, sebáceas y sudoríparas, es depositado en otros órganos (Prick, 1979). El envenenamiento con talio es acumulativo y puede tener un resultado letal fulminante; esto fue observado en pacientes que tomaron una segunda sobredosis después de un intento de suicidio fracasado (Rasmussen, 1981).

Se presenta un alto grado de variabilidad en los síntomas de taliotoxicosis crónica. Aunque los efectos de envenenamiento crónico con talio pueden parecerse al envenenamiento agudo, los síntomas no son específicos y se sospecha de una intoxicación por talio hasta que ocurre la alopecia. La excitación e insomnio son frecuentemente síntomas iniciales. Después de la exposición por semanas o meses, un dolor característico (en tobillos, rodillas y espina torácica), debilidad y algunas veces ocurre la polineuritis (Prick, 1979). El cabello se cae después de pocos meses. Anorexia, vómito, pérdida de peso, depresión, fiebre, disturbios cardíacos, sequedad de la piel con pérdida de la transpiración y albuminuria han sido notados (Nriagu, 1998).

Moeschlin (1980) reportó tres casos de homicidios debidos a envenenamiento crónico. El síntoma más frecuente es la polineuritis severa, con incapacidad para caminar, amaurosis y caquexia pronunciada. En 2 casos hubo caída significativa de cabello. Se presento poca resistencia a las infecciones, sugiriendo daño al sistema inmune.

Un trabajador de 51 años de la antigua Unión Soviética expuesto crónicamente al talio presento síndrome nervioso funcional de astenia y neurosis, disfunción autonómica y desórdenes vasculares (Stokinger, 1981).

2.7 Toxicocinética

Debido a la distribución del talio en tejidos y a su velocidad de eliminación, es difícil explicar la toxicocinética del metal, estas inconsistencias son el resultado de diferencias en dosis, especies y variación individual (Chandlery Scott, 1986). En el cuerpo el talio se distribuye en las vías que comprenden el ciclo enteroenteral del potasio; sin tratamiento para remover el talio del tracto gastrointestinal con Azul de Prusia, este puede recircular repetidamente, generando así una continua intoxicación (Nriagu, 1998).

2.7.1 Cinética Celular

La presencia persistente del talio ha sido explicada por su parecido en las propiedades físicoquímicas de los iones de talio y potasio. El Tl^+ (1.50 Å) y K^+ (1.38 Å) son iones univalentes con radio iónico similar. El talio interfiere con los procesos dependientes de K^+ y lo mimetiza en su movimiento y acumulación intracelular en mamíferos (Gehring y Hammond, 1967). Una vez en el interior de la célula, el talio parece liberarse más lento que el potasio (Mulkey y Oehme, 1993). En exposición crónica, la acumulación de talio en los tejidos se relaciona con su toxicidad acumulada.

2.7.2 Absorción

Cualquiera que sea la vía de administración (oral, dérmica, inhalación), la absorción del talio es rápida (Liem et al. 1984). Las sales de talio solubles en agua (sulfato, acetato y carbonato) se absorben rápidamente por membranas mucosas más que las menos solubles en agua (yoduros y sulfatos) (Lund, 1956). El talio puede ser detectado en orina y de heces dentro de la primera hora, mostrando dos picos en plasma después de una administración oral. Sin embargo la absorción puede retardarse debido al estreñimiento provocado por el metal (Rauws, 1974).

La acumulación crónica puede ocurrir debido a la exposición industrial y al resultado de la rápida absorción del talio a través de la piel. La absorción percutánea del talio ocurre directamente por los guantes de plástico (Reed et al., 1963). Se ha reportado envenenamiento por talio después de una inhalación de una sustancia que se creía que era cocaína (Insley et al., 1986). La inhalación del polvo de talio en la forma de sulfato ocurre en la calcinación de piritita o de fundición y refinación de plomo y zinc, o como un bioproducto de la calcinación del cadmio (Repetto, 1998).

2.7.3 Distribución del metal en el organismo

Algunos de los parámetros toxicocinéticos del talio son dosis-dependientes. El volumen de distribución en humano es de 3.6-5.6 l/kg, disminuida en altas dosis (Talas, et al., 1983; Talas y Wellhöner, 1983). La evidencia de una distribución dosis-dependiente en tejidos se respalda por los experimentos realizados por Barclay y colaboradores en 1953 en ratas, en el cual encontraron que con respecto a otros órganos, la concentración de talio en riñón fue cinco veces mayor después de una administración de cantidades traza más que después de dosis altas (de Groot et al. 1985).

La distribución del talio se da en 3 fases en un modelo tridimensional abierto (Rauws, 1974): en la primera fase, que dura aproximadamente cuatro horas, el talio se distribuye

en el compartimiento central , constituido de sangre, órganos y tejidos muy irrigados (Rauws, 1974). El talio se concentra en las células sanguíneas. La proporción entre células sanguíneas y plasma es de 9 (Aoyama et al., 1986). La segunda fase, de 4-48 horas, comprende una lenta distribución por todo el cerebro (órgano blanco) y concentraciones menores en la sangre. Después de 2 hrs de distribución completa con la consecuente eliminación del talio en el cuerpo, se presenta un ciclo enteroenteral intensivo entre la absorción y secreción, por lo tanto el intestino se considera como el tercer compartimiento (Rauws, 1974). Una fracción significativa de plasma libre de talio atraviesa la barrera placental (Repetto, 1998).

En experimentos en los cuales se utilizaron ratas, conejos y perros la concentración del metal fue diez veces mayor en riñón que en ningún otro órgano. La concentración no cambió a lo largo de tiempo. Sin embargo la distribución del talio en humanos es diferente. Una mayor concentración de talio se encontró en el corazón, mientras que la concentración de talio en el riñón es similar a la encontrada en el páncreas, el pulmón, la tiroides y el estómago; por su parte el cerebro y el tejido adiposo mostraron niveles menores (Repetto, 1998).

La discrepancia entre los reportes de casos humanos y estudios con animales, considerando la distribución del talio en riñón en comparación con los otros órganos, parecen estar relacionados con las diferencias entre especies o en el nivel de dosis. Estas diferencias en la localización del talio sugiere que hay que tener cuidado al extrapolar los resultados obtenidos en animales para los humanos (Stokinger, 1981).

La administración crónica de talio causa un patrón similar de distribución, con una incidencia mayor en los riñones, principalmente en la médula, pero con menor concentración en otros tejidos que lo mostrado en estudios agudos. La retención del talio en los folículos pilosos se incrementa con la edad (Smith y Doherty, 1964; Cavanagh et al., 1974).

Dentro de las diferentes regiones del cerebro de rata, se encontró altas concentraciones de talio en el hipotálamo y menores en la corteza, independientemente de la dosis (Rios et al., 1989).

2.7.4 Concentración en tejidos

Se ha calculado que la concentración media de talio en los tejidos es de 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, de lo cual se deduce que el contenido de talio en una persona de 75 kg puede ser del orden de 0.1 mg (Weining y Zink, 1967). Smith y Carson, 1977 reportaron el nivel urinario normal de 1.3 $\mu\text{g}/\text{l}$, no obstante, Minoia y colaboradores (1990) establecieron valores menores de referencia de 0.07-0.7 $\mu\text{g}/\text{l}$. Los mismos autores reportaron valores de referencia para el talio de 0.15-0.63 $\mu\text{g}/\text{l}$ en sangre y de 0.02-.34 $\mu\text{g}/\text{l}$ en suero.

Singh y colaboradores en 1975 midieron la concentración de talio en sangre completa en una población de 320 niños de Nueva Jersey. Los valores estuvieron entre 5 y 80 $\mu\text{g}/\text{l}$ con una media de concentración de 3 $\mu\text{g}/\text{l}$, pero no hubo evidencia de toxicidad del talio en ninguna de las muestras analizadas. Alrededor del 79% de las muestras de sangre contenían menos de 5 $\mu\text{g}/\text{l}$ de talio (Repetto, 1998).

Se han determinado las concentraciones sanguíneas de talio en diferentes casos reportados (Grunfeld e Hinostroza, 1964; Smith y Doherty, 1964; Wainwright et al., 1988; Alarcón-Segovia et al., 1989) Crafoord y colaboradores (1996) recopilaron toda la información posible de casos reportados y no reportados en un determinado tiempo; con alta sobrevivencia y concentraciones letales sanguíneas de talio de casos agudos de envenenamiento en humanos; las conclusiones de este estudio muestran que severos envenenamientos tienen valores sanguíneos con un pico rápido alrededor de 3 mg/l y un lento decline a 0.1 mg/l después de nueve semanas. El pico de concentración letal de 2 y 10 mg/l parece declinar con la misma cinética que las concentraciones subletales, interrumpido solamente por la muerte dentro del periodo de 12 días (Repetto, 1998).

En ratas jóvenes, el talio se distribuye en el cerebro más rápidamente que en adultas. Esto sugiere que los jóvenes pueden desarrollar toxicidad más rápido ya que la barrera hematoencefálica esta inmadura (Ríos et al. 1989).

2.8 Excreción

Debido a la amplia distribución del talio, su período de eliminación es muy amplio. El período estimado en humanos es altamente variable, con un rango de 1-3 días después de dosis menores y de 1-1.7 días con una terapia clínica intensiva después de la ingestión de una dosis letal potencial. Puede permanecer muchas semanas e incluso meses en la orina y heces en pacientes intoxicados. En ratas la proporción de eliminación fecal y urinaria es aproximadamente 2:1. Sin embargo en el humano intoxicado con la dosis letal, la proporción fue lo contrario, a lo encontrado en ratas después de un tratamiento intensivo con Azul de Prusia. La excreción fecal parece disminuir significativamente por parálisis del intestino delgado (una característica del envenenamiento por talio). La concentración de talio en saliva y leche son respectivamente 16 y 14 veces más que en la sangre (Galván-Arzate y Santamaría, 1998)

2.9 Mecanismos de Acción

El mecanismo bioquímico fundamental de la taliotoxicosis aún se está confirmando. Se han propuesto muchas teorías para explicar la toxicidad del talio a nivel molecular. La evidencia circunstancial sugiere fuertemente que se debe a desordenes metabólicos, los cuales parecen ser los responsables del patrón de daño observado en tejido nervioso, piel, testículos y raramente en el corazón. El talio provoca agotamiento de las flavoproteínas, lo cual daña el funcionamiento de vías metabólicas concentrándose en la cadena de transporte de electrones (Cavanagh, 1991).

2.9.1 Sustitución del potasio

El talio sustituye al potasio en muchas reacciones bioquímicas debido a las similitudes ya mencionadas para ambos iones. El talio produce alteraciones en los procesos fisiológicos, tales como la neurotransmisión y excitabilidad muscular (Mullins y Moore, 1960). Taquicardia, hipertensión y ciertos desórdenes digestivos se han interpretado como desórdenes neurogénicos relacionados al daño del nervio vago por toxicidad. También se ha reportado la acción directa del talio en el miocardio, músculo liso intestinal y vascular (Hasan y Ali, 1981).

Varias proteínas dependientes de K^+ presentan mayor afinidad por el talio que para el K^+ . La piruvato kinasa (PK) complejo enzimático glicolítico es fuertemente inhibida por el Tl^+ , debido posiblemente a la formación del complejo Tl^+ -ADP (Kayne, 1971). El talio se enlaza a la ATPasa Na^+ - K^+ con una afinidad 10 veces mayor que para el K^+ (Britten y Blank, 1968). Esto conduce a la acumulación del talio dentro de las células a costo del potasio, dañándose así la regulación osmótica, la generación del gradiente de potencial eléctrico responsable de la excitabilidad eléctrica de las células nerviosas y la generación de energía libre (Mulkey y Oehme, 1993). La inhibición de la ATPasa Na^+/K^+ causa el hinchamiento de la mitocondria y vacuolización, los cuales son resultados encontrados comúnmente por microscopía electrónica en las neuronas tratadas con talio (Spencer et al., 1973). La acumulación activa del talio en la mitocondria también desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial (Melnick et al., 1976).

A concentraciones menores, el talio activa otras enzimas dependientes de K^+ , por ejemplo: aldehído deshidrogenasa para la cual se ha determinado que concentraciones menores de 1 mM la activan; para otras enzimas se ha comprobado que el talio también tiene un efecto inhibitor, entre las cuales podemos mencionar las siguientes: la fosfatasa activada por K^+ de cerebro de carnero, homoserina deshidrogenasa, la vitamina B_{12} , deshidratasa-L-treonina y AMD desaminasa (Douglas, 1990). El talio también causa desestabilización progresiva y daño irreversible a ribosomas, inhibiendo la síntesis

proteínica impidiendo la queratinización, lo cual es la causa de la alopecia (Mulkey y Oehme, 1993; Hutlin y Naslund, 1974).

2.9.2 Afinidad por SH y otros grupos

El talio trivalente, pero no el monovalente presenta alta afinidad por ligandos naturales que contengan grupos sulfhidrilo (-SH) (Douglas et al. 1990). Estos grupos son importantes en varios tipos de enzimas, tales como las hidrolasas, oxidoreductasas y transferasas (por ejemplo, flavoenzimas, enzimas piridoxal dependientes de fosfato y proteasas tiol) (Mulkey y Oehme, 1993). La succinil deshidrogenasa y colepsina son fuertemente inhibidas presentándose además incremento específico en el contenido proteínico estriatal (Hasan et al., 1978).

La inactivación de los grupos sulfhidrilo es la causa de incremento en la permeabilidad de las mitocondrias, provocando la entrada de agua y el hinchamiento (Herman y Besch, 1967; Woods y Flower, 1986). El talio también bloquea la formación de los numerosos enlaces entre los residuos de cisteína en la queratina lo cual se manifiesta clínicamente por la alopecia y anomalías en el crecimiento de las uñas (Moeschlin, 1980). Sin embargo, el talio inhibe a la guanina deaminasa, enzima que no depende de grupos sulfhidrilos para su actividad, sugiriendo que este enlace puede ocurrir con otros grupos (Repetto, 1998).

Por otra parte, el talio compromete la producción de energía mitocondrial inhibiendo el complejo piruvato deshidrogenasa (PDC), succinato deshidrogenasa (SDH) e incluso a la lactato deshidrogenasa citósolica (LDH) (Repetto et al. 1994). De esta forma el talio bloquea el catabolismo de carbohidratos y la entrada de electrones, disminuyendo la generación de ATP, vía fosforilación oxidativa (Melnick et al. 1976). La presencia de cetonas (acetona, acetoacetato, β -hidroxibutarato) en la orina y resultados clínicos de acidosis metabólica en la taliotoxicosis son consecuencia de la inhibición del metabolismo normal de carbohidratos entre lo que podemos mencionar al glucógeno y a la glucosa (Repetto, 1998; Prick, 1979).

2.9.3 Agotamiento de riboflavinas

El talio precipita riboflavinas y daña el metabolismo energético celular, causando la reducción de éstas, el agotamiento de flavina en el nucleótido adenina y de flavoproteínas que son requeridas en el metabolismo del piruvato y en la cadena de transporte de electrones; (Cavanagh, 1974). Muchas características de la toxicidad del talio son similares a los encontrados en la deficiencia de riboflavinas, incluyendo neuropatía periférica, pérdida de cabello y dermatitis (Schoental y Cavanagh, 1977). Además, un mecanismo patogénico de daño en deficiencia de tiamina (beriberi) se refleja por la sensibilidad de los testículos a la intoxicación por talio, lo cual produce inhibición significativa de la producción de espermatozoides y cambios en la estructura de las células de Sertoli (Formigli et al. 1986). Una característica menos notable es la participación del músculo cardíaco, lo cual parece deberse a que este tejido también utiliza mucha energía. El daño al músculo cardíaco es la causa de una deficiencia crónica de tiamina (Swank et al., 1941); en una intoxicación por talio se observa mionecrosis (Cavanagh et al., 1974; Prick, 1979; Davis et al., 1981).

2.10 Evidencia de Daño

2.10.1 Estrés oxidativo

Hasan y Ali en 1981, demostraron que el talio (5mg/kg) administrado intraperitonealmente durante siete días, incrementa la peroxidación lipídica en regiones cerebrales de rata, teniendo un efecto máximo en cerebelo, comparado con los otros metales estudiados que fueron níquel y cobalto, lo cuales tuvieron su efecto máximo en tallo cerebral; estos autores además correlacionaron este aumento en la peroxidación con los depósitos de lipofuscina (pigmento de la edad) el cual se encontró aumentado en cerebelo para el caso del talio y para el níquel y cobalto este aumento fue en tallo cerebral. Este estrés oxidativo se debe probablemente a la disminución de varias enzimas

y también a la afinidad del talio por los grupos sulfhidrilo, lo cual puede reducir los niveles de glutatión.

Por otro lado, Aoyama y colaboradores (1988) estudiaron el efecto del talio sobre la peroxidación lipídica (particularmente en riñón) con disminución marcada de proteínas con grupos sulfhidrilo como un indicador de los niveles de glutatión, además encontraron agotamiento de la glutatión peroxidasa (GSH px) sugiriendo que este daño en el tejido inducido por el talio pueden estar asociados al daño peroxidativo. De hecho el efecto antagonista del selenio contrarresta la producción de radicales libres/peróxidos inducidos por el talio *in vivo* (Nriagu, 1998).

2.10.2 Alteraciones neuroquímicas

En trabajos previos realizados por Patterson (1975), la levodopa (L-DOPA), conocido precursor de la dopamina, mostró atenuar la secuela coreiforme de taliotoxicosis, sugiriendo que el envenenamiento por talio causa severas alteraciones en el sistema dopaminérgico, la L-DOPA puede considerarse de valor terapéutico para estos síntomas en específico. Debido al hecho de que algunos síntomas de taliotoxicosis están relacionados con cambios en las catecolaminas, Hasan y colaboradores (1978) midieron los niveles de dopamina (DA), norepinefrina (NE), y 5-hidroxitriptamina (5-HT) en diferentes regiones cerebrales después de la intoxicación por talio, mostrando una disminución en la concentración de DA en todas las regiones, en el caso de la NE no encontraron cambios significativos, también encontraron que disminuían los niveles de 5-HT, principalmente en cuerpo estriado, cerebelo y tallo cerebral. Por otro lado Marwaha y colaboradores (1980) describen el efecto de la administración crónica del talio en la actividad electrofisiológica en las sinapsis noradrenérgicas. Ellos encontraron que la velocidad de descarga espontánea de las neuronas cerebelares de Purkinje se incrementa, sugiriendo que la taliotoxicosis en el cerebelo comprende un desajuste en el mecanismo adrenérgico. Sin embargo, los resultados sobre el uso de fármacos antipsicóticos bloqueadores de catecolaminas en ratas tratadas con talio, hacen suponer daño en la liberación del transmisor, una reducción de catecolaminas en su

almacenamiento o subsensibilidad postsináptica; la hipótesis del déficit noradrenérgico durante la talio toxicosis fue comprobada por la información experimental. Además el talio induce un incremento significativo de la actividad de la Monoamino Oxidasa (MAO), así como un aumento en el recambio de serotonina (Osorio-Rico, 1995).

Ali y colaboradores (1990) encontraron alteraciones inducidas por talio en los aminoácidos (ácido glutámico, ácido aspártico) y neurotransmisores (dopamina y serotonina) en el cerebro de ratas expuestas agudamente o subagudamente al metal

2.10.3 Otras alteraciones

El talio incrementa el Ca^{2+} intracelular por varios mecanismos: desacopla la fosforilación oxidativa o interrumpe los procesos oxidativos normales en la célula, inhibe la ATPasa Na^+-K^+ y F_0/F_1 -ATP sintasa. El talio despolariza membranas (Mullins y Moore, 1960) y antagoniza el efecto del calcio en el corazón (Komulainen y Bondy, 1988).

Se ha reportado daño por radiación y depósitos de mercurio en órganos internos como resultado del uso del cloruro de Tl^{201} por la emisión única de fotón, imagen de tomografía computarizada y el daño potencial debido a la exposición a la radiación durante una fuga a larga (Nriagu, 1998).

2.11 DAÑO EN SISTEMA NERVIOSO

Los síntomas neurológicos aparecen usualmente entre el segundo y quinto día después de la exposición aguda, los cuales se caracterizan por una dolorosa neuropatía periférica progresiva que domina clínicamente en la segunda o tercera semana. Disturbios sensoriales incluyendo dolor y parestesias en las extremidades inferiores, debilidad en los dedos con pérdida de sensación a pinchazos y contacto.

Ocasionalmente, hiperestesia comprendiendo la planta de los pies y la región tibial. La neuropatía motora es evidente por debilidad, la cual tiene una distribución distal. Las extremidades corporales inferiores son primeramente afectadas. La participación de las extremidades superiores comúnmente ocurre y la participación de los nervios craneales es rara. Puede desarrollarse insomnio, dolor de cabeza, ansiedad, temblor, ataxia, coreoatetosis y signos de participación de los nervios craneales. Son comunes psicosis con paranoia, depresión, agresividad y alucinaciones. En el envenenamiento crónico, los síntomas sobresalientes pueden ser ataxia y parestesia. La parestesia puede progresar a una neuropatía periférica con debilidad y atrofia de la musculatura asociada (Prick, 1979; Mulkey y Oehme, 1993). En casos fatales o muy serios, se observa una verdadera "parálisis pseudobulbar" debido a la neuritis periférica de nervios craneales, con parálisis de los músculos oculares, ptosis, parálisis facial, ambliopía y parálisis del nervio recurrente. La parálisis del nervio vago puede sobrevenir, posiblemente siendo la causa de la muerte. En algunos casos, en las primeras etapas de envenenamiento, el disco óptico revela el cuadro típico de neuritis, con la enfermedad definida y papilas rojas, seguido por el desarrollo de papilas pálidas o blancas como resultado de la atrofia del nervio óptico. En ejemplos ocasionales, la estimulación inicial de las células ganglionares del cerebro dan un ataque epiléptico Jacksoniano; también se pueden observar convulsiones epileptiformes severas (Galván-Arzate y Santamaría, 1998).

2.11.1 Resultados histopatológicos

Limos y colaboradores en 1982, reportaron resultados previos del grupo de Spencer en los cuales por medio de microscopía electrónica, observaron axones de fibras mielinizadas donde la Víaña de mielina se encontraba dilatada o ausente, encontrando también desintegración de organelos axoplásmicos en humanos expuestos a TI. Estudios histopatológicos en humanos intoxicados y animales revelaron degeneración del axón de los nervios periféricos. Cavanagh y colaboradores describen en 1974, caso por caso, algunas observaciones patológicas en el tejido nervioso de pacientes envenenados con talio, encontrando hinchamiento del axón con apariencia granular, fragmentación del nervio ciático. Alteraciones similares fueron encontradas en los

nervios sural y vago, exhibiendo también degeneración de las vainas de mielina asociadas, hinchamiento y fragmentación observadas también en nervios craneales. No se encontraron anomalías significativas en cerebelo, corteza cerebral, ganglio basal o cerebro medio de algunos pacientes. Ahora se sabe que algunas neuropatías provocadas por Tl⁺ están asociadas con la patología de neuronas motoras y sensoriales (Galván-Arzate y Santamaría, 1998).

Por otro lado el grupo de Barroso evaluó el efecto histopatológico y la acumulación del talio en regiones cerebrales (Corteza, Hipotálamo, Cerebelo, Mesencéfalo, e Hipocampo) de ratas neonatos, encontrando que el talio provoca lesiones severas y progresivas; éstas comienzan con edema difuso, alteraciones neuronales en todas las regiones estudiadas, así como lesiones en los capilares y alteraciones en la irrigación; por lo que respecta a la acumulación del metal no hubo distribución diferencial del metal (Barroso et al. 1990)

2.12 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento contra la taliotoxicosis se ha orientado a modificar la toxicidad de sus compuestos, así como también aumentar la excreción por los riñones y el tracto gastrointestinal, además de inhibir la reabsorción del metal en el tracto gastrointestinal (Mulkey y Oehme, 1993).

La estimación de la dosis, tiempo transcurrido después de la exposición, condición física del paciente influyen para determinar si se induce vómito, lavado gástrico, cuidado de apoyo o si es necesaria terapia específica. Cuando la exposición es reciente, debe realizarse un lavado gástrico para remover el talio posible del tracto gastrointestinal (Mulkey y Oehme, 1993). Se han utilizado agentes quelantes como antidotos pero sus efectos benéficos son dudosos ya que éstos pueden causar redistribución del talio de los depósitos inactivos a los órganos blanco, provocando la exacerbación de los síntomas (Galván-Arzate y Santamaría, 1998).

Los siguientes son algunos de los tratamientos comúnmente empleados en la intoxicación por talio:

Potasio (K⁺): Incrementa la excreción urinaria del Tl e incrementa la DL₅₀ del Tl en ratas. El K⁺ bloquea la reabsorción tubular del Tl, moviliza al metal de los depósitos intracelulares elevándose su nivel plasmático e incrementando su disponibilidad para la filtración por los riñones, pero el K puede causar redistribución del talio al Sistema Nervioso Central (Mulkey y Oehme, 1993).

Ditizona: La ditizona-talio es un complejo de baja toxicidad que incrementa la excreción urinaria del metal en un 75% y protege a las ratas intoxicadas en un 100%. Sin embargo, la formación del complejo no se ha evidenciado *in vivo* además de que requiere de un pH entre 9 y 10. Los resultados en humanos han sido muy controvertidos, se presenta solo una ligera mejoría, sin existir incremento de talio en la orina. Paulson y colaboradores (1972) informan un aumento en la sintomatología posterior a la administración de ditizona. Estudios en animales revelan que puede inducir efectos diabéticos. No se recomienda la aplicación de este fármaco en la terapia del talio debido a los efectos respiratorios y neurológicos que se manifiestan en el individuo (Monroy, 1991).

Ditiocarbamato: A través de estudios *in vitro*, se demostró que el ditiocarbamato es un quelante de talio y se ha empleado en la terapia humana. Sin embargo investigaciones con ratas demostraron que este fármaco causa redistribución del talio en forma de quelato, aumenta la excreción de talio en la orina e incrementa la concentración del metal en el cerebro. Estudios posteriores demostraron que el quelante tiene una DL₅₀ similar a la del nitrato de talio; por estas razones el dietilditiocarbamato no se recomienda en la terapia contra la intoxicación por talio (Monroy, 1991).

Carbón activado: Se usan dosis repetidas durante el período posterior a la ingestión de talio. Su efectividad se debe a la interrupción del ciclo entero-ental del talio en el intestino, por lo que se ha propuesto como un terapia alternativa cuando no se tenga azul

de Prusia. Ya que estudios con ratas revelan el aumento de excreción del metal por heces fecales en un 82%, algunos autores lo recomiendan en la terapia humana; sin embargo, no existen estudios confiables que evalúen al carbón activado para que se aplique como terapia (Monroy, 1991).

Azul de Prusia (Pb): Administrado oralmente, absorbe cationes monovalentes de talio en su red cristalina, interrumpiendo la circulación enterohepática. El azul de prusia y el complejo Tl-Pb no son absorbidos en el tracto gastrointestinal, por lo tanto son eliminados en las heces fecales. Cerca del 7% de PB es degradado a cianoferrato, el cual es absorbido y eliminado rápidamente en la orina, llevándose consigo algunas veces al Tl en el proceso. No es tóxico. Es más efectivo cuando se administra dentro de las primeras 48 horas después de la ingestión, pero los resultados en humanos sugieren que el Pb también puede ser utilizado en intoxicaciones crónicas (Mulkey y Oehme, 1993)

Diuresis forzada: Esta puede aumentar la eliminación del talio y probablemente es la más usada en una situación aguda. Aunque la distribución se completa, el mantenimiento de un buen flujo de orina con fluidos probablemente es más importante, aunque su eliminación requiere de mucho tiempo (Galván-Arzate, 1992).

Hemodiálisis: Aunque el talio está distribuido intracelularmente con muy poca cantidad en sangre, la hemodiálisis no se usa frecuentemente, excepto en pacientes con daño renal. En pacientes severamente intoxicados, la hemodiálisis puede ser considerada, pero la terapia usualmente requiere días para ser efectiva (Galván-Arzate, S. 1992).

Se ha investigado el efecto protector de tratamientos combinados como la D-pencilamina y Azul de Prusia obteniendo resultados positivos de este tratamiento combinado para antagonizar la letalidad inducida por talio en ratas (Ríos y Monroy-Noyola, 1992), también en lesiones cerebrales (Barroso-Moguel et al. 1994^a).

Una alternativa reciente para tratar el envenenamiento por talio fué explorada por Meggs y colaboradores (1997) con la N-acetilcisteína (NAC) ésta se ha utilizado como

un antídoto contra el envenenamiento con acetaminofén por sus efectos positivos en el tratamiento para otras toxinas, por su capacidad de incrementar la excreción renal de arsénico, oro y metilmercurio. Debido a la capacidad del talio de enlazarse con grupos sulfhidrido, es probable que el NAC represente un nuevo quelante efectivo en el tratamiento contra el envenenamiento por talio. Sin embargo, en este estudio no se obtuvo mejoramiento comparado con el tratamiento con Azul de Prusia, evaluando sobrevivencia en ratones intoxicados con talio tratados con NAC (Galván-Arzate y Santamaría, 1998)

2.13 METODO DE ANALISIS

2.13.1 Espectrofotometría de absorción atómica

El talio se ha cuantificado en pruebas de sangre o cabello, pero la más común es en orina. Los métodos desarrollados para determinar el talio en orina son los siguientes: electroquímicos, espectrográficos y absorción atómica con y sin flama. Los primeros métodos utilizados para el análisis de talio requieren de procedimientos de extracción previa para evitar interferencias o para concentrar el elemento. El análisis directo del talio se logra por medio de espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito. Debido a la alta sensibilidad de este método, será el que se utilizará en este trabajo, a continuación se describirá brevemente:

Este método analítico se basa en el principio que señala que si un haz de luz de determinada longitud de onda incide sobre un átomo libre en su estado basal, éste puede absorber energía radiante y pasar al estado excitado (Alcaraz, 1998).

En el caso de los metales, la energía de la mayoría de estas transiciones se encuentra en las regiones ultravioleta y visible del espectro. La característica de interés en las mediciones por absorción es la cantidad de luz, a la longitud de onda de resonancia que es absorbida cuando ésta pasa a través de una nube atómica. Conforme el número de átomos se incrementa en el paso de la luz, la cantidad absorbida aumentará en forma

predecible. La nube de átomos requerida para las mediciones en absorción atómica es producida por la aplicación de suficiente energía térmica a la muestra para la disociación de los compuestos químicos en átomos libres (Alcaraz, 1998).

En la espectrofotometría de absorción atómica, la muestra por analizar se transforma en un vapor atómico en el que la mayor parte de los átomos están en su estado fundamental (Ríos, 1983)

Un espectrofotómetro de absorción atómica se compone, en general de los siguientes elementos:

- a) Una fuente de luz monocromática de líneas estrechas del elemento a determinar
- b) Un medio para conseguir el vapor atómico de la muestra
- c) Un selector de longitud de onda
- d) Un detector seguido por un amplificador y un sistema de medición o registrador.

La posible interferencia de cualquier radiación emitida por la nube atómica con la misma longitud de onda que de la fuente se elimina modulando la salida de ésta, e introduciendo la señal del detector en un amplificador sincronizado a la misma frecuencia (Ríos, 1983)

En este método, la muestra se introduce en un horno de grafito que es resistente a altas temperaturas y protegido de la oxidación por una atmósfera de gas inerte. Debido a que el carbón sublima hasta los $3,800^{\circ}$ K, las temperaturas en el horno pueden ser mayores que los de espectrofotometría de flama (Ríos, 1983).

El gas inerte usualmente utilizado en los hornos de grafito comerciales es el nitrógeno debido a su bajo costo. El flujo de gas inerte que se establece dentro del horno de grafito puede, en algunos aparatos, ser interrumpido automáticamente durante la etapa de atomización. La sensibilidad para algunos elementos se incrementa mediante este procedimiento, por lo que en ciertos casos es recomendable (Ríos 1983).

Esta técnica de atomización con horno de grafito tiene la posibilidad de contar con un programa de control de temperaturas. Las fases de este programa son tres. En la primera etapa del programa, llamada de secado, se pretende eliminar el agua de la muestra por ebullición. En la segunda etapa, la de calcinación, se elimina la matriz de la muestra, por ejemplo, materia orgánica si se trata de un material biológico. La tercera fase, la de atomización es la de producción del vapor atómico.

Ventajas del método:

- a) Las determinaciones por espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito tienen una sensibilidad extraordinaria, de mil veces más que los métodos con flama en promedio. Esto representa una gran ventaja ya que permite realizar análisis de elementos presentes en muy pequeñas cantidades.
- b) Las determinaciones están prácticamente libres de interferencias.
- c) En algunos casos, es posible determinar la muestra sin tratamiento previo, evitando la posible contaminación. También se reduce el riesgo por pérdida en la manipulación.
- d) El equipo es más barato que cualquier otro para el análisis de trazas.
- e) Se requieren pequeños volúmenes de la muestra (de 10 a 100 μ l) para las determinaciones.
- f) La precisión es aceptable para análisis de rutina y excelente para análisis más cuidadosos (Ríos, 1983)

Desventajas:

- a) El análisis de tipo cuantitativo no puede ser hecho fácilmente por espectrofotometría de absorción atómica debido a las características de operación.
- b) Otra limitación del método es en cuanto a la realización de análisis mutielemental; es decir, el análisis cuantitativo simultáneo de muchos elementos en la misma muestra como los que se logran usando técnicas de activación por neutrones o de fluorescencia de rayos X (Ríos, 1983)

Durante el curso de la evolución, los organismos aeróbicos se adaptaron al incremento de oxígeno en la atmósfera, utilizando un aceptor de electrones en el proceso para generar energía en los sistemas biológicos. Sin embargo, especies reactivas de oxígeno (ROS) se forman como bioproductos de este proceso. La mitocondria representa la principal fuente de ROS, originadas en la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Todas las células aeróbicas están sujetas a estrés oxidativo endógeno. Una producción incontrolada de ROS puede originar estrés oxidativo, resultando en daño celular, incluyendo ADN, proteínas y lípidos (Fernández -Checa et al., 1997).

3 PEROXIDACION DE LIPIDOS

3.1 El Proceso de Peroxidación

La iniciación de la peroxidación en una membrana o ácidos grasos poliinsaturados, se debe al ataque de una especie suficientemente reactiva para sustraer un átomo de hidrógeno de un grupo metil ($-\text{CH}_2-$). Entonces, cuando un átomo de hidrógeno tiene un electrón solamente, éste deja un electrón desapareado en el carbono $-\text{CH}$. La presencia de un doble enlace en los ácidos grasos debilita el enlace C-H sobre el átomo de carbono adyacente al doble enlace, y por lo tanto se puede remover fácilmente un H. El radical carbono tiende a estabilizarse con un rearrreglo molecular para producir un dieno conjugado, el cual fácilmente reacciona con una molécula de oxígeno para formar un radical peróxido ($\text{R-COO}\cdot$). Los radicales peróxido pueden abstraer un átomo de hidrógeno de otra molécula lipídica siendo ésta la etapa de propagación de la peroxidación de lípidos, y por lo tanto, una vez que el proceso ha iniciado, esta continua; es decir es una reacción en cadena. El radical peróxido se combina con el átomo de hidrógeno para dar un hidroxiperóxido lipídico R-COOH (Fig 1) (Gutteridge, 1990).

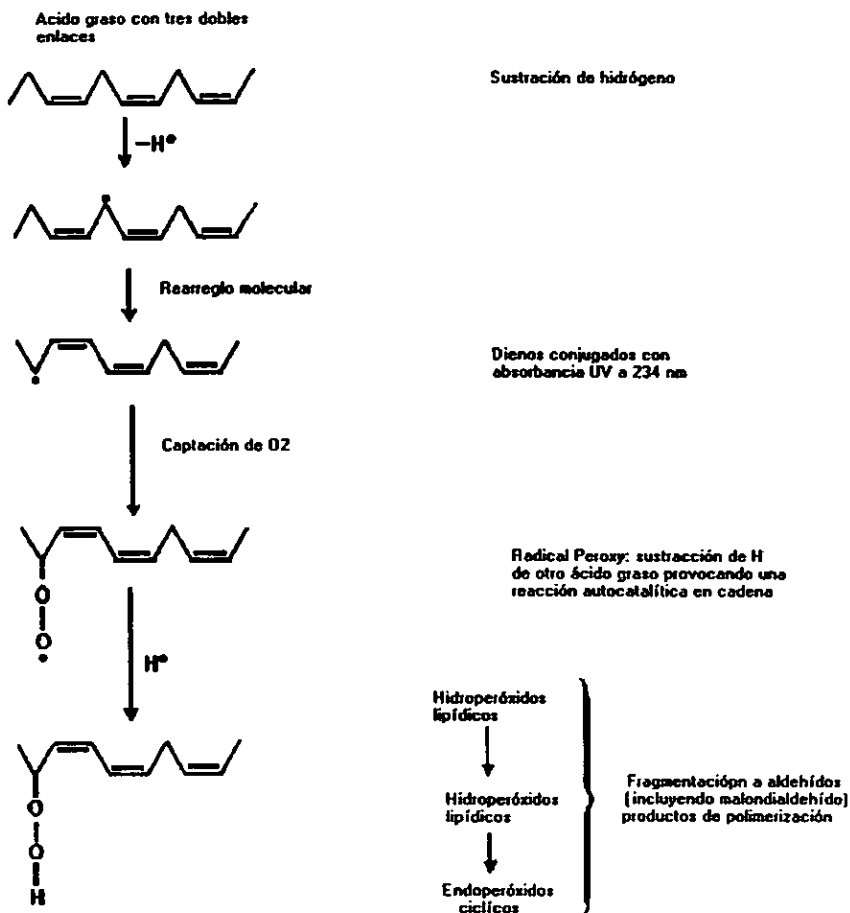
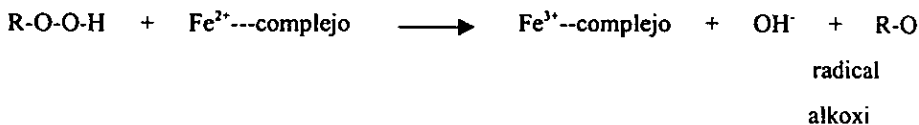
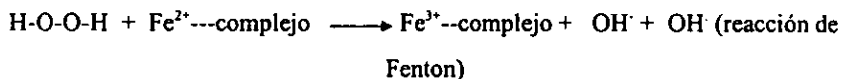


Fig. 1 Peroxidación de lípidos

Un destino alternativo probable de los radicales peróxido es que formen peróxidos cíclicos. Los hidroxiperóxidos lipídicos son moléculas muy estables a temperaturas fisiológicas, pero en presencia de complejos con metales de transición, su descomposición se cataliza. Muchos complejos con metales pueden estar presentes *in vivo*; estos incluyen complejos simples con sales de hierro, compuestos de fosfato también con proteínas sin grupo hemo-Fe. Las sales Fe (III) y Fe (II) son efectivas, aunque la segunda es mucho más; las proteínas hemo, son la hemoglobina, mioglobina, citocromos (incluyendo citocromo P₄₅₀) y los peróxidos de rábano. La inyección de sales de hierro en animales incrementa grandemente la velocidad de peroxidación observada *in vivo* y en tejidos de humano sobrecargado de hierro o animales muestran un aumento en la velocidad de peroxidación *in vitro* en ausencia de sales de hierro agregados (Halliwell y Gutteridge, 1985).

Un compuesto de hierro reducido puede reaccionar con un hidropéroxido lipídico de una forma similar para esta reacción con peróxido de hidrógeno. Este causa fisión de un enlace O-O para formar un radical alkoxi.

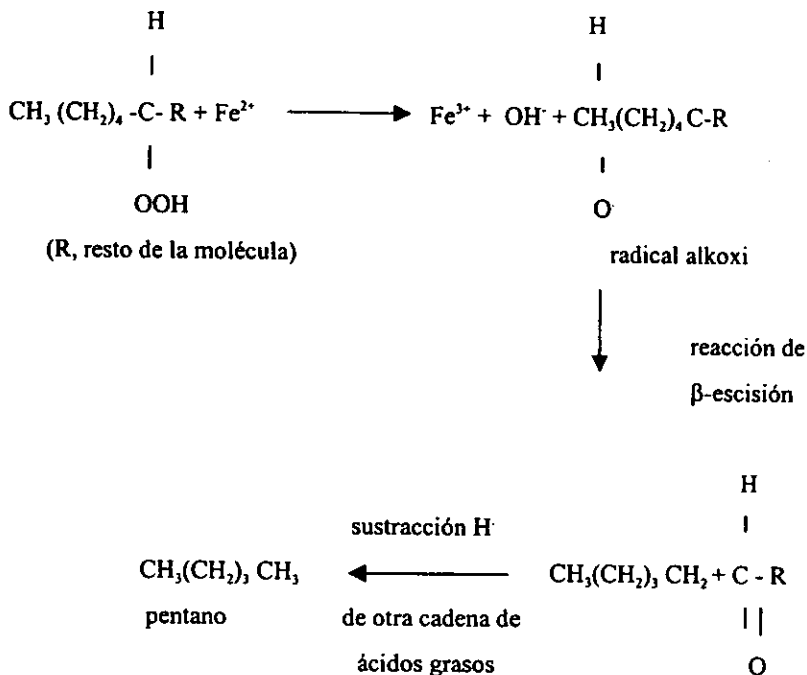


Con un compuesto con Fe (III), un radical peroxi, ROO[·] podría formar

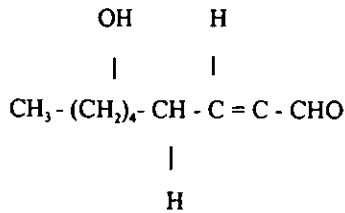


Los radicales peroxi parecen ser menos reactivos que los radicales alkoxi. En ambos casos sin embargo, la formación de radicales pueden estimular la reacción en cadena de

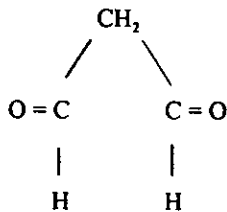
la peroxidación de lípidos. Por ejemplo, el Fe (II) reacciona con el hidroperóxido del carbono número cinco del último metil del ácido graso y como producto de esta reacción se produce gas pentano. Esto puede suceder con ácido linoleico y ácido araquidónico (Halliwell y Gutteridge, 1985).



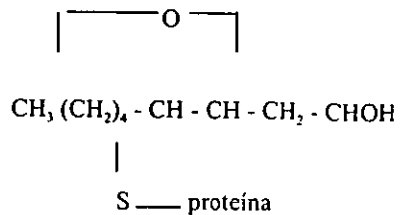
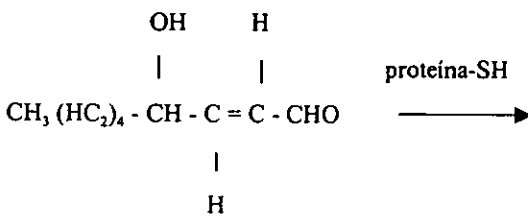
Los gases etano (CH_3-CH_3) y eteno ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$) son producidos en reacciones similares desde el ácido linoleico. β -escisión es una reacción conocida de radicales, especialmente radicales alkoxi. Una serie completa de reacciones complejas no solamente producen hidrocarburos, sino también compuestos que contienen grupos carbonilo $\text{C}=\text{O}$, especialmente aldehídos (RCHO). El producto que fue aislado por científicos australianos de microsomas de hígado de rata y sufre peroxidación de lípidos es 4-hidroxi-2,3-trans-nonenal (Halliwell y Gutteridge, 1985).



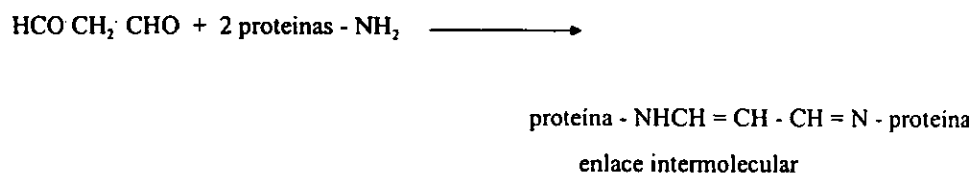
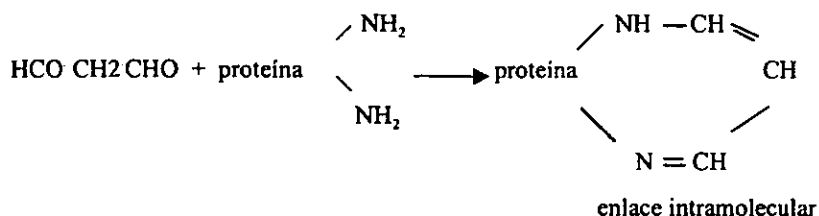
El malonaldehído (algunas veces llamado malondialdehído) también se forma en pequeñas cantidades; su estructura es la siguiente:



En muchas membranas, las reacciones de propagación de la peroxidación de lípidos no proceden muy lejos antes que ellos se encuentren a una molécula proteica, la cual puede ser entonces atacada y dañada. Los aldehídos pueden reaccionar con grupos -SH de las proteínas, p. eje. para hidroxí-trans-nonenal (Halliwell y Gutteridge, 1985)



Además, los aldehídos pueden atacar grupos amino de la molécula proteínica para formar enlaces intramoleculares y también enlaces entre diferentes moléculas proteínicas; por ejemplo para el malonaldehído.



En el tratamiento de membranas con malonaldehído *in vitro*, frecuentemente se observan enlaces y agregados con proteínas membranales. Las moléculas que requieren de $-\text{NH}_2$ o $-\text{SH}$ para su actividad son usualmente inhibidas durante la peroxidación de lípidos; por ejemplo, la glucosa-6-fosfato encontrada en fracciones microsomales de hígado, se inhibe si los grupos $-\text{SH}$ son atacados. Varios productos de la peroxidación de lípidos muestran actividad de prostaglandinas; ésto se debe probablemente a la formación de endoperóxidos cíclicos. Se sabe que la peroxidación de hígado o membranas de eritrocitos causan la formación de agregados proteínicos de bajo peso molecular dentro de la membrana, probablemente debido al proceso de radicales. Los receptores de superficie que permiten a las células responder a las hormonas pueden ser inactivadas durante la peroxidación lipídica, moléculas tales como la glucosa-6-fosfato o la ATPasa Na^+/K^+ comprometida con el mantenimiento del balance iónico correcto dentro de las células. En general, el efecto final de la peroxidación de lípidos es que disminuye la fluidez de la membrana., incrementa el cruce de sustancias que normalmente no

normalmente no atraviesan la membrana (tales como iones calcio) e inactiva enzimas enlazadas a la membrana (Halliwell y Gutteridge, 1985).

La fragmentación continuada de ácidos grasos de la cadena produce aldehidos e hidrocarbonos, tales como pentano, pudiendo dirigir eventualmente a la pérdida completa de la integridad membranal. La ruptura de la membrana de liposomas puede derramar enzimas hidrolíticas en el resto de la célula, incrementando el daño. (Halliwell y Gutteridge, 1985).

3.2 MEDICION DE LA PEROXIDACION DE LIPIDOS

Existe un gran número de técnicas para evaluar la tasa de peroxidación de las membranas lipídicas. Cada técnica mide diferentes índices, no existe un sólo método que por sí sólo sea totalmente confiable para tal efecto (Halliwell y Gutteridge, 1985).

La oxidación de los lípidos puede ser medida a diferentes niveles: a) pérdida de ácidos grasos insaturados, b) medición de los productos primarios de la peroxidación y c) evaluación de carbonilos secundarios y gases de hidrocarburos (Gutteridge y Halliwell, 1990).

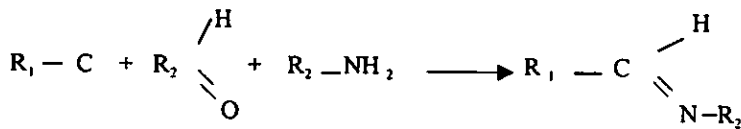
Debido a que el método de fluorescencia es altamente sensible para evaluar la peroxidación, en este trabajo será el método que utilizaremos por este motivo, describiremos dicho método; además este puede correlacionarse con otros métodos, aún cuando representa una forma de medición de los procesos oxidativos de la últimas etapas (Halliwell y Gutteridge, 1985).

3.2.1 Medición de fluorescencia

Los hidroperóxidos lipídicos se descomponen en productos secundarios, incluyendo aldehídos como el malonaldehído (MDA), el cual posiblemente es un precursor de los productos fluorescentes de la peroxidación lipídica formados en una variedad de sistemas. La formación de pigmentos de la edad (lipofuscina y pigmentos ceroides) se acompaña por la aparición de proteínas de peso molecular alto o complejos poliméricos lípido-proteína; estas sustancias son fuertemente fluorescentes en una región máxima de 430-490 nm de excitación con luz ultravioleta (Shimasaki, 1994).

Para determinar la fluorescencia de los productos de la peroxidación lipídica formados *in vivo*, éstos son extraídos en cloroformo. Las sustancias fluorescentes son cuantificadas por emisión de fluorescencia a 430 nm de emisión y 370 de excitación (Moore y Roberts, 1998)

La reacción de los compuestos carbonilos, tales como el malonaldehído, con los grupos amino de las proteínas de un lado de la cadena, aminoácidos libres, o las bases de los ácidos nucleicos, producen compuestos conocidos como bases de Schiff:



El malonaldehído, con dos grupos carbonilos, puede enlazarse con dos componentes amino para producir moléculas fluorescentes que tienen la fórmula general $R_1 - N = CH - CH = CH - NH - R_2$ donde R_1 y R_2 son los componentes a los cuales se unen los grupos amino. Los productos son llamados bases de Schiff aminoimino-propenos, estos parecen ser los precursores de los pigmentos de la edad. Tales bases fluorescentes son fácilmente extraídas de sistemas biológicos para análisis. El método de fluorescencia es muy sensible. Este consiste en la medición de una etapa tardía en el proceso de peroxidación. La longitud de onda en la cual los productos fluorescen depende de la

naturaleza de los R1 y R2 del lado de la cadena fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina cercanamente relacionada.

Una propiedad común de los aldehídos es su polimerización varias moléculas se unen para formar una molécula grande. Esto puede suceder con el malonaldehído y el producto polimérico es fluorescente. Los ácidos grasos poliinsaturados autooxidados, desarrollan fluorescencia aunque no haya compuestos con grupos -NH₂ presentes, lo cual puede ser debido a polímeros de malonaldehído y otros aldehídos (Halliwell y Gutteridge, 1985).

Los organismos tienen varios mecanismos de defensa antioxidante. Entre ellos destacan principalmente dos:

- a) Las enzimas antioxidantes tales como la superóxido dismutasa (SOD, metaloenzima que cataliza la transformación de superóxido en peróxido de hidrógeno), catalasa (enzima que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno), la glutatión peroxidasa dependiente de selenio (peroxidasa que cataliza la reducción de hidroperóxidos por glutatión) y otras peroxidases dependientes de glutatión (lacto y mieloperoxidasas), así como la metalotioneína dependiente de zinc (enzima que protege los grupos sulfhidrilos de otras enzimas del ataque por radicales libres) (Santamaría, 1993^a).
- b) Atrapadores de radicales libres y antioxidantes: glutatión reducido (GSH, el cual actúa en conjunto con las glutatión transferasas, catalizando reacciones que involucran a los radicales libres), el ascorbato (vitamina C, reduce a los radicales libres y forma deshidroascorbato, por un mecanismo relacionado a GSH), tocoferoles como el α -tocoferol (vitamina E, que bloquea la cadena de reacciones oxidativas por selenio aceptando los electrones desapareados de los radicales), β -caroteno (precursor de la vitamina A, reacciona directamente sobre los radicales libres, inactivándolos sinérgicamente con α -tocoferol), bilirrubina (derivada del catabolismo de hemoproteínas, actúa rompiendo la cadena oxidativa), entre otros (Santamaría, 1993^a).

El sistema nervioso es especialmente susceptible a la peroxidación debido a: 1) la riqueza de las membranas de este tejido en cadenas de ácidos grasos poliinsaturados, 2) la pobre actividad de la catalasa y la moderada concentración de superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa en cerebro, y 3) el alto contenido de hierro en algunas regiones cerebrales, preferencialmente en ganglios basales, siendo este un ion necesario para procesos como la unión de neurotransmisores a sus receptores (Santamaría, 1993*)

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a los antecedentes que indican que el talio puede generar eventos neurotóxicos y oxidativos en sistema nervioso central de roedores bajo esquemas de administración agudos y subcrónicos y con dosis altas, es importante evaluar la distribución del metal en el cerebro y el daño producido por éste cuando se administra bajo un esquema crónico en dosis subletales por marcadores bioquímicos tales como el estrés oxidativo cuantificado a través de la peroxidación de lípidos, para evidenciar que incluso dosis subletales pueden resultar tóxicas.

III HIPOTESIS

De acuerdo a los antecedentes, esperamos que bajo un esquema de administración crónica (30 días) y dosis subletales del tóxico, se conserve el mismo patrón de distribución observados en estudios previos y, que debido a la afinidad que tiene el talio por grupos sulfhidrido, se incremente la peroxidación de lípidos como un reflejo del estrés oxidativo generalizado.

IV OBJETIVO GENERAL

Analizar la acumulación del talio y el efecto oxidativo en sistema nervioso central después de una administración crónica por vía i.p. en ratas.

4.1 Objetivos Particulares

Cuantificar la concentración de talio en diferentes regiones cerebrales de ratas tratadas crónicamente.

Evaluar la peroxidación de lípidos en diferentes regiones cerebrales de ratas tratadas crónicamente con talio.

V DESARROLLO EXPERIMENTAL

5.1 Reactivos:

-Acetato de talio, tritón X-100, quinina, folin, albúmina, sulfato de cobre, tartrato de sodio y potasio, carbonato de sodio (Sigma Chemical Co. St. Louis MO, E. U.)

-Acido nítrico suprapur, nitrato de talio, fosfato de amonio secundario, (Merck , México)

-Cloroformo HPLC, metanol HPLC (Mallinckrodt, México)

-Hidróxido de sodio (Baker, México)

5.2 Soluciones

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

SOLUCIONES DE TALIO 1/20 y 1/40 DE LA DL₅₀

Se prepararon las soluciones de talio 1/20 (1.6 mg/kg) y 1/40 (0.8 mg/kg)

SOLUCION ESTANDAR DE TALIO

Se trabajó con un estándar de 50 ppm de nitrato de talio a partir del cual se realizaron diluciones para la curva de calibración con concentraciones de 20, 40, 60, 80 ppb.

SOLUCION DE TRITON 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.

SOLUCION 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. La utilización de la solución modificadora de matriz sirve para aumentar la estabilidad térmica del talio.

SOLUCION DE ACIDO NITRICO

Se diluyeron 50 ml de ácido nítrico suprapur por cada litro de agua (5% v/v). Para evitar cualquier contaminación, todo el material se lavó perfectamente con extrán y se enjuagó con agua corriente, se sumergió en esta solución durante 24 horas, después se enjuagó con agua desionizada dejándose secar antes de ser utilizado.

5.3 Equipo y aparatos

- Espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer 360 con horno de grafito HGA-3110 y automuestreador.
- 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
- Espectrofotómetro Beckman Du-G U-V Visible
- Fluorómetro Perkin Elmer.

5.4 METODOS

5.4.1 Animales

Se utilizaron ratas macho adulto de la cepa Wistar (200-300 g), a los cuales se les administró una solución de acetato de talio vía intraperitoneal (ip) en una relación de 0.5 ml por cada 250 g, recibiendo la dosis 1/20 (1.6 mg/kg) y 1/40 (0.08 mg/kg) de la DL_{50} durante 30 días consecutivos, cada tratamiento tuvo su respectivo lote control, al final del tratamiento se dejó descansar a los animales y al tercer día se sacrificaron por decapitación para obtener las diferentes regiones cerebrales elegidas (Hipotálamo=Ht, Cerebelo=Ce, Corteza=Cx, Hipocampo=Hc y Estriado=E). Se siguió la técnica de Glowinski e Iversen (1966) para la disección de las regiones cerebrales. Una porción de las muestras obtenidas se utilizó para cuantificar la concentración de talio en las diferentes regiones cerebrales y la otra porción para evaluar la peroxidación de lípidos

5.4.2 Procesamiento de las muestras para la determinación de talio.

Las diferentes regiones cerebrales se colocaron en tubos de plástico registrando el peso fresco de cada muestra. A los tubos se les agregaron 300 μ l de HNO_3 suprapur para digerir el tejido. Se colocaron en un baño María con agitación a 60 °C durante 1 hora para acelerar la reacción. El tejido digerido se dejó enfriar a temperatura ambiente y se guardó en refrigeración para su análisis posterior.

5.4.3 Análisis de las muestras

El contenido de talio en las muestras se determinó por duplicado en alícuotas de 20 μ l de las diluciones de las muestras con solución modificadora, en un espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito. Se realizaron las siguientes diluciones: 1:2 (100 μ l de la muestra + 100 μ l de modificador de matriz), 1:5 (100 μ l de la muestra + 400 μ l de modificador de matriz) o 1:10 (100 μ l de la muestra + 900 μ l de modificador de matriz); dichas diluciones se realizaron para que la concentración del metal se ajustara a nuestra

curva de calibración. La utilización de la solución modificadora de matriz sirvió para aumentar la estabilidad térmica del talio, lo que permitió realizar las determinaciones usando temperaturas más altas en el horno de grafito, sin pérdida del material (Ríos y Galván-Arzate, 1998).

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

Longitud de onda	276.8 nm
Slit	0.7 nm
Corrector de fondo	Lámpara de arco de deuterio

y para el horno de grafito:

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

Con flujo de gas inerte (N₂) de 10 ml /min.

-Estandarización

Se corrieron curvas de calibración con muestras de talio con concentraciones conocidas del estándar de 1 ppm que se preparó a partir de la solución de 50 ppm.

Los valores de concentración de talio en las muestras se expresaron como µg/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.

5.4.4 Técnica para medir la peroxidación de lípidos.

El tejido se homogenizó en 3 ml de solución salina empleando un homogenizador de vidrio y un mazo de teflón, dando 10 golpes para cada muestra, a partir de 3 ml del homogenado de tejido de cada muestra, se tomaron dos alícuotas de 1 ml cada una, (el mililitro restante se guardó para determinar proteínas por el método de Lowry 1951) colectadas en tubos de vidrio, adicionándoles 4 ml de la mezcla de cloroformo-metanol (2:1). Posteriormente, los tubos se agitaron durante 5 segundos y se colocaron sobre hielo protegidos de la luz por 30 minutos. Al término de los 30 minutos de reposo, la capa superior de cada tubo se succiono mediante una bomba de vacío, cuidando de no mezclar las fases nuevamente. Una vez limpia la fase clorofórmica, se extrajeron 900 μ l de la muestra de cada tubo, se depositó en una celda de cuarzo añadiéndole 100 μ l de metanol, y se agitó suavemente por 5 segundos. Inmediatamente después, la señal fluorescente de la muestra fue registrada por duplicado, un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin-Elmer LS-50B previamente ajustado a una longitud de onda de excitación de 370 nm y de emisión de 430 nm, y calibrado a 300 unidades de fluorescencia con una solución estándar de 0.1 μ g de quinina/ml de H₂SO₄. Finalmente, se procedió a la corrección de las unidades de fluorescencia/mg de proteína, (Santamaría, A., 1993^b).

5.4.5 TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos de la concentración de talio en las regiones cerebrales se analizaron mediante análisis de varianza. Los datos de la peroxidación lipídica se analizaron estadísticamente mediante la prueba de t-student. Los valores $p < 0.01$ se consideraron significativos (Steel y Torrie, 1980).

VI RESULTADOS

En la figura 1 se grafica la concentración de talio cuantificada en las diferentes regiones estudiadas, después de una administración crónica (30 días) de 0.8 mg/kg de talio, que corresponde a 1/40 de la DL_{50} ; el valor máximo fue de 1.5987 $\mu\text{g/g}$ de tejido fresco, que corresponde al cerebelo y el valor mínimo fue de 1.3887 $\mu\text{g/g}$ de tejido fresco, que corresponde al hipotálamo; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) entre las regiones. Cabe mencionar que sólo se presentan los resultados del lote tratado, ya que en las muestras del lote control, estuvieron por debajo del límite de detección por el método de absorción atómica que es de 0.01 $\mu\text{g/g}$ de tejido

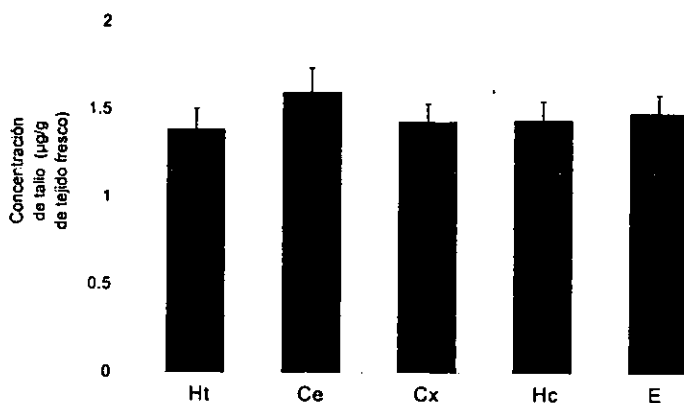


Fig. 1 Concentración de talio en regiones cerebrales (Ht=Hipotálamo, Ce=Cerebelo, Cx=Corteza, Hc=Hipocampo y E=Estríado) de ratas después de una administración crónica por 30 días de acetato de talio (0.8 mg/kg). Cada barra representa la media \pm el error estándar de 7 experimentos independientes. Análisis de varianza simple

En la figura 2 se muestran los valores de la concentración de talio en las diferentes regiones estudiadas después de una administración crónica de 1.6 mg/kg de acetato de talio, que corresponde a 1/20 de la DL_{50} durante 30 días, no se encontraron diferencias significativas en la acumulación de metal (expresado como $\mu\text{g/g}$ de tejido fresco) para ninguna de las regiones analizadas.

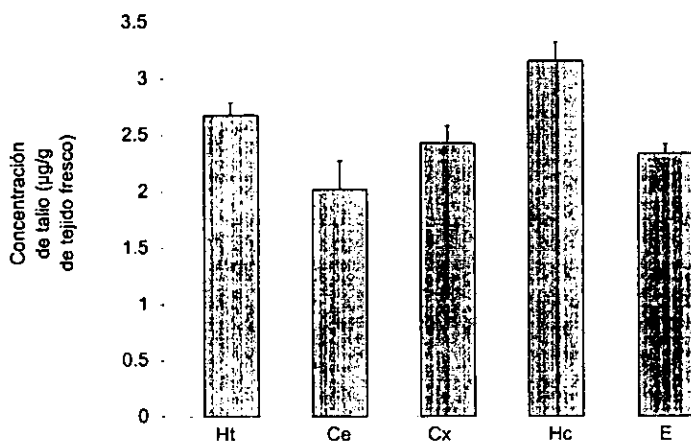


Fig. 2 Concentración de talio en regiones cerebrales (Ht=Hipotálamo, Ce=Cerebelo, Cx=Corteza Hc=Hipocampo y E=Estriado) de rata después de una administración crónica por 30 días de acetato de talio (1.6 mg/kg). Cada barra representa la media \pm el error estándar de 4-6 experimentos independientes. Análisis de varianza simple.

En la figura 3 se compara la acumulación de talio en las diferentes regiones cerebrales con las dosis de 1.6 y 0.8 mg/kg (1/20 y 1/40 de la DL_{50} , respectivamente), en la cual encontramos que existe relación entre la dosis recibida por el animal y la concentración encontrada en las regiones cerebrales analizadas; al realizar la prueba estadística de t-student entre las dosis empleadas, encontramos que hay diferencias significativas en Ht, Cx, Hc y E debido a que la dosis 1.6 esta más concentrada que la de 0.8 mg/kg, mientras que para el Ce no se encontraron diferencia significativas .

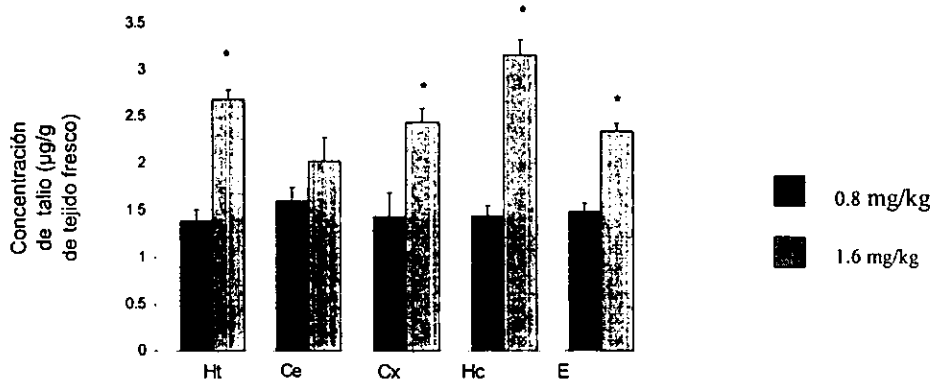


Fig. 3 Concentración de talio en regiones cerebrales (Ht=Hipotálamo, Ce=Cerebelo, Cx=Corteza, Hc=Hipocampo E=Estriado)de ratas tratadas crónicamente por 30 días con 1.6 0.8 mg/kg de acetato de talio. Cada barra representa la media error estándar. T-student; * $p < 0.01$

En la figura 4 se muestran los resultados de la evaluación de los productos lipídicos fluorescentes como índice de peroxidación de lípidos, después de una administración crónica de talio 0.8 mg/kg (1/40 de la DL_{50}) después de 30 días de administración, expresados como Intensidad de fluorescencia relativa/mg de proteína (U/mg prot); encontrándose diferencias significativas ($p < 0.01$) en la peroxidación de lípidos solamente en cerebelo y estriado comparadas con el lote control.

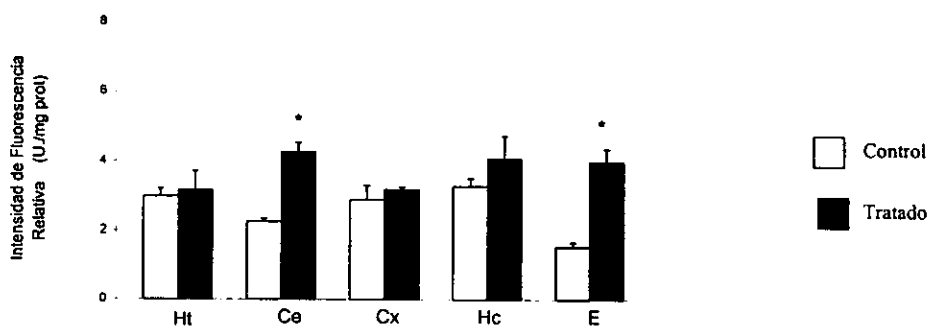


Fig. 4 Peroxidación de lípidos en regiones cerebrales (Ht=Hipotálamo Ce=Cerebelo, Cx=Corteza, Hc=Hipocampo y E=Estriado)de ratas expuestas 0.8 mg/kg de acetato de talio durante 30 días. Cada barra representa la media \pm error estándar de 6-10 experimentos independientes, *T-student, $p < 0.01$.

En figura 5 se presenta el efecto del talio 1.6 mg/kg (1/20 de la DL₅₀) después de 30 días de administración sobre la peroxidación lipídica, en la cual se observa diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$) para todas las regiones estudiadas.

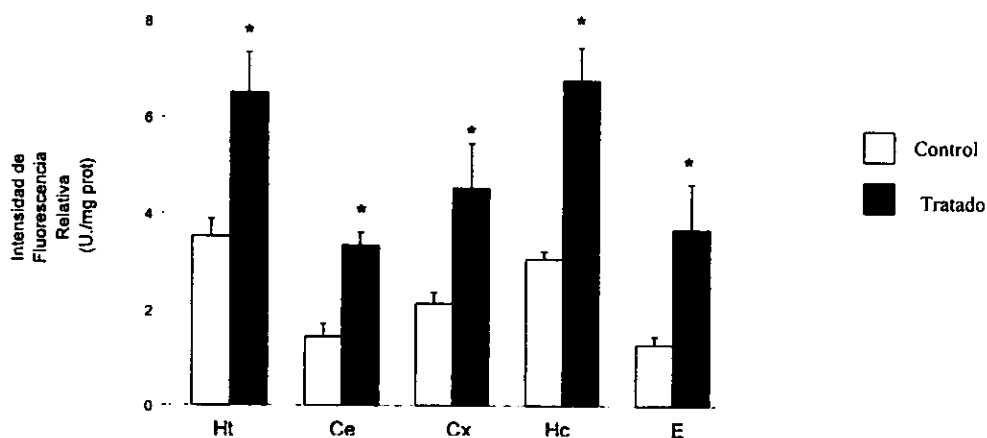


Fig. 5 Peroxidación de lípidos en regiones cerebrales: Ht=Hipotálamo, Ce=Cerebelo, Cx=Corteza, Hc=Hipocampo y E=Estriado de ratas expuestas a 1.6 mg/kg de acetato de talio durante 30 días. Cada barra representa el promedio \pm el error estándar de 5-8 experimentos independientes, T-student, * $p < 0.01$

VII DISCUSION

En este trabajo se cuantificó la concentración del talio en diferentes regiones cerebrales después de la administración de dos dosis diferentes 1/20 y 1/40 de la DL_{50} , no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las regiones cerebrales. Esto puede deberse al tiempo de administración que fue de 30 días, es decir una intoxicación crónica, comparado con el estudio realizado por Ríos y colaboradores (1989), realizado con intoxicación aguda, evaluando las mismas regiones de este trabajo, encontraron que había una mayor concentración de talio en hipotálamo y una menor acumulación en corteza; este grupo considera que dicho patrón de acumulación puede deberse a dos mecanismos: es posible que exista un transporte heterogéneo del talio a través de la barrera hematoencefálica, provocando diferencias regionales en la entrada del talio al parénquima cerebral, esta hipótesis puede explicar la rápida y notable acumulación del talio en el hipotálamo, una región con una efectividad menor de protección por la carencia de barrera hematoencefálica. La otra posibilidad es que quizá exista captación neuronal, glial o diferencias en la retención de las regiones cerebrales (Ríos, C., 1989). En otro estudio realizado por el mismo grupo en el cual cuantificaron la acumulación del talio en ratas de 1, 5, 7, 15 y 20 días de edad en cerebro, corazón, riñón, hígado y testículos; además de regiones cerebrales (cerebelo, corteza, hipocampo, hipotálamo y cerebro medio) después de una administración aguda del tóxico, los órganos con mayor acumulación del metal son en orden decreciente testículos > corazón > riñón, siendo el cerebro con menor acumulación del metal, por lo que respecta a las regiones cerebrales encontraron que no hay diferencias en la acumulación, este patrón de acumulación puede deberse a que la barrera hematoencefálica se encuentra inmadura (Galván-Arzate y Ríos, 1994).

Nakamura y colaboradores (1983) encontraron que la distribución del talio en órganos de rata adulta se correlaciona con la actividad de la $ATPasa Na^+/K^+$ en tejidos. Los iones de talio son biológicamente similares al ión K^+ como resultado de su tamaño iónico. Por lo tanto, es concebible que ambos iones sean transferidos por el mecanismo responsable del transporte del potasio. Del mismo modo que el Tl^+ , el potasio entra al cerebro

rápidamente en animales inmaduros. La entrada del potasio de la sangre al cerebro se piensa que está mediada por canales de alta conductancia para el K^+ de los astrocitos perivasculares. El talio se acumula en el cerebro después de su administración sistémica por la barrera hematoencefálica y mimetiza los movimientos del potasio (Aoyama et al., 1988). Además, la habilidad del talio para mimetizar la acción biológica de los iones potasio se ha atribuido a la incapacidad de la membrana celular de distinguir entre el talio y el potasio, posiblemente debido a su carga iónica y a su radio (Galván-Arzate y Santamaría, 1998).

Los canales de potasio en la membrana celular se caracterizan por su alta selectividad para K^+ y algunos otros cationes, tales como Tl^+ y Rb^+ , permitiendo la salida del K^+ , resultando en un exceso de cargas negativas y un potencial negativo interno en la célula. Hagiwara y colaboradores (1972) calcularon la permeabilidad de un número de cationes monovalentes desde su eficiencia para despolarizar el axón de calamar en reposo. Ellos encontraron que la proporción de permeabilidad fue de 0.18, 0.25, 0.71, 1.82 y 1.0 para Cs^+ , NH_4^+ , Rb^+ , Tl^+ y K^+ , respectivamente, lo cual indica que el talio es más permeable en la membrana aún que su ligando natural. Por lo anterior, los canales para K^+ son altamente permeables a Tl^+ (Brismar, 1998)

Por otro lado, los resultados de la peroxidación lipídica, muestran el efecto tóxico del talio, se encontró que para la dosis 1/40, sólo hubo aumento en la peroxidación el cerebelo y el estriado, mientras que para la dosis 1/20 todas las regiones estudiadas mostraron aumento en la peroxidación basal. Estos resultados nos están evidenciando el efecto producido por dosis bajas de talio bajo un esquema de administración crónica (0.8 y 1.6 mg/kg). Existen numerosas evidencias obtenidas sobre el efecto del talio en la peroxidación lipídica principalmente con administraciones agudas en roedores, en donde encontraron aumento de peroxidación. Quizá las diferencias encontradas se deban al periodo de administración y a la concentración del talio; existiendo probablemente una relación dosis-tiempo.

El efecto del talio sobre la peroxidación lipídica fue evaluado por Hasan y Ali en 1981; en el cual compararon el efecto del talio con el del níquel y cobalto, encontrando aumento en la peroxidación de lípidos en el cerebro, cerebelo y tallo cerebral en todos los tratamientos. El talio provocó un incremento máximo en la peroxidación de lípidos en cerebelo comparándolo con el níquel y cobalto, los cuales produjeron efecto máximo en tallo cerebral. Estos autores también realizaron una correlación entre la peroxidación lipídica y el depósito del pigmento lipofucina, el cual se encontró aumentado en las neuronas cerebelares después de la intoxicación con talio, mientras que para el níquel y cobalto fue en tallo cerebral.

Por otro lado, Aoyama y colaboradores (1988) estudiaron el efecto del talio sobre la peroxidación lipídica (particularmente en riñón), con disminución marcada de proteínas con grupos sulfhidrido como un indicador de los niveles de glutatión; además encontraron agotamiento de la glutatión peroxidasa (GSH px), sugiriendo que este daño en el tejido inducido por el talio pueden estar asociado al daño peroxidativo.

Se han propuesto varios mecanismos que tratan de explicar la toxicidad del talio, entre los que podemos mencionar los siguientes: interfiere en todos los procesos dependientes del potasio, sustituyéndolo en la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ . Debido a la alta afinidad por los grupos sulfhidrido (Aoyama, 1988) causa el agotamiento del glutatión una enzima que pertenece a los sistemas de defensa del organismo y que se encarga de proteger al cerebro del exceso de radicales libres (Hasan y Ali, 1981). Además, el talio se combina con los grupos sulfhidrido libres en L-homocisteína y L-cisteína, los cuales son precursores de la cisteína, causando con esto una deficiencia en glutatión y proteínas enzimáticas, las cuales son dependientes de cisteínas por sus grupos sulfhidrilos (Herman y Besch, 1967).

Otra forma de acción del talio es que causa una disminución en las flavoproteínas; como el glutatión tiene que pasar de la forma reducida a la forma oxidada por medio de una enzima que es una flavoproteína (glutatión reductasa). Probablemente este paso no

se lleve a cabo pudiendo ser también la causa de la disminución del glutatión, con el consecuente aumento de la peroxidación de lípidos.

Recientemente, Appenroth y Winnefeld (1999) reportaron que no existe relación entre la nefrotoxicidad inducida por el talio en rata y los niveles de glutatión. Debido a que se ha sugerido que el talio inhibe la actividad de enzimas FAD, tales como la glutatión reductasa, causando con esto deficiencia de vitamina B₂ además de la afinidad por grupos sulfhidrilo, consecuentemente el talio puede causar disminución en los niveles de glutatión; debido a esto en este estudio, se evitó el agotamiento del glutatión por la administración de vitamina B₂ (riboflavina); también se administró N-acetilcisteína (ac-cys) que aumenta el GSH, así como Butionina sulfoximina (BSO) disminuye la concentración de GSH en corteza renal y médula. Como consecuencia de la inhibición de sintetasa γ -glutamylcisteína por BSO, la concentración de GSSG también disminuyó. El pretratamiento con riboflavina disminuyó la concentración de GSSG en la corteza renal y médula como consecuencia del incremento en la actividad de la reductasa GSSG. El talio no influyó significativamente en la concentración de GSH y GSSG en la corteza renal y médula en el momento en el cual se encuentra el daño máximo en el riñón (Appenroth, 1999). Lo anterior sugiere que quizá la toxicidad del talio en referencia a GSH es diferente en cada órgano. Debido a esto el talio está modificando otros sistemas de defensa contra los radicales libres. Prick reporta que hay una deficiencia de ácido ascórbico el cual produce anomalías de la piel (Prick, 1979).

Otro mecanismo de la acción selectiva del talio se presenta en la mitocondria ya que tiene la capacidad para reaccionar con los grupos sulfhidrilo de la membrana mitocondrial, interfiriendo por lo tanto en la fosforilación oxidativa, causando hinchamiento en la mitocondria y/o proliferación de las crestas. Además los cambios observados en los gránulos mitocondriales seguidos después de una intoxicación por talio representan la acumulación directa de los iones de talio en/ o dentro de los gránulos mitocondriales, (Herman y Besch, 1967, Woods y Fowler, 1986).

Debido a que en condiciones fisiológicas normalmente el 2% del oxígeno consumido por la mitocondria no se reduce completamente a H_2O , con la consecuente aparición de radicales libres del oxígeno, esta proporción se incrementa cuando el funcionamiento del sistema de transporte electrónico mitocondrial esta comprometido. Esto puede incrementar la peroxidación lipídica encontrada en el cerebro de ratones expuestos a niveles no letales de cianidina (Lebel y Bondy, 1991). Además se ha comprobado que el talio esta inhibiendo enzimas de la glicólisis: hexoquinasa y gliceraldehído fosfato deshidrogenasa y durante el Ciclo de Krebs, se bloquean las coenzimas NAD^+ y CoA de los complejos piruvato deshidrogenasa, β -cetoglutarato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa citósolica, y succinato deshidrogenasa (Repetto, 1998, Prick, 1979), también desacopla la fosforilación oxidativa (Melnick, 1976).

Por otro lado la administración aguda de talio produce un incremento en la actividad de la monoamino oxidasa (MAO) enzima responsable del catabolismo de noradrenalina, dopamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) en las regiones subcorticales del cerebro. La MAO es un componente integral de la membrana externa y por lo tanto la actividad de esta depende de la preservación estructural del organelo (Osorio-Rico, 1995). La excesiva activación de la (MAO) en el cerebro, resulta en daño neuronal, produciéndose H_2O_2 molécula tóxica derivada del oxígeno capaz de inducir a la formación de radicales. Los metales tóxicos incrementan la actividad de la MAO en el cerebro, este incremento contribuye al mecanismo de daño neuronal por este mecanismo. Quizá la estructura mitocondrial puede alterarse de manera similar a la descrita por Woods y Fowler (1986) en la mitocondria del hígado después de una administración aguda de talio. Ellos encontraron un incremento en la superficie de área en la mitocondria del hígado de animales intoxicados con talio, lo cual puede indicar la alteración en su estructura.

Finalmente con estos resultados estamos demostrando que dosis subletales de talio están provocando daño al SNC, que pudieran estar manifestándose como temblores, ataxia, dolor de cabeza, etc. debido a la escasa información acerca del mecanismo de acción del talio, es necesario realizar más trabajos con esta metal para tratar de elucidar su forma de acción.

VIII CONCLUSIONES

- Bajo un esquema de administración crónica con talio no se observó una distribución diferencial del tóxico entre las regiones estudiadas, esto puede deberse al tiempo de exposición.

-La administración crónica de dosis bajas de talio causan daño oxidativo en el cerebro de rata.

IX REFERENCIAS

- Alcaraz, Z. M. Evaluación del efecto antitumoral del talio en ratas con tumores del sistema nervioso central inducidos por etil-nitroso-urea (ENU). Tesis para obtener el título de Bióloga. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias. México, D. F. 1998
- Alarcón-Segovia, D., Amigo, M. C., Reyes, P. A. 1989. Connective tissue disease features after thallium poisoning. *J. Rheumatol.* 16:171-174.
- Ali, S. F., Jairaj, K., Newport, G. D., Lipe, J. W., Sliker, W. Jr 1990. Thallium intoxication produces neurochemical alterations in rat brain. *Neurotoxicol.* 11: 381-390.
- Aoyama, H., Yoshida, M., Yamamura, Y. 1986. Acute poisoning by intentional ingestion of thallos malonate. *Human. Toxicol.* 5: 389-392.
- Aoyama H., Yoshida M., Yamamura Y. 1988. Induction of lipid peroxidation in tissues of thallos malonate-treated hamster. *Toxicol.* 53: 11-18.
- Appenroth D., Winnefeld K. 1999. Is thallium-induced nephrotoxicity in rats connected with riboflavin and/or GSH? Reconsideration of hypothesis on the mechanism of thallium toxicity. *J. Appl. Toxicol.* 19, 61-66.
- Barroso-Moguel, R., Ríos-Castañeda, C., Villeda-Hernández, J., Méndez-Armenta, M., Galván-Arzate, S. 1990. Neurotoxicity of thallium biochemical and morphological study of organic lesions. *Arch. Invest. Med. (Méx).* 21:115-122.
- Barroso-Moguel, R., Villeda-Hernández, J., Méndez-Armenta, M., Ríos, C., Monroy-Noyola, A. 1994^a. Combined D-penicillamine and prussian blue as antidotal treatment against thallos toxicosis in rats: evaluation of cerebral lesions. *Toxicol.* 89: 15-24.

-Brismar, T. 1998. Thallium transport in cellular membranes. In Nriagu, J. (ed). Thallium in the environment. Advances in environmental science and technology. John Wiley & Sons Inc. U. S. A. p. 242.

-Britten, S. J., Blank M. 1968. Thallium activation of the (Na⁺-K⁺) activated ATPase of rabbit kidney. *Biochim. Biophys. Acta* 159: 160-166

-Brockhaus, A., Dolger, R., Ewers, U., Krömer, U., Soddeman, H., Wiegand, H. 1981. Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting containing dust. *Int. Arch. Occ. Environ. Hlth.* 48: 375-389.

-Carpenter, B. M. 1994. *Fundamentos de neuroanatomía.* 4 (ed) Capítulo 2. Anatomía macroscópica del encéfalo. 37-67. Panamericana. México, D. F.

-Cavanagh, J. B., Fuller, N. H., Johnson, H.R.M., Rudge, P 1974. The effects of thallium salts, with particular reference to the nervous system changes. *Quart. J. of Med.* 43: 293-319

-Cavanagh, J.B. 1991. What have learnt from Graham Frederic Young? Reflections on the mechanism of thallium neurotoxicity. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 17, 3-9.

-Chandler, H. A. Scott, M. 1986. A review thallium toxicology. *J. Roy. Nav. Med. Ser.* 72: 75-79.

-Davis, I. E., Standefer, J. C. Kornfeld, M., Abercrombie, D. M., Butler, C. 1981. Acute thallium poisoning: toxicological and morphological studies of the nervous system. *Ann. Neurol.* 10: 38-44.

-de Groot, G., van Hejst, A.N.P., van Kesteren, R.G., Maes, R. A. A. 1985. An evaluation of the efficacy of charcoal haemoperfusion in the treatment of three cases of acute thallium poisoning. *Arch. Toxicol.* 57: 61-66.

-Douglas, K. T., Bunni, M. A., Baidur, S. R., 1990. Thallium in biochemistry. *Int. J. Biochem.* 22 (5) 429-438.

-EPA.1992. 40 CFR Part 355, Appendices A and B; Emergency Planning and Notification; The list of Extremely Hazardous Substances and their Threshold Planning Quantities Environmental Protection Agency, Washington, DC:

-Fernández-Checa, J. C. Kaplowitz, N., García-Ruiz, C., Colell, A., Miranda, M., Mari, M., Ardite, E., Morales, A. 1997. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am. J. Physiol.* 273: G7-G17.

-Formigli L., Scelsi, R., Oggi, P. Gregotti, C., Di Nucci, A., Sabbioni, F., Gottardi, L., Manzo, L. 1986. Thallium-induced testicular toxicity in the rat. *Environ. Res.* 40: 531-539.

-Galván-Arzate, S. Acumulación de talio en el Sistema Nervioso Central y órganos de la rata en desarrollo. Tesis de licenciatura para obtener el título de Biólogo de la Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias. México, D.F. (1992)

-Galván-Arzate, S., Ríos, C. 1994. Thallium distribution in organs and brain regions of developing rats. *Toxicol.* 90: 63-69.

-Galván-Arzate, S., Santamaría A. 1998. Thallium toxicity. *Toxicol. Lett.* 99: 1-13.

-Gettler, A., Weiss, L. 1943. Thallium poisoning. III. Clinical, toxicology of thallium. *Am. J. Clin. Pathol.* 13: 422-429

-Gehring, P., Hammond, T. 1967. The inter- relationship between thallium and potassium in animals. *Pharmacol. Exp. Ther.* 155: 187-201.

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

-Grunfeld, O., Hinostroza, G. 1964. Thallium poisoning. *Arch. Intern. Med.* 114, 132-134.

-Gutteridge, M. C. J., Halliwell B. 1990. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *TIBS* 15: 129-135

-Hagiwara, S. Eaton, D. C., Stuart, A. E., Rosenthal, N. P. 1972. Cation selectivity of the resting membrane of squid axon. *J. Membr. Biol.* 9: 373-384.

-Halliwell B., Gutteridge. 1985. *Free radicals in biology and medicine.* Clarendon Press. Oxford. 346pp

-Hasan, M., Ali. F. S.,Tariq, M. 1978. Levels of dopamine, norepinefrine and 5-hydroxytryptamine in diferentes regions of the rat brain in thallium toxicosis. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43: 169-173

-Hasan M., Ali, F. S. 1981. Effects of thallium, niquel, and cobalt andministration on the lipid peroxidation in diferent regions of the rat brain. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 57: 8-13.

-Herman, M.M., Besch G.C. 1967. Ligth and electron microscopy studies and cronic thallium intoxication in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10: 199-222.

- Herrero, F., Fernandez, E., Gomez, J., Pretel, L., Cañizares, F., Frias, J., Escribano, J. B., 1995. Thallium poisoning presenting with abdominal colic, paresthesia and irritability. *Clin. Toxicol.* 33: 261-264.
- Hutlin, T., Naslund, P. H. 1974. Effects of thallium (I) on the structure and function of mammalian ribosomes. *Chem. -Biol. Interact.* 5: 315-328.
- Insley, B. M. Grufferman, S., Ayleffe, H. E. 1986. Thallium poisoning in cocaine abusers. *Am. J. Med.* 4: 545-548.
- Kayne, J. F. 1971. Thallium (I) activation of pyruvate kinase. *Arch. Biochem. Biophys.* 143: 232-239
- Komulainen, H., Bondy, S. C. 1988. Increased free intracellular Ca^{2+} by toxic agent: an index of potential neurotoxicity?. *Trends Pharmacol. Sci.* 9: 154-156.
- Koshy, K. M., Lovejoy, F. H. 1981. Thallium ingestion with survival ineffectiveness of peritoneal dialysis and potassium chloride diuresis. *Clin. Toxicol.*, 18, 521-525.
- Lebel, P. C., Bondy C. S. 1991. Oxygen radicals: common mediators of neurotoxicity. Minireview. *Neurotoxicol. and Teratol.* (13): 341-346.
- Liem, I.; Kaiser, G., Sager, M. 1984. The determination of thallium in rocks and biological materials at $ng\ g^{-1}$ levels by differential-pulse anodic stripping voltammetry and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal. Chem. Acta.* 158: 179-197.
- Limos, C. L., Ohnishi, A., Susuki, N., Kojima, N., Yoshimura, T., Goto, I., Kuroiwa, Y. 1982. Axonal degeneration and focal muscle fiber necrosis in human thallotoxicosis: histopathological studies of nerves and muscle. *Muscle Nerve.* 5: 598-706.
- Lovejoy, F. H. 1982. Thallium. *Clin. Toxicol. Rev.* 4: 47-48.

-Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. 1951. Protein measurement with the folin-phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265-275.

-Lund, A. 1956. Distribution of various substances on the excretion and toxicity of thallium in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 12: 260-268.

-Malbrain, M.L.N.G., Lambert, W., De Leenherr, A.P., Lins, R.L., Daelemans, R. 1997. Treatment of severe thallium intoxication. *Clin. Toxicol.* 35 (1), 97-100.

-Manzo, L., Sabbioni, E. 1988. Thallium . In *Handbook on toxicity of inorganic compounds*. Seiler, H. G. Sigel, A., and Singel, H. (eds) Marcel Dekker, New York. 677-688.

-Marwaha, J., Freedman, R., Hoffer, B. 1980. Electrophysiological changes at a central noradrenergic synapse during thallium toxicosis. *Toxicol, Appl. Pharmacol.* 56: 345-352

-Meggs, W. J., Hoffman, R.S., Shin, R. D., Weisman, R. S., Goldfrank, L. R., 1997. Effects of prussian blue and N-acetylcysteine on thallium toxicity in mice. *Clin. Toxicol.* 35 (2) 163-166

-Melnick, L. R.; Monti, G. L., Motzkin, M. S. 1976. Uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation by thallium. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 69 (1): 68-73.

-Minoia, C., Sabbioni, E., Apostoli, L., Gallorini, M., Nicolau, G., Alessio, L., Capodaglio, E. 1990. Trace elements reference values from inhabitants of the European community. *Sci. Tot. Environ.* 95: 89-110.

-Moeschlin, S. 1980. Thallium poisoning. *Clin. Toxicol.* 17 (1), 133-146.

- Monroy, N. A. Evaluación experimental del azul de prusia y la d-pencilamina como antídotos en la tiliotoxicosis aguda en rata: estudio de mortalidad y distribución del metal en órganos. Tesis de licenciatura para obtener el título de biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias, México, D. F. (1991)
- Moore, K., Roberts, J. 1998. Measurement of lipidic peroxidation. *Free Rad. Res.* (28): 659-671
- Mulkey, P. J., Oehme W. F. 1993. A Review of thallium toxicity. *Vet. Human. Toxicol* 35 (5) 445-453.
- Mullins, L. J., Moore, R. D. 1960. The movement of thallium ions in muscle. *J. Gen. Physiol.* 43: 759-773.
- Munch, J. C. Ginsberg, H. M., Nixon, C. E. 1933. The 1932 thallotoxicosis outbreak in California. *JAMA.* 100: 1315-1319.
- Munch, J. C. 1934. Human thallotoxicosis. *JAMA* 102: 1929-1934.
- Nauta, W. J. H., Feirtag, M. The organization of the brain, In: the brain. Scientific American Book. 1979. U. S. A.: Freeman, W. H. and Company. pag: 40-53
- Nakamura, K., Nishiguchi, I., Takagi, Y., Kubo, A., Hashimoto, S., takami, H. 1983. accumulation mechanism of ^{201}Tl , K contents and Na^+ , K^+ -ATPase activities of tissues. *Radioisotopes*, 32: 626-628.
- Nriagu, J. O. 1998. History, production and uses of thallium. In: Nriagu, J. (Ed). *Thallium in the enviromental science and technology.* John Wiley & Sons Inc., U.S. A. p. 1-29.

- Osorio-Rico, L. Galván-Arzate, S., Ríos C. 1995. Thallium increases monoamine oxidase activity and serotonin turnover rate in rat brain regions. *Neurotoxicol. and Teratol.* 17 (1): 1-5.
- Patterson, J. F. 1975. Chronic thallitoxicosis. Treatment of the choreiform sequelae. *S. Med. J.* 68: 923-925
- Pedersen, R. S., Olesen, A. S. Freund, L. G. Solgaard, P., Larsen, E. 1978. Thallium intoxication treated with long-term hemodialysis, forced diuresis and Prussian blue. *Acta. Med. Scand.* 204, 429-432.
- Prick, J. J. 1979. Thallium poisoning. In: Vinken, P. J., Bruyn G. W. (Eds), *Handbook of Clinical Neurology. In: Intoxication of the Nervous System, vol. 36.* North-Holand, New York pp. 239-278.
- Questel, F., Dugarin, J., Dally, S. 1996. Thallium-contaminated heroin (letter). *Ann. Intern. Med.* 124: 616.
- Ranguel-Guerra, R., Martínez, H. R., Villarreal, H. J. 1990. Intoxicación por talio. Experiencia con 50 pacientes. *Gaceta Méd. Mex.* 126 (6): 487-495
- Rasmussen, O. V. 1981. Thallium poisoning; an aspect of human cruelty. *Lancet*, 1: 1164.
- Rauws, A. G. 1974. Thallium pharmacokinetics and its modification by prussian blue. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 285: 516-522.
- Reed, D., Crawley, J., Faro, S., Piepeer, S., Kuland, L. 1963. Thallotoxicosis, acute manifestations and sequelae. *JAMA* 183: 516-522.

-Repetto, G., Sanz, P., Repetto, M. 1994. In vitro effects of thallium on mouse neuroblastoma cells. *Toxicol. In Vitro*. 8: 609-611.

-Repetto, G., Del Peso, Repetto, M., 1998. Human thallium toxicity. In: Nriagu, J. (ed). *Thallium in the environment*. John Wiley & Sons Inc., U. S. A., 167-199.

-Richelmi, P. Bono, F., Guarda, L., Ferrini, B., Manzo, L. 1980. Salivary levels of thallium in acute human poisoning. *Arch. Toxicol*. 43, 321-325.

-Ríos, C. Determinación de plomo, manganeso, y cobalto en sangre por Espectrofotometría de Absorción Atómica con horno de grafito. Tesis de licenciatura para obtener el título de Químico de la Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. México, D. F. (1983)

-Ríos C.; Galván-Arzate, S.; Tapia, R. 1989. Brain regional thallium distribution in rats acutely intoxicated with Tl_2SO_4 . *Arch. Toxicol*. 63: 34-37.

-Ríos C., Galván-Arzate S. 1998. Analysis of thallium in biological samples. In: Nriagu, J. (ed.). *Thallium in the environment. Advances in environmental science and technology*. John Wiley & Sons Inc., U. S. A., pp. 155-166.

-Rios, C., Monroy-Noyola, A. 1992. D-penicillamine and prussian blue as antidote against thallium intoxication in rats. *Toxicol*. 74: 69-76.

-Sabbioni, E., Ceotz, L., Bignoli, G. 1984. Health and environmental implications of trace metals released from coal-fired power plants: An assessment study of situation in the European Community. *Sci. Total Environ*. 40: 141-154.

-Santamaria Del Angel, A. inducción de la peroxidación de lípidos *in vivo* por un metabolito de L-triptófano (ácido quinolinico) en un modelo de la Corea De Huntington

en la rata. Tesis para obtener el título de Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Ciencias. México, D. F. 1993^a

-Santamaría, A., Ríos C. 1993^b. Mk-801 an N-methyl-D- aspartate receptor antagonist, blocks quinolic acid-induced lipid peroxidation in rat corpus striatum. *Neurosc. Lett.* 159: 51-54.

-Schaller, K. H., Manke, G., Raithel, H. J., Buehleneyer, G., Schmidt, S. I., Valentin, H. 1980. Investigations of thallium-exposed workers in cemental factories. *Int. Arch. Occup. Environ Hlth.* 47: 223-231.

-Schaumburg, h. h., Berger, a. 1992. Alopecia and sensory polineuropathy from thallium in a Chinese herbal medication (letter). *JAMA*, 268:2430-2431.

-Schoental, L. P., Cavanagh, J. B. 1977. Mechanism involved in the "dying back" process-an hypothesis involving cofactor. *Neuroptol. Appl. Neurobiol.* 3: 145.

-Shabalina, L. P., Spiridonova, V. S. 1979. Thallium as an industrial poison. Review of literature. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol, Inmunol.* 231: 247-256.

-Shimasaki, H. 1994. Assay of fluorescent lipid peroxidation products. *Meth. Enzimol.* 233: 338-370

-Smith, I. C., Carson, B. L. 1977. Trace metals in the enviromental. Ann arbor science publishers, Inc, Ann Arbor, MI, p394.

-Smith, D. H., Doherty, R. A. 1964. Thallotoxicosis. Report of three cases in Massachusettes. *Pediatric.* 34, 480-490.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- Spencer, P. S. Peterson, E. R., Madrid, M. A., Raine, C. S. 1973. Effects of thallium salts on neuronal mitochondria in organotypic cor-ganglia-muscle combination cultures. *J. Cell. Biol.* 58: 79-95.

- Steel, R. G. D., Torrie. H. H., 1980. Principles and procedures of statistics. McGraw-Hill, New York.

- Stokinger, H. E. 1981. The metals. In *patty's industrial hygiene and toxicology*, Clayton, G. T. and Clayton F. E., (eds), Wiley, New York, 1493-2060.

- Swank R. L., Porter, R. R., Yeomans A. 1941. The production and study of cardiac failure in thiamine deficient dogs. *Am. Heart J.* 22: 154-168.

- Talas, A., Wellhöner, H. H. 1983. Dose-dependency of Tl^+ kinetics as studied in rabbits. *Arch. Toxicol.* 53: 9-16.

- Talas, A., Pretschner, D. P., Wellhöner, H. 1983. Pharmacokinetic parameters for thallium (I) ions in man. *Arch. Toxicol.* 53: 1-7

- Venugopal, B., Luckey, T. D. 1978. Metal toxicity in mammals, vol 2, Chemical toxicity of metals and metalloids. Plenum, New York. 307.

- Weinig, E., Zink, P. 1967. Quantitative mass spectrometric determination of the normal thallium content in the human body. *Arch. Toxicol.* 22: 275-281.

- Wainwright, A.P., Kox, W. J., House, I. M., Henry, J. A., Heaton, R., Seed, W. A. 1988. Clinical features and therapy of acute thallium poisoning. *Quart. J. Med.*, 69: 939-944.

-Woods, J. S., Fowler, B. A. 1986. Alteration of hepatocellular structure and function by thallium chloride: ultrastructural, morphometric, and biochemical studies. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83: 218-229.