

Libros de **Cátedra**

Toxicología general y aplicada

Leda Giannuzzi (coordinadora)

FACULTAD DE
CIENCIAS EXACTAS

e
exactas

 **Edulp**
Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

TOXICOLOGÍA GENERAL Y APLICADA

Leda Giannuzzi

(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



Editorial
de la Universidad
de La Plata

Índice

Capítulo 1

Principios generales de la toxicología _____ 5

Autor: Leda Giannuzzi

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 2

Disposición de tóxicos _____ 28

Autor: Leda Giannuzzi

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 3

Toxicidad no- órgano específico _____ 72

Autores: Leda Giannuzzi, Daniela Sedan y Cristian Oliver

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 4

Toxicidad órgano específico _____ 106

Autores: Darío Andrinolo, Daniela Sedan y Cristian Oliver

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 5

Agente tóxicos particulares _____ 171

Autores: Darío Andrinolo, Daniela Sedan

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 6

Efectos tóxicos de los metales y no –metálicos _____ 249

Autor: Alejandra Rasile

Capítulo 7

Efectos tóxicos de los plaguicidas, insecticidas Organofosforados y carbamatos _____ 286

Autor: Leda Giannuzzi

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 8

Toxicidad presentada por medicamentos _____ 316

Autor: Daniela Sedan, Guido Mastrantonio

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Los autores _____ 353

CAPÍTULO 4

Toxicidad órgano específico

Autores: Darío Andrinolo, Daniela Sedan y Cristian Oliver

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

En este capítulo se estudiará la respuesta tóxica de diferentes sistemas como ser el sistema hematopoyético, del hígado, del riñón, del sistema respiratorio, del corazón y el sistema cardiovascular, de la piel, del sistema reproductor, del sistema endocrino. En cada caso se estudiarán los agentes reconocidos como tóxicos de ese órgano o sistema, lesiones y mecanismos implicados en la toxicidad órgano específica, los efectos tóxicos y /o alteraciones encontradas.

Respuesta tóxica del Sistema Hematopoyético

La *Hematotoxicología* es el estudio de los efectos adversos de drogas, sustancias químicas no terapéuticas u otros agentes del ambiente sobre la sangre y los tejidos involucrados en la generación de las células sanguíneas. El sistema hematopoyético es uno de los principales órganos blanco debido a las funciones vitales que desarrollan las células sanguíneas junto con la alta susceptibilidad a intoxicaciones de este tejido altamente proliferativo. Por ello, junto con el hígado y el riñón, es uno de los más importantes sistemas a tener en cuenta durante la evaluación de riesgos de poblaciones expuestas a tóxicos en el ambiente y lugares de trabajo.

La entrega de O₂ a los tejidos, la mantención de la integridad vascular y la provisión de los efectores de la inmunidad requieren una gran capacidad proliferativa y regenerativa.

Las células sanguíneas se producen a una velocidad aproximada de 1 a 3 millones/seg en un adulto sano y pueden incluso aumentar en ciertas condiciones donde la demanda es mayor.

Por ello este tejido es particularmente sensible a los efectos de ciertas sustancias que interviene en la división celular (como las utilizadas en el tratamiento del cáncer) y a efectos secundarios como aquellos que generan una deficiencia en nutrientes necesarios para una correcta maduración de estas células (por ej. el Fe), o en factores estimulantes de estos procesos (como eritropoyetina y CSF-G factor estimulante de colonia granulocítica).

Las alteraciones generadas por tóxicos en sangre pueden afectar el número y/o función de las células sanguíneas. Los estudios hematológicos son útiles para detectar, monito-

rear y comprender los procesos tóxicos. Además estos estudios permiten algunas ventajas sobre los clásicos estudios histopatológicos, como la posibilidad de detectar los efectos específicos sobre el sistema hematopoyético, aportar a la identificación de los mecanismos tóxicos o alteraciones metabólicas generadas y la capacidad de tomar muestras seriadas entre otras.

Generalidades del tejido Hematopoyético

La principal función del tejido hematopoyético es la producción de células sanguíneas maduras y funcionales, mediante un proceso denominado *hematopoyesis*.

Varios órganos intervienen en el proceso de hematopoyesis, algunos con funciones más centrales que otros:

La *médula ósea* produce las células sanguíneas (glóbulos blancos, rojos y plaquetas) y participa en el almacenamiento de hierro.

El *Timo* interviene en el manejo de Linfocitos T.

Los *nódulos linfáticos* se especializan en respuestas donde intervienen los Linfocitos B y la síntesis de anticuerpos.

El *Bazo* comparte las funciones de los nódulos linfáticos e interviene en el recambio de eritrocitos senescentes y hemoglobina; y en el almacenamiento de hierro. Además tiene capacidad de retomar funciones hematopoyéticas de ser necesario.

El *Hígado* almacena hierro, folato y vitamina B₁₂, produce la mayor cantidad de proteínas plasmáticas y algunos factores como eritropoyetina. También tiene la capacidad de retomar funciones hematopoyéticas en ciertas condiciones.

El *Riñón* es el principal productor de eritropoyetina y trombopoyetina, y también interviene en la degradación de hemoglobina.

La hematopoyesis es una secuencia de eventos altamente regulados en la cual una serie de precursores proliferan y se diferencian para dar origen a células capaces de satisfacer las necesidades de transporte de oxígeno, defensa del huésped y hemostasia entre otras funciones vitales.

La médula ósea es el principal sitio donde se lleva a cabo la hematopoyesis en humanos y animales.

El bazo tiene una pequeña participación en la producción de células sanguíneas, siendo su rol crítico la eliminación de las células defectuosas o senescentes y su intervención en las defensas del huésped.

En el feto la hematopoyesis se lleva a cabo en el hígado, bazo, médula ósea, timo y nódulos linfáticos. La médula ósea es el órgano donde predominantemente se produce la hematopoyesis durante la segunda mitad de la gestación y el único productor de células sanguíneas al momento del nacimiento. En este momento toda la médula es activa conocida como médula roja.

Durante la primera infancia la hematopoyesis se lleva a cabo en la médula ósea de todos los huesos y luego en los adultos queda confinada a huesos planos como esternón, costillas, huesos de la pelvis y vértebras.

La médula ósea de los huesos largos se convierte en una médula inactiva, denominada médula "amarilla" o "grasa".

Bajo condiciones de una demanda extrema en la hematopoyesis, como en algunas enfermedades, es posible que ciertas zonas de la médula grasa se reactiven como sitios de hematopoyesis en respuesta a ese estrés hematopoyético.

Si bien la función central de la médula ósea es la hemato y linfopoyesis, también es uno de los sitios donde se encuentra el Sistema Mononuclear Fagocítico (MPS) y contribuye a la diferenciación de monocitos en distintas variedades de células del MPS localizadas en hígado (células de Kupffer), bazo, nódulos linfáticos y otros tejidos.

Un corte histológico convencional de una médula ósea revela una compleja combinación de distintos tipos de células como son los precursores eritroides, granulocíticos, megacariocíticos, del MPS y linfoides en diferentes estadios de maduración; junto con células estromales y vasculares rodeadas por hueso.

La hematopoyesis es un proceso continuo, pero puede separarse en dos fases. En la primera una célula pluripotente (stemcell o hemocitoblasto) presenta dos funciones principales: 1) mantener su número mediante procesos de auto-perpetuación y 2) dar origen a los distintos elementos formes de la sangre (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas)

De acuerdo a los requerimientos, el microambiente en la médula y los factores de crecimiento influyen a la stemcell para diferenciarse a células comprometidas hacia la serie mieloide o linfoide, que inician la segunda etapa del proceso. La serie linfoide dará como resultado Linfocitos pre-B y pre-T, mientras que las células comprometidas hacia la serie mieloide son multipotentes y pueden originar precursores de granulocitos, eritrocitos y megacariocitos.

A partir de estos precursores por acción de factores humorales (ej. eritropoyetina, interleuquinas, factores estimulantes de colonia, etc) se produce la diferenciación y maduración de las células sanguíneas.

Células Sanguíneas

Eritrocitos

Estas células constituyen el 40 al 45% del volumen de sangre circulante. Su principal función es el transporte de O₂ de los pulmones al resto de los tejidos y de CO₂ de los tejidos periféricos a los pulmones para su eliminación.

La producción de eritrocitos se da extravascularmente en el parénquima de la médula ósea. La concentración de Hemoglobina (Hb) determina el grado de oxigenación de los tejidos. Los principales estímulos para la eritropoyesis son la hipoxia en los tejidos y aquellos factores que afecten a la oxigenación de los tejidos como función pulmonar, presión de oxígeno en el aire inspirado (PO_2), alteraciones en la curva de saturación de la Hb, perfusión de los tejidos y potencia cardíaca.

Bajo la influencia de la eritropoyetina los precursores de la serie eritroide comienzan a diferenciarse y madurar. A medida que estos precursores maduran y se dividen se van haciendo más pequeños, los núcleos se contraen y condensan, cesa la división celular y se presenta una adecuada cantidad de Hb en el citoplasma. Finalmente el núcleo se expulsa de la célula generando el Reticulocito, el estadio previo al eritrocito maduro, el cual contiene agregados de ARN en el citoplasma. El proceso desde la estimulación de la stemcell hasta la generación de reticulocitos lleva aproximadamente 5 días.

Los eritrocitos maduros y reticulocitos migran a los senos venosos de la médula ósea e ingresan en circulación. Los reticulocitos que alcanzan circulación periférica maduran en el bazo para convertirse en eritrocitos maduros, proceso que demanda 2 a 3 días.

La vida media de los eritrocitos en el hombre es de 120 días, y esto puede variar en las distintas especies.

En los mamíferos los eritrocitos son células anucleadas (Figura 1) con forma de disco bicóncavo, lo cual les permite obtener la mayor relación área/volumen para maximizar el intercambio gaseoso y les da la capacidad de deformarse para cumplir con los requerimientos de la circulación.

Los eritrocitos están altamente especializados en producir, transportar y proteger a la Hb encargada del transporte de oxígeno entre los pulmones y los tejidos. La Hb constituye aproximadamente el 95% de las proteínas del eritrocito.

Esto reporta importantes beneficios como una disminución en el recambio de Hb, ya que su vida media libre es de unas pocas horas, mantener a la Hb en un ambiente metabólico adecuado para mantener su funcionalidad (Fe^{+2}) y elimina el efecto osmótico que generaría la Hb en el plasma.

Leucocitos

Cinco tipos de células integran este grupo de células: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos; que pueden agruparse en dos grandes grupos, los granulocitos integrados por los tres primeros, y los agranulocitos (Figura 1).

Los granulocitos comparten un origen común y se diferencian y maduran a partir de esa célula común desarrollando características en su núcleo y gránulos específicos de cada tipo de granulocito. Una vez maduros son volcados a circulación. Así mismo existe en médula un reservorio de neutrófilos listos para volcarse a circulación cuando sea necesario. Una vez que los neutrófilos abandonan la circulación para ingresar en un tejido ya no retornan.

Los granulocitos son células que presentan núcleos segmentados y gránulos citoplasmáticos. La clasificación de éstos en neutrófilos, basófilos y eosinófilos obedece al aspecto que toman los gránulos primarios de estas células en determinadas tinciones.

Estos gránulos son importantes porque les confieren actividades específicas a las células en los procesos inflamatorios y respuestas alérgicas:

Basófilos: intervienen en la respuesta inflamatoria y en las respuestas alérgicas de hipersensibilidad inmediata. En sus gránulos contienen varios efectores de estas respuestas como heparina e histamina, entre otros.

Eosinófilos: atacan fundamentalmente las parasitosis e intervienen regulando las reacciones de hipersensibilidad. Para ello contienen enzimas como proteína básica mayor, proteína catiónica del eosinófilo, peroxidasa del eosinófilo, histaminasa, etc.

Neutrófilos: se especializan en la búsqueda, fagocitosis y destrucción de patógenos bacterianos, además de participar en procesos inflamatorios. En sus gránulos específicos contienen lisozimas, activadores de complemento, colagenasas, etc.

Dentro de los agranulocitos encontramos a los monocitos y los linfocitos que presentan características y funciones particulares.

Monocitos: son células más grandes que las otras, con un núcleo grande e irregular. Los monocitos circulan en sangre aproximadamente 3 días y luego migran a los tejidos, donde se convierten en macrófagos y tienen una vida media de unos 3 meses.

Tienen dos funciones principales, fagocitosis y presentación de antígenos. Presentan una respuesta quimiotáctica más débil que los neutrófilos, pero son importantes en el ataque contra distintos microorganismos y en la remoción de restos de tejidos. Como presentadoras de antígenos son importantes en la activación de la respuesta de linfocitos T, los cuales a su vez activan a los linfocitos B para producir anticuerpos contra ese antígeno particular.

Además producen factores como interferón (INF), factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1) que tienen importancia en gran cantidad de procesos.

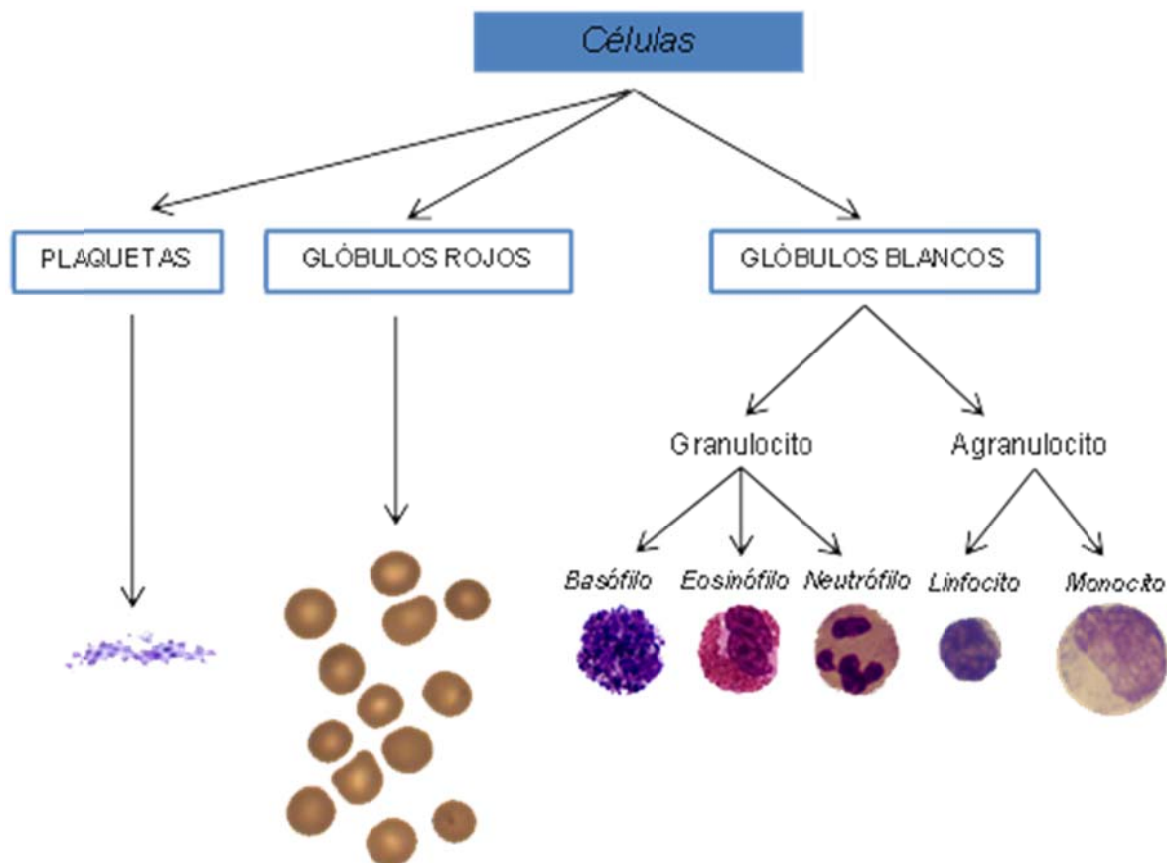


Figura. 1: Representación de las células sanguíneas. Glóbulos rojos, blancos y plaquetas

Linfocitos: los linfocitos B completan su maduración en los órganos linfoides (nódulos linfáticos y bazo), mientras que los linfocitos T lo hacen en el timo (educación tímica). Los linfocitos T y B son morfológicamente indistinguibles en sangre periférica. Estas células tienen un núcleo redondo y denso y un escaso anillo de citoplasma. Los linfocitos tienen la habilidad de recircular entre los tejidos. Aproximadamente el 70% de los linfocitos circulantes son células T. Estas, se diferencian en diversos tipos celulares como células T citotóxicas (CD8) que actúan contra patógenos intracelulares como los virus y células T helper (CD 4) que median las reacciones de hipersensibilidad retardada. Cuando se activan los linfocitos B se transforman en células plasmáticas encargadas de la producción de anticuerpos importantes en la inmunidad humoral.

Plaquetas

La síntesis de plaquetas difiere de la de eritrocitos y granulocitos en que se lleva a cabo por endocitosis (división nuclear sin división citoplasmática). En el megacariocito maduro

se generan divisiones con membrana en el citoplasma que darán origen a las plaquetas cuando estos megacariocitos emitan pseudópodos hacia el sistema venoso de la médula ósea. En ese momento se produce la fragmentación del citoplasma de estas células por las líneas de demarcación generadas por las membranas, dando origen así a las plaquetas.

Por esto, las plaquetas son células anucleadas y son las más pequeñas entre los elementos formes de la sangre (Figura 1). Su principal función es mantener la homeostasis, formando el tapón plaquetario en un sitio donde haya una herida e interviniendo en la coagulación (factor plaquetario 3, factores de coagulación y retracción del coágulo). También producen mediadores de inflamación (quimoquinas, sustancias vasoactivas y proteínas catiónicas) e intervienen en la fagocitosis de pequeñas partículas y bacterias.

Hematotoxicología

Los daños producidos por un tóxico sobre el tejido hematopoyético pueden producirse sobre los eritrocitos o leucocitos generando distintas patologías como anemias o leucemias.

Toxicología del eritrocito

Hace tiempo se han comenzado a estudiar los efectos tóxicos que pueden tener diversos xenobióticos sobre los eritrocitos y el rol de los mismos como transportadores y reservorio de estas sustancias; teniendo en cuenta que constituyen un tejido de fácil acceso y que tiene importantes funciones como la oxigenación de los tejidos.

Los eritrocitos pueden verse afectados por tóxicos en su producción, función y/o supervivencia. Como resultado de estas alteraciones se producirán cambios en la cantidad de células, dando lugar frecuentemente a anemias (disminución de eritrocitos) o menos comúnmente eritrocitosis (aumento de eritrocitos).

Las anemias pueden resultar de dos procesos fundamentales: una disminución en la producción de eritrocitos o un aumento en la eliminación de los mismos.

Estas alteraciones se evalúan mediante análisis de sangre donde se incluyen parámetros como estudio de morfología eritrocitaria, recuento de eritrocitos, Hemoglobina (Hb), Hematocrito (Hto), Volumen corpuscular medio (VCM) y recuento de reticulocitos entre otros.

Frecuentemente cuando la anemia se produce por una destrucción aumentada de eritrocitos se observa un aumento de reticulocitos en circulación. Esto resulta de un mecanismo compensatorio que hace que la médula libere reticulocitos, es decir eritrocitos inmaduros que contienen ARN residual, a circulación para suplir el faltante de eritrocitos.

Alteración en la producción de glóbulos rojos

La producción de eritrocitos es un proceso continuo que involucra división celular y una alta síntesis de hemoglobina. En el adulto el componente mayoritario del citoplasma del eritrocito es la hemoglobina A, formada por dos cadenas de α -globina y dos de β -globina conteniendo cada una un grupo hemo.

El primer paso en la biosíntesis del hemo (Figura 2) se da en la mitocondria e involucra la condensación de 1 glicina y 1 succinilCoA a través de la enzima ácido α -aminolevulínico sintasa (ALAS), que utiliza piridoxal fosfato como cofactor, para producir el ácido α -aminolevulínico (ALA). Esta reacción limita la velocidad de la biosíntesis del hemo y por ello es la reacción más regulada.

Luego el ALA es transportado al citosol donde la ALA dehidratasa (también conocida como porfobilinógenosintasa) dimeriza a 2 moléculas de ALA para producir un compuesto pirrolico, el porfobilinógeno. El siguiente paso en la vía involucra una condensación cabeza-cola de cuatro moléculas de porfobilinógeno dando el tetrapirrolhidroximetilbilano, a través de la porfobilinógenodeaminasa (PBG deaminasa).

El hidroximetilbilano puede convertirse enzimáticamente, por la acción de la uroporfirinógenosintasa y la uroporfirinógeno III co-sintasa, en uroporfirinógeno III o puede transformarse en el uroporfirinógeno I a través de una reacción no enzimática.

En el citosol, el uroporfirinógeno III o uroporfirinógeno I son descarboxilados por uroporfirinógenodecarboxilasa. Los coproporfirinógenos resultantes tienen grupos metilo en lugar de acetato. El coproporfirinógeno III es el intermediario más importante del ciclo.

El coproporfirinógeno III es transportado al interior de la mitocondria donde 2 residuos de propionato son descarboxilados, produciendo 2 anillos pirrolicos con sustituyentes

vinilo, el protoporfirinógeno IX. Éste es luego transformado en protoporfirina IX por la protoporfirinógeno IX oxidasa. La reacción llevada a cabo por la oxidasa requiere oxígeno molecular y resulta en la pérdida de 6 protones y 6 electrones, lo cual produce un sistema de anillo completamente conjugado y es responsable del color rojo tan característico de los hemos. Finalmente en la mitocondria a través de la ferroquelatasa se inserta un átomo de hierro en el anillo para generar el grupo hemo. Luego el grupo hemo es transportado al citoplasma y se acopla con las cadenas de globina para formar la hemoglobina.

Como vimos la síntesis de hemoglobina requiere la incorporación de Fe^{+2} en el anillo porfirínico, por lo tanto una deficiencia de hierro, usualmente de origen dietario o por pérdidas importantes de sangre, generan importantes anemias.

Por ello, cualquier droga que contribuya o genere pérdidas de sangre, como los antiinflamatorios no esteroideos debido al alto riesgo de ulceración gastrointestinal y sangrado que presentan, pueden potenciar el riesgo de desarrollar una anemia del tipo ferropénica.

Por otro lado, defectos en la síntesis del grupo hemo pueden generar una anemia sideroblástica, con la característica acumulación de hierro en los eritroblastos en médula ósea, en los cuales se produce la precipitación de hierro en un complejo con la ferritina mitocon-

drial generando los sideroblastos en anillo. Varias sustancias pueden interferir con uno o varios pasos de la síntesis del hemo y generar este tipo de anemias.

El ejemplo más característico de las sustancias que afectan la síntesis del hemo es la intoxicación con plomo, ya que este metal se fija en médula ósea alcanzando concentraciones superiores a las circulantes. En esta situación inhibe tres enzimas de la síntesis del hemo:

-ALA-deshidratasa (citosólica):La consecuencia es un aumento de su sustrato, el ALA, primero en suero y después en orina.

coproporfinógeno III-d Descarboxilasa (mitocondrial) o coproporfinógeno III oxidasa (coprogenasa): la inhibición de esta enzima genera un aumento de coproporfinógeno en sangre y de coproporfirina III en orina y heces. También pueden aumentar uroporfirina y porfobilinógeno en orina.

hemosintetasa o ferroquelatasa (mitocondrial):La consecuencia es que se produce una acumulación de protoporfirina IX en el eritroblasto, el Fe no utilizado se acumula en el hematíe y aumenta en suero (ligera hipersideremia), y la protoporfirina IX que se liga al Zn, formando una nueva molécula Zn-protoporfirina (Zn-PP) que, por su tamaño, no puede salir del hematíe.

Esto genera las alteraciones hematológicas vistas en la intoxicación por plomo, llegando en casos de alta exposición al plomo a la anemia saturnina.

Otra alteración que podemos encontrar es la denominada anemia aplásica. Este trastorno se caracteriza por pancitopenia (disminución de todos los tipos celulares) en sangre periférica, con celularidad hematopoyética disminuida o ausente en la MO, que es reemplazada por células grasas. Uno de los tóxicos que característicamente están relacionados al desarrollo de la anemia aplásica es el benceno

Alteración en el recambio de glóbulos rojos

Normalmente se produce un recambio de eritrocitos en el cual interviene el bazo eliminando los glóbulos rojos senescentes. Ante ciertas circunstancias se produce un aumento de la eliminación o lisis de eritrocitos que generan las llamadas *anemias hemolíticas*. Esta situación puede producirse por lisis intravascular de eritrocitos, reacciones de tipo autoinmune o derivadas de procesos infecciosos. Además de estas situaciones existen ciertos xenobióticos que generan un estrés oxidativo que supera los mecanismos antioxidantes que tiene el eritrocito. Entre estos tóxicos encontramos a la hidroxilamina, sulfanilamida, acetanilida, naftaleno, nitrobenceno, ácido aminosalicílico y fenol entre otros.

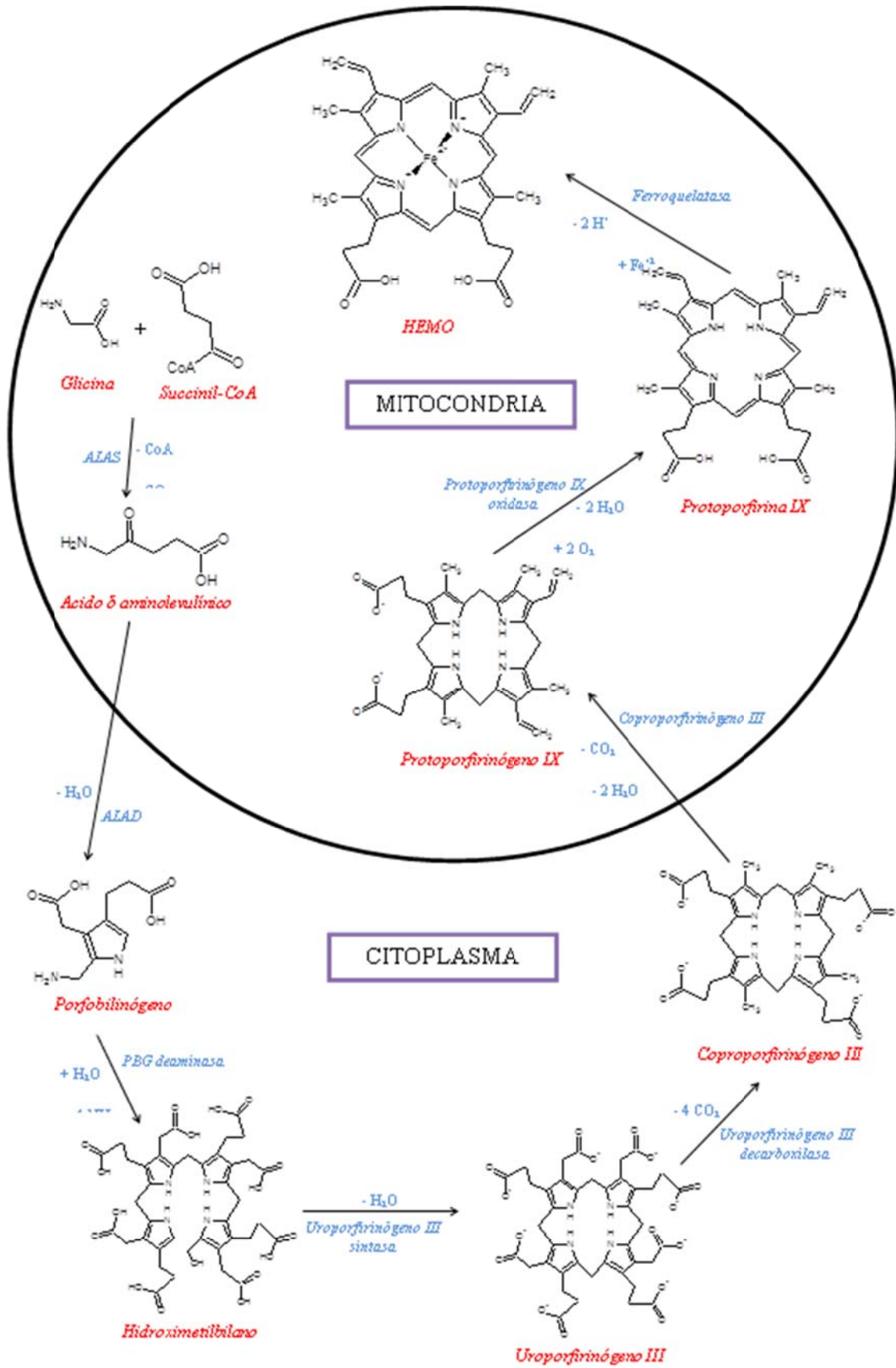


Figura 2. Biosíntesis del grupo Hemo. Notar que algunas de las reacciones se llevan a cabo en la mitocondria y otras en el citoplasma

La acción de estos compuestos sobre la hemoglobina genera radicales libres que finalmente afectan no solo a la hemoglobina sino también a otras macromoléculas y estructuras del eritrocito como enzimas y la membrana celular.

Las alteraciones producidas en la hemoglobina, que incluyen la generación de un derivado de la hemoglobina de naturaleza radicalaria, derivan en la desnaturalización de esta molécula y una consecuente disminución de la solubilidad de la misma. La hemoglobina desnaturalizada forma agregados con la membrana celular conocidos como cuerpos de Heinz, los cuales son indicativos de eritrocitos sometidos a un estrés oxidativo. El bazo es muy eficiente en eliminar los eritrocitos que contienen estos cuerpos de Heinz, por lo cual difícilmente se observen en circulación.

Por otro lado la desnaturalización oxidativa a la que está sometida la hemoglobina en estas situaciones, genera una disminución de la afinidad de las cadenas de globina por el grupo hemo. Los grupos hemo libres a su vez generan más radicales libres y también puede derivar en un compuesto hidrofóbico llamado hemina que se intercala en la membrana plasmática del eritrocito.

Si bien, la hemina puede removerse de la membrana por medio de la albúmina, cuando la producción de hemina supera la tasa de eliminación mediante albúmina, la acumulación de hemina en la membrana altera la estructura de la misma y favorece la lisis de los eritrocitos.

Además, el estrés oxidativo generado puede peroxidar los lípidos de membrana afectando la capacidad de deformarse del eritrocito. El estrés oxidativo también altera la permeabilidad al potasio y el metabolismo energético de la célula causando una depleción de ATP en la misma.

Alteración en la función respiratoria de la Hemoglobina

La hemoglobina es necesaria para un efectivo transporte de O_2 y CO_2 entre pulmones y tejidos, para lo cual se da un delicado balance entre las formas oxigenadas y desoxigenadas de la hemoglobina.

La cadena de globina cuando no está unida a O_2 se mantiene en una conformación denominada “tensa” (T), caracterizada por una relativa baja afinidad por el O_2 . La unión del O_2 produce un cambio conformacional llevándola a un estado “relajado” (R) asociado con un aumento de afinidad por el O_2 de unas 500 veces. Así se genera un efecto cooperativo entre las cadenas de globina que aumentan la afinidad de la molécula por el O_2 cada vez que une O_2 , generando las conocidas curvas sigmoideas de saturación de la hemoglobina.

La capacidad de la hemoglobina para realizar correctamente su papel en el transporte de oxígeno depende de factores intrínsecos (homotrópicos) y extrínsecos (heterotrópicos) que pueden afectar este balance.

Efectos Homotrópicos

Una de las propiedades homotrópicas de la oxihemoglobina es la lenta pero consistente oxidación del Fe^{+2} hemínico al Fe^{+3} de la metahemoglobina, la cual no es capaz de unir ni transportar O_2 . Además la presencia de metahemoglobina tiene efectos alostéricos sobre el tetrá-

mero de hemoglobina aumentando la afinidad por el O₂ de la oxihemoglobina, lo cual resulta en un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de saturación de hemoglobina.

La combinación de estos dos efectos dificulta el transporte de O₂ a los tejidos cuando la cantidad de metahemoglobina supera un cierto valor crítico.

Como es de esperar el eritrocito cuenta con vías metabólicas, mediadas por la NADH-diaforasa y la NADPH-diaforasa, para reducir el Fe⁺³ con las cuales mantiene la concentración de Metahemoglobina (MetHb) en menos del 1% de la Hb total.

La principal causa de metahemoglobinemia es la exposición a xenobióticos oxidantes que superan la capacidad del sistema de diaforasas, como lidocaína, benzocaína, óxido nítrico, nitrato de plata, nitritos, nitratos, nitrobenzoceno, aditivos de naftas, orto- y para- toluidina.

Estas sustancias pueden dividirse en:

Oxidantes directos: pueden generar MetHb cuando se exponen a los eritrocitos in vivo e in vitro (ej. Nitritos, nitratos)

Oxidantes indirectos: no inducen MetHb en exposición in vitro, pero si in vivo luego de la metabolización (nitrobenzoceno, o- y p-toluidina).

La mayoría de los pacientes toleran sin sintomatología niveles relativamente bajos de MetHb (menores al 10%), aunque en ciertos casos puede presentarse cianosis cuando la concentración de MetHb supera el 5-10%.

Generalmente cuando los niveles de MetHb superan el 20% se experimentan síntomas relacionados a hipoxemia tisular. La severidad de estos síntomas se incrementa cuando se alcanzan niveles del 30% de MetHb y niveles del 70% o mayores suelen ser mortales.

Para revertir los efectos de estas drogas metahemoglobinizantes puede utilizarse administración intravenosa de 1-2 mg/Kg de azul de metileno el cual activa el sistema NADPH-diaforasa, teniendo en cuenta que también se debe contar con un adecuado suministro de NADPH.

Efectos heterotrópicos

Existen tres efectores heterotrópicos principales: pH, 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) y temperatura.

La disminución de pH (ej, ácido láctico, CO₂) disminuye la afinidad de la Hb por el O₂ con lo cual se produce un desplazamiento hacia la derecha de la curva de saturación de la Hb, lo cual facilita la liberación de O₂ en los tejidos. Debido al equilibrio entre bicarbonato y CO₂ que se da en el pulmón, se produce una disminución de los niveles de H⁺, con lo cual se incrementa la afinidad de la Hb por el O₂ y se facilita su captación a nivel pulmonar; así la capacidad buffer de la Hb hace óptima la captación y transporte de O₂

La unión de 2,3-DPG en un sitio especial de la Hb estabiliza su conformación "T" y reduce su afinidad por el O₂, desplazando la curva hacia la derecha. Existen ciertas condiciones que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de 2,3 DPG y también sustancias que pueden actuar como análogos del mismo, generando efectos similares.

Cuando la temperatura corporal aumenta, la afinidad de la Hb por el O₂ disminuye; esto facilita la entrega de O₂ a los tejidos. Este efecto debe tenerse en cuenta durante las cirugías en las cuales se induce una hipotermia importante.

La función respiratoria de la Hb se afecta seriamente con ciertas sustancias que se unen a los sitios de unión específicos, siendo la más característica el CO.

El CO tiene una tasa de unión relativamente baja a la Hb, pero una vez que se ha unido su afinidad es muy grande, siendo unas 200 veces mayor que la del O₂. Esa unión estabiliza la conformación de alta afinidad "R", con lo cual la curva se desplaza a la izquierda y se compromete la liberación de O₂ en los tejidos.

A modo de resumen de esta sección se presenta un cuadro comparativo de las diversas alteraciones que pueden ocasionar los xenobióticos a los glóbulos rojos (Figura 3).

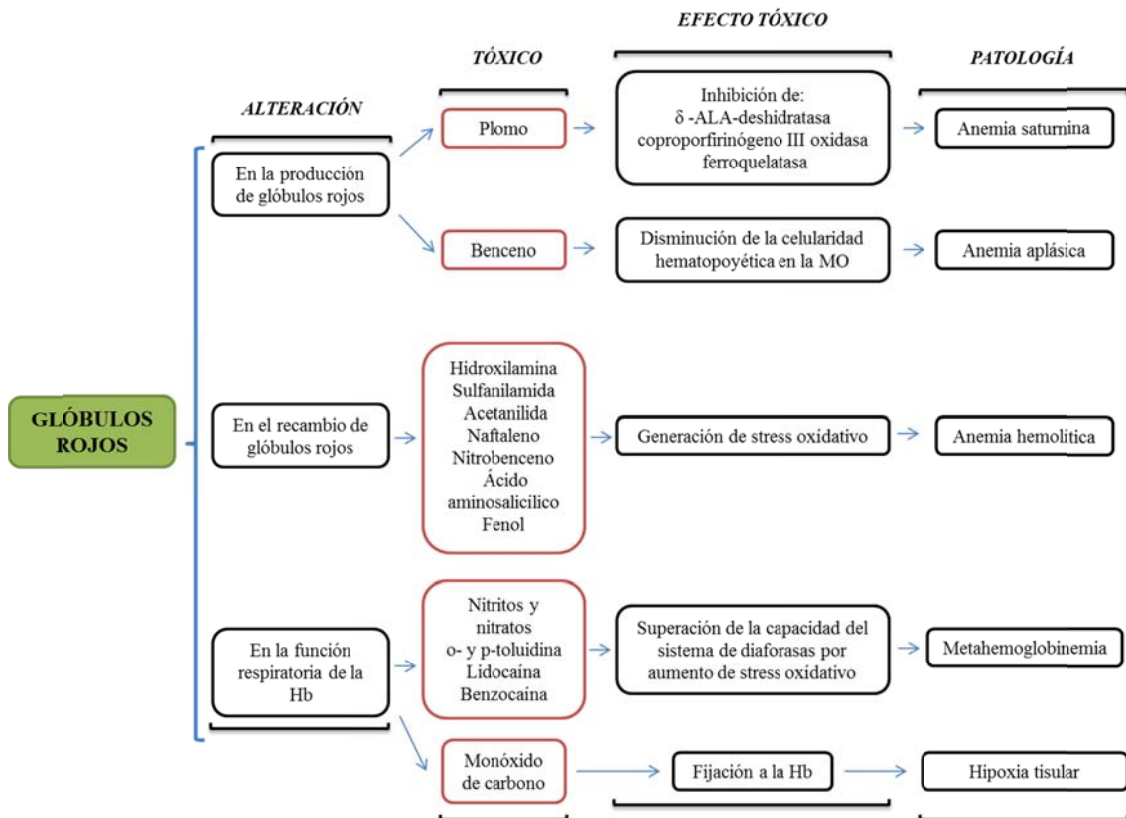


Figura. 3: Toxicología del eritron: ejemplos de alteraciones y patologías ocasionadas por la acción de tóxicos sobre los glóbulos rojos

Toxicología de leucocitos

Las leucemias son desórdenes proliferativos del tejido hematopoyético. Se clasifican como mieloides o linfoides según cuál sea la serie que prolifera descontroladamente. De acuerdo a si las células que se observan en estos procesos son poco diferenciadas o bien diferenciadas se clasifican en agudas o crónicas. Así dependiendo de estas características y otras morfológicas pueden presentarse distintos tipos de leucemias como leucemia linfocítica crónica (LLC), leu-

cemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásicos (SMD) cada una con varios subtipos.

Existe importante evidencia de que el origen de estas patologías es multifactorial, donde los mismos factores que regulan la hematopoyesis están involucrados en las transformaciones neoplásicas que tienen lugar, entre ellos se pueden contar a los factores de crecimiento (citoquinas), protooncogenes y otros genes promotores de crecimiento, junto con factores ambientales.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la principal leucemia asociada a exposición a tóxicos o sustancias químicas seguida por los síndromes mielodisplásicos (SMD).

Los estudios realizados sobre la hematotoxicidad del benceno indicaron que se produce bioactivación de metabolitos reactivos, formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y activación del receptor de aril-hidrocarburos y del oncogen C-Myb, aneuploidías frecuentes en el cromosoma 7.

Otros agentes inductores de LMA o SMD son los agentes alquilantes utilizados en el tratamiento del cáncer, como ciclofosfamida, busulfuram, nitrosourea entre otros. La incidencia de SMD/LMA en estos pacientes es de 0,6 al 17% con un aumento del riesgo en unas 100 veces respecto de un paciente no expuesto a estas sustancias.

Lo mismo ocurre con los inhibidores de la topoisomerasa II. En este caso se presentan características distintivas en el desarrollo de la LMA: ausencia de una fase preleucémica, un corto período de latencia, ciertas aberraciones cromosómicas producidas principalmente en los cromosomas 11 y 21.

También pueden desarrollarse distintos tipos de leucemias por exposición a altos niveles de radiaciones ionizantes como rayos x y γ , mientras que aún no han sido debidamente probados los efectos de radiaciones no ionizantes (electromagnéticas, microondas)

A modo de resumen de esta sección se presenta un cuadro comparativo de las diversas alteraciones que pueden ocasionar los xenobióticos a los glóbulos blancos (Figura 4).

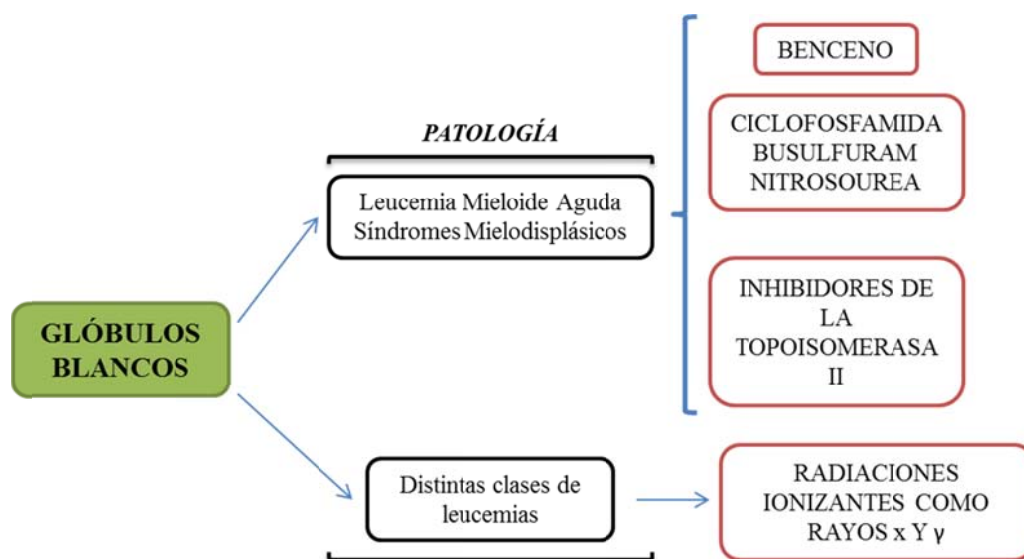


Figura 4: Toxicología de leucocitos: ejemplos de patologías ocasionadas por la acción de tóxicos sobre los glóbulos blancos

Respuesta tóxica del hígado

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano después de la piel, y es el mayor órgano interno. En los adultos pesa alrededor de 2 kg. Se encuentra en el borde inferior derecho, bajo la caja torácica. De consistencia esponjosa cuando está sano. El hígado, localizado bajo el diafragma y las costillas, se extiende a través del lado izquierdo del cuerpo por encima del borde superior del estómago. La verdosa vesícula biliar y sus vías están debajo del lado derecho del hígado. El suministro de sangre del hígado es exclusivo, proviene tanto del corazón (25%) como del tracto digestivo (75%) en forma directa a través de un gran vaso sanguíneo llamado la vena porta.

Cada uno de los dos lóbulos principales contiene unidades más pequeñas llamadas lobulillos. La mayoría de los hígados tienen de 50.000 a 100.000 lobulillos que constan de una vena rodeada por minúsculas células hepáticas llamadas hepatocitos. Estas células purifican la sangre, eliminan los desechos y toxinas y almacenan nutrientes saludables para que el cuerpo los utilice cuando sea necesario.

Las tareas del hígado son numerosas: Convierte el azúcar glucosa en glicógeno y la almacena hasta que el organismo la necesita. También almacena vitaminas, hierro y minerales, hasta que el cuerpo los necesite.

Las células hepáticas producen proteínas y lípidos o sustancias grasas que son los triglicéridos, el colesterol y las lipoproteínas.

El hígado produce ácidos biliares que descomponen la grasa de los alimentos. Estos ácidos biliares se necesitan para que el organismo absorba las vitaminas A, D y E, todas las cuales se encuentran en la grasa.

Elimina químicos, alcohol, toxinas y medicamentos del torrente sanguíneo y los envía a los riñones como urea para ser excretados como orina o a los intestinos para ser eliminados como defecación.

Aclaramiento hepático

El aclaramiento hepático cuantifica la pérdida de fármaco durante su paso a través del hígado. Resulta del accionar del metabolismo hepático y la excreción biliar. También está condicionalidad por el flujo sanguíneo hepático, la unión de fármaco en plasma de proteína y la actividad de las enzimas hepáticas y transportadores. Variación de uno o varios de estos parámetros puede ser más o menos influir en el aclaramiento hepático de un xenobiótico.

El Aclaramiento o "Clearance" Hepático Intrínseco (Clint) se ve afectado por la actividad enzimática fundamentalmente de las enzimas de fase 1 y 2. Esta es una de las causas de la variabilidad de la respuesta hepática a tóxicos.

La biodisponibilidad de drogas entonces está profundamente relacionada con el Clint. Especialmente la biodisponibilidad de aquellas drogas o tóxicos que ingresan vía oral ya que tienen que antes de alcanzar el torrente sanguíneo deben pasar la barrera del epitelio intestinal y luego pasar

por el hígado. Al resultado de este camino que deben sortear las drogas ingresadas por vía oral se denomina efecto del primer paso del inglés First pass effect

Metabolismo

El hígado es, por excelencia, el principal lugar de depuración de sustancias químicas endógenas (como el colesterol, esteroides, ácidos grasos y proteínas) así como exógenas como los fármacos y tóxicos. El papel central del hígado en la depuración y transformación de sustancias químicas hace que sea un órgano muy susceptible a intoxicaciones.

El metabolismo de los fármacos suele ser dividida en dos fases. La fase 1 incluye un conjunto de reacciones químicas que preparan a la droga para entrar a la fase 2. Estas reacciones incluyen reducción-oxidación, hidrólisis, hidratación y muchas otras menos frecuentes. Estos procesos aumentan la solubilidad de la droga en el agua y puede generar metabolitos que son químicamente activos y potencialmente tóxicos. La mayoría de las reacciones químicas de la fase 2 ocurren en el citoplasma e incluyen principalmente la conjugación con compuestos endógenos por medio de enzimas transferasas. (ver capítulo 2)

El término hepatopatía se aplica a muchas enfermedades y trastornos que provocan que el hígado funcione inadecuadamente o que deje de funcionar. El dolor abdominal, el color amarillo de la piel o los ojos (ictericia) o los resultados anormales de las pruebas de la función hepática sugieren una hepatopatía. Entre las enfermedades hepáticas más corrientes encontramos: Hepatitis autoinmunitaria, Cálculos biliares, Cirrosis, Hepatitis A, B y C, Carcinoma hepatocelular, Hepatotoxicidad, Colestásis inducida por medicamentos, Hepatotoxicosis cyanobacteriana, Hepatopatía alcohólica, otras.

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad, llamada enfermedad hepática tóxica inducida por drogas implica daño — sea funcional o anatómico— del hígado inducido por ingestión de compuestos químicos u orgánicos. El hígado está especialmente expuesto a toxicidad por razón de su función en la biotransformación, metabolismo y eliminación de agentes potencialmente tóxicos. Ciertos productos medicinales, al tomarse en dosis elevadas o por un largo periodo de tiempo causan daños celulares, aunque la hepatotoxicidad es por lo general independiente de la concentración del fármaco, es decir, algunas drogas pueden causar daño hepático aún en dosis terapéuticas. La hepatotoxicidad puede ser causada por elementos naturales, remedios caseros o industriales, entre otros. Todo producto causante de daño al hígado se conoce como hepatotoxina o hepatotóxico.

Existen más de 900 drogas que se han implicado en el daño hepático y es la razón más frecuente para retirar un medicamento del mercado. Muchos elementos químicos causan daño subclínico, es decir, que no se manifiesta con alguna sintomatología y que se presentan solo con resultados anormales de las enzimas hepáticas. La hepatotoxicidad es responsable de un 5% de todos los ingresos hospitalarios y un 50% de todas las causas de insuficiencia hepática aguda.

Mecanismo de daño hepático

Debido a su metabolismo peculiar y a su cercana relación con el tracto gastrointestinal, el hígado es tremendamente susceptible a las injurias tóxicas. Cerca de un 75% de la sangre que llega al hígado viene directamente de los órganos gastrointestinales y el bazo por medio de la vena porta, el cual trae drogas y xenobióticos de forma concentrada. Son varios los mecanismos responsables bien sea de la inducción del daño hepático o de empeorar un proceso dañino.

Muchos compuestos dañan a la mitocondria, un orgánulo intracelular que produce energía. Su disfunción libera una excesiva cantidad de oxidantes que, a su vez, causan daño a la célula hepática. La activación de algunas enzimas en el sistema citocromo P450, tales como el CYP2E1 también conllevan a estrés oxidativo. Las lesiones a los hepatocitos y a las células del conducto biliar producen acumulación de bilis dentro del hígado. Ello promueve la aparición de daño adicional hepático.

Las células que no pertenecen al parénquima hepático, como las células de Kupffer, células almacenadoras de grasa o células de Ito y leucocitos pueden tener un papel en estos mecanismos tóxicos.

Injuria Colestásica: (función de proteínas transportadoras alteradas)

Injuria Citotóxica: necrosis, apoptosis Stress oxidativo disfunción mitocondrial, Esteatosis, Fosfolipidosis.

Modificación de las funciones hepática (Modulacioncit P450)

Daño en distintas partes del hígado dependiendo de la tensión de oxígeno o efecto directo de drogas o de los metabolitos de estas.

Por ejemplo el Alcohol Alílico (AA) causa necrosis periportal dado que ahí se hallan las enzimas que lo metabolizan.

El tetracloruro de carbono causa necrosis centrolobulillar, endotelial debido a la activación de cit-P450 en zona 3.

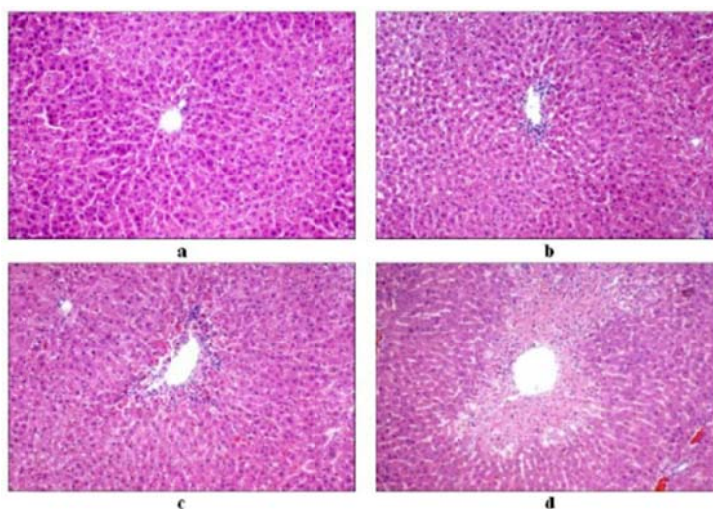


Figura 5. Cortes histológicos de hígado de rata que muestra el efecto del acetaminofeno, a = grado 1 necrosis centrilobular mínima, b = grado 2 necrosis extensiva confinada al espacio centrolobulillar y 3 = necrosis extendida a la zona intermedia. Tomado de MalineeWongnawa y cols 2006

Patrones de lesiones y marcadores de daño hepático

Existe una amplia variedad de daño hepático clínico y patológico producido por compuestos químicos. Los marcadores bioquímicos como la alaninotransferasa, fosfatasa alcalina y la bilirrubina, se usan con frecuencia para detectar daño hepático, definido como un aumento en la concentración de ALT más de tres veces por encima del límite normal máximo, un aumento del ALP más del doble del nivel máximo o la concentración de bilirrubina aumentado al doble por encima del nivel normal máximo asociado a niveles de ALT o ALP aumentados. El daño hepático se caracteriza también en hepatocelular (elevación inicial predominantemente de ALT) y colestásico, que es un aumento inicial de ALP. Sin embargo, éstos dos tipos no son mutuamente exclusivos, de modo que se pueden encontrar momentos en los que hay daños por tipos mixtos.

Las siguientes son algunas de las enzimas hepáticas, componentes de coagulación y derivados de la bilis, que los médicos evalúan para conocer el estado del hígado de una persona.

Alanina-Aminotransferasa (ALT)

Las células hepáticas producen la enzima ALT. Las concentraciones de ALT aumentan cuando las células hepáticas están dañadas o se están muriendo. A concentraciones de ALT más elevadas, mayor muerte celular o inflamación del hígado está ocurriendo.

Las concentraciones de ALT pueden permanecer bajas aún si el hígado está inflamado o se está formando tejido cicatricial.

Aspartato-Aminotransferasa (AST)

Tal como la enzima ALT, la AST es una enzima producida por las células hepáticas, pero los músculos también producen AST y puede estar elevada por enfermedades diferentes a la enfermedad hepática. Por ejemplo, a menudo la AST es alta durante un infarto del miocardio (ataque al corazón).

En muchos casos de inflamación del hígado, las ALT y AST también están altas. En algunas enfermedades, como la hepatitis alcohólica, las concentraciones de AST pueden ser más altas que las de ALT. Las concentraciones de AST pueden ser normales, y de todas maneras se puede estar presentando daño hepático. Esta prueba agrega tan sólo otro punto de vista más sobre la enfermedad hepática.

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina es una enzima producida en las vías biliares, intestinos, riñones, placenta y huesos. Esta enzima se mide para ayudar a los médicos a determinar si una enfermedad está concentrada en las vías biliares o en el hígado. Cuando la concentración de esta enzima está alta y las concentraciones de ALT y AST bastante normales, puede haber un problema en las vías biliares, como una obstrucción. Algunos trastornos óseos también pueden ser causa de un alza en la concentración de la fosfatasa alcalina.

Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT)

Esta enzima, como la fosfatasa alcalina, es producida en las vías biliares y se puede subir cuando hay un trastorno de las vías biliares. Las alzas en GGT y fosfatasa alcalina, por lo general sugieren enfermedad de las vías biliares. La medición de GGT es una prueba muy sensible, puede aparecer alta con cualquier otra enfermedad hepática. Las concentraciones altas de GGT también son causadas por medicamentos (aun cuando se hayan tomado según la prescripción médica), y a menudo son elevadas en personas que beben demasiado, aun cuando no haya enfermedad hepática.

Bilirrubina

Los médicos también miden la bilirrubina, el pigmento amarillo rojizo formado por la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos viejos. Normalmente, el hígado conjuga la bilirrubina, que es excretada en la bilis y pasa por el duodeno para ser eliminada.

Las concentraciones de bilirrubina en la sangre pueden subir debido a sobreproducción, disminución de la absorción por parte del hígado, disminución de la conjugación, disminución de la secreción del hígado o bloqueo de las vías biliares.

En caso de aumento de producción, disminución de absorción del hígado o disminución de la conjugación, la bilirrubina no conjugada, denominada bilirrubina indirecta, estará básicamente elevada. En casos de disminución de secreción del hígado u obstrucción de las vías biliares, la bilirrubina conjugada o bilirrubina indirecta, estará básicamente elevada. Muchas enfermedades hepáticas diferentes pueden causar altas concentraciones de bilirrubina.

En caso de enfermedad hepática crónica, por lo general las concentraciones de bilirrubina son estables hasta que haya ocurrido daño hepático considerable y la cirrosis esté presente. En la enfermedad hepática aguda, por lo general la bilirrubina aumenta en relación con la gravedad del proceso agudo.

En la obstrucción o enfermedad de las vías biliares, las concentraciones de fosfatasa alcalina y GGT a menudo aumentan con la de bilirrubina.

Albúmina

La albúmina es la principal proteína sintetizada por el hígado y que este luego libera en la sangre. La baja concentración de albúmina indica deficiencia de la función hepática. Las concentraciones de albúmina por lo general son normales en las enfermedades hepáticas crónicas hasta que se presenta la cirrosis y daño hepático considerable. Las concentraciones de albúmina son bajas cuando hay desnutrición y van acompañadas por gran adelgazamiento con enfermedad gastrointestinal y renal.

Tiempo de protrombina (PT)

La protrombina es una proteína que participa en la coagulación de la sangre. En una hemorragia, la protrombina se convierte trombina que es insoluble. Cuando la función hepática tiene anomalías graves, disminuyen la síntesis y secreción de las proteínas de coagulación en la

sangre. El tiempo de protrombina es una prueba del tipo de coagulación de la sangre, que se realiza en laboratorios y es "prolongado" cuando la concentración de alguno de los factores de coagulación producidos por el hígado, está baja en la sangre.

En las enfermedades hepáticas crónicas no colestásicas, por lo general el tiempo de protrombina no es alto hasta que se presentan cirrosis y daño hepático considerable. En la enfermedad hepática colestásica los pacientes tienen una capacidad reducida de absorción de la vitamina K. Esta deficiencia de vitamina K puede llevar a un tiempo de protrombina prolongado.

Las concentraciones más altas de AST y ALT se encuentran cuando mueren numerosas células hepáticas. En la hepatitis B vírica, el pronunciado daño hepático infligido por las toxinas, en una sobredosis de paracetamol (acetaminofeno) o en un prolongado síncope del sistema circulatorio con la consecuente privación de oxígeno y nutrientes las concentraciones plasmáticas de AST y ALT superan de 10 a 100 veces los límites normales

Muchos medicamentos también pueden causar concentraciones anómalas de enzimas hepáticas, como:

Los medicamentos anticonvulsivantes como fenitoína, ácido valproico, carbamacepina y fenobarbital.

El paracetamol, también denominado acetaminofeno

Antibióticos como tetraciclinas, sulfonamidas, isoniacida (INH), sulfametoxazol, trimetoprima, nitrofurantoína, etc.

Los medicamentos para reducir el colesterol como las "estatinas" y la niacina.

Medicamentos cardiovasculares como la amiodarona.

Medicamentos antidepresivos de tipo tricíclico.

Tabla 1 Patrones de lesiones hepáticas

Tipo de daño	Hepatocelular	Colestásico	Mixtos
ALT	≥ Doble incremento	Normal	≥ Doble incremento
ALP	Normal	≥ Doble incremento	≥ Doble incremento
Relación ALT: ALP	Alto, ≥5	Bajo, ≤2	2-5
Ejemplos	Acetaminofeno Alopurinol Amiodarona Terapia antirretroviral altamente supresiva AINES	Andrógenos anabólicos Clorpromazina Clopidogrel Eritromicina Contracepción hormonal	Amitriptilina Enalapril Carbamazepina Sulfonamida Fenitoína

Necrosis celular

Lo más común es encontrar necrosis de células hepáticas confinadas a una zona en particular del lóbulo hepático. Se manifiesta con altos niveles sanguíneos de ALT y disfunciones hepáticas.

ticas severas que con el tiempo conlleva a insuficiencia hepática aguda. Las causas más frecuentes son las intoxicaciones por acetaminofeno y tetracloruro de carbono.

La necrosis hepatocelular puede ser

- 1.- Centrolobulillar, que es una región con baja tensión de oxígeno y altos niveles de producida por intoxicaciones con tetracloruro de carbono.
- 2.- Periportal, producida por aflatoxinas y alcohol alílico en una zona caracterizada por alta tensión de Oxígeno y mayor concentración del tóxico
- 3.- Midzonal, producida por berilio e inhibidores de las MAO
- 4.- Al azar,
- 5.- Masiva

Hepatitis

Esta es otra forma de necrosis hepatocelular, pero está asociada a infiltración de células inflamatorias. Se conocen tres tipos de hepatitis inducida por drogas:

- 1) Hepatitis tipo viral, la más frecuente, en el que los elementos histológicos se parecen a la hepatitis viral aguda. Es el caso de la hepatotoxicidad por Halotano, Isoniazida y Fenitoína.
- 2) Hepatitis focal o no-específica, se presencia hepatitis en focos esparcidos que acompañan al infiltrado linfocítico. Un ejemplo de este tipo de injuria es la intoxicación por aspirina.
- 3) Hepatitis crónica, un cuadro clínico, serológico e histológico muy similar a la hepatitis autoinmune. Actúan de este modo las intoxicaciones por Metildopa, Diclofenac.

Colestásis

El daño hepático produce un trastorno en el flujo biliar, en el que el cuadro clínico predominan la picazón e ictericia. Histológicamente se puede presentar inflamación (hepatitis colestásica) o puede aparecer sin inflamación parenquimatosa. En pocos casos se producen características similares a la cirrosis biliar primaria debido a la destrucción progresiva de los pequeños conductos biliares (síndrome del ducto desaparecido). Lo causan:

Simple: los anticonceptivos, los anabolizantes los androgénicos esteroideos y andrógenos.

Inflamatorio: Alopurinol, Co-amoxiclav, Carbamazepina

Ductal: Clorpromazina, Flucloxacilina

Esteatosis

La esteatosis hepática, también conocida como *hígado graso* (o *FLD* en inglés), es la forma más frecuente de esteatosis, no siempre se acompaña de lesión hepática debido a la gran capacidad funcional del hígado.

Se produce hepatomegalia y el hígado adopta un aspecto moteado y blando. Al microscopio óptico se observa como los hepatocitos muestran gotas lipídicas que pueden ser de gran tamaño y existir pocas (célula en anillo de sello, más característico de situaciones crónicas) o ser pequeñas y abundantes (célula espumosa, más típico de situaciones agudas). La acumulación de triacilglicéridos en unas u otras zonas del lobulillo hepático dependerá de la causa: en la congestión hepática (que genera isquemia) los triglicéridos se acumulan preferentemente en el centro del lobulillo (esteatosis centrolobulillar) tal como ocurre en la insuficiencia cardíaca, alcoholismo, etc. La esteatosis perilobulillar es producida tras períodos prolongados de ayuno. Si estos procesos se acompañan de hepatitis (esteatohepatitis) se acaba produciendo necrosis que desembocará en fibrosis hepática. El hígado graso suele aparecer a causa de la toma de grandes cantidades de alcohol, azúcares o grasas que generan la esteatosis alcohólica.

La hepatotoxicidad puede manifestarse como una acumulación de triglicéridos lo que conlleva a un hígado graso micro o macrovesicular.

Otro tipo de esteatosis se produce por acumulación de fosfolípidos y produce un patrón similar a las enfermedades con defectos congénitos del metabolismo lipídico, como la enfermedad de Tay-Sachs.

Hígado graso no alcohólico

El hígado graso puede tener causas distintas al alcohol y cuando esto sucede se denomina síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemia), además puede deberse a drogas y toxinas.

Metabólico: Abetalipoproteinemia, enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, hígado graso agudo del embarazo, lipodistrofia nutricional, desnutrición, nutrición parenteral total, pérdida de peso grave, síndrome de realimentación, bypass yeyuno-ileal, bypass gástrico, diverticulosis yeyunal con sobre crecimiento bacteriano.

Drogas y toxinas: la amiodarona, metotrexato, diltiazem, tetraciclina expirada, terapia anti-retroviral altamente activa, glucocorticoides, tamoxifeno, hepatotoxinas medioambientales (por ejemplo, fósforo, toxinas de hongos)

Presenta diferentes causas:

Microvesicular: Aspirina (síndrome de Reye), Ketoprofen, Tetraciclina.

Macrovesicular: Acetamienofeno, metotrexato. Microcistina

Fosfolipidosis: Amiodarona, nutrición parenteral absoluta. Lesiones vasculares

Son lesiones que resultan en daño al endotelio vascular, por agentes quimioterapéuticos o esteroides anabolizantes.

Trombosis venosa hepática, por agentes quimioterapéuticos.

Neoplasmas

Los neoplasmas se han descrito por exposición prolongada a ciertas drogas y toxinas, causantes de carcinoma hepatocelular, angiosarcoma y adenomas hepáticos. Algunas de las drogas implicadas en estos tumores son el cloruro de vinilo, las pastillas anticonceptivas, esteroides anabólicos, arsénico y otros.

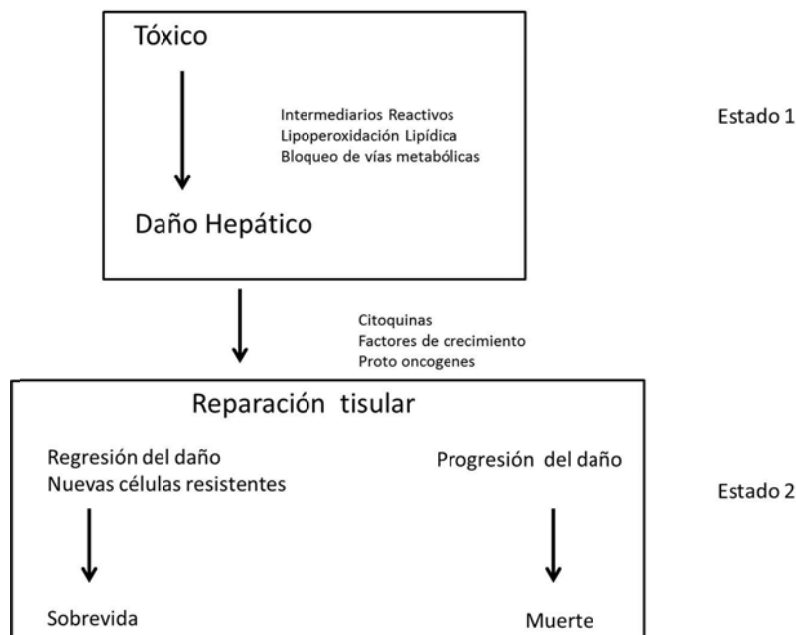


Figura 5 Esquema básico de la respuesta de un tejido a un tóxico

En la mayoría de los casos, la función hepática regresará a sus valores normales si se suspende con tiempo la administración del medicamento. Sin embargo ciertas hepatotoxicidades, como la intoxicación por acetaminofeno pueden resultar fatales. En casi todos los casos se requerirá terapia de soporte al individuo como medida básica. En los casos de insuficiencia hepática fulminante por una hepatotoxicidad inducida por drogas, se hará necesario un trasplante de hígado. Una elevación de los niveles de bilirrubina en sangre mayor al doble de su valor normal asociada con un incremento en la concentración de transaminasas es un signo de hepatotoxicidad severa y tiende a causar la muerte en un 10-15% de los pacientes, en especial si no se detiene la administración de la droga en cuestión. La razón es que se requiere un daño significativo al hígado para causar trastornos en la excreción de bilirrubina. Otros predictores de un mal pronóstico incluyen la edad del paciente, el sexo femenino y valores elevados de la AST.

La reparación del daño hepático puede darse por dos caminos, la cicatrización y la regeneración (Figura 6).

Fibrosis hepática

La fibrosis es el resultado de la respuesta biológica hepática a una agresión crónica con el consiguiente remodelado de la estructura del hígado. Así, en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) el hígado responde al daño producido por este agente externo, desarrollando una respuesta inflamatoria con aparición de fibrogénesis. Inicialmente, la fibrogénesis es un proceso dinámico que trata de reparar el daño originado por una agresión externa y que se caracteriza por la síntesis de moléculas de la matriz extracelular, proteínas (colágeno y elastina), glicoproteínas (fibronectina y laminina) y proteoglicanos organizados e interconectados. Esta síntesis está compensada por los mecanismos de fibrinólisis que destruyen esta matriz.

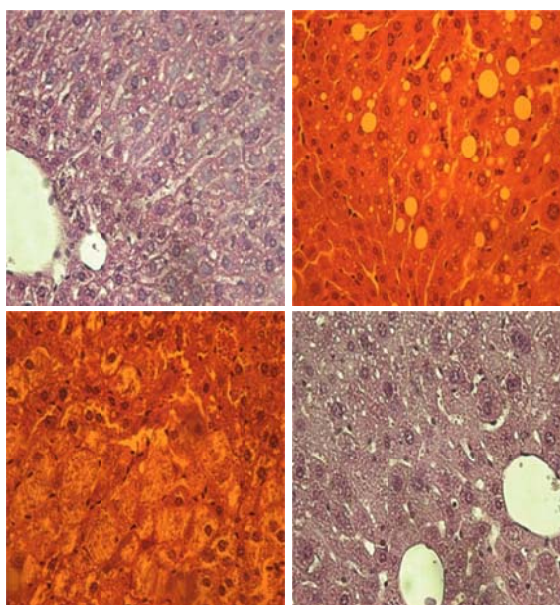


Figura 6: Cortes representativos H&E- 400 x de hígado de ratones tratados con una hepatotoxina (microcistinas) A) Control normal, B) animales tratados con una hepatotoxina (microcistina) cada dos días durante un mes, C) uno mes después de finalizada la administración del tóxico y D) dos meses después de finalizada la administración del tóxico mostrando un importante recuperación de las estructuras hepáticas. Tomado de Andrinolo y col. 2008

Estos mecanismos no órgano-específicos, tienen como objetivo detener el daño producido por las agresiones externas, sin embargo, cuando se perpetúan en el tiempo, tienen como resultado un desbalance entre la fibrogénesis y la fibrinólisis a favor de la fibrogénesis, y en consecuencia una acumulación de matriz extracelular que origina una destrucción de la arquitectura hepática.

En resumen, la fibrogénesis, inicialmente desarrollada por el organismo como un proceso beneficioso, puede llegar a ser perjudicial para éste, si persiste la agresión externa. La fibrogénesis está directamente relacionada con la activación de las células estrelladas hepáticas. Varios factores se han implicado en la fibrogénesis hepática: citoquinas, quimioquinas, receptores de matriz extracelular, moléculas de adhesión, endotelina, norepinefrina, inhibidores de metaloproteinas y factores de crecimiento. El TGF- β (transforming growth factor) y citoquinas como la Interleuquina (IL) 10, la IL-13 y la angiotensina II, juegan un papel relevante en la activación de las células estrelladas.

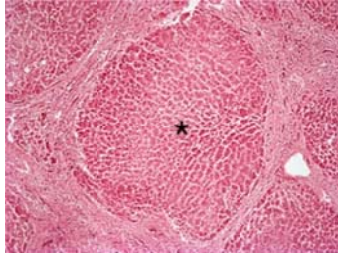


Figura 7: Cirrosis. En la figura se aprecia un corte histológico con la estructura del lóbulo hepático totalmente alterada. Se observan nódulos regenerativos (*) característicos. Las venas centrales son desplazadas del centro o desaparecen por completo. El tejido conectivo se incrementa alrededor de los nódulos regenerativos. HE-staining 40 X. Tomado de http://www.solunetti.fi/en/patologia/maksakirroosi_40x

Cirrosis

La cirrosis es el conjunto de cicatrices en el hígado. El tejido cicatricial se forma por lesiones o enfermedades prolongadas. El tejido escamoso no puede hacer lo que hace el tejido hepático sano: producir proteínas, ayudar a combatir las infecciones, limpiar la sangre, ayudar a digerir los alimentos y almacenar energía. La cirrosis puede conducir a diversos procesos como son ocurrencia de hematomas o hemorragias con facilidad o sangrado nasal, hinchazón del abdomen o las piernas, sensibilidad adicional a los medicamentos, aumento de la presión en la vena que penetra en el hígado, venas dilatadas en el esófago y el estómago. La cirrosis puede tener muchas causas siendo las más comunes el alcoholismo crónico y la hepatitis. Nada hará desaparecer el tejido escamoso, pero tratar la causa puede evitar que empeore la enfermedad.

Respuestas tóxicas del riñón

Insuficiencia Renal Aguda (FRA)

Una de las manifestaciones más comunes de daño nefrotóxico es la falla renal aguda, caracterizada por una abrupta declinación de la velocidad de filtración glomerular (VFG) con la resultante azoemia (aumento del nitrógeno plasmático). Si una sustancia química causa daño tubular directamente, entonces los restos celulares pueden causar obstrucción tubular, presión tubular aumentada y una VFG disminuida. El daño tubular puede resultar en pérdida o muerte de las células epiteliales, provocando un flujo invertido del filtrado glomerular y disminución del VFG. Si una sustancia química causa alteraciones hemodinámicas intrarenales que conduce a vasoconstricción, la hipoxia medular resultante puede causar daño tubular y/o disminución de la presión de perfusión, presión hidrostática glomerular y VFG. Finalmente, una sustancia química puede actuar como disruptor de la función glomerular, resultando en una ultrafiltración glomerular disminuida. La tabla siguiente muestra sustancias que se sabe producen falla renal aguda. En la mayoría de las sustan-

cias la FRA es consecuencia de daño tubular y/o resistencia vascular aumentada. El mantenimiento de la integridad tubular es dependiente de la adhesión célula a matriz y célula a célula, estas interacciones son mediadas por integrinas y moléculas de adhesión celular. Se ha hipotetizado que después de una lesión química o hipóxica, la adhesión de las células a la membrana basal está comprometida produciendo su liberación al espacio del lumen. Morfológicamente, tales eventos conducirían a discontinuidades (“gaps”) en el recubrimiento celular epitelial, potencialmente produciendo oclusión y edematización. Estas células desprendidas pueden agregarse dentro del lumen tubular (adhesión célula a célula) y/o re adherirse a las células epiteliales corriente abajo, resultando en obstrucción tubular.

Después de la exposición a los nefrotóxicos, uno o más mecanismos pueden contribuir a la reducción en el VFG. Estas incluyen vasoconstricción renal resultan en azoemia pre-renal y obstrucción debido a la precipitación de drogas o compuestos endógenos dentro del riñón. Los factores intrarenales incluyen obstrucción tubular directa y disfunción resultando en infiltración de líquido por presión tubular aumentada.

Además, la pérdida de expresión de integrinas de la membrana basolateral puede ser responsable por la exfoliación de las células tubulares, y la redistribución de integrinas desde la membrana basolateral hacia la membrana apical facilita la adhesión de células desprendidas in situ. Otros estudios han indicado que las moléculas de adhesión leucocitaria juegan a un rol crítica en la falla renal aguda, posiblemente debido a la habilidad de los leucocitos activados de liberar citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ROS), resultando en daño o fugas en los capilares, los cuales pueden conducir a la congestión vascular a menudo observada en la FRA. Estos cambios resultan en la pérdida de la polaridad celular, integridad de las uniones estrechas y adhesión celular a su sustrato físico. Las células dañadas en forma letal sufren oncosis o apoptosis, y ambas células muertas y viables pueden liberarse hacia el lumen tubular. La adhesión de las células liberadas a otras células liberadas o a la membrana basal puede resultar en obstrucción tubular.

Adaptación del riñón a las lesiones por sustancias tóxicas

Afortunadamente, el riñón posee una notable habilidad para compensar la pérdida de masa renal funcional. El balance glomerular se mantiene incrementando el VFG y la reabsorción de agua y solutos. Consecuentemente, los cambios inducidos químicamente pueden no ser detectados por pruebas clínicas estándar hasta que el daño sea significativo.

Existe un número de respuestas celulares y moleculares a un daño nefrotóxico. Después de que una población de células renales son expuestas a un tóxico, una fracción de estas será severamente dañada o sufrirá muerte celular por apoptosis u oncosis. Aquellas células que son lesionadas en forma no letal sufrirán reparación celular y/o adaptación, las cuales contribuirán a la recuperación estructural o funcional de la nefrona. En adición, hay

una población de células sin daño que pueden sufrir hipertrofia compensatoria, adaptación celular y proliferación.

La proliferación celular y la hipertrofia contribuyen a la recuperación estructural y funcional de la nefrona. Dos de las más notables adaptaciones celulares son la inducción de metalotioneínas (ver: Cadmio) y la inducción de proteínas de stress. Las proteínas de stress térmico (Heat Shock Proteins, HSPs) y las proteínas reguladas por glucosa (Grps) son dos ejemplos de proteínas de stress que son inducidas por una serie de estados fisiopatológicos tales como el shock térmico, stress oxidativo, tóxicos, exposición a metales pesados y trauma físico a los tejidos.

La distribución de las proteínas de stress individuales varía entre diferentes tipos de células en el riñón y dentro de los compartimentos subcelulares. Estas proteínas se creen que juegan un papel importante en el mantenimiento de la estructura espacial normal de las proteínas y en la degradación de proteínas dañadas, proveyendo así de un mecanismo de defensa contra la toxicidad facilitando la reparación y recuperación. La inducción en el tejido renal de HSPs ha sido demostrada luego de la isquemia renal y el tratamiento con nefrotóxicos como la gentamicina, conjugados de cisteína y alquil-halogenados y cloruro mercuríco. Las HSPs del túbulo proximal han sido identificadas como los blancos moleculares de los metabolitos reactivos de los conjugados de cisteína y tetrafluoroetilo (TFEC), un efecto que provocaría la disrupción de los efectos protectores de las HSPs y contribuir a exacerbar la toxicidad del TFEC. Grp78 es una proteína de stress del retículo endoplásmico, y reciente evidencia muestra que es inducida luego de un stress celular. Si Grp78 es inducida antes de la exposición a TFEC, la célula se hace tolerante a esta sustancia. Estos hallazgos sugieren que la adaptación celular es una respuesta de importancia a la muerte y al daño celular renal.

Falla renal crónica

El deterioro progresivo de la función renal puede ocurrir con una exposición de largo término a una variedad de químicos (ej: analgésicos, litio, ciclosporina). Se cree que generalmente la progresión a la etapa final de falla renal no es función de la lesión inicial *per se* sino más bien está relacionada con procesos fisiopatológicos disparados por el daño inicial.

La progresión de la enfermedad renal crónica, por ejemplo, ha sido postulada por Brenner (1982) como una consecuencia de la respuesta hemodinámica glomerular a la lesión renal. Esto quiere decir que después de la pérdida de la nefrona, se produce una respuesta adaptativa en la presión glomerular con el consecuente aumento de la VFG de cada nefrona o de las nefronas viables remanentes. Aunque estos mecanismos compensatorios sirven para mantener el VFG del riñón entero, se sugiere que, con el tiempo, estas alteraciones son dañinas y ayudan a la progresión de la falla renal.

Mecanismos bioquímicos y mediadores de daño celular renal

En muchos casos, el daño celular renal puede culminar en la muerte celular. En general la muerte celular se cree que ocurre a través de oncosis o apoptosis. Las características morfológicas y bioquímicas de la necrosis y la apoptosis son muy diferentes. La apoptosis es un proceso estrechamente controlado y organizado que afecta usualmente células individuales. Las organelas retienen su integridad mientras que el volumen celular disminuye.

Mediadores de Toxicidad

Una sustancia química puede iniciar el daño celular por una variedad de mecanismos. En algunos casos la sustancia química resulta tóxica debido a su reactividad específica con las macromoléculas específicas. Por ejemplo, anfotericina B reacciona con los esteroides de la membrana plasmática, incrementando la permeabilidad; la fumonisina B1 inhibe a la esfingonina N-aciltransferasa (esfingosina) y el Hg(II) se une a los grupos sulfhidrilos de las proteínas celulares. En contraste, algunos químicos no son tóxicos hasta que son biotransformados a un intermediario reactivo. Por ejemplo, el cloroformo y el acetaminofeno son metabolizados en el riñón del ratón por el citocromo P450 a sus intermediarios reactivos, *N*-acetil-*p*-benzoquinonimina y fosgeno. La unión covalente de los intermediarios reactivos a macromoléculas críticas se cree que interfiere con la actividad biológica normal de la macromolécula iniciando el daño celular. En otras instancias, la biotransformación extra renal puede ser requerida antes de la llegada de la penúltima especie nefrotóxica al túbulo proximal, donde se metaboliza al intermediario reactivo. Se cree que el stress oxidativo podría contribuir al menos en parte a la nefrotoxicidad asociada a las lesiones por isquemia, gentamicina, ciclosporina, cisplatino y los conjugados de cisteína y alcanos halogenados.

Sustancias Tipo

Gentamicina

Los antibióticos aminoglucósidos son responsables de falla renal en humanos. La estructura química de los aminoglucósidos consiste en un carbohidrato con enlaces glicosídicos a cadenas laterales conteniendo varios tipos de grupos aminos.

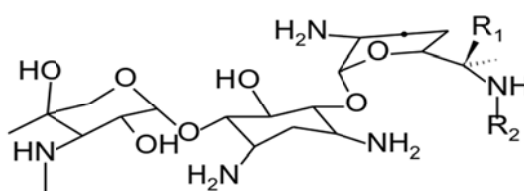


Figura 8: Aminoglucósidos: estructura de la gentamicina (R1 y R2 son H).

La gentamicina por ejemplo posee cinco grupos aminos, siendo a pH celular sustancias catiónicas. Su toxicidad está relacionada al número de grupos ionizables. Los aminoglicósidos se excretan por filtración vía glomerular, aunque se produce la reabsorción a través de un sistema de recaptura vía un sistema transportador de alta capacidad y baja afinidad. Estas sustancias permanecen en el riñón más tiempo que en otros tejidos tal como el hígado. En el caso particular de la gentamicina se acumula en los tejidos después de varias dosis repetidas y alcanza una concentración en la corteza renal de dos a cinco veces de la sangre.

Se cree que los aminoglicósidos catiónicos se unen a fosfolípidos aniónicos, especialmente los fosfoinosítidos localizados en el borde en cepillo del túbulo proximal. Los aminoglicósidos también inducen disfunción lisosomal siguiendo a la tubular reabsorción de los aminoglicósidos y acumulación en lisosomas. El tamaño y número de lisosomas se incrementan y estructuras multilamelares (densas a los electrones) denominados cuerpos mieloides empiezan a ser observables. Los cuerpos mieloides contienen fosfolípidos sin degradar y se cree que producen por la inhibición de las hidrolasas lisosomales y las fosfolipasas.

La unión depende del número y posición de los grupos cargados en la molécula del aminoglicósidos. El resultado es la alteración de la composición de los fosfolípidos de membrana y la alteración del transporte de como la ATPasaNa/K, adenilatociclasa y de los iones Na, K y Ca. La alteración fosforilación oxidativa también disminuye, con la consecuente disminución en la actividad de los sistemas de transporte vitales para el riñón.

Algunos aminoglicósidos como la gentamicina causan daño al oído, en especial el aparato coclear.

Compuestos Halogenados

Varios alcanos y alquenos halogenados como el hexaclorobutadieno (HCBd), clorotrifluoetileno y tricloroetileno son nefrotóxicos. Todos ellos requieren activación metabólica para ser tóxicos, aunque no requieren del citocromo P-450. El HCBd es una potente nefrotoxina en una amplia variedad de especies de mamíferos, dañando la parte del asa recta del túbulo proximal con pérdida del borde en cepillo. El resultado es la falla renal con glucosuria, proteinuria y pérdida de la capacidad de concentrar y diluir la orina.

El mecanismo parece involucrar primero en la formación de un conjugado de glutatión en el hígado a través de una glutatión S- transferasa microsomal. El metabolito hepático se secreta en la bilis y toma contacto con la flora intestinal. En este lugar la porción glutamilo es escindida mediante una γ -glutamilttransferasa seguido por el clivaje del conjugado de cisteinil glicina por una dipeptidasa. El conjugado con cisteína puede ser absorbido desde el tracto gastrointestinal y transportado a la circulación sanguínea donde alcanza al riñón, donde puede sufrir acetilación y ser excretado como ácido mercaptúrico. También puede ser metabolizado por la enzima cisteína-conjugado β -liala (C-S liala) a un tiol reactivo. Los otros productos secundarios son un

cetoácido y amoníaco. La β -liasa está presente en el hígado y en el riñón. En este último órgano existe en el citosol, en la mitocondria y en los bordes en cepillo en el asa recta.

El fragmento reactivo es alquilante y se une a proteínas, ADN y al glutatión. La sensibilidad del riñón puede deberse a su capacidad para concentrar esta sustancia. El tricloroetileno se metaboliza en forma similar y se produce diclorodivinil cisteína.

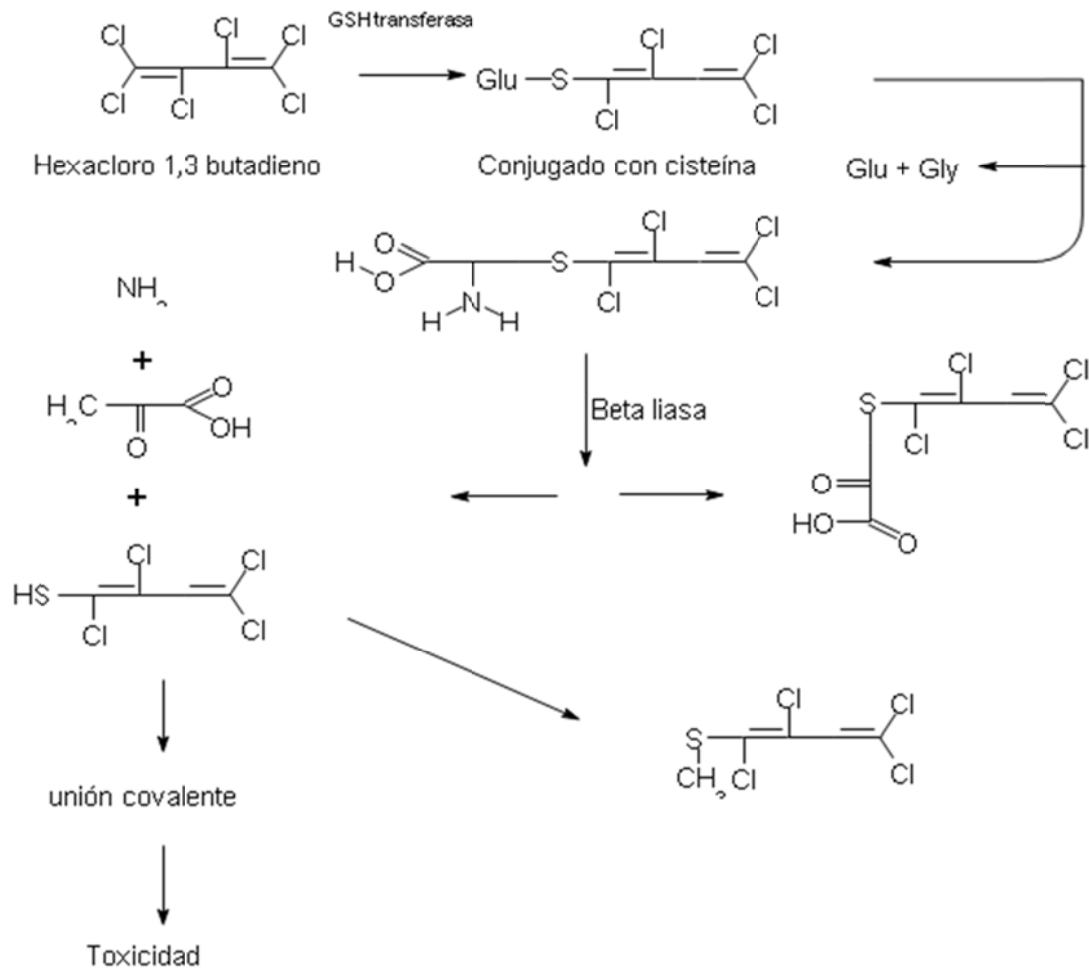


Figura 9: Metabolismo del Hexacloro-1,3 butadieno: activación metabólica en hígado.

Etilen Glicol (EG)

Esta sustancia se utiliza como anticongelante, en pinturas y cosméticos. Su sabor dulce y su fácil obtención ha sido utilizado como el alcohol de los pobres, pero también puede utilizarse con fines suicidas y homicidas. Fue utilizado alguna vez como disolvente de medicamentos como la sulfanilamida provocando 76 muertes. La dosis letal mínima es aproximadamente de 100 ml y la muerte ocurre dentro de las 24 hs por daño al SNC o en forma más lenta (8 a 12 días) debido a falla renal.

Existen tres etapas clínicas reconocibles:

1) dentro de los 30 minutos y durante unas 12 hs se produce una intoxicación similar a la alcohólica con vómitos, náuseas, coma, convulsiones, papiloedema, reflejos deprimidos, convulsiones mioclónicas y contracciones tetánicas. Puede producirse atrofia óptica.

2) Entre las 12 y 24 hs se observa taquipnea, taquicardia, hipertensión, edema pulmonar y falla cardíaca congestiva.

3) Entre las 24 y 72 hs los riñones se lesionan con dolor costal y necrosis tubular aguda.

Los hallazgos bioquímicos reflejan los efectos fisiológicos. Se observa una reducción en el calcio y el bicarbonato plasmático. En la orina pueden observarse sangre, proteína y cristales de oxalato de calcio y baja densidad. El mecanismo de toxicidad del EG depende de su metabolismo pero no involucra bioactivación.

El EG se metaboliza mediante varias etapas de oxidación que producen finalmente ácido oxálico. La primera enzima de esta serie de reacciones es la alcohol deshidrogenasa y es clave en el tratamiento de la intoxicación. La secuencia produce gran cantidad de NADPH, requiriendo de oxidación de NAD y formando lactato. El resultado es un incremento del nivel de lactato y acidosis metabólica. Los intermediarios metabólicos del EG producen además la inhibición de la fosforilación oxidativa, glucólisis, ciclo del Krebs, síntesis del ARN y ADN.

Los hallazgos patológicos incluyen edema cerebral, hemorragia y depósito de oxalato de calcio en pulmones y riñón. El tratamiento es similar al de la intoxicación con metanol: administración de bicarbonato de sodio para combatir la acidosis metabólica y de etanol para saturar la alcohol deshidrogenasa. También se administra gluconato de calcio y la diálisis es efectiva para remover el EG.

Respuesta Toxica del pulmón

Esta rama de la toxicología tiene sus antecedentes históricos bajo la forma de una enfermedad ocupacional en mineros en 1713. El médico italiano Bernardino Ramazzini (1633 – 1714) dejó una descripción detallada de los síntomas de los afectados, tales como alteraciones de los pulmones y el cerebro, señalando que los pulmones estaban expuestos a los minerales que explotaban. Una cita de sus observaciones ilustra su comprensión del origen del problema: “los trabajadores (fundidores, forjadores) están menos expuestos pues realizan su trabajo a cielo abierto”. Estas simples observaciones muestran que la inhalación de tóxicos respiratorios puede tener dos efectos: en los pulmones y en órganos alejados de ellos. Así podemos definir a la toxicología inhalatoria como aquella que se ocupa de las vías de exposición, mientras que la toxicología del tracto respiratorio se refiere a la toxicidad sobre los órganos. En este capítulo se relacionará la anatomía y fisiología del pulmón con los mecanismos más usuales de toxicidad pulmonar, resultante de la exposición a las toxinas industriales y ambientales más usuales.

Anatomía y Fisiología del pulmón

El pulmón y el resto del sistema respiratorio proveen a todas las células del organismo la capacidad de intercambiar oxígeno y dióxido de carbono. El mismo sistema también provee a muchas sustancias nocivas industriales de una vía de entrada (o de salida) del cuerpo. Esencialmente, el sistema respiratorio es una bomba de aire, tal como el corazón lo es de sangre. Los cambios en la anatomía y fisiología del pulmón debido a exposición a sustancias tóxicas puede resultar a menudo en serias consecuencias para el individuo expuesto. La comprensión de la estructura y función del tracto respiratorio es esencial para comprender por qué tantos individuos sufren los efectos de la exposición a tóxicos en ambientes laborales.

Mecanismos de defensa del pulmón

Las diferentes clases de químicos con capacidad reconocida de dañar el pulmón. Existen mecanismos básicos por los cuales los químicos industriales ejercen su acción tóxica sobre el pulmón. Cuando se considera la toxicología y el pulmón, es importante observar que el pulmón es tanto un órgano blanco para muchas toxinas y un punto mayor de entrada al cuerpo, brindando a las toxinas la oportunidad de ejercer su efecto tóxico sobre otros órganos.

Vías aéreas superiores

El pulmón y la porción del sistema respiratorio debajo de la vía aérea superior es un sistema muy húmedo y muy sensible a la humedad o a la falta de ella. El aire inhalado es, por lo tanto, altamente humidificado durante su pasaje desde las narinas hacia el pulmón, y lavado de las partículas más grandes. La cubierta de la pared nasal se conoce como mucosa y se halla muy capilarizada. Por lo tanto, el aire inhalado a través de la nariz entra en contacto inmediatamente con las superficies con mucosas, las cuales son la única separación entre el aire y los capilares sanguíneos. El depósito de químicos tóxicos en el sistema respiratorio superior puede resultar tanto en toxicidad al tejido de la mucosa como en la absorción del agente hacia la circulación sistémica mediante estos capilares.

Senos Nasales

Dado que los senos están conectados a las vías nasofaríngeas a través de un número de pequeñas aberturas, el aire inhalado también entra a los senos nasales. La sinusitis aguda puede producirse cuando toxinas transportadas por la vía aérea irritan la mucosa de la superfi-

cie de los senos nasales. Al igual que ocurre con otras partes del sistema respiratorio, la irritación de la cobertura mucosa conduce a una respuesta inflamatoria en estos tejidos.

Como resultado de la inflamación, se produce una acumulación de moco, y el pobre drenaje de los senos conduce al crecimiento de bacterias. Algunos individuos los cuales sufren sinusitis padecen un severo dolor de cabeza mientras que otros padecen solo un continuo drenaje de líquido o moco. Muchos factores pueden contribuir a la sinusitis en adición o en conjunción con tóxicos inhalados tales como hipersensibilidad alérgica, características individuales de cada persona y condiciones climáticas.

Sistema Pulmonar e Intercambio Gaseoso

Las estructuras pulmonares, en alveolos y bronquiolos terminales facilitan el intercambio gaseoso. El dióxido de carbono y el oxígeno fácilmente atraviesan estas membranas por difusión simple. Muchas sustancias químicas de origen industrial también cruzan fácilmente esta membrana y pasan al torrente sanguíneo (hexano). Estas potenciales sustancias tóxicas entran de esta manera al sistema circulatorio en forma análoga a recibir una inyección.

El daño mediado por tóxicos al pulmón así como varias enfermedades pueden resultar en una alteración funcional de este sistema de membranas. La exposición a algunos químicos pueden resultar en un incremento en la cantidad de fluido en el espacio intersticial. Si se acumula suficiente fluido, una condición conocida como edema pulmonar, el intercambio gaseoso puede ser alterado lo suficiente como para dificultar severamente la respiración y producir, como consecuencia final, la muerte por asfixia (paraquat). El daño a la membrana en sí misma puede resultar en lesiones, las cuales al repararse por depósito de colágeno puede aumentar el espesor de la membrana o disminuir la elasticidad del pulmón, o ambas. Un incremento en el espesor puede alterar significativamente el intercambio gaseoso. Las alteraciones en la elasticidad conducen a una mayor dificultad en el trabajo respiratorio, lo cual puede disminuir el volumen de aire respirado, con lo cual el individuo se cansa fácilmente.

Asimismo, cuando el intercambio gaseoso disminuye, la presión parcial de oxígeno también disminuye, lo cual puede comprometer el funcionamiento de órganos vitales. La inhalación de un químico también resulta en una mayor toxicidad si se compara con la ingestión del mismo. Esto se debe a que un químico ingerido primero va al hígado, el cual es el principal órgano metabolizante del cuerpo. El hígado tiene la oportunidad de eliminar o disminuir la toxicidad del compuesto. Esto se denomina efecto de primer paso. Cuando el químico es inhalado esta vía se evita y la toxina puede alcanzar su órgano blanco directamente sin pasar por el hígado.

Las sustancias que se diseminan por la vía aérea entran en contacto con las células que recubren el tracto respiratorio desde las narinas hasta los bronquiolos. Los sitios de interacción, su tamaño e importancia según la especie determinarán el riesgo final. Por ejemplo, las ratas tienen una gran superficie nasal con respecto a los humanos. La medición de

proteínas unidas a ADN en la región nasal de la rata expuesta a vapores de formaldehído ha demostrado un aumento de las mismas si se compara por ejemplo, con los monos. El metabolismo también modifica la exposición ya que animales con metabolismo más alto, con mayor frecuencia respiratoria serán más afectados por tóxicos presentes en el aire. De la misma forma la hora del día en que se desarrolla la actividad trae aparejado cambios en la exposición a sustancias nocivas. Durante las horas del día la atmósfera de una zona urbana tiene una composición gaseosa y de material particulado muy diferente (más contaminada con particulados carbonosos y silíceos, monóxido de carbono y óxidos nitrosos) que en horas de madrugada.

Algunos gases o vapores estimulan el nervio trigémino en la nariz, produciendo una alteración en los ritmos respiratorios con el objeto de evitar o reducir la exposición. Si no se puede evitar la exposición, muchos agentes corrosivos comienzan a necrosar la pared alveolar. El daño no es necesariamente inmediato y los efectos se pueden ver horas después, tales como HCl, NO₂ y el NH₃.

La insuficiencia respiratoria aguda

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es un cuadro funcional que puede ser consecuencia de diversos procesos patológicos. La evaluación clínica se basa en el análisis de los gases arteriales. La IRA puede ser aguda o crónica, ventilatoria primaria o insuficiencia primaria de la oxigenación. La forma más común es la insuficiencia mixta, ventilatoria y de oxigenación. La insuficiencia ventilatoria puede aparecer en individuos con pulmones normales (mala función muscular o anomalías del sistema de control respiratorio) o en pacientes con obstrucción de la vía aérea. En la insuficiencia de la oxigenación existen cuatro mecanismos básicos: alteración de la ventilación/perfusión (V/Q), corto circuito, anomalías de la perfusión e hipoventilación. Los gases arteriales pueden revelar hipoxemia (pO₂<80 mm Hg) e hipo o hiperventilación. Administración de oxígeno al 100 por ciento ayuda a definir el mecanismo de la insuficiencia de oxigenación. Las pruebas de función pulmonar, el electrocardiograma y la radiografía de tórax completarán la evaluación del paciente y ayudarán a sugerir la causa primaria de la IRA. El pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento de la causa precipitante. Se debe de ofrecer apoyo cardiopulmonar

Principios generales en la patogénesis del daño pulmonar causado por sustancias químicas

El pulmón es un órgano particularmente expuesto a tóxicos debido a su permanente contacto con el medio ambiente, aunque no debe olvidarse que cualquier sustancia disuelta en la sangre también puede alcanzarlo a través de su extensa irrigación. Debe recordarse

que el pulmón es irrigado por la totalidad del corazón derecho y la totalidad de la sangre lo alcanzará eventualmente.

Considerando que el área superficial del pulmón es aproximadamente de 70 m² en los humanos y que la distancia del espacio intersticial entre el capilar pulmonar y la pared del bronquíolo es 0,2 a 0,7 μm el pasaje es sumamente rápido para cualquier molécula pequeña. Las partículas requieren de un proceso de captura por parte de los macrófagos alveolares.

La unidad anatómica del pulmón es el acino, consistente de un bronquíolo respiratorio, los conductos alveolares, alvéolos y vasos sanguíneos. El sistema respiratorio posee varios mecanismos defensivos como capas de moco, células ciliadas, trampas de calentamiento y humectación del aire inspirado en los senos nasales. Si las sustancias ingresaron al tejido pulmonar vía aérea o por los capilares alveolares, debe considerarse la posibilidad de que ocurra activación metabólica de un xenobiótico (caso paraquat).

En el aire pueden encontrarse muchas sustancias irritantes tales como gases y vapores (formaldehído, amoníaco, óxidos de nitrógeno y del azufre), material particulado conteniendo núcleos minerales (silicatos, óxidos metálicos) o de carbono (grafitos, hidrocarburos aromáticos polinucleares – en inglés se los conoce como PAH), solventes y radicales libres.

Los gases irritantes como el ozono, el dióxido de azufre y de nitrógeno producen daño agudo y directo al tejido pulmonar, mientras que otros como carbonilo de níquel producen tumores pulmonares. Las secciones siguientes tratarán de los distintos tipos de respuesta tóxica.

Stress Oxidativo

Un importante tipo de daño al pulmón es el causado por la acción oxidativa, como la mediada por radicales libres, tales como aquellos generados por ozono, NO₂, humo del tabaco y las células de defensa del pulmón. La evidencia del rol de los radicales libres en el pulmón incluye una amplia variedad de observaciones. Numerosos estudios han reportado un incremento en la actividad de los enzimas que inactivan radicales libres en los pulmones de animales expuestos a ozono, dióxido de nitrógeno y otros tóxicos, los cuales apoyan indirectamente esta hipótesis. El tratamiento con varios agentes de captura de radicales libres pueden proteger a las ratas del edema pulmonar inducido por altas dosis de tiourea o dosis elevadas de radiación gama.

Las teorías de la toxicidad oxidativa en el pulmón se relaciona a la formación de radicales libres reactivos e inestables, con las subsecuentes reacciones en cadena que conducen a una oxidación destructiva sin control. Trabajos recientes han enfatizado el rol central del superóxido, óxido nítrico, peroxinitrato, radicales hidroxilo, y quizás especies de oxígeno singlete en la destrucción del tejido. La reducción del oxígeno a metabolitos activos ocurre normalmente como un subproducto del metabolismo celular durante las reacciones de transferencia de electrones microsomaes y mitocondriales: cantidades considerables de

anión superóxido son generadas por las reacciones de la reductasa NADPH cit-P450. Debido a que estas especies son potencialmente citotóxicas, pueden mediar o promover la acciones de varios neumotóxicos. Tales mecanismos han sido propuestos para explicar el daño pulmonar inducido por el paraquat y la nitrofurantoína. Cuando el daño celular de cualquier tipo ocurre, la liberación de constituyentes intracelulares tales como microsomas y flavoproteínas al espacio extracelular pueden conducir a la generación de especies reactivas de oxígeno.

Entre las células de mamíferos, los neutrófilos, monocitos y macrófagos parecen particularmente adeptos a convertir oxígeno molecular en metabolitos de oxígeno reactivo debido a su rol en la fagocitosis y actividades antimicrobianas.

Estas especies tóxicas son liberadas (posiblemente por el plasmalema) a los tejidos adyacentes. La mayoría de las formas tóxicas de los edemas pulmonares se acompañan de acumulación de fagocitos en la microcirculación pulmonar (leucostasis pulmonar) y en el parénquima, por lo que el daño oxidativo puede representar un componente significativo en todos los tipos de lesión neumotóxica acompañada por un componente inflamatorio mediado por los fagocitos.

Los procesos de activación quimiotáctica o fagocítica resultan en un sustancial incremento en la liberación de potentes oxidantes por los fagocitos: estos radicales causan daño oxidativo a los tejidos circundantes. El peróxido de hidrogeno posee un rol clave como mediador del mecanismo citotóxico extracelular mediado por fagocitos activados. Los fenómenos existentes en la superficie del fagocito, tales como aquellos que pueden ocurrir en los fagocitos endógenos del pulmón después de una exposición a polvos o gases tóxicos, o en fagocitos circulantes antes de su acumulación en el pulmón o después de su unión al endotelio pulmonar intacto o dañado parecen ser claves en determinar el grado de actividad oxidativa. Los fagocitos también pueden liberar enzimas lisosomales y dañar el tejido.

El hecho que los procesos oxidativos son complejos está sugerido por el hallazgo de la producción fagocítica de especies de oxígeno activo causan inactivación de los inhibidores de las proteínasas con desgranulación de los mastocitos. La producción de radicales de oxígeno aumenta no sólo por interacciones de las superficies de las membranas celulares con los estímulos apropiados sino por la hiperoxia. Las plaquetas (y los microtrombos de plaquetas) también tienen la habilidad de generar especies reactivas de oxígeno.

El pulmón puede responder con mecanismos específicos de defensa que pueden ser adquiridos con el paso del tiempo y ser estimulada por la exposición constante a numerosas especies de microorganismos diseminados por vía aérea así como por una variedad de materiales antigénicos de bajo y alto peso molecular. El sistema inmune puede montar respuestas humorales o celulares a estos antígenos inhalados. Los efectos inmunológicos directos se producen cuando el material extraño inhalado sensibiliza el sistema respiratorio a una nueva exposición al mismo material. El pulmón del mamífero tiene un bien desarrollado sistema inmune. Los linfocitos residen en los nódulos linfáticos o como células aisladas en las vías aéreas. La enfermedad pulmonar crónica y la broncoconstricción pueden resultar

de la inhalación de materiales que parecen actuar total o parcialmente a través de una respuesta alérgica. En algunas instancias, estas reacciones son causadas por esporas de mohos o contaminantes bacterianas.

Frecuentemente, los componentes químicos de los polvos o gases sensibilizantes son responsables por la respuesta alérgica. Los efectos indirectos ocurren cuando la exposición a los contaminantes aéreos suprime o aumenta la respuesta inmune a estos materiales. El dióxido de azufre y el ozono pueden potenciar la respuesta del sistema respiratorio al material extraño, al menos en animales de experimentación (cobayos). No se conoce si estos efectos ocurren en humanos, pero ellos forman las bases de la preocupación por la creciente susceptibilidad de los individuos asmáticos a contaminantes como el ozono o el dióxido de azufre.

El pulmón contiene la mayoría de las enzimas responsables de las reacciones de fase I y II. Estas enzimas están muy concentradas en líneas celulares específicas del tracto respiratorio y algunas isoenzimas del citocromo P-450 pueden estar muy elevadas respecto al hígado. Por ejemplo, el P-450 1A1 está presente en bajas proporciones en el pulmón de la rata y el conejo, pero es altamente inducible por Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAH) y Bifenilos Policlorados (PCBs).

El pulmón humano contiene además citocromos P-4502F1, 4B1 Y 3A4, así como NADPH citocromo P-450 reductasa, epóxido-hidrolasa y flavin-monoxigenasas. Otras dos importantes enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos son la glutatión-S-transferasa y la glutatión peroxidasa. Trabajos recientes señalan la importancia de la producción del superóxido, óxido nítrico, peroxinitrato, radicales hidroxilo, peróxido de nitrógeno e incluso oxígeno singlete derivados de la actividad de estas enzimas.

Se sabe que estas moléculas son particularmente citotóxicas y algunas como los metabolitos de oxígeno son producidos por macrófagos, neutrófilos y monocitos como parte de su rol antibacteriano se las suele involucrar como mediadores importantes de toxicidad.

Material Particulado

Muchos químicos y radionúclidos se depositan en el tracto respiratorio en la forma de partículas sólidas o gotas, también referidas como aerosoles, los cuales están formados por una población de partículas que permanecen suspendidas en el aire sin depositarse.

Otros términos utilizados para describir los particulados de la atmósfera son los humos, polvos, nieblas y el smog. Los polvos resultan usualmente de procesos industriales tales como moliendas y acarreo de materiales sólidos, y son considerados idénticos a los compuestos de los cuales se originan en sus propiedades.

Los humos usualmente resultan de un cambio químico tales como soldaduras, en la cual se produce sublimación o combustión. También se denomina humo al producto de la combustión de material orgánico. Las nieblas son aerosoles compuestos formados por agua

condensada sobre otras partículas, mientras que el smog es un conglomerado de partículas y gases que prevalecen en ciertos ambientes tales como valles encerrados por montañas, con clima muy soleado (*smog fotoquímico tipo Los Angeles*) y con inversiones de temperatura periódicas (Figura 10).

La toxicidad de los particulados inhalados ha sido conocida desde hace un largo tiempo, especialmente en relación a la exposición ocupacional. Tan temprano como 1493-1541 el famoso toxicólogo Paracelsus describe la relación entre la toxicidad pulmonar y el trabajo en las minas en el siglo XVI.

La materia particulada presente en la atmósfera, varía ampliamente en su composición química y física en función de la fuente emisora y del tamaño de la partícula emitida. El material particulado presente en la atmósfera se clasifica en fracciones que tienen que ver con el tamaño de cada una de las partículas que lo constituyen.

Tres son los grupos de clasificación más habituales. Material con tamaño de partícula superior a 10 micras, material con tamaño inferior o igual a 10 micras conocido como PM10, y material con tamaño de partícula inferior a 2,5 micras conocido como PM 2,5; estas últimas son las que más importancia tienen en la contaminación urbana ya que pueden penetrar profundamente en los pulmones y poseen riesgos potencialmente significativos para la salud. Las partículas de tamaño comprendido entre las 2,5 y las 10 micras, no son realmente inhaladas hasta las vías profundas y se expulsan de manera relativamente eficaz a través de las mucosidades o de la tos, o sedimentan directamente sin llegar a penetrar en el árbol respiratorio.

El material particulado, se clasifica como primario si es emitido directamente a la atmósfera o secundario si se forma a partir de reacciones entre contaminantes dentro de la atmósfera, o se modifica por condensación y crecimiento.

La principal fuente de partículas primarias son los procesos de combustión, en particular de la combustión del carbón. Estas partículas son transportadas por gases calientes a lo largo de un tubo o chimenea donde pueden aparecer nucleaciones espontáneas de partículas de carbón con posterioridad a la emisión.

Importancia del Tamaño de las Partículas Inhaladas

El tamaño de las partículas inspiradas es el factor determinante de donde se impactarán, depositarán y ejercerán el daño. El tipo de material particulado también está en dependencia de su tamaño: polvos hasta 100 μm , humos de 10 \AA a 0,1 μm , humos de combustión menos de 0,5 μm . El perfil del flujo de aire dentro del sistema respiratorio y las características anatómicas del individuo expuesto también son importantes. La mayoría de las partículas inhaladas no son esféricas, sino de formas altamente irregulares. Obviamente, el tamaño de las partículas puede cambiar durante el curso de su viaje a través del tracto respiratorio.

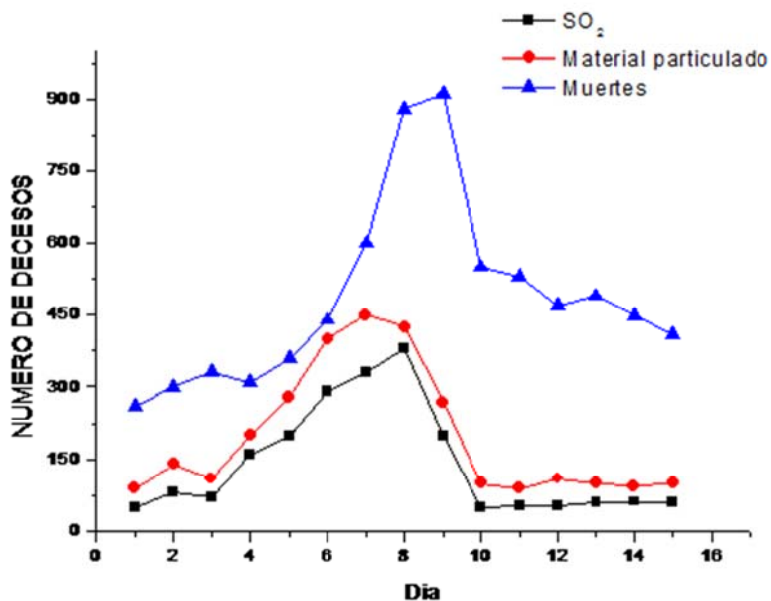


Figura 10: Fenómeno de smog fotoquímico en Londres durante 1952. Modificado de ET Wilkins - Journal of the Royal Sanitary Institute, 1954 - journals.sagepub.com

Debido a que el tracto respiratorio está sumamente humedecido, las partículas tienden a absorber agua lo cual puede producir reacciones químicas, unirse entre sí e incrementar su tamaño al descender. La colisión contra las bifurcaciones del tracto respiratorio también ayuda a eliminar partículas. Este mecanismo de impacto resulta de la tendencia aerodinámica de las partículas de viajar en una dirección lineal, aún cuando el sistema respiratorio cambie de dirección y ramificarse. Un mecanismo relacionado es la intercepción, el cual es factor prevalente en la deposición de particulados en forma de fibras.

En la región traqueobronquiolar, el flujo aéreo es menor, lo que permite además una sedimentación gravitacional de partículas grandes entre 1-5 μm . Este mecanismo es prevalente en la zona baja del árbol bronquiolar. La zona alveolar también puede tener sedimentación, fundamentalmente de partículas en el rango de 1 μm .

Agentes aéreos que producen daño pulmonar en humanos

Asbestos

El término asbestos describe minerales de silicato en forma fibrosa. La exposición a las fibras de asbestos se produce en operaciones de minería de las industrias de la construcción y navieras, donde los asbestos fueron ampliamente utilizados por sus características de aislante térmico y a prueba de fuegos.

Los asbestos causan tres formas de enfermedad pulmonar en humanos: asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma maligno. La asbestosis se caracteriza por un incremento difuso del colágeno en las paredes alveolares (fibrosis) y la presencia de fibras de asbestos, libres o cubiertas con material proteínáceo (cuerpos de asbestos). Los mesoteliomas malignos (un tumor de las células que cubren la superficie de la pleura visceral y parietal) son tumores extremadamente raros en la población en general, pero están inequívocamente relacionados con la exposición a los asbestos.

Los peligros asociados con la exposición a los asbestos dependen de la longitud de la fibra. Las fibras de 2 mm de longitud pueden producir asbestosis, el mesotelioma está asociado con fibras de 5 mm y el cáncer de pulmón con fibras mayores de 10 mm. El diámetro de la fibra es otra característica fundamental. Las fibras con diámetro mayor a aproximadamente 3 mm no penetran fácilmente en la periferia del parénquima pulmonar. Para el desarrollo del mesotelioma, el diámetro de la fibra debe ser menor a 0,5 mm, dado que las fibras más finas pueden translocarse desde el sitio de deposición vía los linfáticos a otros órganos, incluyendo la superficie pleural.

Una vez que las fibras de asbestos se han depositado en el pulmón, ellas pueden ser fagocitadas por los macrófagos alveolares. Las fibras más cortas son completamente ingeridas y subsecuentemente removidas a través del sistema de remoción mucociliar. Las fibras más largas son ingeridas en forma incompleta, y los macrófagos son incapaces de dejar el alvéolo. Activados por las fibras, los macrófagos liberan mediadores tales como linfoquinas y factores de crecimiento, los cuales a su vez atraen células inmunocompetentes o estimulan la producción de colágeno. La enfermedad pulmonar relacionada a asbestos así puede mediar el disparo de una secuencia inflamatoria que eventualmente, puede conducir a la liberación de metabolitos reactivos de oxígeno y dañar al ADN.

Las propiedades de superficie de la fibra de asbestos parecen ser un elemento mecánico importante. La protección provista por la superóxido dismutasa o por capturadores de radicales libres en células libres de daño por asbestos sugiere que la generación de especies activa de oxígeno y la concomitante peroxidación lipídica son mecanismos importantes en la toxicidad del asbesto.

Sílicosis

La silicosis en humanos puede ser aguda o crónica, la distinción es importante conceptualmente debido a que las consecuencias patológicas se manifiestan en forma muy diferente. La silicosis humana se produce sólo en sujetos expuestos a un nivel muy elevado de aerosoles con partículas lo suficientemente pequeñas para ser respirables (usualmente menores de 5 mm) sobre un período de tiempo relativamente largo, generalmente unos pocos meses o años. Estos pacientes tienen una disnea que va empeorando progresivamente, fiebre, tos y pérdida de peso. Se observa una rápida progresión de la falla respiratoria, usualmente ocasionando la muerte al cabo de un año o dos. No existe tratamiento que cambie el curso de las silicosis.

La silicosis crónica tiene un largo período de latencia, usualmente de más de 10 años. La silicosis sin complicaciones es casi enteramente asintomática, se observa pocas alteraciones en los test de rutina de la mecánica pulmonar aún después de que la enfermedad sea demostrable por rayos X.

Los nodos linfáticos hiliares presentan calcificaciones periféricas conocidas como calcificaciones de cáscara de huevo. Una silicosis simple puede progresar en una forma complicada, la cual se define por la presencia de nódulos conglomerados mayores de 1 cm de diámetro. Estos nódulos usualmente existen en las zonas superiores y media del pulmón. En una etapa avanzada se encuentran rodeadas por zonas enfisematosas. Asimismo, la silicosis crónica se asocia con una mayor incidencia de tuberculosis.

La sílica cristalina es un componente mayoritario de la corteza de la Tierra. Como mineral puro, el silicio existe primariamente como dióxido de silicio, con tres formas cristalinas principales: cuarzo, tridimita y cristobalita. La estructura tetraédrica está ligada a su potencial fibrogénico. La estishovita, una variante cristalina sin la conformación tetraédrica es biológicamente inerte.

La sílica amorfa como el kieselghur y los vidrios tienen un bajo potencial fibrogénico. La presencia ubicua de la sílica la convierte en un peligro ocupacional desde que los humanos hicieron herramientas con piedra y la silicosis sigue siendo un problema en ocupaciones como minería y construcción. Los factores principales que afectan la patogenicidad de la sílice tanto in vivo e in vitro, en adición a su estructura, es el tamaño de la partícula y la concentración. En estudios con humanos, el tamaño de partícula mínimo que produce fibrosis es cerca de 1 μ m (rango 0,5 a 3 μ m).

Las bases fisiopatológicas de la fibrosis pulmonar en la silicosis crónica es probablemente mejor comprendida que su etiología. El rol de los macrófagos pulmonares en la ingestión de la sílice como evento iniciador es un hecho comprobado. Aparentemente, como parte de la respuesta citotóxica de un macrófago a la ingestión de la sílice, el macrófago libera citoquinas y otras sustancias que causan que los fibroblastos aumentan la biosíntesis de colágeno. El rol de otras células inflamatorias aparte de las alveolares es desconocido.

Gases y Vapores

Ciertos daños al pulmón y a órganos distantes son provocados luego de la exposición a gases y vapores, especialmente en el lugar de trabajo. En un sentido farmacocinético, los gases y vapores inhalados son inyectados dentro de la sangre de la misma forma que un paciente recibe una droga mediante una inyección intravenosa. Una vez que los químicos gaseosos entran a los espacios alveolares dentro del pulmón, pueden cruzar el conjunto relativamente permeable de las membranas alvéolo-capilares y alcanzar la circulación pulmonar.

La activación post incorporación es típica de moléculas altamente reactivas como el ozono. Debido a su elevada reactividad, es poco probable que el ozono alcance una distan-

cia mayor al espesor de la capa de fluido que cubre las células alveolares. En lugar de un daño directo a las células, se produce una cascada de reacciones químicas e intermediarios reactivos como radicales libres de oxígeno, aldehídos e hidroperóxidos producto del ataque del ozono sobre los ácidos grasos del fluido pulmonar. Otras sustancias tienen un efecto retrasado – ej: fosgeno, fosfina – al principio producen poco daño aparente hasta que se alcanza un daño crítico, es allí cuando las células del epitelio pulmonar empiezan a eliminar líquido y se produce un edema mortal.

Respuestas agudas del sistema pulmonar a la injuria

El sistema respiratorio cuenta en cada una de sus partes con sistemas de respuesta a la injuria producida por distintos agentes como tóxicos, partículas, gases irritantes y calor.

Podemos ver entonces respuestas típicas del sistema respiratorio como la reactividad y el edema pulmonar.

La reactividad, que no es más que responder a la injuria con contracciones espasmódicas de la capa muscular circular denominada comúnmente tos, así como variaciones en el tono muscular que impiden el ingreso de aire en los pulmones evitando o disminuyendo la exposición a tóxicos presentes en el aire inspirado. En estas respuestas tiene un rol fundamental los receptores de acetilcolina y es muy clara en casos de inspiración de gases irritantes como H₂S.

Edema Pulmonar

El edema pulmonar de origen tóxico constituye un episodio agudo que produce un engrosamiento del espesor normal de la barrera alveolar/capilar a costa del líquido inflamatorio. El fluido del edema altera la difusibilidad del CO₂ y O₂ aún si la estructura del acino es normal. Debe destacarse que un edema pulmonar tóxico suele dejar secuelas permanentes. En el caso de exposición a sustancias (ej: alloxan) que erosionan la superficie alvéolo/capilar la recuperación es improbable, mientras que tras episodios leves (producción de histamina) la recuperación es completa.

Entre estos dos extremos existen edemas acompañados de respuesta inflamatoria o de cicatrización exageradas. En estas formas severas la inflamación culmina en la producción de colágeno, lo cual aumenta el espesor de la barrera alvéolo capilar.

Respuesta crónica a la injuria

Las respuestas fundamentales del sistema respiratorio a la exposición crónica a tóxicos y/o partículas injuriantes son Fibrosis, Enfisema, Asma y Cáncer.

Fibrosis pulmonar

Clínicamente, la fibrosis pulmonar se refiere al tipo de fibrosis intersticial que se observa en las últimas etapas de la fibrosis pulmonar idiopática. Los pulmones fibróticos de humanos con fibrosis pulmonar crónica contienen cantidades aumentadas de colágeno desde el punto de vista bioquímico e histológico.

En los pulmones dañados por tóxicos, la respuesta es una fibrosis crónica intersticial. El exceso de colágeno pulmonar se observa no sólo en el intersticio del alvéolo sino también en la región centroacinar, incluyendo los ductos alveolares y bronquiólos respiratorios.

Existen al menos 19 tipos distintos de colágenos presentes en todos los mamíferos. Dos tipos predominan en el pulmón, representando el 90% del total del colágeno pulmonar. Los colágenos de tipo I y III son componentes intersticiales mayoritarios y se encuentran en los pulmones normales de todos los mamíferos en una relación de 2:1 aproximadamente. El colágeno tipo I es el material que histológicamente se tiñe como "colágeno", mientras que el colágeno tipo III se aprecia histológicamente como "reticulina". Algunos tipos de fibrosis pulmonar inducida, incluyendo aquellas inducidas por el ozono, involucra anomalías en el tipo de colágeno sintetizado. Por ejemplo, existe un incremento del colágeno tipo I relativo al colágeno tipo III en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se han demostrado cambios similares en los pulmones de adultos o infantes con síndrome de distrés respiratorio agudo.

El colágeno tipo III es mucho más flexible que el tipo I, así un aumento en la proporción de tipo I relativo al tipo III puede resultar en un pulmón rígido, tal como se observa en la fibrosis pulmonar. Los cambios en el entrecruzamiento del colágeno en pulmones fibróticos también pueden contribuir a un incremento de la rigidez.

Se ha observado un aumento en las relaciones de colágeno tipo I a III en el colágeno recién sintetizado en varios modelos animales con fibrosis pulmonar aguda. Aunque el mecanismo para este cambio en los tipos de colágeno es desconocido, existen varias explicaciones posibles. Por ejemplo, las alteraciones en la matriz extracelular resultantes de mediadores de inflamación secretados por varias células efectoras podrían causar un cambio del tipo de colágeno sintetizado. El colágeno asociado con fibrosis también puede ser anormal con respecto al entrecruzamiento. Se han descrito alteraciones del entrecruzamiento en la silicosis experimental y en la fibrosis inducida por bleomicina.

Enfisema

En muchas maneras el enfisema puede ser descrita como el opuesto a la fibrosis en términos de la respuesta de los pulmones al daño: los pulmones se hacen grandes y demasiado laxos en vez de volverse más pequeños y rígidos. La destrucción de las superficies que intercambian gases en un pulmón resultan en un órgano de volumen aumentado y distendido que no intercambian efectivamente oxígeno y dióxido de carbono debido a la pérdida de tejido y al estancamiento del aire (Figura 11).

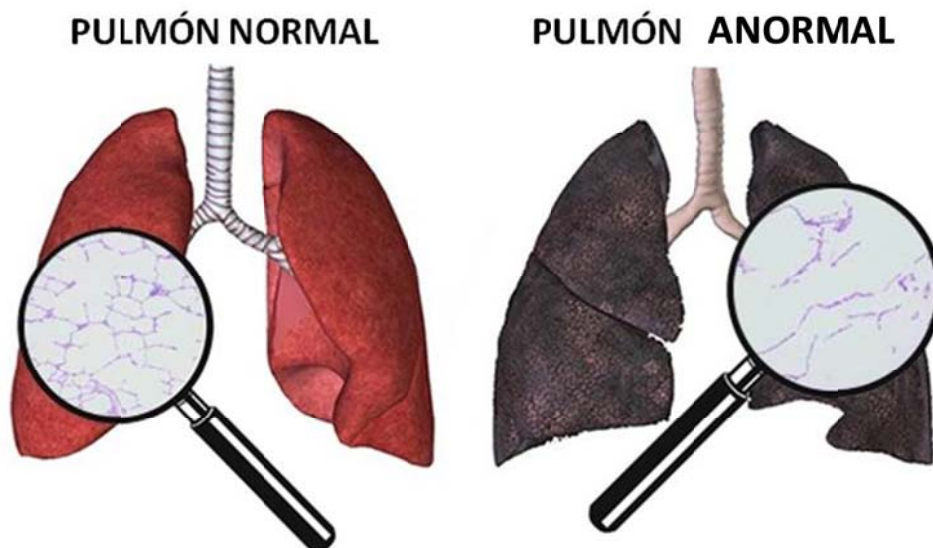


Figura 11: Representación anatómica de un pulmón normal (izquierda) y un pulmón con enfisema avanzado (derecha). Las lupas muestran en su interior una representación de la histología de dichos pulmones

La definición corrientemente aceptada del enfisema es “una condición del pulmón caracterizada por el aumento anormal de los espacios aéreos distales del bronquiolo terminal, acompañada por la destrucción de las paredes sin fibrosis”. La causa mayor del enfisema humano es por lejos el humo del cigarrillo, aunque otros tóxicos también pueden producir esta respuesta. Una característica del enfisema inducida por tóxicos es una inflamación recurrente y severa, especialmente una alveolitis con liberación de enzimas proteolíticas por los leucocitos que intervienen.

Las investigaciones clínicas tempranas sobre fenotipos de proteínas sanguíneas identificaron una mutación rara que produce una deficiencia hereditaria en la globulina-1 antritripsina sérica. De esta forma, la alfa 1 antritripsina (ahora denominada alfa-1-antiproteasa) es una de las principales defensas contra una digestión proteolítica incontrolable por esta clase de enzimas, las cuales incluyen a la elastasa.

Existe una asociación clínica entre la carencia genética de este importante inhibidor de la elastasa y el desarrollo del enfisema a una edad extraordinariamente temprana. Los estudios tardíos en fumadores conducen a la hipótesis que la elastasa de los neutrófilos (y quizás los macrófagos pulmonares) puede degradar la elastina pulmonar y causar enfisema; estas elastasas usualmente son mantenidas inactivadas por la antiproteasa que difunde hacia el pulmón desde la sangre.

Mientras el individuo crece, la acumulación de eventos elastolíticos aleatorios pueden causar los cambios enfisematosos en los pulmones asociados normalmente con el envejecimiento. Los tóxicos que pueden causar un influxo de células inflamatorias y así incrementar la cantidad de elastasa sintetizada por ellos puede acelerar este proceso. En acuerdo a esta hipótesis existe un gran número de estudios experimentales en animales que fueron instilados a través de la nariz con elastasa pancreática o de neutrófilo (u otras enzimas proteolíticas capaces de degradar elastina) en donde se observó algunas de las caracterís-

ticas del enfisema, incluyendo la destrucción de las paredes alveolares y aumento en los espacios aéreos del parénquima pulmonar.

Asma

El asma se está convirtiendo progresivamente en una enfermedad ampliamente diseminada en el mundo, especialmente en áreas urbanas densamente pobladas. Esta enfermedad está caracterizada clínicamente por ataques con disminución del aire expirado, los cuales pueden ser leves o severos. Está causado por el estrechamiento de las vías aéreas mayores (bronquios) ya sea por la inhalación de agentes provocadores o causas idopáticas. Existen relaciones bien establecidas entre la exposición ocupacional y ambiental a antígenos o a químicos que pueden actuar como haptenos en la patogénesis del asma. También existen componentes histopatológicos que son comunes entre el asma y la fibrosis pulmonar, pero en este caso la enfermedad está centrada en y alrededor de las vías aéreas mayores más que en la región centroacinar del parénquima pulmonar.

Pueden existir mecanismos comunes, especialmente con respecto al rol de las células inflamatorias y a las citoquinas y factores de crecimiento que estas secretan. La clínica del asma depende de una reactividad exacerbada en las vías aéreas: esto causa que el músculo liso se contraiga en respuesta a los irritantes.

Cáncer de Pulmón

El cáncer de pulmón, una enfermedad extremadamente rara en el inicio del siglo XX, es ahora la principal causa de muerte entre hombres y mujeres. En forma retrospectiva, y en forma más concluyente según la epidemiología, se observa una asociación entre fumar tabaco y cáncer de pulmón. Se ha estimado que aproximadamente de un 80 a 90 % de los cánceres de pulmón (así como otros tales como el de vejiga, esófago, boca y páncreas) son causados por el cigarrillo. Los fumadores promedio tienen de un 10 a 20 % de riesgo de desarrollar cáncer pulmonar comparado con no fumadores. Dejar de fumar reduce dicho riesgo.

La inhalación de fibra de asbestos y humos o polvo de residuos metálicos – como arsénico, berilio, cadmio, cromo y níquel utilizados en fundiciones y siderúrgicas – se han asociado con cáncer del tracto respiratorio. Los trabajadores que manufacturan cloro metil éter o gas mostaza también tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de pulmón, así como los trabajadores expuestos a los efluentes gaseosos de hornos de coque. El gas radón y el formaldehído son carcinógenos humanos conocidos.

La sílice, las fibras hechas por humanos, los humos de fundición son carcinógenos probables. Los fumadores que inhalan radón o fibras de asbesto incrementan su riesgo de desarrollar cáncer de pulmón varias veces, sugiriendo una interacción sinérgica entre carcinógenos. En que extensión los contaminantes comunes del aire como ozono, dióxido de nitrógeno y azufre, humos de plantas de energía, petroquímicas y camiones o autos con motor diésel contribuyen al desarrollo del cáncer de pulmón es una pregunta abierta. Alguna evidencia sugiere que el material particulado es un factor de riesgo. La contaminación del aire puertas adentro de las

casas y edificios, incluyendo el humo de tabaco ambiental, incrementa el riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores.

Los cánceres humanos pueden tener un período de latencia de 20 a 40 años, haciendo difícil de establecer la relación a exposiciones específicas. Muchos cánceres de pulmón en humanos se originan en las células que rodean a las vías aéreas (cáncer de pulmón que se origina en tales sitios se denominan a menudo como carcinoma broncogénico), pero durante las últimas dos décadas se ha observado un significativo aumento en los adenocarcinomas periféricos. Comparado con el cáncer en el pulmón, el cáncer en el tracto respiratorio superior es menos común. Las lesiones malignas de los conductos nasales, los cuales son vistos comúnmente en animales de experimentación, son comparativamente raros en humanos. Suelen estar asociados con ciertas ocupaciones tales como trabajo con cromato, níquel, gas mostaza, alcohol isopropílico, manufactura de muebles de madera, botas y artefactos de cuero. Entre los posibles carcinógenos se incluyen los compuestos de cromo hexavalente, níquel metálico y subsulfuro de níquel, óxido de níquel, formaldehído y ciertos polvos de madera y cuero.

Los mecanismos potenciales de la carcinogénesis han sido estudiados extensamente mediante el análisis de material de tumores y en estudios de células humanas bronquiales mantenidas en cultivo. El daño al ADN se cree que es el mecanismo clave. Un carcinógeno activado o su producto metabólico, tal como iones alquildiazonio derivados de N-nitrosaminas, pueden interactuar con el ADN. La persistencia de O-alquil-deoxiguanosina parece correlacionarse con la carcinogenicidad. Sin embargo, los tumores no siempre se desarrollan cuando están presentes los aductos, y la formación del aducto puede ser una condición necesaria pero no suficiente para la carcinogénesis.

El daño al ADN causado por especies reactivas de oxígeno es otro mecanismo potencialmente importante. La radiación ionizante conduce a la formación de superóxidos, el cual es convertido por la acción de la enzima superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno. En presencia de hierro y otros metales de transición, los radicales hidroxilo pueden formarse los cuales causan la ruptura de las hebras del ADN. El humo del cigarrillo contiene elevadas cantidades de especies de oxígeno reactivo y otros radicales libres. El estrés oxidativo adicional puede existir en el tejido pulmonar de los fumadores mediante la liberación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno de macrófagos activados, metabolismo de carcinógenos, y peroxidación lipídica causada por aldehídos reactivos. Las nitrosaminas metilantes producen mutaciones consistentes con la formación de O⁶-metilguanina y las nitrosaminas etilantes mutaciones consistentes con la formación de O⁴-etil-timidina.

Respuesta tóxica del sistema cardiovascular

La toxicología cardiovascular es el resultado de los efectos adversos generados sobre el corazón y/o el sistema vascular por diversos compuestos. Estas exposiciones resultan en alteraciones de vías bioquímicas, defectos en la estructura y función celular; siendo

estas las bases de la patogénesis de la afección del sistema cardiovascular. Las principales manifestaciones de la afección tóxica del corazón son arritmias cardíacas, hipertrofia y fallo cardíaco; en tanto que las respuestas del sistema vascular incluyen principalmente alteraciones en la presión sanguínea y lesiones en los vasos como aterosclerosis, hemorragia y edemas.

Sistema Cardiovascular: aspectos básicos

El sistema cardiovascular está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos: arterias y venas.

Corazón

El corazón es un órgano que presenta 4 cavidades: 2 aurículas (izquierda y derecha) y 2 ventrículos (izquierdo y derecho). Las cavidades de un mismo lado se comunican entre sí por medio de válvulas, que se cierran y se abren de manera coordinada para permitir que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos.

El corazón se encarga de bombear la sangre a través del sistema circulatorio compuesto por una *circulación mayor*, que lleva sangre oxigenada desde el corazón a los tejidos, y una *circulación pulmonar* o *menor* que lleva la sangre desoxigenada a los pulmones para realizar el intercambio gaseoso. Por ello el corazón funciona como dos bombas acopladas que trabajan de manera sincronizada por contracción (sístole) y relajación (diástole) alternadas.

A la aurícula derecha llegan las venas cavas superior e inferior que traen la sangre desoxigenada del organismo. Luego, la sangre pasa a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho. Esta sangre desoxigenada es bombeada a la arteria pulmonar, ubicada en el ventrículo derecho, que la llevará a los pulmones para oxigenarse.

La sangre oxigenada llega por la vena pulmonar a la aurícula izquierda, atraviesa la válvula mitral y fluye al ventrículo izquierdo desde donde es bombeada a la arteria aorta, atravesando la válvula aórtica, para ser distribuida por todo el organismo.

La irrigación del corazón en sí mismo está dada por la *circulación coronaria*, en la cual las arterias coronarias salen de la aorta y abastecen al músculo cardíaco.

Las paredes del corazón están formadas por músculo cardíaco, cuya unidad es el *miocito*. Estas células presentan uniones especiales denominadas uniones intercalares que aseguran una buena conducción entre una y otra célula. Estas células tienen sarcómeros, unidades contráctiles especializadas, formadas por filamentos. En el tejido miocárdico también encontramos otro tipo de células especializadas en la conducción del impulso eléctrico, fundamental para un correcto funcionamiento del corazón. Estas células constituyen el sistema de conducción de corazón y se agrupan en el *nodo sinusal*, también lla-

mado marcapasos natural del corazón, el *nodo aurículo-ventricular*, el *Haz de Hiz* y las *fibras de Purkinje*.

El nodo sinusal está ubicado en la aurícula derecha, cerca de la vena cava superior, y es el responsable del automatismo del corazón generando los impulsos coordinados que llevan a la contracción adecuada del corazón.

Estos impulsos se transmiten hasta el nodo aurículo-ventricular y luego al Haz de Hiz y las fibras de Purkinje que llevan el impulso a las paredes de los ventrículos.

La frecuencia cardíaca deriva de estos impulsos coordinados, siendo un valor normal para un adulto en reposo unos 70 latidos por minuto. Esta frecuencia puede variar debido a ciertas situaciones como la administración de sustancias, la actividad física o algunas patologías.

El estímulo de estas células genera un cambio de potencial en función del tiempo, denominado *potencial de acción*. Los cambios que llevan al potencial de acción se deben a variaciones en la difusión de iones Na, K, Ca y Cl a través de la membrana. Las células del corazón se pueden dividir en dos grupos dependiendo de si presentan potenciales de acción rápidos (células miocárdicas, Haz de Hiz y fibras de Purkinje) o lentos (nodo sinusal y nodo aurículo-ventricular).

El electrocardiograma es una representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón que precede inmediatamente a la contracción del mismo. Por lo tanto, este estudio nos permite obtener información sobre el estado del miocardio y la función del mismo.

Vasos sanguíneos

Los vasos sanguíneos, arterias y venas, presentan en la constitución de su pared tres capas distinguibles: la más interna denominada *túnica íntima* constituida por el endotelio y una lámina basal, una *túnica media* compuesta principalmente por fibras musculares lisas y una capa más externa de tejido conectivo conocida como *túnica adventicia*.

Dependiendo del espesor de las paredes del vaso, dado fundamentalmente por la túnica media podemos encontrar vasos denominados arterias, arteriolas y capilares arteriales a medida que disminuyen su espesor. Lo mismo ocurre para las venas, vénulas y capilares venosos.

Así mismo, dependiendo de la composición de la túnica media podemos clasificar a las arterias en arterias musculares cuya túnica media está compuesta fundamentalmente por fibras musculares lisas y arterias elásticas, como la aorta, quienes presentan en esta capa células musculares lisas, tejido conectivo y gran cantidad de material elástico.

Las paredes de las venas, si bien tienen una constitución similar, son menos elásticas, más delgadas y flexibles. Las venas ubicadas en las extremidades inferiores presentan válvulas cuya función es impedir o disminuir el reflujo de sangre.

Respuesta cardíaca a los tóxicos

Los tóxicos pueden generar alteraciones en distintas vías bioquímicas, en el metabolismo energético, estructura y fisiología del corazón que deriva en una disminución de la potencia cardíaca, dando como resultado la hipoperfusión de los tejidos. Estos fenómenos se conocen como cardiomiopatía tóxica, la cual está mediada fundamentalmente por la muerte de los miocitos y la remodelación de la matriz extracelular.

Los procesos que se llevan a cabo en este contexto, en los cuales tiene un papel importante la apoptosis, derivan frecuentemente en la hipertrofia y el fallo cardíaco.

Las patologías cardíacas son reconocidas como enfermedades de etiología multifactorial. Es decir que pueden resultar de la interacción de factores ambientales, susceptibilidad genética, estrés intrínseco y extrínseco.

Algunos autores proponen para la toxicidad cardíaca un modelo triangular que involucra una compleja relación entre el estrés ambiental sobre el corazón y el balance entre los efectos protectores del miocardio y los efectos deletéreos dependientes de la dosis y el tiempo.

Usualmente los efectos tóxicos a largo plazo resultan en hipertrofias cardíacas, debidas a procesos adaptativos defectuosos, que derivan en arritmias, muerte súbita o falla cardíaca. Sin embargo, algunas sustancias pueden generar fallo cardíaco sin hipertrofia del miocardio. Además pueden inducir la activación de respuestas tanto protectoras como destructivas en el miocardio.

Estos cambios reflejan, por un lado alteraciones funcionales del miocardio generadas por el tóxico, que resultan en la toxicidad cardíaca aguda y crónica.; y por otro respuestas compensatorias que hoy se reconocen como una mala adaptación en respuesta al tóxico. Por esto es importante distinguir entre las respuestas compensatorias fisiológicas y la mal adaptación.

Respuestas adaptativas, regeneración y degeneración miocárdica

Los procesos adaptativos del miocardio se refieren en general a cambios estructurales y funcionales de los ventrículos, proceso conocido también como *remodelación*. Durante el crecimiento, la remodelación del miocardio es una respuesta adaptativa frente a la creciente demanda. La característica principal de la remodelación cardíaca es el incremento de la masa miocárdica asociada a menudo con cambios en la forma del ventrículo. A nivel celular el aumento en la masa miocárdica se debe a una *hipertrofia* de los miocitos caracterizada por aumento de síntesis de proteínas, una mayor organización del sarcómero y un eventual aumento de tamaño. Funcionalmente, el aumento de masa está asociado con un aumento de contractilidad y de potencia cardíaca.

La mayoría de las medicinas y terapias cardíacas se han centrado en el concepto de que el corazón era un órgano formado por células completamente diferenciadas y que eran

incapaces de proliferar, con lo cual la muerte celular dejaría al corazón con una pérdida permanente de miocitos.

Sin embargo, recientemente se ha cuestionado esta visión ya que se han identificado *células progenitoras cardíacas* que serían las responsables de generar nuevos miocitos y estructuras vasculares. Estas células tienen las características de las stemcell, es decir células capaces de diferenciarse en otras específicas dependiendo de los estímulos que reciben de su entorno.

La vascularización miocárdica, conocida también como *angiogénesis*, es requerida para la regeneración del miocardio.

Durante la *regeneración*, se forman arteriolas coronarias y estructuras capilares con el fin de puentear el tejido muerto y llevar nutrientes para la supervivencia de los miocitos regenerados. Existe una relación entre los miocitos y la red capilar para que la regeneración sea lo más eficiente posible.

Las principales respuestas *degenerativas* del corazón son la muerte de miocitos, la fibrosis (formación de tejido cicatricial) y la disfunción contráctil que pueden resultar en arritmias, hipertrofia y fallo cardíaco.

La muerte celular es la forma más común de degeneración miocárdica, mediada por procesos de apoptosis y necrosis. La muerte de las células miocárdicas se acompaña de una hipertrofia de los cardiomiocitos remanentes lo cual genera una hipertrofia del corazón, ya que aunque el número de células es menor el tamaño de cada una de ellas es mayor. La remodelación que se lleva a cabo luego de la muerte celular no sólo ocurre por un aumento del tamaño de los miocitos, sino que también ocurre fibrosis cardíaca, la cual resulta de un exceso de acumulación de matriz extracelular compuesta principalmente de fibras colágenas. La fibrosis ocurre debido a un aumento en la síntesis de matriz extracelular o a una disminución en la degradación de la misma o a ambos procesos.

Efectos tóxicos sobre la regeneración miocárdica

Los efectos de los xenobióticos sobre las células progenitoras cardíacas no han sido estudiados aún. Una hipótesis es que cuando el daño cardíaco afecta severamente a estas células la capacidad de recuperación se ve limitada.

Por otro lado, varios tóxicos afectan la capacidad de angiogénesis en el miocardio, dejando al tejido más susceptible a la isquemia. La combinación de isquemia cardíaca y del daño tóxico directo sobre el miocito actúan de forma sinérgica sobre el corazón.

Además, la proporción entre miocitos y la red capilar puede alterarse bajo condiciones tóxicas, ya sea por una hipertrofia tóxica o una disminución de la formación de capilares, lo cual llevará a hipoperfusión de los miocitos en el miocardio.

Frente a una exposición a tóxicos ambientales la remodelación se presenta como un proceso adaptativo a corto plazo, sin embargo a largo plazo esta misma respuesta resulta perjudicial ya que puede derivar en un mal funcionamiento cardíaco.

Aunque la hipertrofia inducida por tóxicos puede normalizar la fuerza en la pared del corazón, es un factor de riesgo de muerte súbita y tiene una gran probabilidad de progresar hacia la insuficiencia cardíaca.

Un claro ejemplo de este tipo de casos es la Cardiomiopatía alcohólica (ACM), que afecta a más del 40% de los pacientes que padecen de cardiomiopatía dilatada no isquémica. La ACM se caracteriza por un aumento en la masa miocárdica, dilatación del ventrículo, adelgazamiento de las paredes, disfunción ventricular y fallo cardíaco. Esta patología está muy relacionada con un consumo fuerte de alcohol (al menos 80 g/día) durante mucho tiempo como un factor crítico de su desarrollo. En general, los pacientes con ACM asintomáticos, con cambios estructurales y funcionales en el corazón tienen un historial de consumo de más de 90 g/día de alcohol por más de 5 años, mientras que para aquellos que presentan sintomatología los datos muestran más de 10 años de consumo abusivo de alcohol lo cual produce una insuficiencia cardíaca congestiva.

La patogénesis de la insuficiencia cardíaca comienza con un evento inicial de daño en el músculo cardíaco inducido por el alcohol que conlleva una disminución inicial de la capacidad de bombeo del corazón. Luego de este evento inicial se activan una serie de mecanismos compensatorios que incluyen al sistema adrenérgico, al sistema renina-angiotensina y al sistema de citoquinas.

La activación de estos sistemas pueden generar un daño secundario en el órgano generando una remodelación acelerada del ventrículo izquierdo y la consecuente descompensación cardíaca que lleva de un estado asintomático a uno sintomático y a la insuficiencia cardíaca.

Se ha propuesto que un metabolito del alcohol, el acetaldehído, es el responsable de varios de los daños cardíacos producidos por el etanol. La enzima encargada de metabolizar al etanol hacia el acetaldehído es la alcohol deshidrogenasa, la cual está ausente en los miocitos. Varios estudios han determinado que la función hepática dañada de los alcohólicos puede generar cantidades de acetaldehído que alcanzan el corazón vía circulación. Los efectos directos del acetaldehído sobre el corazón incluyen inhibición de la síntesis proteica, inhibición del sequestro de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, alteraciones en la respiración mitocondrial y disturbios en la asociación de actina y miosina.

También se ha sugerido que en la patogenia de ACM se combinan múltiples factores como malnutrición, hábito de fumar, hipertensión en asociación con el consumo de alcohol.

Además la generación de ROS durante la biotransformación del etanol ha sido sugerida como una gran contribución a la ACM, ya que estos metabolitos generan peroxidación lipídica en los miocitos y la oxidación de tioles de proteínas del citosol y la membrana de los miocitos.

Tóxicos cardiovasculares

La toxicidad cardiovascular aguda está dada por la respuesta cardíaca a una sola exposición a altas dosis de tóxicos. Generalmente se manifiesta como arritmias cardíacas, fallo car-

díaco y muerte súbita. La toxicidad crónica es la respuesta cardíaca a la exposición a largo plazo a ciertas sustancias y se manifiesta frecuentemente como hipertrofia cardíaca, fallo cardíaco y procesos ateroscleróticos. Es importante notar que un tóxico puede generar fallo cardíaco directamente (en una intoxicación aguda) o indirectamente, derivado de un proceso hipertrofico (en una intoxicación crónica).

Tóxicos que afectan al corazón

Muchas sustancias pueden causar toxicidad sobre el corazón ya sea directa o indirectamente. Consideraremos tóxicos cardíacos a aquellas sustancias que actúan directamente sobre el corazón. Clínicamente la cardiomiopatía tóxica más reconocida es la cardiomiopatía alcohólica, aunque también existen otras sustancias de tratamiento terapéutico o presentes en el ambiente que son considerados tóxicos cardíacos.

Durante los últimos años se han llevado a cabo estudios epidemiológicos y experimentales que asocian la polución ambiental, más específicamente el material particulado en suspensión en el aire, con la toxicidad cardíaca.

Los solventes industriales pueden generar efectos directos o indirectos sobre el corazón en ambos casos relacionados con su lipofilicidad. Los solventes pueden afectar la función cardíaca en cuanto a contracción y producción de energía a través de su dispersión en la membrana lipídica. Sin embargo los efectos de los solventes sobre el corazón pueden derivar de sus acciones sobre el sistema de regulación neuro-hormonal de la función cardíaca, ya que estas sustancias pueden alterar el control simpático y parasimpático del corazón así como la liberación de catecolaminas, vasopresina y serotonina afectando la función cardíaca.

Metales y metaloides

Los metales pesados más comúnmente relacionados con cardiotoxicidad son *cadmio*, *plomo* y *cobalto*. Estos metales generan disminución en la fuerza de contracción (efecto inotrópico negativo) y en la velocidad de conducción (efecto dromotrópico negativo) del corazón, así como también producen cambios estructurales en el corazón.

Se ha reportado casos de hipertrofia cardíaca en exposiciones crónicas al cadmio, mientras que el plomo genera importantes arritmias y cambios degenerativos en el corazón.

Se han registrado epidemias de miocardiopatía en bebedores de cerveza en 1990 en Manchester (Inglaterra) contabilizándose más de 6.000 casos que se atribuyeron a contaminación de la cerveza con arsénico; y en la década de los sesenta en Omaha y Minneapolis (EE.UU.), en Quebec (Canadá) y Leuven (Bélgica) donde se había utilizado cobalto como antiespumante de esta bebida alcohólica.

Estos efectos tóxicos de los metales pesados son atribuibles a la habilidad de formar complejos con macromoléculas intracelulares y a su habilidad de antagonizar el Ca^{2+} intracelular.

Otros metales como el manganeso, níquel y lantano se han relacionado con alteraciones en la función cardíaca. El mecanismo de acción parece ser un bloqueo de los canales de Ca^{2+} , sin embargo se requieren concentraciones altas, del orden del mg, para que esto se produzca.

El arsénico es un metaloide que ha sido relacionado con cardiotoxicidad directa. El As tiene una alta afinidad por los sulfhidrilos de las proteínas que están involucradas en múltiples funciones celulares y metabólicas.

Además de la exposición ambiental a As, otra vía de exposición es la administración de trióxido de As en el tratamiento de leucemias promielocíticas agudas (ALP). Reportes clínicos indican que a dosis terapéuticas de trióxido de As, pacientes con ALP desarrollan una seria taquicardia ventricular.

Polución ambiental

Las partículas inhaladas en el aire ambiental, dependiendo de su tamaño, pueden alcanzar distintos puntos del árbol respiratorio e incluso la circulación general y el corazón.

Las partículas de mayor tamaño inducen la formación de ROS en las vías aéreas y en los alvéolos pulmonares lo cual estimula las reacciones inflamatorias locales. Los ROS y los factores pro-inflamatorios liberados en el torrente sanguíneo pueden afectar el control autonómico cardíaco (ritmo y contractilidad cardíaca), la presión arterial, el tono vascular y la reactividad y coagulabilidad de la sangre así como la progresión a aterosclerosis.

Las partículas ultrafinas pueden traslocarse y acceder a circulación e inducir estrés oxidativo y cambios pro-inflamatorios directamente en el músculo cardíaco y en la vasculatura, generando disminución del flujo sanguíneo coronario, hipertensión, inflamación del miocardio y alteración en la contractilidad.

Los efectos fisiopatológicos directos o indirectos (vía inflamación pulmonar) exacerbaban la isquemia miocárdica y aumentan la mortalidad por causas cardiovasculares.

Tóxicos que afectan a los vasos sanguíneos

Los tóxicos pueden afectar a los vasos sanguíneos actuando sobre la presión sanguínea, sobre la estructura de los vasos o sobre ambos. Esto generará fundamentalmente dificultades en la provisión de sangre a los tejidos ya que se verán alterados la presión arterial media y el volumen minuto.

Cambios en la presión sanguínea

Existen sustancias cuyos efectos pueden generar una disminución de la presión (hipotensión) o un aumento de la presión (hipertensión). Tanto uno como otro efecto genera alteraciones.

Intoxicaciones agudas con agentes antihipertensivos o con sedantes (que actúan sobre el sistema nervioso central) puede conducir a hipotensión.

En ciertos casos de envenenamiento se producen vómitos y diarreas frecuentes que llevan a una disminución de la volemia, por una gran pérdida de líquidos, y por lo tanto a un descenso del volumen minuto. Si esta situación se profundiza puede sobrevenir el shock por insuficiencia circulatoria. En este escenario se produce una deficiencia en el llenado del lecho capilar, hipoxia tisular, acidosis y finalmente muerte celular.

Esta misma situación puede ocurrir derivada de cardiomiopatías y arritmias graves.

Entre las sustancias que pueden provocar hipertensión podemos encontrar a los mineralocorticoides, anticonceptivos orales, estrógenos y cocaína entre otros. Los principales mecanismos involucrados en estos casos son los efectos favorecedores de retención de sodio, estimulantes de síntesis de angiotensinógeno, efectos simpático-miméticos y anticolinérgicos que pueden presentar las sustancias antes mencionadas.

Además ciertas sustancias pueden provocar cambios en la contracción de arterias (ej: ergotamina alcaloide del cornezuelo del centeno) o venas que incluso pueden llevar al bloqueo completo del vaso.

Cambios estructurales

La ergotamina se emplea en el tratamiento de migrañas severas y que no responden a analgésicos no opiáceos. Cuando se produce una intoxicación con ergotamina la constricción arterial se prolonga en el tiempo generando daños en las paredes de los vasos. Por lo tanto en esta intoxicación se produce una alteración de la pared del vaso de manera indirecta.

Otros tóxicos, como la alilamina principalmente a través del metabolito acroleína, provocan daño directo sobre el endotelio de los vasos. Al lesionarse el endotelio queda expuesto el tejido subyacente y se dispara el fenómeno de coagulación para intentar reparar el daño. Esto puede llevar a una oclusión parcial del vaso (trombosis) por la generación de un trombo o a la oclusión completa (embolia) si se desprenden fragmentos de ese trombo y obstruyen vasos más pequeños.

Otra alteración que puede producirse a nivel vascular es la formación de placas ateromatosas, una colección de lípidos oxidados, carbohidratos complejos, sangre, fibras colágenas y depósitos de calcio debajo de la túnica íntima. Este proceso denominado aterosclerosis puede generar también oclusión y pérdida de elasticidad de las arterias. Estos fenómenos resultan particularmente importantes cuando se producen en las coronarias y en las arterias del cerebro debido a que pueden reducir sensiblemente el riego sanguíneo de estos órganos. Entre otros los tóxicos que pueden producir estas lesiones encontramos al monóxido de carbono, disulfuro de carbono, cadmio y ciertos agentes psicotrópicos como clorprimazina. En este sentido, el ejemplo más contundente, lo constituye el arsénico ya que se asocia una ingesta prolongada de altos niveles de arsénico en agua con la enfermedad del pie negro, una forma severa de arteriosclerosis. Esta es una enfermedad vascular periférica oclusiva, en la cual los vasos de las extremidades inferiores particularmente de los pies se tapan, se produce la isquemia y necrosis del tejido. Esto se atribuye a un daño directo generado por el arsénico sobre el endotelio.

Toxicidad de digitálicos

Los digitálicos o glicósidos cardíacos tiene una estructura común esteroidea, unida a una lactona y a un azúcar. Se han aislado muchos glicósidos cardíacos, todos ellos con propiedades farmacológicas similares. Se administran a pacientes con insuficiencia cardíaca o que padecen de fibrilación o flutter auricular. Los más utilizados son la digitoxina (obtenida de la *Digitalis purpurea*) y la digoxina (de la *Digitalis Lanata*).

Mecanismo de acción de los digitálicos

Desde las primeras publicaciones quedó establecido que los digitálicos producían dos efectos principales: eran *inótropos positivos* y se acompañaban de una disminución de la frecuencia cardíaca, en particular en los pacientes con fibrilación auricular.

Estos efectos se han podido demostrar en diferentes situaciones experimentales, en donde se observa un aumento de la relación fuerza velocidad, tanto en corazones normales como hipertróficos y con insuficiencia cardíaca. Desde el punto de vista electrofisiológico produce prolongación del período refractario del nódulo A-V, especialmente por aumento del tono vagal.

A nivel celular, el efecto principal de los digitálicos es la inhibición de la "bomba de Na⁺" (Na⁺-K⁺ ATPasa), lo que produce una menor salida activa de Na⁺ durante el diástole y un aumento de su concentración intracelular. Esto produce un mayor intercambio Na⁺-Ca⁺⁺, lo que se acompaña de un aumento de la disponibilidad de Ca⁺⁺ en la unión actino-miosina y secundariamente, de la fuerza contráctil.

Adicionalmente, el aumento del Na⁺ intracelular puede producir cambios en el potencial de reposo, en la excitabilidad y en la velocidad de conducción de las fibras cardíacas, fenómenos que explican los efectos benéficos y tóxicos de estas drogas.

Farmacocinética

La mayoría de los digitálicos se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad que varía entre el 65% y 100%. La mayor parte de la droga se une a los tejidos, en concentraciones muy superiores a las del plasma (relación tejido: plasma para la digoxina = 30:1 y para la digitoxina = 7:1).

La Digoxina tiene una vida media de 1,6 días, es filtrada por los glomérulos y eliminada por los túbulos renales. En condiciones de función renal normal, el 85% es excretada por la orina y un 15% por la vía biliar. Alcanza una concentración estable después de 5 días de administrar la misma dosis. En presencia de una filtración glomerular disminuida se reduce la eliminación de la digoxina y se puede alcanzar *niveles tóxicos* con dosis habituales.

La Digitoxina tiene una vida media de aproximadamente 5 días; se metaboliza de preferencia en el hígado y sólo un 15% se elimina por el riñón. Para alcanzar un nivel estable, se requieren de tres a cuatro semanas de dosis de mantención.

El Cedilanid es un digitálico de acción rápida, de pobre absorción intestinal, por lo que sólo se utiliza por vía endo-venosa. Su efecto se inicia a los pocos minutos de su administración y alcanza su máximo a los 20-30 minutos. En otros aspectos es muy similar a la Digoxina.

Intoxicación digitálica

Uno de los problemas en el uso de los digitálicos es la cercanía entre las dosis clínicamente útiles y las dosis tóxicas y los numerosos factores que acentúan sus efectos indeseables, como por ejemplo: hipopotasemia, isquemia miocárdica, edad avanzada, hipotiroidismo, etc. El uso combinado con otras drogas antiarrítmicas, tales como Quinidina, Amiodarona o Verapamil, también facilitan la intoxicación digitálica.

Lo anterior explica que cerca del 20% de los pacientes que reciben digitálicos tengan alguna manifestación de toxicidad.

Los efectos tóxicos de los digitálicos resultan de una sobrecarga de Ca^{2+} , una potencial reducción en el potencial de membrana de reposo (menos negativo), un retraso en la post despolarización y una contracción prematura ventricular o latidos ectópicos.

Los síntomas de intoxicación digitálica incluyen manifestaciones generales, (decaimiento, anorexia, náuseas y vómitos, etc.) y una gran variedad de arritmias. Los síntomas generales son secundarios a efectos neurológicos centrales y las arritmias debidas a los cambios sobre el potencial de acción. La arritmia más frecuente es la extrasístolia ventricular, simple o compleja. También se pueden observar bloqueos A-V y bloqueos sino-auriculares. La arritmia más característica de intoxicación digitálica es la taquicardia paroxística auricular con bloqueo A-V.

Los niveles plasmáticos de digitálicos sirven para confirmar o descartar una intoxicación cuando están definitivamente bajos o altos, pero no resuelven el problema en los casos intermedios, porque se puede presentar intoxicación en presencia de niveles clínicamente aceptables.

El tratamiento de la intoxicación digitálica consiste principalmente en suspender la droga y normalizar los niveles de potasio plasmático.

Los digitálicos habitualmente producen un ligero desnivel negativo del segmento ST en el ECG, lo que se ha llamado signo de "acción digitálica" o "cubeta digitálica". Este hallazgo no corresponde a intoxicación digitálica y debe diferenciarse de fenómenos isquémicos o de sobrecarga del ventrículo izquierdo.

Efectos de los tóxicos sobre el sistema reproductor y endocrino

Existe una lista de agentes tóxicos que se sabe afectan al hombre, a los seres vivos y a sus ecosistemas, haciendo blanco en especial en el sistema reproductor y endocrino.

La evidencia que surge a través de diferentes estudios epidemiológicos realizados en áreas laborales donde los trabajadores corren riesgo potencial de exposición a tóxicos, es una serie de alteraciones del desarrollo fetal y de la fertilidad.

Las mujeres nacen con todos sus óvulos y los hombres producen células espermáticas en forma continua, pero la exposición continua a tóxicos durante la formación de óvulos, ovarios fetales y la espermatogénesis, repercuten en las generaciones posteriores.

Los efectos observados por acción tóxica en seres vivos sobre el sistema reproductor y endocrino van desde:

- Alteración del comportamiento sexual y del inicio sexual, disminución del deseo e impotencia.
- Ciclos menstruales alterados
- Fertilidad disminuida hasta infertilidad
- Alteración de la cantidad y calidad del esperma por alteraciones genéticas (mutaciones ó anomalías cromosómicas) en gametas
- Abortos espontáneos
- Malformaciones congénitas
- Bajo peso al nacer
- Partos prematuros por alteración del tiempo de gestación
- Mortalidad perinatal e infantil
- Alteraciones funcionales y desorden del comportamiento en niños de padres expuestos
- Cáncer y tumores malignos

Sólo una pequeña parte de los agentes químicos han sido valorados adecuadamente en cuanto a su toxicidad sobre el sistema reproductor, hormonal y desarrollo fetal. En este sentido, los estudios realizados de los cuales surgen las hipótesis y se intentan establecer las relaciones causa efecto son la experimentación con modelos animales, estudios in vitro y estudios epidemiológicos descriptivos y estudios epidemiológicos de tipo analítico en función de ciertos casos testigos y posteriores a determinados desastres ó catástrofes que involucran determinados agentes tóxicos sobre los sistemas anteriormente mencionados.

El problema con los estudios epidemiológicos es que si bien muestran asociaciones entre los agentes tóxicos involucrados, como los disruptores endocrinos, y los efectos adversos observados a nivel reproductivo y hormonal para la salud humana, hacen falta muchos más estudios epidemiológicos y mecanicistas que permitan finalmente afirmar que existe una relación causa y efecto.

Las sustancias tóxicas involucradas pueden tener diferentes mecanismos de acción, podemos mencionar sustancias mutagénicas, que ocasionan cambios permanentes en el material genético heredado, sustancias cancerígenas generadoras de cáncer en el sistema reproductor y/o en el sistema hormonal, sustancias tóxicas con mecanismo de acción no hereditario que

afectan directamente la fertilidad y por ende la reproducción, el embrión, el feto después del nacimiento la lactancia, y las sustancias denominadas disruptores endocrinos con acción sobre el equilibrio hormonal y la maduración sexual.

Los disruptores endocrinos, mencionados anteriormente son un grupo de sustancias con acción estrogénica capaces de alterar al ser humano por su exposición intrauterina y luego por su exposición ambiental como consecuencia de la alteración endocrina.

En este sentido podemos mencionar sustancias tales como el 2,3,7,8-TCDD, los PCB y bifenilopoliclorodibenzofuranos (PCDF), el metilmercurio, alquilfenoles, esteroides vegetales, hongos estrógenos, andrógenos, etc.

Se estima a través de estudios epidemiológicos que la exposición intrauterina a un medio ambiente con presencia de disruptores endocrinos o productos químicos como los ftalatos o 2,3,7,8-TCDD podrían disminuir el recuento de espermatozoides y el aumento de casos de criptorquidismo, cáncer testicular e hipospadias.

Los disruptores endocrinos pueden alterar el desarrollo humano a través de diferentes mecanismos como: interacción con el receptor de estrógeno (ER) unión al receptor AR, receptor de ácido retinoico (RAR, RXR), e inhibición de las enzimas esteroideogénicas o la síntesis de hormonas tiroideas.

Además de estos xenobióticos, se conocen una serie de fármacos que tomados durante el embarazo pueden alterar el desarrollo humano y producir efectos sobre la diferenciación sexual humana, un ejemplo es el pseudohermafroditismo debido a la exposición a tales productos químicos hormonalmente activos.

Está documentado en el caso del dietilestilbestrol que la exposición del feto femenino a este agente ha causado a la mujer, adenocarcinoma de células claras de la vagina, así como anomalías estructurales del tubo de cuello uterino, útero y trompas de Falopio. También se conoce que la exposición al dietilestilbestrol del feto masculino ha causado en el hombre por inhibición hormonal, subdesarrollo o ausencia del conducto deferente, epidídimo y vesículas seminales, quistes de epidídimo, testículos, hipotrofos y esterilidad.

La exposición en lugares de trabajo a sustancias tóxicas como ciertos pesticidas con acción disruptora también pueden producir esterilidad en el hombre.

Sustancias tales como dinitrotolueno, plomo y carbaryl alteran la cantidad y calidad del semen: volumen, concentración, número, motilidad y morfología.

El plomo también está involucrado en casos de abortos espontáneos y retraso mental infantil.

Otro metal pesado con acción sobre el sistema reproductor y el desarrollo fetal es el mercurio con acción sobre el sistema nervioso del feto en desarrollo por acción mimética del calcio y efectos sobre el sistema reproductor masculino donde se observó en modelos animales muerte celular por inducción de respuesta autoinmune en el testículo, cadmio y manganeso han demostrado en animales jóvenes expuestos durante la preñez alteraciones en el sistema nervioso y problemas de comportamiento y aprendizaje y alteraciones en el desarrollo óseo.

Efectos de los tóxicos sobre la piel

La piel humana constituye una importante puerta de entrada ante potenciales exposiciones. En un individuo adulto, posee un área promedio de aproximadamente 2 metros cuadrados y cumple la función de ser la primera defensa contra las agresiones ambientales, actúa como barrera física y a través de mecanismos de defensa presentes en la misma, además cumple la función de regular la pérdida corporal de agua a través de la transpiración. Por cuestiones estructurales, la piel no posee la misma sensibilidad y permeabilidad en toda su extensión, existen áreas donde el estrato corneo resulta más permeable que en otras.

Diferentes tipos de sustancias tóxicas, desde compuestos químicos hasta radiaciones de diferentes longitudes de ondas pueden impactar sobre la piel humana y provocar una variedad de efectos tóxicos (enfermedades y alteraciones cutáneas) de los cuales se describe desde un leve enrojecimiento de la epidermis hasta la muerte del individuo expuesto.

La exposición a agentes tóxicos de la población en general suele ocurrir en forma accidental o doméstica, por desconocimiento de los riesgos que conlleva la exposición a determinados agentes tóxicos al realizar actividades al aire libre o baño en aguas contaminadas, actividades de trabajadores en toda clase de ambientes laborales debido al incumplimiento de normas establecidas y vigentes sobre el uso de equipos de protección personal, la falta de limpieza y el mantenimiento de las áreas de trabajo.

El nivel de peligro, el tipo de lesiones, las alteraciones y los efectos que pueden provocar los tóxicos a nivel de la piel dependen de muchos factores tales como: su concentración ambiental, sus características fisicoquímicas (carácter hidrofóbico, acidez, basicidad, peso, volumen molecular, velocidad de difusión y coeficiente de partición), sus mecanismos de acción y de la presencia de vehículos que faciliten la penetración de estas sustancias a través de los estratos de la piel.

El daño producido por el agente puede ser de tipo agudo o crónico, ello dependerá de la duración de la exposición, la capacidad de absorción y penetración. La injuria podrá manifestarse de diferentes formas según el área corporal afectada, edad, estado de salud, la condición inicial de la piel (intacta ó con algún grado de lesión) y los factores ambientales involucrados.

A nivel tóxico, diferentes xenobioticos (medicamentos, productos de limpieza, pesticidas y polutantes) pueden actuar como irritantes y alérgenos. Las moléculas de pequeño tamaño mediante el mecanismo de absorción percutánea y una elevada hidrofobicidad pueden atravesar el estrato corneo, hasta llegar a circulación sanguínea, evitando el pasaje hepático, por ende su metabolización y biotransformación, para luego alcanzar diferentes órganos y producir intoxicaciones agudas o crónicas según el grado y tiempo de exposición; un ejemplo de ello son los compuestos organofosforados (pesticidas) que en contacto con la piel del hombre y animales resultan neurotóxicos.

La piel a nivel de la epidermis y glándulas pilosebáceas, cuenta con un sistema de biotransformación mínimo, en comparación con el hígado, los sistemas enzimáticos involucrados son el sistema Citocromo P450 y actividades enzimáticas de tipo metabólico y catabólico (sulfatasas,

β -glucuronidasas, N-acetil transferasas, esterases, reductasas, proteasas, lipasas, glicosidasas y fosfatasas) presentes en los keratinocitos de la piel.

A continuación se describen lesiones y enfermedades que más frecuentemente afectan la piel, producidas por los agentes tóxicos más importantes:

Dermatitis de contacto

Es una de las enfermedades más frecuentes en el ámbito laboral en industrias químicas y su gravedad dependerá de la concentración del agente, del tiempo de exposición así como de las propiedades fisicoquímicas del mismo.

La dermatitis se caracteriza por la aparición de una erupción inicial irritativa denominada eczema. La irritación local, se produce por la aplicación directa sobre la piel. El proceso inflamatorio que se genera a continuación afecta la epidermis y la dermis superior con aparición según el grado de compromiso de enrojecimiento, endurecimiento, descamación y ampollas en las zonas de contacto. En los casos de exposición aguda puede ocurrir desde una simple irritación hasta una quemadura química. Los casos de exposición crónica son más frecuentes en el ámbito laboral y pueden ser producidas por sustancias irritantes leves, pero la exposición prolongada puede generar abrasiones en la piel y si las sustancias logran una mayor penetración pueden provocar en el tiempo una respuesta alérgica.

Los tóxicos que con mayor frecuencia pueden producir dermatitis de contacto son: Cromo, níquel, formaldehído, caucho, aceites de corte, jabones, detergentes tensioactivos, solventes orgánicos, el roce con ciertas plantas con tricomas o pelos con sustancias irritantes y el contacto con la savia de ciertas especies vegetales. Los hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en el ambiente ó en el ámbito laboral como el alquitrán de hulla y el hollín, provocan procesos irritativos pudiendo desencadenar cáncer de piel. La dermatitis de contacto de origen alérgico puede ser producida por cientos de sustancias químicas como medicamentos como antibióticos, antisépticos, conservantes presentes en productos para la higiene personal, pegamentos, metales, cemento, etc.; se produce gracias a la capacidad de ciertas sustancias químicas denominadas haptenos de atravesar la barrera de la piel y llegar a circulación o por la existencia de una puerta de entrada provocada por abrasión o herida de la piel, iniciar un proceso inmunológico (una reacción de hipersensibilidad tipo 4 mediada por células) y sensibilización del organismo. Una vez establecida dicha sensibilización una segunda exposición a pequeñas cantidades de la sustancia puede producir una reacción severa de dermatitis alérgica de contacto.

Quemaduras químicas

Son pocos frecuentes pero cuando suceden pueden ser muy graves. Pueden ocurrir en la industria y en el hogar debido al manejo de sustancias químicas tóxicas irritantes, corrosivas, inflamables y explosivas.

En general la quemadura química produce primero una coagulación celular seguida de necrosis, luego ulceración y desprendimiento de la piel sin fase inflamatoria previa. La gravedad del daño producido y posible acceso a nivel sistémico, depende de varios factores tales como el mecanismo de acción del xenobiotico, su concentración, la duración de la exposición y la resistencia del tejido a la penetración.

Las sustancias capaces de producir quemaduras químicas son ácidos orgánicos e inorgánicos, álcalis, sustancias inorgánicas y solventes orgánicos. Algunos ejemplos que podemos citar son: el amoníaco que produce lesiones corrosivas, el óxido de calcio que produce una reacción fuertemente exotérmica al contacto con el agua ocasionando quemaduras en la piel expuesta, cloro fumante que ocasiona quemaduras y ulceraciones, el ácido clorhídrico que produce quemaduras y formación de escaras, el ácido fluorhídrico que causa heridas en forma tardía a baja concentración y quemaduras graves a elevada concentración, si alcanza a penetrar a nivel sistémico puede causar la muerte, el peróxido de hidrógeno concentrado produce quemaduras importantes, ácido acético fumante, ácido fórmico, hidróxido de sodio que provocan quemaduras profundas por desnaturalización rápida de la queratina, fósforo, fenol muy corrosivos aún en bajas concentraciones, si penetran a nivel sistémico dan lugar a arritmias cardíacas, fallo renal y muerte, etc..

Otras sustancias que no tienen uso industrial ni doméstico y se han utilizado como armas de guerra química son las sustancias vesicantes denominadas gas mostaza (bis(2-cloroetil)sulfano), fosgeno (COCl_2), lewisita (2-cloroetenildicloroarsina), son productoras de ampollas y quemaduras graves de lenta curación, que pueden alcanzar el nivel sistémico por su volatilidad y capacidad de penetración a través de la piel pues una vez absorbidas se transforman en sustancias altamente reactivas al unirse rápidamente a moléculas como ADN, enzimas y proteínas involucradas en la división celular de los queratinocitos y su muerte.

Enfermedad granulomatosa de la piel

Puede producirse por el ingreso de material extraño o microorganismos al interior de la piel por laceración, abrasión o inyección. Aparece la zona inflamada con induraciones denominadas granulomas. Los agentes etiológicos productores no infecciosos pueden ser partículas de talco, sílice, astillas de madera, polvo de almidón y elementos como el berilio. En cuanto a los agentes etiológicos infecciosos esta descrito en la bibliografía la producción de granulomas por bacterias, hongos, virus o parásitos en ámbitos laborales.

Fototoxicidad

La piel cuenta con una serie de cromóforos que la protegen del daño que pueden provocar las radiaciones electromagnéticas, el cromóforo más importante es el pigmento melanina sintetizada en los melanocitos que absorbe la luz UV en el rango de espectro visible. Otros cromóforos presentes en piel son aminoácidos como triptófano y tirosina. El ADN de las células blanco susceptibles a las radiaciones electromagnéticas, también es una molécula cromófoba y puede sufrir daños permanentes en su estructura.-

Los agentes causales de fototoxicidad (lesiones en la piel) pueden ser externos o internos. Como factores externos podemos mencionar a la radiación ultravioleta (Luz UV) y los rayos ionizantes (rayos x).

La población humana que trabaja especialmente al aire libre está expuesta a la radiación ultravioleta y sus efectos serán más graves cuanto mayor sea la exposición; la radiación ionizante puede estar presente en ciertos ámbitos laborales y afectar al trabajador, por ejemplo a los radiólogos quedan expuestos a los rayos x si no toman las precauciones y no utilizan el correspondiente equipo de protección personal.

La exposición aguda a la luz UV (UVB más que las UVA) producen un eritema con enrojecimiento de la piel ó quemadura solar, de gravedad variable entre personas, debida a la vasodilatación y liberación de mediadores de la inflamación por parte de los queratinocitos dañados, acompañados de fiebre, malestar general y escalofríos.

La exposición crónica a la luz UV genera el bronceado de la piel por inducir incremento de la síntesis de melanina, pero puede provocar daños al ADN y pérdidas de células de Langerhans (inmunitariamente importantes para evitar malignizaciones) y en consecuencia se desarrollan carcinomas y melanomas malignos especialmente en pieles de raza blanca. Esta es la razón por la cual se desaconseja el bronceado en camas solares.-

Las radiaciones ionizantes pueden producir una gama de enfermedades en la piel dependiendo de la cantidad de radiación y el tiempo de exposición.

En el caso de una exposición aguda, se observa enrojecimiento de la piel hasta quemaduras con hinchazón y ulceración dolorosa.

En caso de una exposición subcrónica, se observa adelgazamiento de la epidermis con aparición de pecas y telangiectasias.

La exposición a rayos X puede derivar en carcinomas de células escamosas.

Fotosensibilización de la piel

Puede producirse por la presencia de sustancias sobre la piel o presentes a nivel sistémico que ocasionan lesiones de diferente grado ante la exposición a la luz ultravioleta, generando según el mecanismo de acción del agente involucrado fototoxicidad ó fotoalergia.

Existen sustancias fototóxicas cuyo mecanismo de acción se inicia al absorben la luz ultravioleta en el intervalo de 320-400 nm (UVA), llevando a la molécula del agente toxico a un estado de mayor excitación triplete o bien transferir un electrón a otra molécula y reducirla para formar radicales libres altamente reactivos. En presencia de oxígeno, la molécula excitada le transfiere su energía volviendo a su estado fundamental convirtiendo al oxígeno en singlete altamente reactivo. La interacción de estas sustancias reactivas con macromoléculas presentes en las células provocan daños severos e incluso hasta la muerte celular con liberación de una serie de mediadores de inflamación en los queratinocitos que producen enrojecimiento y aparición de ampollas al poco tiempo luego de la exposición a la luz UV. Como ejemplos de sustancias fototóxicas podemos mencionar a los hidrocarburos aromáticos policíclicos como antracenos y fenantreno, medicamentos como los antibióticos tetraciclinas y sulfonamidas y colorantes como la eosina.

Existen sustancias fototóxicas como los psoralenos presentes en plantas comestibles como limón y apio, en cuyo mecanismo de acción no intervienen los radicales libres de oxígeno, sino que, una vez que ingresan en las células y son activadas por la luz UV, se intercalan con el ADN formando aductos covalentes y enlaces cruzados que inhiben la síntesis y reparación del ADN, produciendo las lesiones, en especial en personas que manipulan constantemente este tipo de alimentos.

Las sustancias fotoalérgicas producen una dermatitis similar a la dermatitis de contacto alérgica con eccemas, eritema y prurito, que persiste mientras la sustancia se retenga en la epidermis produciendo una reacción de hipersensibilización retardada tipo IV, la diferencia con las radica en que para facilitar la formación del alérgeno (unión del agente a proteína para su presentación antigénica) es necesaria la activación previa del agente con luz UV.

Algunos ejemplos son ciertas fragancias y conservantes presentes en cosméticos y productos relacionados con la higiene personal.

Acné

El acné normalmente se produce por estimulación androgénica durante la pubertad por la obstrucción del conducto ya ampliación de la glándula sebácea en el tramo que va desde la glándula al folículo del pelo, por el sebo producido en exceso y cornificación de las células del ducto, favoreciendo la proliferación bacteriana y la inflamación típica, dando lugar al típico grano denominado comedon.

Pero existen formas de acné generadas a partir de sustancias que pueden favorecer la obstrucción de los conductos en forma mecánica como algunos cosméticos, la estratificación excesiva de las células ductales ó por estimulación de la producción de sebo.

Una forma muy agresiva de acné denominado cloracné, se produce como manifestación cutánea secundaria a la intoxicación sistémica producida por la exposición ambiental ó laboral a hidrocarburos aromáticos halogenados tales como bifenilospoliclorados, naftalenos,

dibenzofuranospoliclorados y dioxinas, estos últimos formados durante la síntesis de plaguicidas clorados o fenólicos ó en accidentes por combustión de precursores en incendios y explosiones en desastres industriales.

Las lesiones se localizan frecuentemente en rostro en la zona de las mejillas, detrás de la orejas, las axilas y en la ingle. La piel puede volverse más gruesa, escamarse y pelar, aparecen granos, espinillas, nódulos y quistes no inflamados (los queratinocitos se conservan y se acumulan debido a su mayor cohesión, dando esto lugar a un tapón de queratina y la formación de un comedón no inflamatorio).

Exposiciones frecuentes ó agudas producen degeneración progresiva de unidades sebáceas con queratinización de las células de las glándulas sebáceas e hiperqueratosis folicular en el canal folicular.

Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE)

El cáncer de piel producido por la exposición crónica a arsénico a través del consumo de aguas con alto contenido de este agente, se caracteriza por afectar zonas expuestas como palmas de la mano, pies, y tronco. El cáncer de piel se subdivide en distintos tipos de padecimientos como lo son: carcinoma intraepidérmico, carcinomas de las células basales y carcinoma de las células escamosas. Todas empiezan de la misma forma pero su desarrollo da lugar a diferentes niveles de gravedad.

Inicia con cambios característicos en la piel a nivel del epitelio, produciendo desde hiperpigmentación a hiperqueratosis. Los primeros efectos de hiperpigmentación cutánea pueden aparecer dentro de los seis meses a tres años de ingestión crónica de concentraciones de aproximadamente 0.4 mg/kg/día. A la hiperpigmentación, le sigue la hiperqueratosis palmar-plantar. Actualmente se conocen dos tipos celulares que inducen cáncer a nivel de piel por arsénico, las células basales y las células escamosas, las basales son localmente invasivas pero las escamosas pueden provocar metástasis.

El mecanismo de acción de cáncer de piel por exposición a arsénico no ha sido establecido, sin embargo se sabe que los compuestos inorgánicos del arsénico y sus metabolitos pueden inducir a nivel ADN lesiones, mutaciones y aberraciones cromosómicas pero no mutaciones puntuales; esta capacidad de ejercer su genotoxicidad causando mutaciones cromosómicas, ha sugerido que actúa más como un progresor que como un promotor o un iniciador.

Bibliografía

Bloom J.C. and Brandt, J.T. Chap. 11. Toxic Responses of the Blood. En: Casarett and Doull's, *Toxicology. The basic science of Poisons. 7th Ed.* USA: Curtis D. Klaassen. 2008.

- Peña, C. E, y col. Toxicología Ambiental: *Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental*. Arizona: Southwest Hazardous Waste Program The University of Arizona. 2001.
- Witschi, H. R. and Last, J. A. Chapter 15. Toxic responses of the respiratory system. En Casarett and Doull's, *Toxicology: the basic science of poisons*, 5th ed. (335-354). USA: Curtis D. Klaassen. 1995.

Los autores

Coordinador

Giannuzzi Leda

Licenciada en Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Buenos Aires. Magister Scientiae en Ciencias y Tecnología de Alimentos, Universidad Nacional de Mar del Plata. Doctora en Ciencias Químicas, Universidad de Buenos Aires, Profesora Toxicología, Toxicología Avanzada y Ciencias Forenses del Área Toxicología, Universidad Nacional de La Plata desde 1992-actual. Profesora de más 60 cursos de Post Grados dictados en el país y en el exterior. Investigadora Principal CONICET. Categoría docente UNLP investigador I. Autor de más 100 trabajos científicos en temas de Toxicología General, Toxicología de Alimentos, Tecnología y Microbiología de Alimentos publicados en revistas indexadas. Director de Proyectos de investigación y de Extensión Universitaria, UNLP. Autor de patentes y director de tesis y becarios.

Autores

Andrinolo, Darío

Licenciado en Biología orientación Zoología en la facultad de Ciencias naturales y Museo de la UNLP 1992. Magister en Ciencias Fisiológicas otorgado por la Facultad de Medicina de La Universidad de Chile 1997. Doctor en Ciencias Biomédicas otorgado por la Facultad de Medicina de La Universidad de Chile 2002. Jefe de Trabajos Prácticos Dedicación simple, Área Toxicología. Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Categoría de docente UNLP- investigador (II). Investigador Independiente CONICET. Director del Programa Ambiental de Extensión Universitaria PAEU de la Facultad de Ciencias Exactas 2011-presente. Miembro del Consejo Directivo del Instituto "Centro de Investigaciones Medio Ambientales CIMA", Facultad de Ciencias Exactas - UNLP. 2015-actualidad

Mastrantonio Garrido, Guido Enrique

Bioquímico y Doctor en Ciencias Exactas, Área Cs. Biológicas de la UNLP. Magister en Toxicología Universitaria de la Universidad de Sevilla. Docente de toxicología en grado y

postgrado en las Universidades Nacionales de La Plata, La Pampa, Mar del Plata y del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires. Actualmente se desempeña como Jefe de Trabajos Prácticos en el Área de Toxicología de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP y Profesor Adjunto de Toxicología de los Alimentos en la UNNOBA. Investigador CONICET en Salud e Investigador de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Autor de más de 100 publicaciones, libros, capítulos y presentaciones a congresos en temáticas de toxicología forense, ambiental, de los alimentos y clínica. Director de dieciséis tesis y tesinas en los mismos temas. Actualmente, dirige proyectos de investigación y transferencia orientados al estudio de la toxicología de fármacos de vacancia en pediatría.

Oliver, Cristian

Bioquímico Universidad Nacional de La Plata. Especializado en toxicología forense con énfasis en el análisis instrumental de material biológico por espectrometría de masas tándem. Ayudante Diplomado en las materias de Analítica Instrumental, Toxicología General y Medio Ambiente. En la actualidad se desempeña como profesional a cargo del espectrómetro de masas tándem del Centro de Investigación y Control del Doping dependiente del Instituto Provincial de Lotería y Casinos. Autor de trabajos científicos y libros de la especialidad. Development of *Thiobacillus* biofilm for metal recovery, Evaluation for Lf 25 as a new biomarker of exposition to heavy metals on the bivalve mussel *Limnoperna fortunei*. Presencia del pesticide Carbofuran (carbamato) en muestras de cebo y contenido gástrico de caninos de la ciudad **de Urdinarrain**, Entre Ríos, Colaboración en la redacción del capítulo "Toxicología General", en el libro Medicina Forense Contemporánea, Manual de Técnicas Analíticas en el Laboratorio de Toxicología, coautor del capítulo 3 – Toxicología Analítica, y autor de los capítulos 5 – Abuso de Sustancias Volátiles y 7- Pesticidas, 2006, ISBN 987-05-0147-8. Manual de Cianobacterias y Cianotoxinas, coautor del capítulo 6: Fundamentos de los Métodos Analíticos. *Instituto Correntino del Agua y del Ambiente (ICAA) – Administración de Obras Sanitarias Corrientes (AOSC)*

Ortega, Florencia

Licenciada en Ciencia y Tecnología de Alimentos graduada en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata desde 2016. Actualmente estudiante de doctorado de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP) con lugar de trabajo en el Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA-CONICET- UNLP). Becaria Doctoral CONICET. Ingrese a la cátedra de Toxicología General de la Facultad de Cs. Exactas, UNLP, como Ayudante Alumno (2015) y actualmente me encuentro como Ayudante Diplomado. Colaboración con el grupo LEAR (Laboratorio de Especies Altamente Reactivas) del INIFTA (CONICET-UNLP) desde 2011. Proyecto de Extensión sobre taller de ciencias para nivel inicial, FCE-UNLP desde 2012. Área de investigación: nanotecnología, polímeros biodegradables, envases funcionales, alimentos.

Sedan, Daniela Yazmine

Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas. Bioquímica. Universidad Nacional de La Plata. Toxicología, Determinantes ambientales de la salud. Ayudante Diplomado en las materias Toxicología General y Toxicología dictada para las carreras de Bioquímica, Lic. en Química y Tecnología Ambiental y Lic. en Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Investigadora Asistente de CONICET. Publicaciones: Cianobacterias como determinante ambiental de la salud, Cianobacterias y Cianotoxinas. Efectos en la salud humana. Casos informados y primeros acercamientos al estudio epidemiológico (2011). Biomarkers of prolonged exposure to microcystin-LR in mice (2013). Recreational Exposure during Algal Bloom in Carrasco Beach, Uruguay: A Liver Failure Case Report (2017). Proyectos de investigación y extensión en temáticas vinculadas a la toxicología y analítica de cianotoxinas, biomarcadores de exposición a solventes y cannabinoides.

Rasile María Alejandra

Bioquímica. Docente en la Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Exactas actualmente en la Cátedra de toxicología. Docente en la cátedra de Farmacobotanica desde 1999 hasta 2006. Perito Bioquímico Forense Sección Manchas Biológicas de Policía Científica Departamento Judicial La Plata del Ministerio de Seguridad de la Provincia de Buenos Aires, desde el año 1995. Actualmente Jefe de División Cromatografía Gaseosa (desde el 30 de mayo de 2017 a la fecha). Autor de publicaciones, en temáticas de educación y presentación a de experiencia pedagógica en extensión universitaria como dispositivo de formación y prevención (2014), capítulos de libros en temáticas relacionadas a la toxicología. Participación en proyectos de extensión interdisciplinario en carácter de participante y como coordinadora en la temática de educación en una salud, enfermedades infecciosas y zoonóticas emergentes y reemergentes, cambio climático, cambio global y desarrollo sustentable, en coordinación con las Facultades de Ciencias Veterinarias, Ciencias Médicas y Ciencias Exactas.

Ventosi, Ezequiel

Licenciado en Bioquímica y Técnico Químico Universitario, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Ayudante alumno de la cátedra de Toxicología de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP para las carreras de Lic. en Bioquímica, Lic. en Química y Lic. en Química y Tecnología Ambiental. Becario Doctoral de CONICET.

Toxicología general y aplicada / Leda Giannuzzi ... [et al.] ; coordinación general de Leda Giannuzzi. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2018.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-34-1695-2

1. Toxicología. I. Giannuzzi, Leda II. Giannuzzi, Leda, coord.
CDD 610.7

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
47 N.º 380 / La Plata B1900AJP / Buenos Aires, Argentina
+54 221 427 3992 / 427 4898
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edupl integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2018
ISBN 978-950-34-1695-2
© 2018 - Edulp

e
exactas


Editorial
de la Universidad
de La Plata



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA