

REVISIÓN

METALES INTERESANTES DE LA FAMILIA III A: CONTAMINACIÓN, TOXICOCINÉTICA Y GENOTOXICIDAD DEL GALIO, INDIO Y TALIO

Interesting metals of family III A: Pollution, toxicokinetic and genotoxicity of gallium, indium, and thallium

Alejandra LÓPEZ LANUZA^{1,2}, Rodrigo Aníbal MATEOS NAVA¹,
Lucila ÁLVAREZ BARRERA¹, y Juan José RODRÍGUEZ MERCADO^{1*}

¹ Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus II, Universidad Nacional Autónoma de México, Batalla 5 de Mayo s/n, Ejército de Oriente, Iztapalapa, 09230, Ciudad de México, México.

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Ciudad Universitaria 3000, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: juserom@unam.mx

(Recibido: marzo 2022; aceptado: noviembre 2022)

Palabras clave: toxicidad de metales, exposición humana, límites de exposición, citotoxicidad, mutagenicidad, mecanismos de acción.

RESUMEN

El galio (Ga), indio (In) y talio (Tl) son tres metales pertenecientes a la familia 13 (IIIA) de la tabla periódica de los elementos químicos y por sus múltiples aplicaciones industriales, tecnológicas, agrícolas y médicas, se ha propiciado el incremento de su presencia en el ambiente y en los ecosistemas. Sin embargo, ninguno tiene funciones biológicas reconocidas. La presente revisión se realizó con la finalidad de compilar la información disponible sobre la contaminación, exposición humana, toxicocinética y genotoxicidad del Ga, In y Tl en estado de oxidación +3. El Ga^{3+} , In^{3+} y Tl^{3+} tienen propiedades particulares que influyen en su mecanismo de acción, tal como la composición química, la solubilidad y el tamaño de la partícula; las cuales a su vez participan en los procesos de inducción de toxicidad. Varios de sus efectos están asociados con la ruta de exposición, su absorción y entrada a la célula, la capacidad de desbalancear la homeostasis oxidante-antioxidante, alterar las funciones moleculares y generar toxicidad celular. Asimismo, la capacidad de generar daño a las biomoléculas, entre ellas el ADN. En general, los estudios realizados sobre el Ga^{3+} , In^{3+} y Tl^{3+} demuestran su capacidad de inducir varios efectos adversos que pueden repercutir en la salud humana.

Key words: metal toxicity, human exposure, exposure limits, cytotoxicity, mutagenicity, mechanisms of action.

ABSTRACT

Gallium (Ga), indium (In) and thallium (Tl) are three metals belonging to the group 13 (IIIA) of the periodic table of chemical elements and due to their many industrial,

technological, agricultural, and medical applications, their presence has been increased in the environment and ecosystems. However, none of them have any recognized biological functions. The present review was carried out with the purpose of compiling the available information on contamination, human exposure, toxicokinetic and genotoxicity associated with Ga, In and Tl in their +3 oxidation state (in mammalian). Ga^{3+} , In^{3+} and Tl^{3+} have particular properties that influence their mechanism of action, such as chemical composition, solubility and particle size; which in turn influence their associated toxicity. Several of their effects are associated with the exposure route, their absorption and entry into the cell, the ability to unbalance oxidant-antioxidant homeostasis, alter molecular functions and generate cell toxicity, as well as the ability to generate damage to biomolecules, including DNA. In general, the studies carried out on Ga^{3+} , In^{3+} and Tl^{3+} show that they can induce several adverse effects that can have an impact on human health.

INTRODUCCIÓN

La familia 13 (IIIA) de la tabla periódica de los elementos químicos está constituida por boro (B), aluminio (Al), galio (Ga), indio (In), talio (Tl) y nihonio (Nh). A diferencia de otros elementos metálicos de la misma familia como el Al (Al^{1+} y Al^{3+}) que tiene un lugar destacado en la toxicología (Crisponi et al. 2013, Exley 2016, Igboke et al. 2019) o el nihonio (Nh), elemento sintético cuya vida media es de pocos segundos, el Ga, In y Tl son metales considerados contaminantes emergentes. Aunque se conocen aspectos de su toxicidad, quedan por dilucidar particularidades de ésta y de sus compuestos individuales en los seres humanos y otros organismos. Esto incluye su toxicocinética, genotoxicidad y mecanismos de acción, tomando en cuenta que la intensidad de los efectos toxicológicos en los mamíferos depende de la estructura química y el estado de oxidación del compuesto del que forme parte (Repetto y del Peso 2012, Rodríguez-Mercado et al. 2013).

Desde el punto de vista fisiológico el Ga, In y Tl no tienen funciones biológicas reconocidas y desde el punto de vista ambiental representan un problema debido a que no se incorporan a los ciclos biogeoquímicos en su totalidad (Graedel et al. 2014). Aunado a lo anterior, ha aumentado su requerimiento industrial y tecnológico, por lo que su explotación se ha intensificado significativamente a partir de la década de 1980. Además, la evaluación del riesgo que implica su liberación al ambiente se ha convertido en prioridad para científicos y entidades reguladoras, quienes se han dado a la tarea de indagar más en su potencial tóxico, ya que se puede estar expuesto a los compuestos de estos tres metales de forma ambiental y ocupacional, por mencionar algunas (Galván-Arzate y Santamaría 1998, Yu y Liao 2011, Fowler y Maples-Reynolds 2015).

En los últimos 20 años, el Ga, In y Tl han adquirido importancia por sus múltiples usos, como en la elaboración de plaguicidas, sus aplicaciones en la medicina tradicional, medicina nuclear, farmacología y como materiales de la industria electrónica. En particular, estos metales son usados en estado de oxidación III (Ga^{3+} , In^{3+} y Tl^{3+}) y se conoce poco de sus efectos adversos sobre los organismos. Por lo anterior, la presente revisión se realizó con el interés de mostrar un panorama general de su presencia en el ambiente, así como de su toxicidad y su potencial citotóxico y genotóxico en mamíferos.

Galio (Ga)

El Ga es el elemento número 31 de la tabla periódica, es maleable, de color blanco-platinado, con punto de fusión bajo (28.7 °C) y temperatura de ebullición alta (2204 °C), que lo hace líquido en un rango amplio de temperaturas. La abundancia total del Ga en el mundo está estimada en 19 ppm en la corteza y 0.03 ppm en el agua oceánica, encontrándose normalmente en trazas en minerales como la bauxita junto al zinc (Zn), el Al y otros metales (Yu y Liao 2011).

El Ga tiene seis isótopos, de los cuales dos son estables: ^{69}Ga (60.4 %) y ^{71}Ga (39.6 %). El Ga se presenta en dos estados de oxidación +1 y +3 (Ga^{1+} y Ga^{3+}), siendo este último el más estable (Lu et al. 2017). Además del Al^{3+} , el Ga^{3+} tiene similitud con el Fe^{3+} en su radio iónico (por ejemplo, radio tetraédrico de 0.47 Å para el Ga^{3+} y 0.49 Å para el Fe^{3+}) y potencial de ionización (Chitambar 2016). Esta propiedad tiene relevancia en la interacción del Ga^{3+} y los seres vivos, por su capacidad de sustituir al Fe^{3+} en procesos indispensables para la vida (Chitambar 2016, Lu et al. 2017).

El Ga puede formar gran variedad de óxidos, hidróxidos, cloruros, bromuros, nitratos, entre otros,

aunque pocos tienen relevancia por sus aplicaciones en la industria y la medicina. En el **cuadro I** se muestran las propiedades físicas y químicas de algunos compuestos de Ga^{3+} comúnmente usados en diferentes industrias y que son además de interés toxicológico.

Producción y usos del Ga

El Ga se obtiene como subproducto en el procesamiento de otros metales. Su consumo se ha incrementado durante las últimas décadas y no se sabe si en el futuro será posible suplir su demanda global; tan sólo en 1995 la producción primaria mundial total estimada fue de 35 ton, mientras que para el 2019 fue de 351 ton (USGS 1996a, Graedel et al. 2014, USGS 2021a).

El principal país productor y exportador primario de Ga en la actualidad es China, el cual genera el 55 % a nivel mundial, seguido del Reino Unido con el 11 % y Alemania con el 10 %. El mayor porcentaje del Ga procesado (97 %) es empleado en forma de GaAs y GaN en magnetos permanentes de neodimio, en diodos emisores de luz (LED), diodos láser, fotodetectores, en circuitos integrados, en semiconductores y en transistores, los cuales se utilizan en aplicaciones aeroespaciales, teléfonos inteligentes, computadores, en equipo médico e industrial y de telecomunicaciones (Løvik et al. 2015, USGS 2021a). El porcentaje restante (< 3 %) es indispensable en la industria para el desarrollo de energía limpia y sustentable, empleándose los semiconductores de cobre-indio-galio-diselenio (CIGS), en paneles solares (Foley et al. 2017).

El Ga también tiene otros usos en la medicina. Hay aleaciones que se emplean en diferentes aplicaciones de restauración odontológica, en la medicina nuclear se usa el isótopo ^{67}Ga para localizar células malignas de distintos tipos de linfoma y cáncer de próstata. También se ha explorado el potencial antineoplásico del $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, con el inconveniente de generar anemia en los pacientes tratados (Collery et al. 2002, Chitambar 2010, Strazic-Geljic et al. 2016).

El $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ es empleado como bactericida, antifúngico (Bastos et al. 2019) y el mismo compuesto ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EUA (FDA, por sus siglas en inglés) para tratar la hipercalcemia asociada al cáncer por su capacidad para reducir la concentración de calcio en la sangre (Chitambar 2010). En años recientes, debido a la capacidad del Ga^{3+} para mimetizar al Fe^{3+} y alterar el metabolismo bacteriano, se han sintetizado complejos con este catión y se han empleado para combatir la resistencia a los antibióticos (Bonchi et

CUADRO I. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS DE GALIO DE INTERÉS TOXICOLÓGICO.

Nombre (fórmula química)	Estado de oxidación	Masa molecular (g/mol)	Densidad (g/cm ³)	Punto de fusión en °C	Punto de ebullición en °C	Solubilidad	Número CAS
Arseniuro de galio (GaAs)	+3	144.645	5.3176	1238	Nd	Menos de 1 g/L en agua, DMSO, acetona, metanol y etanol.	1303-00-0
Cloruro de galio(III) (GaCl ₃)	+3	176.08	2.47	77.9	201	Soluble en agua.	13450-90-3
Maltolato de galio (Ga(C ₆ H ₅ O ₃) ₃)	+3	445.03	Nd	Nd	Nd	10.7 ± 0.9 g/L en agua.	108560-70-9
Nitrato de galio(III) (Ga(NO ₃) ₃)	+3	255.74	Nd	110	Nd	Soluble en agua.	13494-90-1
Nitruro de galio (GaN)	+3	83.73	6.1	Nd	Nd	Insoluble en agua y ácidos diluidos.	25617-97-4
Óxido de galio(III) (Ga ₂ O ₃)	+3	187.44	6.44	1780-1810	Nd	Insoluble.	12024-21-4

CAS, Chemical Abstract Service. Nd, No hay datos. DMSO, dimetilsulfóxido. Elaborado a partir de CASCC 2021 y NCBI 2021. Más información del GaN en Foster et al. 2013, Xu et al. 2017 y Bhat 2019.

al. 2014, Goss et al. 2018, Mitidieri et al. 2021, Qiao et al. 2021, Xie et al. 2021a, b).

Contaminación y exposición al Ga

El incremento de la explotación del Ga trae consigo aumento de su concentración en la atmósfera y por tanto, sobre los ecosistemas y sus componentes, como la biota y las poblaciones humanas. Hoy en día se realiza un esfuerzo para recuperar y aprovechar al máximo el Ga, por lo que se recicla alrededor del 20 al 50 % (UNEP 2011).

Los valores naturales de Ga en los suelos pueden variar desde 3 a 70 ppm (Kabata-Pendias 2010). En el agua marina, la concentración promedio de este metal es de 0.03 ppm, de 0.15 ppm en agua corriente y menor a 1 ppm en agua subterránea (Yu y Liao 2011, Foley et al. 2017). La contaminación por este metal ha sido explorada en las últimas décadas. Asami et al. (1990) no encontraron diferencias entre las cantidades de Ga en suelos contaminados por la actividad minera, con respecto a suelos de referencia. Poedniok et al. (2012) describieron valores desde 38.3 a 219 ppm de Ga en muestras de suelos agrícolas y de 93.2 a 441 ppm en suelos próximos a minas de plomo-zinc y de plantas industriales. También se evidenciaron niveles de Ga en los acuíferos de un distrito de Taiwán expuesto a los efluentes industriales considerablemente mayores (19.34 µg/L) a los de otras dos zonas testigo (0.02-0.05 µg/L), excediendo el nivel recomendado para agua potable que es de 10 µg/L. Lo cual representa un riesgo para la salud de los habitantes de ese lugar (Chen 2006).

En diferentes países se han encontrado importantes concentraciones de Ga en el análisis de residuos de combustión de carbón, de 37.5 a 320 mg/kg y, en biosólidos derivados del tratamiento de aguas de 1 a 339 mg/kg (Jensen et al. 2018).

A través de los suelos y cuerpos lacustres contaminados, plantas y animales pueden interactuar con el Ga y llegar a los humanos en los alimentos. El pH en el que el Ga se encuentre disuelto influye en la formación de especies como el $\text{Ga}(\text{OH})^{2+}$, $\text{Ga}(\text{OH})_2^+$, $\text{Ga}(\text{OH})_3$ en condiciones ácidas o el $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ en condiciones alcalinas. Las formas menos solubles tienden a precipitarse y esto a su vez repercute en la biodisponibilidad del Ga para los organismos. La biodisponibilidad del Ga para las plantas es favorecida en suelos ácidos y gruesos, acumulándose en la raíz y el tallo del trigo, arroz y pastos forrajeros (Su et al. 2018, Syu et al. 2020, Chen et al. 2022). Los factores de bioacumulación del Ga en vegetales (0.0037-0.072), indican que este elemento tiene poca movilidad en el sistema suelo planta. Al respecto, se

ha reportado acumulación de Ga en plantas de 0.36 a 139 mg/kg, en hongos de 1.4 a 6.6 mg/kg y en algas de 4 ± 0.07 mg/kg de peso seco (Jensen et al. 2018, Topal et al. 2020).

La inhalación es la principal vía de exposición a este metal, siendo recurrente en los lugares de trabajo en los que se emplea y concentran partículas de GaAs, Ga_2O_3 y GaCl_3 , como lo es durante la producción de semiconductores y paneles solares (Ivanoff et al. 2012). En muestras de aire tomadas en espacios de trabajo donde se fabrican semiconductores en Taiwán, se obtuvieron niveles de Ga de 12.25 y 10.72 µg/m³ en los sitios donde laboran operadores e ingenieros, respectivamente, los cuales rebasan el nivel encontrado en el área administrativa, 2.59 µg/m³ (Chen 2007). En otro estudio, los niveles de Ga en orina de trabajadores expuestos de la industria optoelectrónica fueron superiores de 0.24 a 9.60 µg/L, en comparación con la de los no expuestos de 0.15 a 1.32 µg/L (Liao et al. 2004).

A pesar de no tener función biológica reconocida, la cantidad de Ga detectada en seres humanos no debe exceder los 0.7 mg por 70 kg de peso (Yu y Liao 2011). Hasta la fecha, la normatividad establecida para los límites de contaminación y exposición del Ga es escasa. El GaAs es el único compuesto cuyos valores de límite de exposición permisible máximo (PEL, por sus siglas en inglés), de límite de exposición de referencia (REL) y de valor límite umbral (TLV, por sus siglas en inglés) han sido establecidos en 0.01 mg/m³, 0.002 mg/m³ y 0.0003 mg/m³, respectivamente, en una media ponderada de 8 h (OSHA 2018). Para el caso de México, el límite de exposición promedio ponderado en tiempo (PPT) del GaAs es de 0.0003 mg/m³, de acuerdo con la NOM-010-STPS-2014; no hay referencias para otros compuestos del Ga (STPS 2014).

Toxicocinética del Ga

La cinética del Ga puede ser variable, ya sea en animales o en humanos, está determinada por la fórmula química del compuesto, su solubilidad y condiciones de pH. En estado puro y pH neutro, el Ga es insoluble en agua por lo que no es absorbido y es seguro incluso al contacto con la piel. La solubilidad varía dependiendo de la sal, de manera general se incrementa a pH alto o bajo (Ivanoff et al. 2012).

El malonato de galio(III) con fórmula $\text{Ga}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3)_3$, conocido como GaM y prometedor quimioterapéutico (Mei-Sze et al. 2006), se absorbe rápidamente cuando se administran de 100 a 500 mg oralmente a humanos, detectándose en el plasma en menos de 2 h. Durante las siguientes 24 h

queda biodisponible del 25 al 57 % del Ga absorbido (Bernstein et al. 2000). El mismo comportamiento se observa cuando se administra en potrillos (Martens et al. 2007).

La absorción gastrointestinal de las sales del Ga catiónico suele ser menor al 1 % ya que está limitada por la formación espontánea de hidróxidos insolubles como el hidróxido de galio(III) ($\text{Ga}(\text{OH})_3$), o en su forma iónica, $\text{Ga}(\text{OH})_4^-$ (Ivanoff et al. 2012). A pesar de esto, hay estudios que muestran que compuestos poco solubles de Ga pueden inducir intoxicación. En ratas Fischer 344, expuestas vía inhalada a $23 \pm 5 \text{ mg/m}^3$ de óxido de galio(III) (Ga_2O_3) en partículas de $0.2 \mu\text{m}$ por 2 h/día durante 4 semanas, ocurrió retención de $0.8 \pm 0.1 \text{ mg}$ de Ga_2O_3 en cada pulmón (Wolff et al. 1988). Al respecto, la instilación intratraqueal con 65 mg/kg de Ga_2O_3 en ratas Fischer 344, después de dos semanas provocó en los pulmones la retención del 36 % de la dosis aplicada (Webb et al. 1986). En tanto que, en ratas el cloruro de galio(III) (GaCl_3) inhalado en forma de aerosol en $0.125\text{-}0.25 \text{ mg/L}$ durante $0.5\text{-}4 \text{ h}$, se acumula en los pulmones sin absorberse, generando retención y toxicidad (Venugopal y Luckey 1978).

El tamaño de la partícula del compuesto es otro factor determinante para su absorción. Los gránulos pequeños no absorbidos, dificultan e inhiben la depuración pulmonar y conducen a alveolitis y edema (Ivanoff et al. 2012). Un estudio realizado con partículas inhaladas en aerosol de $0.1 \mu\text{m}$ de $^{67}\text{Ga}_2\text{O}_3$ con perros Beagle, ratas Fischer 344 y ratones CD-1, mostró retención de entre 7 y 25 % del agregado (Wolff et al. 1984).

Por su similitud con el Fe, el Ga puede unirse a la transferrina (Tf) o a la lactoferrina y de esta manera, es transportado en la circulación sistémica e incorporado al citoplasma celular por medio de los receptores de Tf (Chitambar y Zivkovik 1987). La afinidad del Ga por la Tf es parecida a la del Fe, con constantes de afinidad Ga-Tf en sus dos sitios de unión de $\log K_1 = 18.8$ y $\log K_2 = 19.75$, mientras que las constantes de afinidad Fe-Tf son de $\log K_1 = 20.62$ y $\log K_2 = 21.91$ (Harris y Messori 2002). Para los sitios de unión que han sido ocupados por el Ga^{3+} es difícil que el Fe^{3+} pueda revertir la unión, a pesar de que su afinidad por la transferrina es aproximadamente 400 veces mayor (Yu y Liao 2011). En la célula, el Ga es transferido a la ferritina, emulando nuevamente al Fe o puede acumularse en los lisosomas en forma de fosfato (Berry et al. 1983, 1984, Collery et al. 2002).

El Ga^{3+} tiende a acumularse en el tejido óseo, donde permanece hasta seis meses después de la exposición; no obstante, no se ha observado que genere

algún efecto deletéreo en la estructura ósea (Repetto y del Peso 2012). El $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, ha mostrado tener cierta eficacia en el bloqueo de la resorción ósea acelerada que puede suceder a consecuencia de la hipercalcemia asociada al cáncer, incorporándose en la matriz ósea e inhibiendo a los osteoclastos, por lo que se le atribuyen aplicaciones terapéuticas (Bockman et al. 1986, Repo et al. 1988, Hall y Chambers 1990, Donnelly et al. 1991).

El Ga en el plasma es rápidamente removido, parte se puede acumular en los tejidos y el resto se elimina en la orina y en las heces (Repetto y del Peso 2012). Lo anterior depende en gran medida de la solubilidad del compuesto, las formas más solubles de Ga son eliminadas a través de los riñones y las sales menos solubles y que se absorben en menor grado (independientemente de la ruta de administración) son eliminadas en las heces. El GaCl_3 ($0.6\text{-}8.0 \text{ mg/kg}$) inyectado vía intravenosa en ratas macho Carworth-Wistar, muestra que se elimina entre el 88 y el 99 % del metal en la orina y del 0.03 al 11 % vía fecal, con 67 % de la dosis original excretada a las 96 h. Adicionalmente, en la administración de citrato de galio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{GaO}_7$, $0.2\text{-}26.0 \text{ mg/kg}$) se elimina el 80 % a las 96 h; de este el 72 % en la orina y el 8 % en las heces. En ambos casos, el Ga retenido en el organismo se detectó en porcentajes de 9 a 18 % en el tejido óseo (Repetto y del Peso 2012).

Por otra parte, en ratas Fischer 344 a las que les administró mediante instilación intratraqueal de 10 a 100 mg/kg de GaAs, el Ga fue eliminado en las heces y no se detectó su presencia en la sangre, lo que indica posiblemente que no es absorbido por esta vía (Webb et al. 1986).

Mecanismos de toxicidad y genotoxicidad del Ga^{3+}

Desde hace varias décadas diferentes compuestos de Ga han sido estudiados y empleados como agentes antineoplásicos para frenar el crecimiento de tumores, esto ha sido efectivo en sarcoma de Walker 256, carcinoma de pulmón de Lewis en humanos y tumores mamarios C₃HBA de ratones. Sin embargo, también ha fallado en producir los efectos deseados en melanoma, cáncer metastático colorrectal, cáncer de ovario, de cuello, de cabeza, de próstata y de mama (Adamson et al. 1975, Capel et al. 1981, Decker et al. 1984, Schwartz y Yagoda 1984, Casper et al. 1985, Scher et al. 1987, Jabboury et al. 1989, Malfetano et al. 1991, Collery et al. 2002). La acción del Ga en tejidos tumorales es atribuida a la sobre expresión de los receptores de Tf en las membranas celulares, lo que induce acumulación del metal en las células cancerígenas (Berry et al. 1983).

La efectividad del Ga^{3+} como antineoplásico se debe a sus efectos citotóxicos y citostáticos. Los mecanismos mediante los cuales actúa dentro de las células son variados y algunos de ellos están asociados a su capacidad de emular al Fe^{3+} y disrumpir el metabolismo (Chitambar 2016). En pacientes con linfoma maligno avanzado tratados con $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, se observó la incidencia de anemia hipocrómica microcítica, debido a que el Ga^{3+} reduce por competencia la incorporación de Fe^{3+} en los grupos hemo de las proteínas, frenando además la producción de hemoglobina (Chitambar y Zivkovic 1987).

Otra consecuencia de la similitud entre el Ga^{3+} y el Fe^{3+} es la detención de la síntesis de ADN por la inhibición de la ribonucleótido reductasa (RnR), enzima responsable de transformar los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. La RnR consiste en subunidades denominadas M1 y M2, de las cuales la segunda requiere de la incorporación de Fe^{3+} para estabilizar el radical tirosilo. En cultivos celulares, tratamientos con Ga-Tf o $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ disminuyen el abasto de trifosfatos de nucleósidos (dATP, dGTP, dCTP y dTTP) hasta 50 % y la estabilidad del radical tirosilo de M2 debido a la inhibición de la RnR (Chitambar et al. 1988, Hedley et al. 1988, Narasimhan et al. 1992). Además de ser afectada por la incorporación de Fe^{3+} , el Ga^{3+} interactúa e inhibe directamente a la RnR por un mecanismo poco conocido, pero que puede deberse a la competencia por los sitios de unión de ATP y CTP en la enzima, ya que se ha observado que el Ga puede formar complejos con los nucleótidos Ga-ATP y Ga-CTP (Marzilli et al. 1980, Chitambar y Narasimhan 1991). Estos efectos se describen en el **cuadro II**.

En relación con la interacción del Ga^{3+} y el Fe^{3+} , se ha observado que la adición de Tf al medio de cultivo agrava los efectos producidos por el Ga, esto debido a que aumenta la entrada de Ga^{3+} a la célula (**Cuadro II**). No obstante, la adición de compuestos férricos (sulfato de amonio ferroso, citrato férrico o hierro hemínico) mejoran la viabilidad celular y evitan que se inhiba la función de la RnR (Chitambar et al. 1988, Narasimhan et al. 1992, Chang et al. 2003).

Otras enzimas que son alteradas por el Ga son las proteínas tirosina fosfatasa (PTPasa). Al respecto, el $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ en concentración de 10 μM inhibe hasta 78 % de la actividad de varias PTPasas de membrana en células T Jurkat de leucemia humana y células HT-29 de cáncer de colon (Berggren et al. 1993).

Otro de los mecanismos por los que actúa el Ga, es la inducción de la muerte celular por apoptosis (**Cuadro II**). En células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) cultivadas y tratadas con

50-100 $\mu\text{g/mL}$ de GaCl_3 , la proporción de células en apoptosis se incrementa (Chang et al. 2003). En diferentes líneas celulares de hepatocarcinoma el tratamiento con 30 μM de GaM provoca cambios en la morfología de las células y la escisión de la enzima poli-ADN-ribosa (Chua et al. 2006). En tanto que, en las líneas de linfoblastos CCRF-CEM y DoHH2 el $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ en concentraciones de 25 a 500 μM propicia la liberación de citocromo c mitocondrial e incrementa la actividad de la caspasa 3 y de Bax, sin cambios en Bcl-2 o Bcl-X_L (Chitambar et al. 2006). Lo anterior demuestra que el Ga induce apoptosis por la ruta mitocondrial activando el pro-apoptótico Bax (Chitambar et al. 2006).

Lo arriba descrito coincide con otro estudio en el que linfoblastos CCRF-CEM expuestos a diferentes concentraciones del complejo GaM ($\leq 300 \mu\text{M}$) durante 3 h, induce la producción mitocondrial de ERO, activación de caspasa 3 y detección de anexina V en la membrana celular. En tanto que tratamientos de 12 o 24 h provocan pérdida del potencial de membrana mitocondrial e inhibición de la proliferación celular, respectivamente. Además, a las 72 h la concentración inhibitoria media (IC_{50}) (29 μM) del GaM induce apoptosis (Chitambar et al. 2007).

La privación de hierro por Ga conduce a la muerte celular por apoptosis. Varios estudios in vitro demuestran que el Ga^{3+} puede reducir hasta 47 % la incorporación del Fe^{3+} e inducir condensación y fragmentación de la cromatina, formación de fragmentos de ADN característicos de muerte por apoptosis, así como expresión de Bax y Bcl-2. Efectos que pueden revertirse al suplementar los cultivos con especies férricas como el cloruro de hierro (III), FeCl_3 (Haq et al. 1995, Jiang et al. 2002, Joseph et al. 2005).

Entre los efectos comúnmente observados por la exposición al Ga y sus compuestos se encuentra la inmunosupresión. El complejo Ga-Tf en cultivos de linfocitos humanos induce efectos citostáticos, inhibe la proliferación celular ($> 50 \%$) en presencia de fitohemaglutinina y otros mitógenos, así como la producción de inmunoglobulinas (Chitambar et al. 1989a,b). Por otro lado, el $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ y los complejos de Ga con nitrilotriacetato (NTA) y Ga-NTA encapsulado en liposomas (10-1000 μM), inhiben la liberación de mediadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α ($\text{TNF}\alpha$) y el óxido de nitrógeno (NO) en macrófagos. Siendo el Ga-NTA encapsulado en liposomas más efectivo (IC_{50} 19-88 μM) que el Ga-NTA (IC_{50} 180-610 μM) o el Ga elemental (IC_{50} 534-1000 μM), debido a la incorporación directa a las células mediante la endocitosis de los liposomas (Makkonen et al. 1995).

CUADRO II. EFECTOS TÓXICOS Y GENOTÓXICOS INDUCIDOS POR GALIO Y SUS COMPUESTOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO IN VITRO E IN VIVO.

Modelo	Compuesto	Concentraciones	Efectos	Referencias
Rata				
• Cepa F344	Ga ₂ O ₃	23 ± 5 mg/m ³	Provoca citotoxicidad, inflamación y fibrosis en pulmón por vía respiratoria.	Wolff et al. 1988
• Cepa F344	Ga ₂ O ₃	65 mg/kg	En pulmón, la instilación intratraqueal incrementa el contenido de proteínas, lípidos y ADN. También, produce alveolitis, hiperplasia linfóide e hiperplasia de los neumocitos.	Webb et al. 1986
Ratón				
• Células L1210	Ga(NO ₃) ₃	12.5-250 µM	Interfiere con la disponibilidad del Fe e inhibe a la RnR.	Chitambar y Narasimhan 1991
• Células L1210	Ga(NO ₃) ₃	960 µM	Inhibe la subunidad M2 de la RnR y altera el radical tirosil de la misma.	Narasimhan et al. 1992
• Células L1210	GaCl ₃	100-625 µM	Inhibe la polimerización de la tubulina. Incrementa el índice mitótico.	Perchellet et al. 1999
• Células de la sangre	GaAs	0.1-75 mg/m ³	No induce MN.	Citado en: Repetto y del Peso 2012
Criceto				
• Células V79	Ga(NO ₃) ₃ GaCl ₃	50-200 µg/mL 12.5-50 µg/mL	Sin cambios en la frecuencia de SCE.	Kuroda et al. 1991
• Células embrionarias	GaAs	2.5-10 g/mL	No induce MN.	USDHHS 2000

ERO, especies reactivas de oxígeno; HO-1, hemo oxigenasa-1; IL-6, interleucina 6; MN, micronúcleos; MT2A, metalotioneína-2A; NO, óxido nítrico; RnR, ribonucleótido reductasa; SCE, intercambios de cromátidas hermanas; Tf, transferrina; TNF α, factor de necrosis tumoral α, GSH glutatión reducido.

CUADRO II. EFECTOS TÓXICOS Y GENOTÓXICOS INDUCIDOS POR GALIO Y SUS COMPUESTOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO IN VITRO E IN VIVO.

Modelo	Compuesto	Concentraciones	Efectos	Referencias
Humano				
• Células de eritroleucemia (células Friend)	Ga-Tf	400 µg/mL	Reduce la producción de hemoglobina y la incorporación de Fe al grupo hemo. Incrementa la expresión de receptores de Tf.	Chitambar y Zickovic 1987
• Linfocitos	Ga-Tf	10-5000 µg/mL	Inhibe la proliferación celular en presencia de mitógenos, así como la producción de inmunoglobulinas.	Chitambar et al. 1989a
• Células HL 60	Ga-Tf	2 µmol/L	Inhibe la síntesis replicativa de ADN por la alteración de la subunidad M2 de la RnR.	Chitambar et al. 1988
• Células CCRF-CEM	Ga(NO ₃) ₃	120-480 µM	Inhibe la síntesis replicativa de ADN.	Hedley et al. 1988
• Células Jurkat y células HT-29	Ga(NO ₃) ₃	2-6 µM	Inhibe la actividad de proteínas tirosina fosfatasas, excepto la PTPasa CD45.	Berggren et al. 1993
• Macrófagos	Ga(NO ₃) ₃ y Ga-NAT	10-1000 µM	Inhiben la liberación de IL-6, TNFα y NO.	Makkonen et al. 1995
• Células de linfoma	Ga(NO ₃) ₃	50-200 µM	Inhibe la incorporación de Fe ³⁺ y la proliferación celular. Induce la expresión de Bax y caspasa 3. Induce producción de ERO.	Joseph et al. 2005
• Células de hepatocarcinoma	Ga(C ₆ H ₅ O ₃) ₃	30 µM	Efecto antiproliferativo. Induce apoptosis y escisión de la enzima poli-(ADP-ribosa)-polimerasa.	Chua et al. 2006
• Células CCRF-CEM y DoHH2.	Ga (NO ₃) ₃	25-500 µM	Aumento de citocromo c, de la actividad de la caspasa-3 y de los niveles de Bax activa.	Chitambar et al. 2006
• Células CCRF-CEM	Ga (NO ₃) ₃ y Ga(C ₆ H ₅ O ₃) ₃	50-300 µM	Inhiben la proliferación celular y activan la caspasa 3. El maltolato produce ERO, aumenta la detección de la anexina V e induce despolarización de la membrana.	Chitambar et al. 2007
• Células CCRF-CEM	Ga(NO ₃) ₃	25-300 µg/mL	Sobre expresión génica de MT2A y HO-1. Disminuye el GSH y genera ERO.	Yang y Chitambar 2008
• Células mononucleares de sangre periférica	GaCl ₃	0.01-1000 µg/mL	Reduce de la viabilidad. Concentraciones bajas promueven la entrada y arresto en la fase S. En concentraciones altas incrementa la liberación de citocinas y promueve la apoptosis.	Chang et al. 2003

ERO, especies reactivas de oxígeno; HO-1, hemo oxigenasa-1; IL-6, interleucina 6; MN, micronúcleos; MT2A, metalotioneína-2A; NO, óxido nítrico; RnR, ribonucleótido reductasa; SCE, intercambios de cromátidas hermanas; Tf, transferrina; TNF α, factor de necrosis tumoral α, GSH glutatión reducido.

Los efectos específicos del Ga sobre el ciclo celular son limitados, con resultados duales y dependientes de la cantidad de Ga; altas concentraciones inhiben (50-100 $\mu\text{g/mL}$) y bajas estimulan (1-10 $\mu\text{g/mL}$). En concentraciones de 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, el GaCl_3 aplicado a cultivos de PBMC humanos, promueve la entrada de las células a la fase S y mejora la liberación del $\text{TNF-}\alpha$, interleucina-1 β (IL-1 β) e interferón- γ , mientras que a concentraciones de 50 a 100 $\mu\text{g/mL}$ induce apoptosis (Chang et al. 2003). Además, la aplicación de 480 μM de $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ inhibe la replicación del ADN y la detención en la fase S 24 h después del tratamiento, esto en linfoblastos CCRF-CEM (Hedley et al. 1988). Cabe mencionar que resultados similares se obtuvieron in vivo empleando ratas Wistar (Chang et al. 2003).

El bloqueo del ciclo celular también se puede ocasionar durante la división celular. En células leucémicas L1210 tratadas con GaCl_3 además de reducir la viabilidad de manera dependiente de la concentración (de 6.4 a > 100 μM) en los días 2 (IC_{50} 175 μM), 3 (IC_{50} 35 μM) y 4 (IC_{50} 16 μM) hasta en 94 %, se observó inhibición en la polimerización de la tubulina y aumento del número de células en mitosis más de diez veces (Perchellet et al. 1999). Lo que puede contribuir a la actividad dual del Ga^{3+} , por una parte, antitumoral al detener la progresión del ciclo celular en la fase M y por otra, antitubulina que puede conducir a la mala segregación de los cromosomas durante la etapa de anafase; efecto que es necesario elucidar.

El estrés oxidante puede ser el causante de varios de los mecanismos de toxicidad descritos para el Ga^{3+} . En células CCRF-CEM, el tratamiento de 24 h con $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ en concentraciones de 25 a 300 $\mu\text{g/mL}$ y el ensayo de microarreglos de ADN, reveló marcada expresión de metalotioneína-2A (MT2A) y hemo oxigenasa-1 (HMOX-1) en 2.8 y 11 veces, respectivamente. El mismo estudio, pero en tratamientos a 6 h provocó disminución del 40 % en los niveles de glutatión reducido (GSH) y de la relación GSH/GSSG, (glutatión reducido/glutatión oxidado) en 70 %, así como aumento de la fluorescencia de la diclorodihidrofluoresceína. Esto sugiere que el efecto es ocasionado por estrés oxidante (Yang y Chitambar 2008).

En mamíferos, la información de potencial mutagénico y genotóxico del Ga^{3+} es escasa. El GaAs no induce micronúcleos (MN) en células embrionarias de criceto sirio tratadas con 2.5-10 g/mL o en eritrocitos de sangre periférica de ratones hembra y macho tratados vía inhalada durante 14 semanas con 0.1-75 mg/m^3 de GaAs (USDHHS 2000, Repetto y

del Peso 2012). Tampoco hay evidencia de que el GaCl_3 o el $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ induzcan intercambios de cromátidas hermanas (SCE) en células V79 de criceto chino expuestas por 28 h a 12.5-50 y 50-200 $\mu\text{g/mL}$ de cada compuesto, respectivamente (Kuroda et al. 1991). Sin embargo, a pesar de la falta de evidencia del potencial genotóxico del Ga^{3+} y sus compuestos, el GaAs es clasificado como carcinógeno (Grupo 1) por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Primordialmente porque el GaAs libera arsénico, el cual es carcinógeno (IARC 2006).

INDIO (In)

El In se obtiene principalmente como subproducto de la producción de Zn. La abundancia del In es similar a la de la plata (Ag), con 0.05 ppm en la corteza terrestre continental y 0.2 ppm en el agua oceánica. Es blando, lustroso, de color blanco platinado y estructura cristalina tetragonal. Es dúctil y maleable, a bajas temperaturas no se oxida, al calentarse reacciona directamente con metaloides, azufre, fósforo y halógenos (White y Hemond 2012, Schwarz-Schampera 2014).

El In no se endurece, soporta una considerable deformación por compresión y se suelda fácilmente en frío. Se disuelve en ácidos minerales y se amalgama con el Hg, no le afectan los álcalis, el agua hirviendo y la mayoría de los ácidos orgánicos. Tiene principalmente dos estados de oxidación, In^{1+} e In^{3+} , siendo este último el más estable. Tiene dos isótopos, el ^{115}In y el ^{113}In con abundancia de 95.7 y 4.3 %, respectivamente (White y Hemond 2012, Schwarz-Schampera 2014). Además de lo mencionado, en el **cuadro III** se muestran otras propiedades de los compuestos de In^{3+} de mayor relevancia toxicológica.

Producción y usos del In

Actualmente, los principales productores de In son China y la República de Corea, tan sólo en el 2019 el 78 % del In a nivel mundial se obtuvo de estos países (USGS 2021b). Dimensionando el incremento de la demanda de In, la producción global de las refinerías para 1994 era de 145 ton, mientras que en el 2019 fue de 968 ton (USGS 1996a, 2021b).

El In tiene gran variedad de aplicaciones en la tecnología, se emplea en la fabricación de semiconductores, aparatos optoelectrónicos, LED y más reciente en nanomateriales: nanopartículas, “nanodots” y “nanowhiskers”. Es usado en aleaciones para endurecer y estabilizar otros metales; por ejemplo, en amalgamas dentales (Fowler y Maples-Reynolds 2015). El óxido de indio y estaño (ITO) es el compuesto que más se consume globalmente y se emplea

CUADRO III. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LOS COMPUESTOS DE INDIO DE INTERÉS TOXICOLÓGICO.

Nombre (fórmula química)	Estado de oxidación	Masa molecular (g/mol)	Densidad (g/cm ³)	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad	Número CAS
Arseniuro de indio (InAs)	+3	189.74	5.67	943	Nd	Pobre solubilidad en agua.	1303-11-3
Cloruro de indio(III) (InCl ₃)	+3	221.18	3.46	586	600 (sublimación)	Soluble en agua, etanol y oxolano.	10025-82-8
Fosfuro de indio (InP)	+3	145.792	4.81	1070	Nd	Insoluble en agua. Soluble en ácidos.	22398-80-7
Hidróxido de indio(III) (In(OH) ₃)	+3	165.84	Nd	Nd	Nd	Nd.	20661-21-6
Óxido de indio(III) (In ₂ O ₃)	+3	277.63	7.18	1910	Nd	Insoluble en agua. Soluble en ácidos minerales calientes.	1312-43-2
Sulfato de indio(III) (In ₂ (SO ₄) ₃)	+3	517.81	3.44	600	Nd	Soluble en agua.	13464-82-9
Sulfuro de indio (In ₂ S ₃)	+3	325.82	4.9	1050	Nd	Insoluble en agua. Soluble en ácidos concentrados.	12030-24-9

CAS, Chemical Abstract Service. Nd, no hay datos.
Elaborado a partir de Kocheikova et al. 1998, O’Neil 2001, HCN 2012, CASCC 2022 y NCBI 2021.

en recubrimientos con fines de conducción eléctrica en diversas pantallas planas, sobre todo en las pantallas de cristal líquido o LCD (USGS 2021b).

Sus usos se han diversificado, recientemente nanopartículas semiconductoras de In para producir superóxido de manera focalizada *in vivo* se emplean para combatir infecciones bacterianas; esto de manera alternativa ante las bacterias resistentes a los antibióticos (Yaghini et al. 2018, Levy et al. 2019, Wegner et al. 2019, Li et al. 2020, McCollum et al. 2021).

Contaminación y exposición al In

El In es considerado como contaminante emergente y en las últimas décadas ha adquirido importancia por sus efectos adversos sobre los ecosistemas y la salud humana. El In puede ser introducido al ambiente a afluentes, acuíferos y suelos por la descarga de residuos de la industria metalúrgica y la corrosión o lixiviación de chatarra electrónica. Afortunadamente, la recuperación de In ha adquirido importancia creciente porque el precio del In ha ido en aumento y cerca de dos tercios del suministro mundial proviene del reciclaje (Graedel et al. 2014).

Poco se ha estudiado sobre la incidencia de la contaminación ambiental por In. En Japón, la concentración de In fue $> 1.92 \mu\text{g/g}$ en dos zonas con plantas de fundición de Zn y Pb comparado con 11 muestras de suelos no contaminados y suelos provenientes de Canadá, 0.037 y $0.05 \mu\text{g/g}$, respectivamente (Asami et al. 1990). En otra evaluación realizada en los acuíferos cercanos a los efluentes de un parque industrial de semiconductores de la provincia Hsinchu en Taiwán, se encontraron niveles de In en el agua de $9.25 \mu\text{g/L}$ que son superiores a los de dos zonas usadas como testigo, 0.01 y $0.04 \mu\text{g/L}$ (Chen 2006). Esto enfatiza la importancia de priorizar en las investigaciones del potencial de riesgo en la población y de sus consecuencias.

La entrada al organismo se da por el consumo de alimentos con In, se estima que el ser humano ingiere de 8 a $10 \mu\text{g}$ al día. En jamón de cerdo y carne de res las cantidades detectadas de In se encuentran en 0.01 mg/kg ; en granos de 0.005 a 0.015 mg/kg ; en espinaca, ajo y repollo de 0.001 a 0.005 mg/kg , aunque otros autores han encontrado en vegetales cantidades superiores a 0.14 - 3.89 mg/kg (Jensen et al. 2018, Chang et al. 2020). La contaminación aumenta considerablemente la presencia de In en los alimentos, ya que mariscos y peces recolectados cerca de vertederos industriales contienen de 10 a 15 mg/kg (Fowler y Maples-Reynolds et al. 2015).

En el suelo, los compuestos iónicos más comunes de In son $\text{In}(\text{OH})^{2+}$, $\text{In}(\text{OH})_2^+$, $\text{In}(\text{OH})_3$ y $\text{In}(\text{OH})_4^-$,

siendo el $\text{In}(\text{OH})_3$ predominante en suelos agrícolas. En los suelos ácidos aumenta la solubilidad de In y por lo tanto su biodisponibilidad (Jensen et al. 2018).

Desde el punto de vista ocupacional el In también representa riesgo. En muestras de aire de una industria productora de semiconductores en Taiwán, en la que laboran operadores e ingenieros, se determinaron niveles de In de $7.38 \mu\text{g/m}^3$ que son tres veces mayores en comparación con las del aire que respiran los empleados del área administrativa, $2.08 \mu\text{g/m}^3$ (Chen 2007). En trabajadores de la industria de componentes optoelectrónicos, también en Taiwán, los niveles de In en sangre fueron 1.5 veces más altas que los del grupo no expuesto, 0.22 ± 0.17 vs. $0.14 \pm 0.12 \text{ ppb}$ (Liao et al. 2004).

Hasta los años 90, no era bien conocido que el In estaba ligado a diversas afecciones y enfermedades, principalmente en los pulmones de trabajadores expuestos a compuestos como el AsIn , InP , ITO e In_2O_3 . Estudios epidemiológicos realizados después de los primeros casos reportados revelaron la incidencia de enfermedad intersticial pulmonar, caracterizada por fibrosis con o sin enfisema, proteinosis alveolar y granulomas de colesterol (Tanaka et al. 2010, Amata et al. 2015).

La exposición al In no es tema nuevo, es un problema constante para el que se deben establecer acciones preventivas y de protección (Hines et al. 2013). En los Estados Unidos de América, en 1992 el Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (NIOSH) y la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales recomendaron que el TLV en el aire para el In y sus compuestos no debe exceder 0.1 mg/m^3 , mismo valor propuesto por la Occupational Safety and Health Administration (OSHA) para el PEL en una media ponderada de 8 h (NIOSH 1992, OSHA 2020). En el mismo contexto, el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón ha establecido el límite de exposición en $0.3 \mu\text{g/m}^3$ para el In respirable (MHLW 2010) y la Sociedad Japonesa de Salud Laboral (JSOH) en $3 \mu\text{g/L}$ de In en el suero sanguíneo (Hines et al. 2013, JSOH 2021). En México la NOM-010-STPS-2014 establece el límite de exposición en PPT para el In y sus compuestos en 0.1 mg/m^3 (STPS 2014).

Toxicocinética del In

La absorción del In a través de las vías más comunes de exposición, la inhalación e ingestión, es aparentemente pobre sin importar la solubilidad del compuesto. En animales, incluyendo al ser humano, compuestos solubles como el cloruro de indio(III) (InCl_3) y el In-ácido dietilentriaminopentacético e

insolubles como el óxido de indio(III) (In_2O_3), el hidróxido de indio(III) ($\text{In}(\text{OH})_3$), y el ITO o arseniuro de indio, (InAs), son escasamente absorbidos ($< 2\%$) por el sistema gastrointestinal y pulmonar (Heading et al. 1971, Oda 1997, Van Hulle et al. 2005). No obstante, en datos obtenidos mediante el monitoreo de trabajadores expuestos por inhalación crónica a diferentes compuestos de In, las concentraciones en la sangre de 5.4 a 14.6 $\mu\text{g/L}$ exceden las recomendadas por las diferentes entidades reguladoras, $< 3 \mu\text{g/L}$ (Miyaki et al. 2003, Chonan et al. 2007, Hamaguchi et al. 2008, Nakano et al. 2009, Hoet et al. 2012, Higashikubo et al. 2018).

La distribución del In en el cuerpo está determinada por la ruta de exposición o vía de administración y la forma química del compuesto. El In se distribuye en los mamíferos unido a las proteínas Tf, albúmina y globulinas y es depositado en los pulmones, el hígado, los riñones o el bazo (Smith et al. 1960, Leach et al. 1961, Castronovo y Wagner 1971, 1973, Yamauchi et al. 1992, Zheng et al. 1994, Van Hulle et al. 2005, Nagano et al. 2011a,b,c, Fowler y Maples-Reynolds 2015). Smith et al. (1960) al realizar un estudio comparativo administrando $^{114\text{m}}\text{In}$ a ratas vía intratraqueal, subcutánea, intramuscular u oral, encontraron que independientemente de la ruta de administración el In se acumula en los riñones, el hígado, el bazo, las glándulas salivales, la piel, el músculo y los huesos. Permaneciendo en concentraciones altas en los huesos hasta 30 días después del tratamiento.

Se han observado diferencias en la biocinética del In^{3+} , la cual está relacionada con la estructura química y la solubilidad del compuesto que se administra. En ratones HRA/IRC después de la inyección intravenosa de 7.5 a 16.5 mg/kg de In iónico (InCl_3) o de 0.103 a 0.825 mg/kg de In coloidal (In_2O_3), el metal se transporta en el plasma unido a las dos isoformas de Tf y en menor medida a la albúmina o a la α -globulina. La concentración del metal en sangre cae rápidamente cuando se administra como InCl_3 (quedando menos del 1 % a los tres días) acumulándose en los riñones, mientras que cuando se administra en forma coloidal en 1 h o menos deja detectarse en sangre porque más del 80 % queda retenido en el bazo y el hígado (Castronovo y Wagner 1971, 1973).

El In se elimina en la orina y las heces, su excreción es independiente de la ruta de administración, pero depende de la forma química. Predomina la eliminación vía fecal sobre la urinaria cuando se administra en forma iónica (Smith et al. 1960), en tanto que en condición coloidal (In_2O_3) o poco soluble (InAs , InP) se elimina a través de la bilis en las

heces. Al respecto, en el modelo de ratas Fischer-344, partículas de $1.73 \pm 0.85 \mu\text{m}$ de fosfuro de indio (InP) administradas oral o por instilación intratraqueal durante 14 días consecutivos, se eliminan en las heces (aproximadamente 73 % de la dosis absorbida); en este caso los compuestos depositados en el pulmón son barridos por la limpieza mucociliar que es seguida de la ingestión y excreción biliar (Zheng et al. 1994). Por otro lado, el InAs administrado vía subcutánea en criceto chino, que es de insoluble a ligeramente soluble (1.3 %) en fluido intestinal simulado y fluido gástrico simulado, se elimina principalmente en la orina seguido de las heces (Yamauchi et al. 1992, Van Hulle et al. 2005).

Mecanismos de toxicidad y genotoxicidad del In^{3+}

La citotoxicidad del In ha sido abordada en varios estudios en los que se ha procurado emplear los compuestos de mayor relevancia en la industria y en consecuencia los que representan mayor riesgo para las personas ocupacionalmente expuestas. En el **cuadro IV** se muestran algunos de los efectos citotóxicos y genotóxicos inducidos por compuestos de In^{3+} en células de mamífero. In vivo, en modelos de hámster y rata, la exposición a compuestos de In como InP , ITO, In_2O_3 y óxido de indio (IO) generan inflamación pulmonar (Oda 1997, Yamazaki et al. 2000, Tanaka et al. 2002, Lison et al. 2009, Nagano et al. 2011a, Badding et al. 2015, Jeong et al. 2016). Se ha demostrado in vitro que compuestos y nanopartículas de In en forma de ITO, InP , In_2O_3 e InCl_3 producen liberación de lactato deshidrogenasa (Lison et al. 2009, Tabei et al. 2016, Ahamed et al. 2017), reducen la viabilidad de manera dosis dependiente (Gwinn et al. 2013, Gwinn et al. 2015, Tabei et al. 2016, Afroz et al. 2018, Olgun et al. 2017) e inducen apoptosis (Bustamante et al. 1997, Badding et al. 2014, Tsai et al. 2020).

El mecanismo de acción por el cual el In es capaz de inducir apoptosis está relacionado con alteración de la función mitocondrial y modificación en la expresión génica. En células epiteliales de pulmón humano A549, tratadas con 25 y 50 $\mu\text{g/mL}$ de nanocubos de In_2O_3 durante 24 h, se encontró sobre expresión de los genes *p53*, *Bax*, *CASP3* y *CASP9* e incremento de la actividad de caspasas (3 y 9), así como pérdida del potencial de membrana en 40 % (Ahamed et al. 2017). Por otro lado, en macrófagos de ratón RAW 264.7 tratados con 10-50 μM de InCl_3 por 24 h se provocó desregulación de genes (disminución de *BCL2* y aumento de *BAD*), incremento en la actividad de caspasas (3, 8 y 9) y despolarización de la membrana mitocondrial acompañada de liberación

CUADRO IV. EFECTOS TÓXICOS Y GENOTÓXICOS INDUCIDOS POR EL INDIO Y SUS COMPUESTOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO IN VITRO E IN VIVO.

Modelo	Compuesto	Concentraciones	Efectos	Referencias
Rata				
• Timocitos	InCl ₃	1-1000 µM	Induce fragmentación del ADN, apoptosis y necrosis.	Bustamante et al. 1997
• Neumocitos tipo II de ratas Wistar	ITO	2 mg/kg	Incrementa la frecuencia de MN.	Lison et al. 2009
Ratón				
• Eritrocitos norm- y policromáticos de BALB/C	InCl ₃	0.625-10 mg/kg	Incrementa la frecuencia de MN (en dosis de 2.5 a 5 mg/kg).	Takagi et al. 2011
• Células CHL/IU	InCl ₃	0.0006-75 µg/mL	Incrementa la frecuencia de MN de manera dependiente de la concentración.	Takagi et al. 2011
• Macrófagos RAW264.7	InO ₃ , In(OH) ₃ , ITO sinterizado (SITO), ITO no sinterizado (SUITO)	50 µg/mL y 1 mg/mL	Reducen la viabilidad por inducción de apoptosis; se activa la caspasa 3.	Badding et al. 2014
• Macrófagos RAW264.7	InP, ITO	50-400 µg/mL	Producen citotoxicidad.	Gwinn et al. 2013
• Macrófagos RAW264.7	InCl ₃ y nanopartículas de InP, ITO	50-400 µg/mL	Producen citotoxicidad.	Gwinn et al. 2015
• Macrófagos RAW264.7	InCl ₃	1-50 µM	Daño al ADN y activación de caspasas 3, 8 y 9. Provoca disfunción de la mitocondria, liberación del citocromo c, desregulación de moléculas implicadas en el control de la muerte por apoptosis. Produce ERO.	Tsai et al. 2020
• Macrófagos RAW264.7 y células JB6	UITO y SUITO	50-250 µg/mL	Reducen la viabilidad, inducen daño al ADN e incrementan la producción de ERO.	Olgun et al. 2017
Hámster				
• Células V79	InCl ₃	0.03-30 µM.	Incrementa la frecuencia de MN, efecto inhibido al añadir CAT y SOD. Sin cambios en la citotoxicidad.	Lin et al. 2013

8-OHdG, 8-hidroxideoxiguanosina; CAT, catalasa; ERO, especies reactivas de oxígeno; HMOX-1, hemo oxigenasa-1; IL-8, interleucina 8; iNOS, sintetasa de óxido nítrico inducible; MN, micronúcleos; MT2A, metalotioneína-2A; SOD, superóxido dismutasa.

CUADRO IV. EFECTOS TÓXICOS Y GENOTÓXICOS INDUCIDOS POR EL INICIO Y SUS COMPUESTOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO IN VITRO E IN VIVO.

Modelo	Compuesto	Concentraciones	Efectos	Referencias
Humano				
• Orina y leucocitos de sangre	ITO	ND.	Incrementa la 8-OHdG y el 8-isoprostano. Reduce la metilación global del ADN.	Liou et al. 2017
• Linfocitos	ITO	750 µg/mL	Incrementa la frecuencia de MN y reduce el índice de división nuclear.	Akyl et al. 2016
• Células bronquiales BEAS-2B	InO ₃ , In(OH) ₃ , ITO sinterizado (SITO), ITO no sinterizado (SUITO)	50 µg/mL o 1 mg/mL	Reducen la viabilidad e inducen apoptosis. Activan caspasa 3.	Badding et al. 2014
• Células A549	InCl ₃ y nanopartículas de ITO	29-293 µg/mL y 200-720 µg/mL	El ITO es citotóxico, daña la membrana celular, produce ERO, aumenta expresión de los genes <i>IL-8</i> , <i>MT2A</i> , <i>HMOX-1</i> e induce daño el ADN. El InCl ₃ es citotóxico e induce la expresión de <i>MT2A</i> .	Tabei et al. 2016
• Células A549	Nanocubos de In ₂ O ₃	10-100 µg/mL	Reduce la viabilidad e induce daño a la membrana celular, disminuye la actividad de SOD y los niveles de GSH. Incrementa la concentración de ERO y provoca pérdida del potencial de la membrana mitocondrial. Altera la expresión de genes apoptóticos como <i>p53</i> , <i>Bax</i> , <i>Bcl-2</i> , <i>CASP3</i> y <i>CASP9</i> .	Ahmed et al. 2017
• Células A549	In ₂ O ₃ , ITO, InCl ₃	5-200 ng/mL	Los tres compuestos producen 8-nitroguanina.	Ahmed et al. 2020

8-OHdG, 8-hidroxideoxiguanosina; CAT, catalasa; ERO, especies reactivas de oxígeno; HMOX-1, hemo oxigenasa-1; IL-8, interleucina 8; iNOS, sintetasa de óxido nítrico inducible; MN, micronúcleos; MT2A, metalotioneína-2A; SOD, superóxido dismutasa.

de citocromo c (Tsai et al. 2020). Lo cual es indicador de que la muerte celular apoptótica es inducida por la vía intrínseca (**Cuadro IV**).

La apoptosis es un proceso altamente regulado y que se puede iniciar por diversos estímulos, entre los cuales se encuentra el desbalance intracelular de las especies reactivas de oxígeno (ERO). A bajas concentraciones, las ERO pueden tener funciones esenciales para la célula, como la inducción de respuestas de supervivencia celular, mientras que en exceso pueden conducir a la activación de rutas apoptóticas ligadas a la oxidación de componentes celulares y la expresión de genes mediadores (Redza-Dutordoir y Averill-Bates 2016).

Varios compuestos y nanopartículas de In^{3+} aumentan la producción de ERO en líneas celulares (Lin et al. 2013, Tabei et al. 2016, Tsai et al. 2020), entre las que se encuentran COO^- y $\cdot\text{OH}$ (Lison et al. 2009, Olgun et al. 2017). Uno de los mecanismos descritos es el abatimiento de la actividad de la superóxido dismutasa y disminución los niveles de GSH; donde la adición de antioxidantes (N-acetil-cisteína (NAC)) inhibe la generación excesiva de ERO y atenúa el efecto citotóxico provocado por el metal (Ahamed et al. 2017). Esto confirma que el estrés oxidante es de los mecanismos causantes de toxicidad celular, aunque este tópico se debe seguir investigando.

Por otra parte, estudios realizados con células RAW y nanopartículas de ITO e InP en concentraciones de 50 a 400 $\mu\text{g/mL}$, muestran que la citotoxicidad del InP (60 %) es mayor que la del ITO (50 %) para la concentración de 400 $\mu\text{g/mL}$ a las 24 h, a pesar de que el contenido de In en ambos compuestos es similar. No obstante, el proceso de solubilización empleado es el que influye en el grado de toxicidad del compuesto (**Cuadro IV**). Lo anterior se comprobó al determinar la solubilización de las partículas por los macrófagos, donde el InP solubilizado (> 48 pbb) fue superior al ITO (< 5 pbb). Durante este proceso se empleó citocalasina D, la cual inhibe la fagocitosis de partículas, ya que éstas son solubilizadas dentro de la célula mediante la ruta de acidificación fagolisosómica, la cual también fue imposibilitada al añadir bafilomicina A1 al medio, obteniendo al final reducción de la citotoxicidad inducida por el In, 26 % para InP y 25 % para ITO (Gwinn et al. 2013, 2015).

Las ERO pueden ser responsables de la oxidación y lesión del ADN. El In^{3+} y sus compuestos inducen genotoxicidad de manera indirecta al producir ERO. En células V79, el InCl_3 en concentraciones de 0.1 a 1 μM incrementa la frecuencia de MN de manera dependiente de la concentración, de 16 a 26 células binucleadas con MN/1000. Efecto que se atenúa al

adicionar 150 $\mu\text{g/mL}$ de catalasa o 75 $\mu\text{g/mL}$ superóxido dismutasa, donde se encontraron de 15 a 17 células binucleadas con MN/1000 (Lin et al. 2013).

En células A549 el tratamiento de 24 h con 200 a 720 $\mu\text{g/mL}$ de nanopartículas de ITO, incrementa tanto el nivel del ARNm como el de sus proteínas correspondientes, la interleucina 8 proinflamatoria (IL-8), la metalotioneína-2A (MTIIA) y la hemoxigenasa-1, al mismo tiempo induce rompimientos de cadena en el ADN (Tabei et al. 2016). Además 20 y 50 $\mu\text{g/mL}$ de In_2O_3 inducen lesiones oxidantes (8-NitroG) en el ADN de macrófagos RAW 264.7 de ratón (Afroz et al. 2018), que son promotoras de mutaciones.

Distintas pruebas de genotoxicidad indican que el ITO y InCl_3 inducen genotoxicidad in vivo e in vitro, incrementan la frecuencia de MN (Lison et al. 2009, Tanaka et al. 2010, Akyil et al. 2016, Tsai et al. 2020) y los rompimientos de cadena sencilla en el ADN (Olgun et al. 2017, Tsai et al. 2020). En ratones BALB/c, la administración intraperitoneal de InCl_3 (0.625 a 10 mg/kg) reduce la proporción de eritrocitos policromáticos y normocromáticos de manera dosis dependiente de 2 a < 0.5 (Takagi et al. 2011). El resultado de la genotoxicidad inducida por la exposición a In muestra la peligrosidad de este metal (**Cuadro IV**). En trabajadores expuestos a ITO se evidenció daño al ADN por 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OhdG) en orina de 3.07 (1.43) vs. 1.89 (1.14) $\mu\text{g/g}$ de creatinina y reducción de la metilación global del ADN de 2.90 (0.78) vs. 3.35 (0.84) del grupo expuesto y el grupo no expuesto, respectivamente (Liou et al. 2017).

Los estudios anteriores revelan que In^{3+} y sus compuestos producen daño primario al ADN y genotoxicidad, efectos relacionados con mutagenicidad y cáncer. La IARC, tiene clasificado al InP como probable carcinógeno para los seres humanos, dentro del Grupo 2A, con base en estudios del Programa Nacional de Toxicología en los cuales se observó incidencia de neoplasmas pulmonares en ratas y ratones expuestos por inhalación a 0, 0.03, 0.1, o 0.3 mg/m^3 de aerosoles de InP durante 6 h al día, 5 días a la semana, por dos años (IARC 2006). Recientemente, el ITO se ha añadido a la lista de posibles carcinógenos para los seres humanos (Grupo 2B), por su capacidad para inducir tumores, adenoma braquioalveolar y otros carcinomas en roedores (IARC 2018).

TALIO (TI)

El TI es un metal pesado, suave y maleable, de color azul-blancuecino en su estado puro. Es

relativamente raro, con abundancia en la corteza continental de 0.49 ppm y en la corteza oceánica de 0.013 ppm. Se obtiene principalmente de los polvos de combustión resultantes de la quema de piritas, de la fundición y el refinado de Pb o Zn, durante la producción de Cd y por la extracción de lorandita (TiAsS_2 , 60 % Tl). Tiene dos estados de oxidación, Tl^{1+} y Tl^{3+} , siendo el primero más estable en compuestos inorgánicos, en solución acuosa a pH neutro y el segundo en compuestos orgánicos. Tiene dos isótopos naturales, el ^{203}Tl (30 %) y el ^{205}Tl (70 %), cuenta con al menos otros 26 isótopos artificiales con masas entre 179 y 210 g/mol y vidas medias de entre 2.1 milisegundos a 3.8 años para el $^{201\text{m}}\text{Tl}$ y ^{204}Tl , respectivamente (Léonard y Gerber 1997, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013).

El ion Tl^{1+} tiene radio iónico de 1.44 Å, similar al del K^{1+} , Rb^{1+} (rubidio) y Ag^{1+} (1.33, 1.47 y 1.27 Å, respectivamente), en lo que radica su relevancia biológica porque esta propiedad permite que el Tl ingrese al organismo sustituyendo al ion K^{1+} en distintos procesos biológicos (Douglas et al. 1990, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013). El ion Tl^{3+} por otra parte, es similar al Al, tiene alta capacidad oxidante y se convierte paulatinamente al estado +1 (Peter y Viraraghavan 2005), la mayoría de sus sales son insípidas, inoloras, incoloras y elevadamente tóxicas, otras de sus propiedades están resumidas en el **cuadro V**.

Producción y usos del Tl

El Tl se obtiene como subproducto de la fundición y refinación de minerales de Cu, Pb y Zn y en emisiones por combustión. Los principales productores son China, Kazakhsan y Rusia, no obstante, no hay datos precisos de producción y suele calcularse con base en el contenido de Tl en los minerales de Zn. Se han encontrado depósitos considerables en Brasil y Macedonia del Norte, aunque es difícil en la actualidad identificar depósitos que puedan explotarse económicamente (USGS 2021c).

A partir de su descubrimiento, se encontraron múltiples aplicaciones para el Tl en la medicina y en la industria. Se utilizó en el tratamiento contra sífilis, malaria y tiña del cuero cabelludo, para reducir los sudores de la tuberculosis, se añadía a productos depilatorios por su capacidad para producir la caída del cabello y el sulfato de talio(I) (Tl_2SO_4) se empleaba a gran escala contra plagas de roedores. Durante la segunda mitad del siglo XX, tras estudiarse mejor las propiedades tóxicas de los compuestos de Tl y darse varios casos de intoxicación y envenenamiento, todas estas aplicaciones fueron prohibidas.

CUADRO V. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE COMPUESTOS DE TALIO DE INTERÉS TOXICOLÓGICO.

Nombre (fórmula química)	Estado de oxidación	Masa molecular (g/mol)	Densidad (g/cm ³)	Punto de fusión (°C)	Punto de ebullición (°C)	Solubilidad	Número CAS
Acetato de talio ($\text{TlC}_2\text{H}_3\text{O}_2$)	+1	263.43	3.68	131	Nd	Soluble en agua y etanol.	563-68-8
Cloruro de talio(III) (TlCl_3)	+3	328.75	7.0	430	Nd	Soluble en agua. Insoluble en etanol.	13453-32-2
Nitrato de talio (TlNO_3)	+1	266.39	5.55	206	450 (se descompone)	Soluble en agua. Insoluble en etanol.	10102-45-1
Nitrato de talio(III) $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$	+3	390.398	Nd	102-105	Se descompone.	Soluble en agua y solventes orgánicos.	13746-98-0
Óxido de talio(III) (Tl_2O_3)	+3	456.77	9.65	717	896	Insoluble en agua.	1314-32-5
Sulfato de talio ($\text{Tl}_2(\text{SO}_4)$)	+1	504.83	6.77	632	Se descompone.	Soluble en agua: 2.7 g/100 mL a 0 °C, 4.87 g/100 mL a 25 °C y 18.45 g/100 mL a 100 °C.	7446-18-6

CAS, Chemical Abstract Service. Nd, no hay datos.

Elaborado a partir de O'Neil 2001, Sibi et al. 2009, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013, CASCC 2022 y NCBI 2021.

Debido a la creciente adaptación y resistencia de los roedores a los pesticidas comunes, se ha empezado a reintroducir Tl en dicho mercado, en contra de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de 1973 (Léonard y Gerber 1997, Galván-Arzarte y Santamaría 1998, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013). Entre las aplicaciones médicas vigentes, se encuentra la de radiofármaco (isótopo ^{201}Tl) en imagen de perfusión miocárdica, introduciéndose en las células permitiendo su detección en el tejido mediante tomografías (Pagnanelli y Basso 2010, Poudyal et al. 2020).

En la actualidad, el Tl se emplea principalmente en equipos eléctricos, electrónicos, optoelectrónicos, semiconductores, superconductores de óxido de talio-bario-calcio-cobre (aleación TBCCO), en la comunicación inalámbrica, en detectores de radiación, en aleaciones con mercurio para termómetros de bajas temperaturas y en cables de fibra óptica, en lentes especiales con mayor índice de refracción y densidad. Otros usos son la fabricación de tintes y pigmentos, en fuegos artificiales (colorante con destellos verdes), en la fabricación de bisutería y en la impregnación de madera y cuero. Otras aplicaciones importantes son como fungicida y bactericida. También se le emplea para incrementar la resistencia a la corrosión en algunas aleaciones con Pb, Zn, Ag y antimonio (Sb), y en reacciones químicas para la oxidación de hidrocarburos y en procesos de polimerización y epoxidación (Léonard y Gerber 1997, Galván-Arzarte y Santamaría 1998, Kazantzis 2000, Peter y Viraraghavan 2005).

Contaminación y exposición al Tl

El Tl, no es un elemento abundante y se encuentra en el ambiente de manera natural en bajas concentraciones. En áreas no contaminadas, la concentración de Tl en el aire es alrededor de 1 ng/m^3 y en el agua menos de $1 \text{ } \mu\text{g/L}$. Los niveles de Tl considerados “aceptables” en el ser humano son menores a 1 ppm en sangre y orina, cercanos o mayores de 10 ppm en tejidos, mientras que el consumo a través de la dieta en ambientes no contaminados es menor a $5 \text{ } \mu\text{g/día}$ (Mulkey y Oehme 1993, Kazantzis 2000). Con base en las descargas del metal al agua que representan riesgo para la vida acuática y humana, en los últimos años ha sido considerado uno de los contaminantes prioritarios de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA 2009, USEPA 2014).

La contaminación por Tl se origina principalmente por la actividad industrial. Se calcula que en los Estados Unidos de América se liberan 1000 ton

anualmente, 50 % en forma de lodos y desechos sólidos, 35 % como vapores y polvo y 6 % unido a otros metales no ferrosos. Los principales emisores de Tl son la industria cementera y las plantas que generan electricidad por medio de la combustión de lignito o carbón del período Jurásico, las cuales lo liberan al ambiente en forma de polvo. Lo anterior se debe a que a temperaturas elevadas los compuestos de Tl se volatilizan y no pueden ser retenidos por los precipitadores electrostáticos. Otras fuentes son la industria metalúrgica que funde minerales de Pb, Cu y Zn que contienen Tl (Kazantzis 2000, Peter y Viraraghavan 2005). El Tl también se libera de manera natural, el intemperismo y la erosión de minerales contribuyen de manera importante al depósito en los suelos y cuerpos de agua (Zhang et al. 1998). No se tiene registro de la cantidad de Tl reciclado industrialmente (UNEP 2011).

Con los años se ha hecho más frecuente la publicación de evaluaciones de contaminación por Tl y sus riesgos, principalmente en áreas próximas a industrias que lo procesan y zonas expuestas a los desechos de éstas. En el área minera contaminada de Lanmuchang, en Guizhou, en China, se observó que los suelos contienen entre 40 y 124 mg/kg de Tl, concentraciones que se reducen al tomar muestras cada vez más alejadas de ese sitio, alcanzando niveles de 0.2 a 0.5 mg/kg en el área testigo (Xiao et al. 2004). Además, en Guizhou se encontró que el Tl se acumula en altas concentraciones en la lechuga (500 mg/kg de peso en seco) en comparación con otros vegetales y, se determinó que las personas que habitan en las proximidades a este punto consumen 50 veces más Tl al día (1.9 mg/persona) que las personas de la zona testigo (Xiao et al. 2004). Esto es un indicador de que el Tl está siendo transportado por la erosión de los suelos de la zona minera a zonas aledañas y México no es la excepción, ya que en muestras de suelo tomadas en varias zonas mineras se encontraron concentraciones de hasta 184.4 mg/kg de Tl (Aguilar-Carrillo et al. 2018). Al respecto, en otro estudio de suelo usando la prueba del Consorcio de Investigación sobre Solubilidad y Biodisponibilidad, se detectó Tl bioaccesible en 27 muestras tomadas en dos localidades diferentes en México, una en San Luis Potosí y otra en Guerrero (Cruz-Hernández et al. 2019).

En varios análisis realizados en la ciudad de Shao-guan, provincia de Guangdong, ubicada en China, cerca de una fundidora de Pb-Zn que ha arrojado sus desechos a los afluentes próximos por más de 50 años, se encontró que las concentraciones de Tl en los sedimentos del río cercano a la fundidora

(3.15 a 14.94 mg/kg), en los alrededores (de 4.17 a 13.09 mg/kg) y en suelos de cultivo cercanos (0.89 a 1.8 mg/kg) son más elevadas que en la zona testigo (0.5 mg/kg). También se halló que la mayoría de los vegetales cosechados en esta zona contienen niveles superiores a 0.5 mg/kg, que es el máximo permisible en alimentos según el lineamiento de referencia de Alemania (Liu et al. 2017, 2018). En Yunfu, también ubicada en la provincia de Guangdong, se analizaron vegetales tomados de tierras de cultivo próximos al río Gaofeng, que arrastra los desechos mineros de pirita con Tl y se encontraron niveles de 0.16 a 20.33 mg/kg del metal (Liu et al. 2020). Esto representa riesgo eminente y constante sobre la seguridad de los consumidores. Otro estudio realizado cerca de minas de tungsteno (W) en China, mostró que los suelos están enriquecidos con metales pesados incluido el Tl, de 0.77 a 1.61 mg/kg (Cheng et al. 2013).

Los casos de intoxicación ocurren después de la ingestión de alimentos o agua contaminada con Tl, por la inhalación de polvo en los lugares de trabajo, por absorción dérmica al manipular inadecuadamente residuos con Tl durante su procesamiento industrial, por contacto o inhalación de plaguicidas que lo contienen e incluso por envenenamiento accidental e intencional. Debido al riesgo que representa la presencia prolongada y la concentración del Tl en el ambiente natural o de trabajo, es indispensable monitorear que no se rebasen sus niveles permisibles (Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013, Eghtesadi et al. 2019).

En la mayoría de los países la venta de Tl y sus compuestos está controlada. Diversos países consideran los lineamientos de la USEPA como el límite permisible de Tl para el agua potable, que es de 2 µg/L (USEPA 2018). En China el límite es de 0.1 µg/L (MHC 2006). Por otro lado, la norma del Consejo Canadiense de Ministros del Medio Ambiente (CCME, por sus siglas en inglés) establece 0.8 µg/L como el límite de Tl en agua potable y para suelos 1 mg/kg. El TLV en el aire de espacios laborales de acuerdo con la OSHA en Estados Unidos y en los lineamientos de Alemania es de 0.1 mg/m³, mientras el estándar en Rusia es de 0.01 mg/m³ (CCME 1999a, b, Peter y Viraraghavan 2005, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013). En México, la NOM-010-STPS-2014 establece el límite de exposición en PPT de 0.02 mg/m³ para el Tl y sus compuestos (STPS 2014).

Sin embargo, a pesar del establecimiento de límites de exposición laboral, de su prohibición como plaguicida, de su distribución restringida y de su uso limitado en la medicina, a lo largo de las

últimas décadas se tienen múltiples reportes de casos de intoxicación por Tl (Moore et al. 1993, Afshari et al. 2012, Li et al. 2015, Di Candia et al. 2020, Liu y Liao 2021).

Toxicocinética del Tl

El Tl puede entrar al organismo por inhalación, ingestión o al contacto por la piel. Experimentalmente las diversas vías por las que se ha administrado demuestran que, independientemente de la vía empleada (intraperitoneal, subcutánea o intravenosa), el Tl se absorbe sin dificultad y casi en su totalidad. La mayoría de las sales de Tl se absorben rápidamente y pueden ser detectables en plasma sanguíneo y en los tejidos y órganos 1 h después de la exposición. Una vez en el organismo, el Tl se distribuye mediante la circulación sistémica, acumulándose en cerebro, corazón, hígado, riñones, gónadas, músculo y hueso (Galván-Arzate y Ríos 1994, USEPA 2009, Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano 2013).

En particular, el Tl³⁺ puede ser transportado efectivamente por la Tf a los tejidos y órganos destino (Harris y Messori 2002). El Tl¹⁺ por su similitud con otros cationes metálicos es introducido al interior de las células por los mismos mecanismos que el K¹⁺. Pequeñas diferencias pueden observarse dependiendo de la especie química; por ejemplo, el compuesto orgánico malonato de talio(I) con fórmula C₃H₂O₄Tl₂ se distribuye más rápido y en mayor concentración que el compuesto inorgánico Tl₂SO₄. En cricetos sirios la administración de 12.5 mg/kg de malonato se detecta en los tejidos 1 h después de su administración, pero cuando se administra en forma de Tl₂SO₄ se requiere de 12 h (Aoyama 1989). El Tl además se acumula preferentemente en los riñones y el hígado en seres humanos, como lo demuestran algunos estudios y casos clínicos de intoxicaciones crónicas y agudas (Downs et al. 1960, Smith y Doherty 1964, Hologgitas et al. 1980, USEPA 2009).

El Tl es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, la hematotesticular y la placenta (Hoffman 2000). En ratas, este elemento es más permeable en los cerebros de organismos jóvenes y se reduce con el establecimiento de la barrera hematoencefálica y la maduración de la capacidad de amortiguación astrogliar. En organismos recién nacidos el Tl se distribuye uniformemente en el cerebro, mientras que en los adultos se concentra en regiones específicas. Un comportamiento similar se observó en los testículos, ya que ratas macho adultas acumularon menos Tl que los machos jóvenes, lo cual se puede adjudicar al desarrollo de la barrera hematotesticular (Ríos et al. 1989, Galván-Arzate y Ríos 1994). La acumulación

del Tl en el corazón es atribuible al intercambio del Tl^{1+} por el K^{1+} en el músculo cardíaco (Achenbach et al. 1980).

La eliminación del Tl es regulada por el intestino y los riñones, ocurre en un período de 8 a 30 días a través de la secreción biliar a las heces y por excreción renal en la orina (Achenbach et al. 1980, Moore et al. 1993). Durante la secreción de iones de Tl a los intestinos es posible que ocurra reabsorción enteral y durante la filtración renal puede ocasionar reabsorción glomerular (Moore et al. 1993). Otras vías de eliminación son la saliva, la leche materna, las lágrimas y el depósito del metal en el cabello y las uñas (Richelmi et al. 1980, USEPA 2009). Algunas diferencias se establecen por la forma química del compuesto, ya que la tasa de eliminación o la ruta, fecal o renal, pueden variar. Al respecto, en criceto dorado, la administración oral o intraperitoneal de 12 mg/kg de $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4\text{Tl}_2$ o Tl_2SO_4 muestra que el compuesto orgánico tiene mejor tasa de eliminación diaria a pesar de que comparten el mismo patrón de distribución y toxicidad (Aoyama 1989); por ejemplo, la administración intraperitoneal u oral de $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_4\text{Tl}_2$ presenta tasas diarias de eliminación de 0.086 a 0.5 en heces y 0.081 a 0.175 en orina, en tanto que la administración vía intraperitoneal u oral de Tl_2SO_4 es de 0.054 a 0.084 y 0.063 a 0.073 unidades Kex, respectivamente (Aoyama 1989).

Mecanismos de toxicidad y genotoxicidad del Tl^{3+}

El Tl^{3+} y sus compuestos han mostrado capacidad de reducir la viabilidad, la proliferación celular e inducir muerte celular por apoptosis; en el **cuadro VI** se muestran estos efectos (Ponsoda et al. 1995, Yamamoto et al. 1998, Hanzel y Verstraeten 2006, 2009, Pourahmad et al. 2010, Eskandari et al. 2011, Rodríguez-Mercado et al. 2019). La apoptosis mediada por Tl^{3+} ha sido estudiada y está relacionada con la reducción del potencial de membrana mitocondrial, la apertura de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial (MPT, por sus siglas en inglés) y el estrés oxidante (Hanzel y Verstraeten 2006, 2009, Pourahmad et al. 2010, Eskandari et al. 2011).

En un estudio para el análisis de la interacción del Tl^{3+} con membranas mitocondriales, empleando membranas construidas con un fosfolípido específico de este organelo y concentraciones de 1 a 75 μM de $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ durante 2 a 60 min, se encontró reducción del potencial de membrana, peroxidación lipídica, hidrólisis de la cariofilina y disminución en la interacción cariofilina-citocromo c, lo que provocó cambios en la función de la mitocondria y la liberación del citocromo c al citosol (Molina y Verstraeten

2008). En el estudio de Eskandari et al. (2011) el tratamiento con 50 μM de $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ a hepatocitos de rata y el empleo de agentes de sellado de los MPT como la ciclosporina A, la carnitina y generadores de ATP (L-glutamina, fructosa y xilitol), incrementa la supervivencia celular por inhibición de la apoptosis. Esto es un indicador de que este proceso de muerte está directamente implicado en la apertura de los MPT, debido a que se puede generar la difusión del H_2O_2 mitocondrial y el citocromo c al resto de la célula (**Cuadro VI**).

El proceso de apoptosis también está ligado a la activación de complejas rutas enzimáticas y mensajeros, los cuales han sido evaluados in vitro en cultivos tratados con compuestos de Tl^{3+} (Pourahmad et al. 2010). El tratamiento de células con PC12 con 10 a 100 μM de $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ produce diversas señales pro-apoptóticas como la activación de las caspasas 3, 8 y 9, la endonucleasa G y el factor inductor de la apoptosis (AIF), la liberación de citocromo c, la inducción de Fas y la oligomerización de Bax. De este modo, la activación de la apoptosis por Tl^{3+} muestra un efecto mixto, desencadenando las vías intrínseca y extrínseca a la vez (Hanzel y Verstraeten 2009). Por otro lado, Eskandari et al. (2011) observaron que el pretratamiento con antioxidantes bloquea la activación de las caspasas (**Cuadro VI**). Esto demuestra la importancia de las ERO en el proceso de inducción de la muerte celular.

Se ha reportado que el Tl^{3+} afecta los mecanismos de defensa antioxidante de la célula (Hanzel y Verstraeten 2006, Pourahmad et al. 2010, Eskandari et al. 2011). La evaluación en diversos sistemas in vitro ha demostrado que este catión inhibe la reducción del GSSG por la glutatión reductasa (GR) y la actividad diaforasa de esta enzima, oxida el NADPH, inhibe la glutatión peroxidasa, GPx (Villaverde et al. 2004, Hanzel et al. 2005) y oxida el GSH disminuyendo su disponibilidad (Villaverde et al. 2004, Hanzel et al. 2005, Hanzel y Verstraeten 2006, Pourahmad et al. 2010). También se observó en células PC12 tratadas con 10 a 100 μM $\text{Tl}(\text{NO}_3)_3$ la producción de H_2O_2 mitocondrial y disminución del potencial de membrana del organelo (Hanzel y Verstraeten 2006). En conjunto, la capacidad del Tl^{3+} de abatir los mecanismos antioxidantes de la célula, incrementar la concentración de ERO intracelulares y generar peroxidación lipídica, puede estar asociado a daños en la membrana celular y la mitocondria e iniciar la muerte celular por apoptosis (Pourahmad et al. 2010, Repetto y del Peso 2012).

En cuanto a la genotoxicidad del Tl^{3+} , aún hace falta investigar acerca de sus efectos en diferentes

CUADRO VI. EFECTOS TÓXICOS Y GENOTÓXICOS INDUCIDOS POR EL TALJO Y ALGUNOS DE SUS COMPUESTOS EN CÉLULAS DE MAMÍFERO IN VITRO E IN VIVO.

Modelo	Compuesto	Concentraciones	Efectos	Referencias
Rata				
• Glutación reducido (GSH), GR y GPx purificados	Tl(OH) ₃	1-25 µM	Disminuye la cantidad de GSH disponible en ambos sistemas, por la oxidación. Además, inhibe la actividad de GPx y GR.	Hanzel et al. 2005
• Células PC12	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	10-250 µM	Ambos compuestos incrementan la producción de H ₂ O ₂ mitocondrial, reducen la concentración de GSH e incrementan las ERO.	Hanzel y Verstraeten 2006
• Células PC12	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	10-100 µM	Producen activación de las caspasas 3 y 9, y aumentan la liberación de citocromo c e inducen al AIF y la Endo G.	Hanzel y Verstraeten 2009
• Hepatocitos	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	200 y 50 µM, respectivamente	Generan ERO e interfieren con la cadena de transferencia de electrones en la mitocondria.	Pourahmad et al. 2010
• Hepatocitos	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	200 y 50 µM, respectivamente	Generan ERO y disminuyen el potencial de la membrana mitocondrial. Se activa la cascada de caspasas y se incrementa el número de células con fenotipo apoptótico.	Eskandari et al. 2011
• Células PC12	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	5-100 µM	Tl ⁺ incrementa la expresión de marcadores de la progresión de G ₁ →S. Tl ³⁺ disminuye los de G ₁ →S y S.	Pino y Verstraeten 2015
Ratón				
• Fibroblastos L929 y osteoblastos MC3T3-E1	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	0.0001-10 mM	Producen citotoxicidad.	Yamamoto et al. 1998
• Criceto chino				
• Médula ósea	TlCl ₃	5 y 10 mg/kg	Sin cambios en la frecuencia de SCE.	Claussen et al. 1981
Humano				
• Enzimas purificadas: GSH, GR y GPx	TlNO ₃ y Tl(NO ₃) ₃	1-25 µM	Alteran los sistemas de defensa antioxidante: oxidación de GSH y NADPH por el Tl ³⁺ e inhibición de la actividad de GR y GPx por el Tl ⁺ y Tl ³⁺ .	Villaverde et al. 2004
• Linfocitos	Tl ₂ SO ₄ y TlCl ₃	0.5-100 µg/mL	Aumentan la frecuencia de SCA, de células hiperploides y de asociaciones de satélites.	Rodríguez-Mercado et al. 2017
• Linfocitos	TlCl ₃ y Tl ₂ SO ₄	0.5-100 µg/mL	Citotoxicidad por incremento de células con fenotipo de apoptosis y necrosis. Disminuye la proliferación de manera dependiente de la concentración y del tiempo de exposición.	Rodríguez-Mercado et al. 2019

AIF, factor inductor de la apoptosis; Endo G, endonucleasa G; ERO, especies reactivas de oxígeno; GPx, glutatión peroxidasa; GR, glutatión reductasa; GSH, glutatión reducido; SCE, intercambio de cromátidas hermanas; HPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa; MN, micronúcleos; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; SCA, aberraciones cromosómicas estructurales.

modelos de prueba, los datos obtenidos hasta el momento son escasos (**Cuadro VI**). En criceto chino tratamientos con dos aplicaciones independientes de 5 o 10 mg/kg de TiCl_3 no inducen intercambios de cromátidas hermanas (SCE, por sus siglas en inglés) en las células de la médula ósea (Claussen et al. 1981). Por otro lado, en cultivos de linfocitos humanos tratados con 0.5 a 100 $\mu\text{g/mL}$ del mismo compuesto, se observó reducción del índice mitótico (11 a 93 % comparado con el testigo negativo), aumento de células con fenotipo de apoptosis y necrosis (10 a 25 %) e incremento de aberraciones cromosómicas estructurales (SCA, por sus siglas en inglés; del 1.7 a 3.0 vs. 0.25 % del testigo), así como aneuploidías y asociaciones de satélites en algunas concentraciones (Rodríguez-Mercado et al. 2017, 2019). En la actualidad, no se tienen datos que evalúen el potencial carcinogénico del Ti y sus compuestos.

COMENTARIOS FINALES Y CONCLUSIONES

Hay una preocupación creciente, sobre el impacto de la contaminación por el Ga, In y Tl en las funciones biológicas de los organismos y la salud humana. Al igual que otros metales no esenciales, normalmente están presentes en concentraciones muy bajas en el ambiente, pero las actividades humanas incrementan sus cantidades. De las fuentes importantes de emisión, la minería, los combustibles fósiles y la industria de productos electrónicos de nueva generación liberan estos metales, los que permanecen en los suelos y cuerpos de agua circundantes y quedan disponibles para entrar a las cadenas tróficas por los mismos mecanismos que entran cationes esenciales como el hierro. Aunado a lo anterior, compiten por los sitios de unión a proteínas modificando el metabolismo y alterando la homeostasis del calcio.

Para la población en general y para las personas ocupacionalmente expuestas, la ingestión a través de los alimentos o la inhalación de aire contaminado son las principales vías de entrada de estos metales al organismo. Afectan los diferentes niveles de organización biológica y causan desde irritación de mucosas y piel, hasta inflamación y necrosis. En el caso del Ga^{3+} , que emula al Fe^{3+} , inhibe la actividad de la enzima ribonucleótido reductasa requerida para la biosíntesis de desoxirribonucleótidos trifosfatos (dNTPs) necesarios en los procesos de replicación y reparación del ADN. Por su parte, el In^{3+} , a pesar de absorberse poco produce daño en el material genético, efecto que puede estar implicado con el

desarrollo de neoplasia pulmonar por la inhalación de sus compuestos. En el mismo contexto, el Ti^{3+} ha llamado la atención debido a que los efectos que produce son parecidos a los del Ti^{1+} , donde por un lado disminuye la respuesta antioxidante y por otro, induce daño mitocondrial, apoptosis y necrosis, lo cual le confiere elevada toxicidad.

En la literatura, numerosos estudios se han centrado en la toxicidad y la carcinogenicidad inducidas por metales, enfatizando su papel en el estrés oxidante en los sistemas biológicos. Uno de los mecanismos de acción que comparten Ga^{3+} , In^{3+} y Ti^{3+} es el aumento intracelular de ERO, además de especies reactivas de nitrógeno por el In^{3+} . En este mecanismo está involucrado el descenso de la actividad del sistema antioxidante (GSH, CAT, SOD, GR o GPx), más que la generación del radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) por el proceso Fenton como sucede con metales de la primera serie de transición, entre los que se encuentran cobre, cobalto, hierro o vanadio. Por ejemplo, la reacción Fenton: $\text{M}^{n+} (\text{Cu}^+, \text{Co}^{2+}, \text{Fe}^{2+}, \text{Ti}^{3+}, \text{V}^{4+}) + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{M}^{(n+1)+} (\text{Cu}^{2+}, \text{Co}^{3+}, \text{Fe}^{3+}, \text{Ti}^{4+}, \text{V}^{5+}) + \cdot\text{OH} + ^-\text{OH}$; donde se oxida el ion metálico M^{n+} y se libera $\cdot\text{OH}$. Así como por la generación de otras especies radicales por la oxidación intracelular del metal como sucede con el vanadio, $\text{V}^{4+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{V}^{5+} + \text{O}_2^{\cdot-}$. Independientemente del mecanismo, la formación de especies reactivas por el Ga^{3+} , In^{3+} o Ti^{3+} puede causar daño al ADN, alteración de la expresión de genes, peroxidación de lípidos, así como daño mitocondrial y cambios en la homeostasis del calcio y del sulfhidrilo.

La modificación de bases por oxidación, como la formación de 8-OhdG, es causante de mutaciones iniciadoras de cáncer y su detección está relacionada con varias condiciones patológicas. De manera particular el InP, induce este tipo de lesiones además de daño cromosómico y es de los compuestos considerados como probable carcinógeno para los seres humanos. No queda claro el potencial carcinogénico de los compuestos de Ti^{3+} y Ga^{3+} (con excepción del GaAs), lo que puede estar relacionado con su débil capacidad mutagénica y genotóxica. Sin embargo, a pesar de tener datos importantes de estos iones metálicos en estado de oxidación III se requieren investigaciones adicionales para comprender mejor el mecanismo molecular y las consecuencias para la salud humana.

AGRADECIMIENTOS

Alejandra López Lanuza becaria CONACyT No. Apoyo 762464; estudiante de Maestría del Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM.

Este trabajo contó con el apoyo del proyecto PAPIIT No. IN229220 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM, México.

Declaración de interés. Los autores no reportan ningún conflicto de intereses en relación con este manuscrito.

REFERENCIAS

- Achenbach C., Hauswirth O., Heindrichs C., Ziskoven R., Köhler F., Bahr U. y Schulten H.R. (1980). Quantitative measurement of time-dependent thallium distribution in organs of mice by field desorption mass spectrometry. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 6 (3), 519-528. <https://doi.org/10.1080/15287398009529870>
- Adamson R.H., Canellos G.P. y Sieber S.M. (1975). Studies on the antitumor activity of gallium nitrate (NSC-15200) and other group IIIa metal salts. *Cancer Chemotherapy Reports* 59 (3), 599-610.
- Afroz T., Hiraku Y., Ma N., Ahmed S., Oikawa S., Kawanishi S. y Murata M. (2018). Nitrate DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide. *Journal of Occupational Health* 60 (2), 148-155. <https://doi.org/10.1539/joh.17-0146-OA>
- Afshari R., Mégarbane B. y Zavar A. (2012). Thallium poisoning: One additional and unexpected risk of heroin abuse. *Clinical Toxicology* 50 (8), 791-792. <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.713110>
- Aguiar-Carrillo J., Herrera L., Gutiérrez E.J. y Reyes-Domínguez I.A. (2018). Solid-phase distribution and mobility of thallium in mining-metallurgical residues: Environmental hazard implications. *Environmental Pollution* 243, 1833-1845. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.10.014>
- Ahamed M., Akhtar M.J., Khan M.M., Alhadlaq H.A. y Aldalbahi A. (2017). Nanocubes of indium oxide induce cytotoxicity and apoptosis through oxidative stress in human lung epithelial cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces* 156, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.020>
- Akyl D., Eren Y., Konuk M., Tepekozcan A. y Sağlam E. (2016). Determination of mutagenicity and genotoxicity of indium tin oxide nanoparticles using the Ames test and micronucleus assay. *Toxicology and Industrial Health* 32 (9), 1720-1728. <https://doi.org/10.1177/0748233715579804>
- Amata A., Chonan T., Omae K., Nodera H., Terada J. y Tatsumi K. (2015). High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: A 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax* 70 (11), 1040-1046. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206380>
- Aoyama H. (1989). Distribution and excretion of thallium after oral and intraperitoneal administration of thallous malonate and thallous sulfate in hamsters. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 42 (3), 456-463. <https://doi.org/10.11501/11567621>
- Asami T., Yoshino A., Kubota M. y Gotoh S. (1990). Background level of indium and gallium in soil with special reference to the pollution of the soils from zinc and lead smelters. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science* 153 (4), 257-259. <https://doi.org/10.1002/jpln.19901530411>
- Badding M.A., Schwegler-Berry D., Park J.H., Fix N.R., Cummings K.J. y Leonard S.S. (2015). Sintered indium-tin oxide particles induce pro-inflammatory responses in vitro, in part through inflammasome activation. *PloS ONE* 10 (4), e0124368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124368>
- Badding M.A., Stefaniak A.B., Fix N.R., Cummings K.J. y Leonard S.S. (2014). Cytotoxicity and characterization of particles collected from an indium-tin oxide production facility. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 77 (20), 1193-1209. <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.920757>
- Bastos R.W., Rossato L., Valero C., Lagrou K., Colombo A.L. y Goldman G.H. (2019). Potential of gallium as an antifungal agent. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 9 (414), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00414>
- Berggren M.M., Burns L. A., Abraham R.T. y Powis G. (1993). Inhibition of protein tyrosine phosphatase by the antitumor agent gallium nitrate. *Cancer Research* 53 (8), 1862-1866.
- Bernstein L.R., Tanner T., Godfrey C. y Noll B. (2000). Chemistry and pharmacokinetics of gallium maltoate, a compound with high oral gallium bioavailability. *Metal-Based Drugs* 7 (1), 33-47. <https://doi.org/10.1155/MBD.2000.33>
- Berry J.P., Escaig F., Poupon M.F. y Galls P. (1983). Localization of gallium in tumor cells. Electron microscopy, electron probe microanalysis and analytical ion microscopy. *International Journal of Nuclear Medicine and Biology* 10 (4), 199-204. [https://doi.org/10.1016/0047-0740\(83\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0047-0740(83)90079-7)
- Berry J.P., Poupon M.F., Galle S. y Escaig F. (1984). Role of lysosomes in gallium concentration by mammalian tissues. *Biology of the Cell* 51 (1), 43-51. <https://doi.org/10.1111/j.1768-322X.1984.tb00282.x>
- Bhat I. (2019). Physical properties of gallium nitride and related III-V nitrides. En: *Wide bandgap semiconductor power devices* (J. Baliga, Ed.) Wood-

- head Publishing, Duxford, Inglaterra, pp. 43-77 <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04021-4>
- Bockman R.S., Boskey A.L., Blumenthal N.C., Alcock N.W. y Warrell R.P. (1986). Gallium increases bone calcium and crystallite perfection of hydroxyapatite. *Calcified Tissue International* 39 (6), 376-381. <https://doi.org/10.1007/BF02555174>
- Bonchi C., Imperi F., Minandri F., Visca P. y Frangipani E. (2014). Repurposing of gallium-based drugs for antibacterial therapy. *Biofactors* 40 (3), 303-312. <https://doi.org/10.1002/biof.1159>
- Bustamante J., Dock L., Vahter M., Fowler B. y Orrenius S. (1997). The semiconductor elements arsenic and indium induce apoptosis in rat thymocytes. *Toxicology* 118 (2-3), 129-136. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(96\)03607-4](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(96)03607-4)
- Capel I.D., Dorrell H.M., Pinnock M.H., Jenner M. y Williams D.C. (1981). The influence of zinc status on the anti-Lewis lung tumor activity of cisplatin and gallium. *Anticancer Research* 1 (5), 269-273.
- Casper E.S., Stanton G.F., Sordillo P.P., Parente R., Michaelson R.A. y Vinceguerra V. (1985). Phase II trial of gallium nitrate in patients with advanced malignant melanoma. *Cancer Treatment Report* 69 (9), 1019-1020.
- Castronovo F.P. y Wagner H.N. (1971). Factors affecting the toxicity of the element indium. *British Journal of Experimental Pathology* 52 (5), 543-559.
- Castronovo F.P. y Wagner H.N. (1973). Comparative toxicity and pharmacodynamics of ionic indium chloride and hydrated indium oxide. *Journal of Nuclear Medicine* 14 (9), 677-682.
- CASCC (2022). CAS Source Index. CAS Common Chemistry [en línea] <https://commonchemistry.cas.org/> 18/03/22
- CCME (1999a). Canadian water quality guidelines for the protection of aquatic life: Thallium. Canadian environmental quality guidelines. Canadian Council of Ministers of the Environment. Directrices. Winnipeg, Canadá, 3 pp.
- CCME (1999b). Canadian soil quality guidelines for the protection of environmental and human health: Thallium. Canadian environmental quality guidelines. Canadian Council of Ministers of the Environment. Directrices. Winnipeg, Canadá, 9 pp.
- Chang K.L., Liao W.T., Yu C.L., Lan C.C.E., Chang L.W. y Yu H.S. (2003). Effects of gallium on immune stimulation and apoptosis induction in human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 193 (2), 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.07.004>
- Chang H.F., Yang P.T., Lin H.W., Yeh K.C., Chen M.N. y Wang S.L. (2020). Indium uptake and accumulation by rice and wheat and health risk associated with their consumption. *Environmental Science and Technology* 54 (23), 14946-14954. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02676>
- Chen H.W. (2006). Gallium, indium, and arsenic pollution of groundwater from a semiconductor manufacturing area of Taiwan. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 77, 289-296. <https://doi.org/10.1007/s00128-006-1062-3>
- Chen H.W. (2007). Exposure and health risk of gallium, indium, and arsenic from semiconductor manufacturing industry workers. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 78, 123-127. <https://doi.org/10.1007/s00128-007-9079-9>
- Chen K.Y., Yang P.T., Chang H.F., Yeh K.C. y Wang S.L. (2022). Soil gallium speciation and resulting gallium uptake by rice plants. *Journal of Hazardous Materials* 424, 127582. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127582>
- Cheng H., Duan X., Liu S., Lin C. y Shao X. (2013). Thallium, arsenic, and mercury contamination of soil near the world's largest and longest operating tungsten mine. *Polish Journal of Environmental Studies* 22, 301-305.
- Chitambar C.R. (2010). Medical applications and toxicities of gallium compounds. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 7 (5), 2337-2361. <https://doi.org/10.3390/ijerph7052337>
- Chitambar C.R. (2016). Gallium and its competing roles with iron in biological systems. *Biochimica et Biophysica Acta* 1863 (8), 2044-2053. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.04.027>
- Chitambar C.R., Matthaeus W.G., Antholine W.E., Graff K. y O'Brien W.J. (1988). Inhibition of leukemic HL60 cell growth by transferrin-gallium: Effects on ribonucleotide reductase and demonstration of drug synergy with hydroxyurea. *Blood* 72 (6), 1930-1936. <https://doi.org/10.1182/blood.V72.6.1930.1930>
- Chitambar C.R., Craig A. y Ash R.C. (1989a). Transferrin receptor mediated suppression of in vitro hematopoiesis by transferrin-gallium. *Experimental Hematology* 17 (5), 418-422.
- Chitambar C.R., Seigneuret M.C., Matthaeus W.G. y Lum L.G. (1989b). Modulation of lymphocyte proliferation and immunoglobulin production by transferrin-gallium. *Cancer Research* 49 (5), 1125-1129.
- Chitambar C.R., Purpi D.P., Woodliff J., Yang M. y Wereley J.P. (2007). Development of gallium compounds for treatment of lymphoma: Gallium maltolate, a novel hydroxypyrrone gallium compound, induces apoptosis and circumvents lymphoma cell resistance to gallium nitrate. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 322 (3), 1228-1236. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.126342>

- Chitambar C.R. y Narasimhan J. (1991). Targeting iron dependent DNA synthesis with gallium and transferrin-gallium. *Pathobiology* 59 (1), 3-10. <https://doi.org/10.1159/000163609>
- Chitambar C.R., Wereley J.P. y Matsuyama S. (2006). Gallium-induced cell death in lymphoma: Role of transferrin receptor cycling, involvement of Bax and the mitochondria, and effects of proteasome inhibition. *Molecular Cancer Therapeutics* 5 (11), 2834-2843. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0285>
- Chitambar C.R. y Zivkovic Z. (1987). Inhibition of hemoglobin production by transferrin-gallium. *Blood* 69 (1), 144-149 <https://doi.org/10.1182/blood.V69.1.144.144>
- Chonan T., Taguchi O. y Omae K. (2007). Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *European Respiratory Journal* 29 (2), 317-324. <https://doi.org/10.1183/09031936.00020306>
- Chua M.S., Bernstein L.R., Li R.U.I. y So S.K. (2006). Gallium maltolate is a promising chemotherapeutic agent for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research* 26 (3A), 1739-1743.
- Collery P., Keppler B., Madoulet C. y Desoize B. (2002). Gallium in cancer treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 42 (3), 283-296. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00225-6)
- Claussen U., Roll R., Dolgner R., Matthiaschek G., Majewski F., Stoll B. y Röhrbor F. (1981). On the mutagenicity and teratogenicity of thallium. *Rhein Ärzteblatt* 16, 469-475.
- Crisponi G., Fanni D., Gerosa C., Nemolato S., Nurchi V.M., Crespo-Alonso M., Lachowicz J.I. y Faa G. (2013). The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomolecular Concepts* 4 (1), 77-87. <https://doi.org/10.1515/bmc-2012-0045>
- Cruz-Hernández Y., Santana-Silva A., Villalobos M., Romero F., Hernández-Álvarez E. y Pi-Puig T. (2019). Assessment of a simple extraction method to determine the bioaccessibility of potentially toxic Tl, As, Pb, Cu, Zn and Cd in soils contaminated by mining-metallurgical waste. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental* 35 (4), 849-868. <https://doi.org/10.20937/rica.2019.35.04.07>
- Decker D.A., Costanzi J.J., McCracken J. y Baker L.H. (1984). Evaluation of gallium nitrate in metastatic or locally recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study. *Cancer Treatment Reports* 68 (7-8), 1047-1048.
- Di Candia D., Muccino E., Battistini A., Boracchi M., Gentile G. y Zoja R. (2020). Thallium toxicity due to adulterated infusion with thallium sulfate in eight members belonging to the same family nucleus: Autopsy findings and ICP-MS analysis (inductively coupled plasma mass spectrometry) in a triple homicide. *Legal Medicine* 42, 101661. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2019.101661>
- Douglas K.T., Bunni M.A., y Baidur S.R. (1990). Thallium in biochemistry. *International Journal of Biochemistry* 22 (5), 429-438. [https://doi.org/10.1016/0020-711X\(90\)90254-Z](https://doi.org/10.1016/0020-711X(90)90254-Z)
- Downs W.L., Scott J.K., Steadman L.T. y Maynard E.A. (1960). Acute and sub-acute toxicity studies of thallium compounds. *American Industrial Hygiene Association Journal* 21 (5), 399-406. <https://doi.org/10.1080/00028896009344093>
- Eghesadi R., Safavi S., Shahmirzayi F., Banafshe H., Omid S. y Ghaderi A. (2019). A narrative review of thallium toxicity; preventive measures. *International Journal of Pharmaceutical Research* 11 (3), 322-330.
- Eskandari M.R., Pourahmad J. y Daraei B. (2011). Thallium(I) and thallium(III) induce apoptosis in isolated rat hepatocytes by alterations in mitochondrial function and generation of ROS. *Toxicological and Environmental Chemistry* 93 (1), 145-156. <https://doi.org/10.1080/02772248.2010.505826>
- Exley C. (2016). The toxicity of aluminium in humans. *Morphologie* 100 (329), 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2015.12.003>
- Foley N.K., Jaskula B.W., Kimball B.E. y Schulte R.F. (2017). Gallium (No. 1802-H). US Geological Survey Professional Paper, Reston, Virginia, EUA, 48 pp. <https://doi.org/10.3133/pp1802H>
- Foster C.M., Collazo R., Sitar Z. y Ivanisevic A. (2013). Aqueous stability of Ga-and N-polar gallium nitride. *Langmuir* 29 (1), 216-220. <https://doi.org/10.1021/la304039n>
- Fowler B.A. y Maples-Reynolds N. (2015). Indium. En: *Handbook on the toxicology of metals*. (G.F. Nordberg, B.A. Fowler y M. Nordberg, Eds.) Academic Press, Amsterdam, Países Bajos, pp. 845-853 <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00039-1>
- Galván-Arzate S. y Ríos C. (1994). Thallium distribution in organs and brain regions of developing rats. *Toxicology* 90 (1-2), 63-69. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)90205-4](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)90205-4)
- Galván-Arzate S. y Santamaría A. (1998). Thallium toxicity. *Toxicology Letters* 99 (1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00126-X](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00126-X)
- Graedel T.E., Gunn G. y Espinoza T. (2014). Metal resources, use and criticality. En: *Critical metals handbook*. (G. Gunn, Ed.) John Wiley and Sons, Nottingham, Inglaterra, pp. 1-19 <https://doi.org/10.1002/9781118755341>
- Gwinn W.M., Qu W., Shines C.J., Bousquet R.W., Taylor G.J., Waalkes M. y Morgan D.L. (2013). Macrophage solubilization and cytotoxicity of indium-containing particles in vitro. *Toxicological Sciences* 135 (2), 414-424. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft154>

- Gwinn W.M., Qu W., Bousquet R.W., Price H., Shines C.J., Taylor G.J. y Morgan D.L. (2015). Macrophage solubilization and cytotoxicity of indium-containing particles as in vitro correlates to pulmonary toxicity in vivo. *Toxicological Sciences* 144 (1), 17-26. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu273>
- Goss C.H., Kaneko Y., Khuu L., Anderson G.D., Ravishanker S., Aitken M.L., Lechtzin N., Zhou G., Czyz D., McLean K., Olakanmi O., Shuman H.A., Teresi M., Wilhelm E., Caldwell E., Salipante S.J., Hornick D.B., Siehnel R.J., Becker L., Britigan B.E. y Singh P.K. (2018). Gallium disrupts bacterial iron metabolism and has therapeutic effects in mice and humans with lung infections. *Science Translational Medicine* 10 (460), eaat7520. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7520>
- Hall T.J. y Chambers T.J. (1990). Gallium inhibits bone resorption by a direct effect on osteoclasts. *Bone and Mineral* 8 (3), 211-216. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(90\)90106-P](https://doi.org/10.1016/0169-6009(90)90106-P)
- Hamaguchi T., Omae K., Takebayashi T., Kikuchi Y., Yoshioka N., Nishiwaki Y., Tanaka A., Hirata M., Tauchi O. y Chonan T. (2008). Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. *Occupational and Environmental Medicine* 65 (1), 51-55. <http://doi.org/10.1136/oem.2006.029124>
- Haq R.U., Wereley J.P. y Chitambar C.R. (1995). Induction of apoptosis by iron deprivation in human leukemic CCRF-CEM cells. *Experimental Hematology* 23 (5), 428-432.
- Hanzel C.E., Villaverde M.S. y Verstraeten S.V. (2005). Glutathione metabolism is impaired in vitro by thallium(III) hydroxide. *Toxicology* 207 (3), 501-510. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.11.002>
- Hanzel C.E. y Verstraeten S.V. (2006). Thallium induces hydrogen peroxide generation by impairing mitochondrial function. *Toxicology and Applied Pharmacology* 216 (3), 485-492. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.07.003>
- Hanzel C.E. y Verstraeten S.V. (2009). Tl(I) and Tl(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 236 (1), 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.12.029>
- Harris W.R. y Messori L. (2002). A comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum transferrin. *Coordination Chemistry Reviews* 228 (2), 237-262. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00037-1](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00037-1)
- Heading R.C., Tothill P., Laidlaw A.J. y Shearman D.J.C. (1971). An evaluation of ^{113m}In Indium DTPA chelate in the measurement of gastric emptying by scintiscanning. *Gut* 12 (8), 611-615. <http://doi.org/10.1136/gut.12.8.611>
- HCN (2012) Indium and indium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Health Council of the Netherlands. La Haya, Países Bajos, 64 pp.
- Hedley D.W., Tripp E.H., Slowiaczek P. y Mann G.J. (1988). Effect of gallium on DNA synthesis by human T-cell lymphoblasts. *Cancer Research* 48 (11), 3014-3018.
- Higashikubo I., Arito H., Eitaki Y., Araki A., Ando K., Shimizu H. y Sakurai H. (2018). Quantitative assessment of occupational exposure to total indium dust in Japanese indium plants. *Industrial Health* 56, 553-560. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2018-0099>
- Hines C.J., Roberts J.L., Andrews R.N., Jackson M.V. y Deddens J.A. (2013). Use of and occupational exposure to indium in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 10 (12), 723-733. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.836279>
- Hoet P., De Graef E., Swennen B., Semmink T., Yakoub Y., Deumer G., Haufroid V. y Lison D. (2012). Occupational exposure to indium: What does biomonitoring tell us?. *Toxicology Letters* 213 (1), 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.07.004>
- Hoffman R.S. (2000). Thallium poisoning during pregnancy: A case report and comprehensive literature review. *Journal of Clinical Toxicology* 38 (7), 767-775. <https://doi.org/10.1081/CLT-100102390>
- Hologgita J., Ullucci P., Driscoll J., Grauerholz J. y Martin H. (1980). Thallium elimination kinetics in acute thallotoxicosis. *Journal of Analytical Toxicology* 4 (2), 68-73. <https://doi.org/10.1093/jat/4.2.68>
- IARC (2006) IARC Monographs, vol. 86. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia, 197 pp.
- IARC (2012) IARC Monographs, vol. 118. International Agency for Research on Cancer. Lyon, Francia, 304 pp.
- Igbokwe I.O., Igwenagu E. y Igbokwe N.A. (2019). Aluminium toxicosis: A review of toxic actions and effects. *Interdisciplinary Toxicology* 12 (2), 45-70. <https://doi.org/10.2478%2Fintox-2019-0007>
- Ivanoff C.S., Ivanoff A.E. y Hottell T.L. (2012). Gallium poisoning: A rare case report. *Food and Chemical Toxicology* 50 (2), 212-215. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.10.041>
- Jabboury K., Frye D., Holmes F.A., Frascini G. y Hortobagyi G. (1989). Phase II evaluation of gallium nitrate by continuous infusion in breast cancer. *Investigational New Drugs* 7 (2), 225-229. <https://doi.org/10.1007/BF00170863>
- Jensen H., Gaw S., Lehto N.J., Hassall L. y Robinson B.H. (2018). The mobility and plant uptake of gallium and indium, two emerging contaminants associated with electronic waste and other sources. *Chemosphere* 209, 675-684. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.111>

- Jeong J., Kim J., Seok S.H. y Cho W.S. (2016). Indium oxide (In_2O_3) nanoparticles induce progressive lung injury distinct from lung injuries by copper oxide (CuO) and nickel oxide (NiO) nanoparticles. *Archives of Toxicology* 90 (4), 817-828. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1493-x>
- Jiang X.P., Wang F., Yang D.C., Elliott R.L. y Head J.F. (2002). Induction of apoptosis by iron depletion in the human breast cancer MCF-7 cell line and the 13762NF rat mammary adenocarcinoma in vivo. *Anticancer Research* 22 (5), 2685-2692.
- Joseph T.P., Wereley J.P. y Chitambar C.R. (2005). Gallium nitrate as a novel agent for the treatment of mantle cell lymphoma: Targets and mechanisms of action. *International Proceedings of the American Association of Cancer Research* 46, 1383-1384.
- JSOH (2021). Recommendation of occupational exposure limits (2021-2022). The Japan Society for Occupational Health. *Environmental and Occupational Health Practice* 3 (1), 1-34. <https://doi.org/10.1539/eohp.ROEL2021>
- Kabata-Pendias A. (2010). Trace elements in soils and plants. 4a ed., CRC Press, Florida, EUA, 448 pp. <https://doi.org/10.1201/b10158>
- Kazantzis G. (2000). Thallium in the environment and health effects. *Environmental Geochemistry and Health* 22 (4), 275-280. <https://doi.org/10.1023/A:1006791514080>
- Kochetkova N.V., Bayandina Y., Toptygina G.M. y Shepot'ko A.O. (1988). Indium sulfide precipitation from hydrochloric acid solutions of calcium and sodium chlorides [Artículo en ruso: Osazhdenie sul'fata indiya iz solyanokislykh rastvorov khloridov kal'tsiya i natriya]. *Kompleksnoe Ispol'zovanie Mineral'nogo Syr'ya* 20 (15), 54-57. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:20051416
- Kuroda K., Endo G., Okamoto A. y Yoo Y.S. (1991). Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. *Mutation Research Letters* 264 (4), 163-170. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(91\)90072-C](https://doi.org/10.1016/0165-7992(91)90072-C)
- Leach L.J., Scott J.K., Armstrong R.D., Steadman L.T. y Maynard E.A. (1961). The inhalation toxicity of indium sesquioxide in the rat. *ORINS Rep United States of America the Energy and Commerce* 590, 1-30 <https://doi.org/10.2172/4046157>
- Léonard A. y Gerber G.B. (1997). Mutagenicity, carcinogenicity, and teratogenicity of thallium compounds. *Mutation Research* 387 (1), 47-53. [https://doi.org/10.1016/S1383-5742\(97\)00022-7](https://doi.org/10.1016/S1383-5742(97)00022-7)
- Levy M., Bertram J.R., Eller K.A., Chatterjee A. y Nagpal P. (2019). Near-infrared-light-triggered antimicrobial indium phosphide quantum dots. *Angewandte Chemie* 131 (33), 11536-11540. <https://doi.org/10.1002/ange.201906501>
- Li L., Chen T., Yang Z., Chen Y., Liu D., Xiao H., Liu M., Kan L., Xu J., Liu S., Wang X., Lin G. y Xu G. (2020). Nephrotoxicity evaluation of indium phosphide quantum dots with different surface modifications in BALB/c mice. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (19), 7137. <https://doi.org/10.3390/ijms21197137>
- Li S., Huang W., Duan Y., Xing J. y Zhou Y. (2015). Human fatality due to thallium poisoning: Autopsy, microscopy, and mass spectrometry assays. *Journal of Forensic Sciences* 60 (1), 247-251. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12623>
- Liao Y.H., Yu H.S., Ho C.K., Wu M.T., Yang C., Chen J.R. y Yang C.C. (2004). Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *Occupational and Environmental Medicine* 46, 931-936. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000137718.93558.b8>
- Lin R.H., Yang M.L., Li Y.C., Chang H.M. y Kuan Y.H. (2013). Indium chloride-induced micronuclei via reactive oxygen species in Chinese hamster lung fibroblast V79 cells. *Environmental Toxicology* 28 (10), 595-600. <https://doi.org/10.1002/tox.20755>
- Liou S.H., Wu W.T., Liao H.Y., Chen C.Y., Tsai C.Y., Jung W.T. y Lee H.L. (2017). Global DNA methylation and oxidative stress biomarkers in workers exposed to metal oxide nanoparticles. *Journal of Hazardous Materials* 331, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.02.042>
- Lison D., Laloy J., Corazzari I., Muller J., Rabolli V., Panin N., Huaux F., Fenoglio I. y Fubini B. (2009). Sintered indium tin oxide (ITO) particles: A new pneumotoxic entity. *Toxicological Sciences* 108 (2), 472-481. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp014>
- Liu H. y Liao G. (2021). Long-term misdiagnosis and neurologic outcomes of thallium poisoning: A case report and literature review. *Brain Behavior* 11 (3), e02032. <https://doi.org/10.1002/brb3.2032>
- Liu J., Luo X., Wang J., Xiao T., Chen D., Sheng G. Yin M., Lippold H., Wang C. y Chen Y. (2017). Thallium contamination in arable soils and vegetables around a steel plant a newly found significant source of Tl pollution in South China. *Environmental Pollution* 224, 445-453. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.025>
- Liu J., Wang J., Xiao T., Lippold H., Luo X., Yin M., Ren J. Chen Y. y Linghu W. (2018). Geochemical dispersal of thallium and accompanying metals in sediment profiles from a smelter-impacted area in South China. *Applied Geochemistry* 88, 239-246. <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2017.05.013>
- Liu J., Wei X., Zhou Y., Tsang D.C., Yin M., Lippold H., Yuan W., Wang J., Feng Y. y Chen D. (2020). Thallium contamination, health risk assessment and

- source apportionment in common vegetables. *Science of the Total Environment* 703, 135547. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135547>
- Løvik A.N., Restrepo E. y Müller D.B. (2015). The global anthropogenic gallium system: Determinants of demand, supply and efficiency improvements. *Environmental Science and Technology* 49 (9), 5704-5712. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00320>
- Lu F., Xiao T., Lin J., Ning Z., Long Q., Xiao L. y Chen H. (2017). Resources and extraction of gallium: A review. *Hydrometallurgy* 174, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.hydromet.2017.10.010>
- Makkonen N., Hirvonen M.R., Savolainen K., Lapinjoki S. y Mönkkönen J. (1995). The effect of free gallium and gallium in liposomes on cytokine and nitric oxide secretion from macrophage-like cells in vitro. *Inflammation Research* 44 (12), 523-528. <https://doi.org/10.1007/BF01757356>
- Malfetano J.H., Blessing J.A. y Adelson M.D. (1991). A phase II trial of gallium nitrate (NSC# 15200) in previously treated ovarian carcinoma. A gynecologic oncology group study. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 14 (4), 349-351. <https://doi.org/10.1097/00000421-199108000-00015>
- Martens R.J., Mealey K., Cohen N.D., Harrington J.R., Chaffin M.K., Taylor R.J. y Bernstein L.R. (2007). Pharmacokinetics of gallium maltolate after intragastric administration in neonatal foals. *American Journal of Veterinary Research* 68 (10), 1041-1044. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.10.1041>
- Marzilli L.G., De Castro B., Caradonna J.P., Stewart R.C. y Van Vuuren C.P. (1980). Nucleoside complexing. A Raman and carbon-13 NMR spectroscopic study of the binding of hard and soft metal species. *Journal of the American Chemical Society* 102 (3), 916-924. <https://doi.org/10.1021/ja00523a004>
- McCollum C.R., Bertram J.R., Nagpal P. y Chatterjee A. (2021). Photoactivated indium phosphide quantum dots treat multidrug-resistant bacterial abscesses in vivo. *ACS Applied Materials and Interfaces* 13, 30404-30419. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c08306>
- MHC (2006). Standardization administration of China. Standards of drinking water quality (GB 5749-2006). Ministry of Health of China. Beijing, China, 18 pp.
- MHLW (2010). Technical guideline for preventing health impairment of workers engaged in the indium tin oxide handling processes. Ministry of Health, Labor and Welfare. Tokio, Japón, 18 pp.
- Mitidieri E., Visaggio D., Frangipani E., Turnaturi C., Vanacore D., Provenzano R., Costabille G., Sorrentino R., Ungaro F., Visca P. y d'Emmanuele di Villa Bianca R. (2021). Intra-tracheal administration increases gallium availability in lung: Implications for antibacterial chemotherapy. *Pharmacological Research* 170, 105698. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105698>
- Miyaki K., Hosoda K., Hirata M., Tanaka A., Nishiwaki Y., Takebayashi T. Inoue N. y Omae K. (2003). Biological monitoring of indium by means of graphite furnace atomic absorption spectrophotometry in workers exposed to particles of indium compounds. *Journal of Occupational Health* 45 (4), 228-230. <https://doi.org/10.1539/joh.45.228>
- Molina L.D.C.P. y Verstraeten S.V. (2008). Thallium (III)-mediated changes in membrane physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochimica et Biophysica Acta* 1778 (10), 2157-2164. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2008.04.013>
- Moore D., House I. y Dixon A. (1993). Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive, but alopecia is the clue. *British Medical Journal* 306 (6891), 1527-1529. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6891.1527>
- Mulkey J.P. y Oehme F.W. (1993). A review of thallium toxicity. *Veterinary and Human Toxicology* 35 (5), 445-453.
- Nagano K., Gotoh K., Kasai T., Aiso S., Nishizawa T., Ohnishi M., Ikawa N., Eitaki Y., Yamada K., Arito H. y Fukushima S. (2011a). Two- and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats. *Journal of Occupational Health* 53 (2), 51-63. <https://doi.org/10.1539/joh.L10128>
- Nagano K., Nishizawa T., Umeda Y., Kasai T., Noguchi T., Gotoh K., Ikawa N., Eitaki Y., Kawasumi Y., Yamauchi T., Arito H. y Fukushima S. (2011b). Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium tin oxide in rats and mice. *Journal of Occupational Health* 53 (3), 175-187. <https://doi.org/10.1539/joh.10-0057-OA>
- Nagano K., Nishizawa T., Eitaki Y., Ohnishi M., Noguchi T., Arito H. y Fukushima S. (2011c). Pulmonary toxicity in mice by 2- and 13-week inhalation exposures to indium-tin oxide and indium oxide aerosols. *Journal of Occupational Health* 53 (3), 234-239. <https://doi.org/10.1539/joh.10-0053-BR>
- Nakano M., Omae K., Tanaka A., Hirata M., Michikawa T., Kikuchi Y., Yoshioka N., Narasimhan J., Antholine W.E. y Chitambar C.R. (1992). Effect of gallium on the tyrosyl radical of the iron-dependent M2 subunit of ribonucleotide reductase. *Biochemical Pharmacology* 44 (12), 2403-2408. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90686-D](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90686-D)
- NCBI (2021). PubChem compound summary. National Center for Biotechnology Information [en línea] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> 08/05/2021
- NIOSH (1992). NIOSH Recommendations for occupational safety and health. National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, Ohio, EUA, 199 pp.

- Oda K. (1997). Toxicity of a low level of indium phosphide (InP) in rats after intratracheal instillation. *Industrial Health* 35 (1), 61-68. <https://doi.org/10.2486/indhealth.35.61>
- Olgun N.S., Morris A.M., Barber T.L., Stefaniak A.B., Kashon M.L., Schwegler-Berry D., Cummings K.J. y Leonard S.S. (2017). Comparison of the toxicity of sintered and unsintered indium-tin oxide particles in murine macrophage and epidermal cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 331, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.028>
- O'Neil M.J. (2001). The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 13a ed., Merck and Co., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EUA, 10250 pp.
- OSHA (2018). Gallium arsenide report page. Occupational Safety and Health Administration [en línea] <https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?recNo=19618/03/2022>
- OSHA (2020). Indium compounds. Occupational Safety and Health Administration [en línea] <https://www.osha.gov/chemicaldata/54824/03/2022>
- Pagnanelli R.A. y Basso D.A. (2010). Myocardial perfusion imaging with ^{201}Tl . *Journal of Nuclear Medicine Technology* 38 (1), 1-3. <https://doi.org/10.2967/jnmt.109.068593>
- Perchellet E.M., Ladesich J.B., Collery P. y Perchellet J.P. (1999). Microtubule-disrupting effects of gallium chloride in vitro. *Anticancer Drugs* 10 (5), 477-488. <https://doi.org/10.1097/00001813-199906000-00008>
- Peter A.J. y Viraraghavan T. (2005). Thallium: A review of public health and environmental concerns. *Environment International* 31 (4), 493-501. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2004.09.003>
- Pino M.T.L. y Verstraeten S.V. (2015). Tl(I) and Tl(III) alter the expression of EGF-dependent signals and cyclins required for pheochromocytoma (PC12) cell-cycle resumption and progression. *Journal of Applied Toxicology* 35 (8), 952-969. <https://doi.org/10.1002/jat.3096>
- Połodniok J., Kita A. y Zerzucha P. (2012). Spectrophotometric and inductively coupled plasma-optical emission spectroscopy determination of gallium in natural soils and soils polluted by industry: Relationships between elements. *Communications in Soil Science and Plant Analysis* 43 (8), 1121-1135. <https://doi.org/10.1080/00103624.2012.662561>
- Ponsoda X., Jover R., Nuñez C., Royo M., Castell J.V. y Gomez-Lechon M.J. (1995). Evaluation of the cytotoxicity of 10 chemicals in human and rat hepatocytes and in cell lines: Correlation between in vitro data and human lethal concentration. *Toxicology in Vitro* 9 (6), 959-966. [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(95\)00053-4](https://doi.org/10.1016/0887-2333(95)00053-4)
- Poudyal B., Shrestha P. y Chowdhury Y.S. (2020). Thallium-201 [en línea] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560586/13/03/2022>
- Pourahmad J., Eskandari M.R. y Daraei B. (2010). A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for thallium(I) and thallium(III). *Environmental Toxicology* 25 (5), 456-467. <https://doi.org/10.1002/tox.20590>
- Qiao J., Liu Z., Cui S., Nagy T. y Xiong M.P. (2021). Synthesis and evaluation of an amphiphilic deferoxamine: Gallium-conjugated cationic random copolymer against a murine wound healing infection model of *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Biomaterialia* 126, 384-393. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.03.005>
- Redza-Dutordoir M. y Averill-Bates D.A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta* 1863 (12), 2977-2992. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012>
- Repetto G. y del Peso A. (2012). Gallium, indium, and thallium. En: *Patty's toxicology*. (E. Bingham y B. Cohrssen, Eds.) 6a ed., John Wiley and Sons Inc, Nueva Jersey, EUA, pp. 257-354.
- Repo M.A., Bockman R.S., Betts F., Boskey A.L., Alcock N.W. y Warrell R.P. (1988). Effect of gallium on bone mineral properties. *Calcified Tissue International* 43 (5), 300-306. <https://doi.org/10.1007/BF02556640>
- Richelmi P., Bono F., Guardia L., Ferrini B. y Manzo L. (1980). Salivary levels of thallium in acute human poisoning. *Archives of Toxicology* 43 (4), 321-325. <https://doi.org/10.1007/BF00366188>
- Ríos C., Galván-Arzate S. y Tapia R. (1989). Brain regional thallium distribution in rats acutely intoxicated with Tl_2SO_4 . *Archives of Toxicology* 63 (1), 34-37. <https://doi.org/10.1007/BF00334631>
- Rodríguez-Mercado J.J. y Altamirano-Lozano M.A. (2013). Genetic toxicology of thallium: A review. *Drug and Chemical Toxicology* 36 (3), 369-383. <https://doi.org/10.3109/01480545.2012.710633>
- Rodríguez-Mercado J.J., Mosqueda-Tapia G. y Altamirano-Lozano M.A. (2017). Genotoxicity assessment of human peripheral lymphocytes induced by thallium(I) and thallium(III). *Toxicological and Environmental Chemistry* 99 (5-6), 987-998. <https://doi.org/10.1080/02772248.2017.1307377>
- Rodríguez-Mercado J.J., Álvarez-Barrera L., Mateos-Nava R.A., Rodríguez-Espitia J.D. y Altamirano-Lozano M.A. (2019). Induction of cytotoxicity in human cells exposed to thallium(I) and thallium(III). *Toxicology* 15, 17-27. <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.21251.04641>
- Scher H.I., Curley T., Geller N., Dershaw D., Chan E., Nisselbaum J., Alcock N., Hollander A.N. y Yagoda A. (1987). Gallium nitrate in prostatic cancer: Evaluation

- of antitumor activity and effects on bone turnover. *Cancer Treatment Reports* 71 (10), 887-893.
- Schwarz-Schampera U. (2014). Indium. En: *Critical metals handbook*. (G. Gunn, Ed.) John Wiley and Sons, Nottingham, Inglaterra, pp. 204-216. <https://doi.org/10.1002/9781118755341>
- Schwartz S. y Yagoda A. (1984). Phase I-II trial of gallium nitrate for advanced hypernephroma. *Anticancer Research* 4 (4-5), 317-318.
- STPS (2014). Agentes químicos contaminantes del ambiente laboral. Reconocimiento, evaluación y control. Norma Oficial Mexicana NOM-010-STPS-2014, Secretaría de Trabajo y Previsión Social. Diario Oficial de la Federación, México. 28 de abril del 2014.
- Sibi M.P., Silva L.F. y Carneiro V.M.T. (2009). Thallium(III) nitrate trihydrate. En: *Encyclopedia of reagents for organic synthesis*. (L.A. Paquette, D. Crich, P.L. Fuchs y G.A. Molander, Eds.) John Wiley and Sons. 12094 pp. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rt085.pub2>
- Smith D.H. y Doherty R.A. (1964). Thallitoxicosis: Report of three cases in Massachusetts. *Pediatrics* 34 (4), 480-490. <https://doi.org/10.1542/peds.34.4.480>
- Smith G.A., Thomas R.G. y Scott J.K. (1960). The metabolism of indium after administration of a single dose to the rat by intratracheal, subcutaneous, intramuscular and oral injection. *Health Physics* 4 (2), 101-108.
- Strazic-Geljic I., Guberovic I., Didak B., Schmid-Antomarchi H., Schmid-Alliana A., Boukhechba F., Bouler J.M., Scimeca J.C. y Verron E. (2016). Gallium, a promising candidate to disrupt the vicious cycle driving osteolytic metastases. *Biochemical Pharmacology* 116, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.06.020>
- Su J.Y., Syu C.H. y Lee D.Y. (2018). Growth inhibition of rice (*Oryza sativa* L.) seedlings in Ga-and In-contaminated acidic soils is respectively caused by Al and Al + In toxicity. *Journal of Hazardous Materials* 344, 274-282. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.10.023>
- Syu C.H., Chen P.W., Huang C.C. y Lee D.Y. (2020). Accumulation of gallium (Ga) and indium (In) in rice grains in Ga-and In-contaminated paddy soils. *Environmental Pollution* 261, 114189. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114189>
- Tabei Y., Sonoda A., Nakajima Y., Biju V., Makita Y., Yoshida Y. y Horie M. (2016). Intracellular accumulation of indium ions released from nanoparticles induces oxidative stress, proinflammatory response and DNA damage. *Journal of Biochemistry* 159 (2), 225-237. <https://doi.org/10.1093/jb/mvv098>
- Takagi R., Suzuki Y., Seki Y., Ikehata M., Kajihara C., Shimizu H. y Yanagisawa H. (2011). Indium chloride-induced micronuclei in vivo and in vitro experimental systems. *Journal of Occupational Health* 53 (2), 102-109. <https://doi.org/10.1539/joh.L9142>
- Tanaka A., Hirata M., Omura M., Inoue N., Ueno T., Homma T. y Sekizawa K. (2002). Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *Journal of Occupational Health* 44 (2), 99-102. <https://doi.org/10.1539/joh.44.99>
- Tanaka A., Hirata M., Kiyohara Y., Nakano M., Omae K., Shiratani M. y Koga K. (2010). Review of pulmonary toxicity of indium compounds to animals and humans. *Thin Solid Films* 518 (11), 2934-2936. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2009.10.123>
- Topal M., Öbek E. y Topal E.I. (2020). Performance of *Cladophora fraxa* for bioaccumulation of critical raw materials from mine gallery waters. *Arabian Journal for Science and Engineering* 45 (6), 4531-4539. <http://dx.doi.org/10.1007/s13369-020-04522-6>
- Tsai P.K., Wu S.W., Chiang C.Y., Lee M.W., Chen H.Y., Chen W.Y., Chen C.J., Yang S.F., Yeh C.B. y Kuan Y.H. (2020). Evaluation of cytotoxicity, apoptosis, and genotoxicity induced by indium chloride in macrophages through mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species generation. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 193, 110348. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110348>
- UNEP (2011). Recycling rates of metals: A status report. A report of the working group on the metals flows of the international resource panel. United Nations Environment Programme. Paris, Francia, 48 pp.
- USDHHS (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of gallium arsenide (CAS. No. 1303-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies), Technical report series No. 492. United States Department of Health and Human Services. Carolina del Norte, EUA, pp. 15-16.
- USEPA (2014). Priority pollutant list. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C., EUA, 2 pp.
- USEPA (2018). The national primary drinking water regulations. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C., EUA, 7 pp.
- USEPA (2009). Toxicological review of thallium and compounds. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C., EUA, 163 pp.
- USGS (1996a). Gallium. En: *Mineral commodity summaries*. United States Geological Survey. Reston, Virginia, EUA, 2 pp.
- USGS (1996b) Indium. En: *Mineral commodity summaries*. United States Geological Survey. Reston, Virginia, EUA, 2 pp.
- USGS (2021a) Gallium. En: *Mineral commodity summaries*. United States Geological Survey. Reston, Virginia, EUA, 2 pp.

- USGS (2021b) Indium. En: Mineral commodity summaries. United States Geological Survey. Reston, Virginia, EUA, 2 pp.
- USGS (2021c) Thallium. En: Mineral commodity summaries. United States Geological Survey. Reston, Virginia, EUA, 2 pp.
- Van Hulle M., De Cremer K., Vanholder R. y Cornelis R. (2005). In vivo distribution and fractionation of indium in rats after subcutaneous and oral administration of [^{114m}In] InAs. *Journal of Environmental Monitoring* 7 (4), 365-370. <https://doi.org/10.1039/B408675A>
- Venugopal B. y Luckey D. (1978). Toxicity of group III metals. En: Metal toxicity in mammals, Vol 2: Chemical toxicity of metals and metalloids. (R.M. Macholz, Ed.) Plenum Press, Nueva York, EUA, pp. 113-115. <https://doi.org/10.1002/food.19790230921>
- Villaverde M.S., Hanzel C.E. y Verstraeten S.V. (2004). In vitro interactions of thallium with components of the glutathione-dependent antioxidant defense system. *Free Radical Research* 38 (9), 977-984. <https://doi.org/10.1080/10715760400000950>
- Webb D.R., Wilson S.E. y Carter D.E. (1986). Comparative pulmonary toxicity of gallium arsenide, gallium(III) oxide, or arsenic(III) oxide intratracheally instilled into rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 82 (3), 405-416. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(86\)90276-0](https://doi.org/10.1016/0041-008X(86)90276-0)
- Wegner K.D., Dussert F., Truffier-Boutry D., Benayad A., Beal D., Mattera L., Ling W.L., Carriere M. y Reiss P. (2019). Influence of the core/shell structure of indium phosphide based quantum dots on their photostability and cytotoxicity. *Frontiers in Chemistry* 7, 466. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00466>
- White S.J.O. y Hemond H.F. (2012). The anthrobiogeochemical cycle of indium: A review of the natural and anthropogenic cycling of indium in the environment. *Critical Reviews of Environmental Science and Technology* 42 (2), 155-186. <https://doi.org/10.1080/10643389.2010.498755>
- Wolff R.K., Kanapilly G.M., Gray R.H. y McClellan R.O. (1984). Deposition and retention of inhaled aggregate $^{67}\text{Ga}_2\text{O}_3$ particles in beagle dogs, fischer-344 rats, and CD-1 mice. *American Industrial Hygiene Association Journal* 45 (6), 377-381. <https://doi.org/10.1080/15298668491399974>
- Wolff R.K., Henderson R.F., Eidson A.F., Pickrell J.A., Rothenberg S.J. y Hahn F.F. (1988). Toxicity of gallium oxide particles following a 4-week inhalation exposure. *Journal of Applied Toxicology* 8 (3), 191-199. <https://doi.org/10.1002/jat.2550080307>
- Xiao T., Guha J., Boyle D., Liu C.Q. y Chen J. (2004). Environmental concerns related to high thallium levels in soils and thallium uptake by plants in southwest Guizhou, China. *Science of the Total Environment* 318 (1-3), 223-244. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(03\)00448-0](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(03)00448-0)
- Xie W., Allieux F.M., Ou J.Z., Miyako E., Tang S.Y. y Kalantar-Zade K. (2021a). Gallium-Based Liquid Metal Particles for Therapeutics. *Trends on Biotechnology* 39 (6), 624-640. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.10.005>
- Xie T., Qi Y., Li Y., Zhang F., Li W., Zhong D., Tang Z. y Zhou M. (2021b). Ultrasmall Ga-ICG nanoparticles based gallium ion/photodynamic synergistic therapy to eradicate biofilms and against drug-resistant bacterial liver abscess. *Bioactive Materials* 6 (11), 3812-3823. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.03.032>
- Xu Z., Zhao X., Chen X., Chen Z. y Xia Z. (2017). Antimicrobial effect of gallium nitrate against bacteria encountered in burn wound infections. *RSC Advances* 7 (82), 52266-52273. <https://doi.org/10.1039/C7RA10265H>
- Yaghini E., Turner H., Pilling A., Naasani I. y MacRobert A.J. (2018). In vivo biodistribution and toxicology studies of cadmium-free indium-based quantum dot nanoparticles in a rat model. *Nanomedicine* 14 (8), 2644-2655. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.07.009>
- Yamamoto A., Honma R. y Sumita M. (1998). Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *Journal of Biomedical Materials Research* 39 (2), 331-340. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199802\)39:2<331::AID-JBM22>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199802)39:2<331::AID-JBM22>3.0.CO;2-E)
- Yamauchi H., Takahashi K., Yamamura Y. y Fowler B.A. (1992). Metabolism of subcutaneous administered indium arsenide in the hamster. *Toxicology and Applied Pharmacology* 116 (1), 66-70. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(92\)90145-I](https://doi.org/10.1016/0041-008X(92)90145-I)
- Yamazaki K., Tanaka A., Hirata M., Omura M., Makita Y., Inoue N., Sugio K. y Sugimachi K. (2000). Long term pulmonary toxicity of indium arsenide and indium phosphide instilled intratracheally in hamsters. *Journal of Occupational Health* 42 (4), 169-178. <https://doi.org/10.1539/joh.42.169>
- Yang M. y Chitambar C.R. (2008). Role of oxidative stress in the induction of metallothionein-2A and heme oxygenase-1 gene expression by the antineoplastic agent gallium nitrate in human lymphoma cells. *Free Radical Biology and Medicine* 45 (6), 763-772. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.031>
- Yu H.S. y Liao W.T. (2011). Gallium: Environmental pollution and health effects. En: Encyclopedia of environmental health. (J.O. Nriagu, Ed). Elsevier, Burlington, Nueva Jersey, EUA, pp. 829-833

Zhang Z., Zhang B., Long J., Zhang X. y Chen G. (1998). Thallium pollution associated with mining of thallium deposits. *Science China Earth Sciences* 41 (1), 75-81. <https://doi.org/10.1007/BF02932424>

Zheng W., Winter S.M., Kattnig M.J., Carter D.E. y Sipes I.G. (1994). Tissue distribution and elimination of indium in male Fischer 344 rats following oral and intratracheal administration of indium phosphide. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 43 (4), 483-494. <https://doi.org/10.1080/15287399409531936>