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

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 especifico _____ 72
Autores: Leda Giannuzzi, Daniela Sedan y Cristian Oliver
Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Capítulo 4
Toxicidad órgano especifico _____ 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 5
Agentes tóxicos particulares

Autores: Darío Andrinolo, Daniela Sedan

Aportes de: Florencia Ortega y Ezequiel Ventosi

Tóxicos gaseosos

Se considera un gas no irritante a aquel que actúa sin provocar lesiones a nivel local, difundiendo hacia la sangre y ejerciendo su efecto a nivel sistémico. Los representantes más importantes de este grupo son los cianuros y el monóxido de carbono. Los gases irritantes, son aquellos que se caracterizan por ejercer su efecto lesionando la vía aérea. Su acción irritante no solo la efectúan a nivel del árbol respiratorio sino que también actúan sobre el resto de mucosas con las que entran en contacto provocando de esta manera: ojo rojo, lagrimeo, estornudos, entre otros síntomas.

Monóxido de Carbono

El monóxido de carbono, (CO), es un gas que no emite olor, no presenta sabor y no es irritante, por lo que su exposición puede pasar completamente desapercibida. Se origina en la combustión incompleta de los combustibles orgánicos. Debido a que presenta una escasa diferencia de densidad (0.97) con respecto a la del aire (1), difunde con gran facilidad en la atmósfera de los ambientes cerrados, y por este motivo es causal de un gran número de intoxicaciones accidentales, ya que la víctima no da cuenta del peligro que la amenaza. Asimismo, por su pequeña diferencia de densidad con el aire es que se acumula en las zonas altas, y de ahí la conveniencia de circular agachados cuando se produce un incendio.

Denominaciones: N°CAS: 630-08-0.

Nombre registrado: monóxido de carbono.

Nombre químico: monóxido de carbono.

Sinónimos, nombres comerciales: óxido de carbono, monóxido de carbono, óxido de carbono (II) carbónico.

Aspecto general: gas incoloro e inodoro.

Datos físicos-químicos básicos:

Fórmula empírica: CO.

Masa molecular relativa: 28.01 g.

Densidad: 1.25 g/l a 0°C.

Densidad relativa del gas respecto al aire (=1): 0.97.

Umbral de olor: ninguno.

Solvólisis: en agua, 33 ml/l (a 0°C) y 23 ml/l (a 20°C); soluble en acetato de etilo, cloroformo, ácido acético glacial y otros solventes orgánicos.

Factores de conversión: 1 ppm = 1.164 mg/m3 -1 mg/m3 = 0.859 ppm.

Desde el punto de vista toxicológico interesan tres fuentes de producción de monóxido de carbono:

- *Combustión incompleta:* a partir de la combustión de la materia orgánica se produce la formación de anhídrido carbónico, gracias a la oxidación del carbono:

$$C + O_2 \longrightarrow CO_2$$

En algunos casos, el aporte de oxígeno es insuficiente para oxidar por completo el carbono (combustión incompleta), con lo que se forma monóxido de carbono:

$$2C + O_2 \longrightarrow 2CO$$

- *Reducción de CO_2:* se produce la reducción del anhídrido carbónico procedente de la combustión completa del carbono, perdiendo un átomo de oxígeno. Ésto ocurre cuando los gases de la combustión inciden sobre una superficie amplia y fría, o cuando entra en combustión una gruesa capa de combustible, de modo que los gases desprendidos en la capa inferior pasan a las capas superiores calientes, pero no entran en combustión.

Los principales materiales carbonosos, que dan origen al monóxido de carbono cuando arden con un aporte insuficiente de oxígeno, son los siguientes:

1) *Combustión sólidos*: carbón mineral y vegetal, madera, leña, aserrín, etc.
2) *Combustibles líquidos*: hidrocarburos derivados del petróleo como, gasolina, fuel-oil, gas natural, gases licuados (propano o butano), etc.
3) *Explosivos.*
4) *Tabaco*: aunque la combustión del tabaco no contribuye de forma apreciable a aumentar la concentración de CO en la atmósfera, los grandes fumadores están gravemente expuestos a los efectos tóxicos de dicho gas. Se calcula que quien fuma dos paquetes de cigarrillos por día, tiene un nivel promedio de carboxihemoglobina (COHb) de 5.9%. Un cigarrillo produce entre 40-100 ml de monóxido de carbono, por lo que varios paquetes pueden elevar esta cifra hasta 1-2 litros.

El cuerpo humano produce de forma continua pequeñas cantidades de CO como uno de los productos finales del catabolismo de la hemoglobina y otros grupos hemo. De esta manera, es normal que en un individuo sano exista una saturación de COHb del 0.4-0.7%, o que en situación de anemia hemolítica aumente la producción endógena de CO, llegando a una saturación de COHb del 4- 6%. Sin embargo, es raro que esta producción endógena pueda provocar síntomas de intoxicación en un sujeto normal.

De forma exógena, el CO se produce por la combustión de materiales con carbono en ambientes pobres en oxígeno. *El fuego* continúa siendo una de las causas más frecuente de muerte por intoxicación con monóxido de carbono. Durante un incendio se produce gran cantidad de sustancias tóxicas debido a la combustión de los materiales de construcción, por ello, las causas de morbimortalidad en este caso se ven incrementadas, sin olvidar que, además, se produce una falta de oxígeno por el consumo de éste para la combustión.

La exposición humana incluye la inhalación de humo en los incendios, humo de los automóviles, escasa ventilación al contacto con carbono, kerosene o gas de estufas, hornos o calderas y el hábito del cigarrillo.

¿Quiénes se ven más afectados ante una intoxicación por CO?

El grupo de mayor riesgo frente a una exposición a monóxido de carbono se encuentra conformado por pacientes con afecciones cardiacas y respiratorias, pacientes anémicos, de edad avanzada, recién operados o que sufren arteriosclerosis cerebrovascular, el feto y los niños.

Una especial consideración merece la intoxicación por CO en mujeres embarazadas. El monóxido de carbono en la sangre materna atraviesa la placenta hacia el feto por un mecanismo de difusión simple, tardando más tiempo en alcanzar el pico máximo de COHb en el feto, y lo mismo ocurre para su eliminación. La hemoglobina fetal tiene mayor afinidad por el CO que la hemoglobina materna, por lo que los niveles de COHb pueden ser mayores en el feto que en la madre. Asimismo, en condiciones normales la hemoglobina fetal tiene una curva de disociación desviada hacia la izquierda con respecto a la de un adulto, por lo que la liberación de oxigeno a los tejidos se produce a niveles más bajos de presión parcial de oxigeno que en el adulto. Si a ello se suma la presencia de CO, la curva de disociación de la hemoglobina se desvía más hacia la izquierda, lo que hace que se produzca una hipoxia importante al disminuir la liberación de oxigeno de la madre al feto y de la hemoglobina fetal a los tejidos. Todo ello hace que la intoxicación por monóxido de carbono sea muy grave en una mujer embarazada, sobre todo para el feto.

Exposición

La incidencia de las intoxicaciones por monóxido de carbono de carácter voluntario, con fines suicidas, ha disminuido considerablemente. En la década de los años 50 era la principal causa de intoxicación con carácter voluntario, sobre todo por uso del gas ciudad que contenía hasta un 20% de monóxido de carbono. Este gas ha sido sustituido por gas natural, el cual no contiene CO, por lo que no existe riesgo de intoxicación por exposición a este compuesto. Dicho cambio y la modificación de las fuentes de calor en el medio urbano (braseros), han sido determinantes en el descenso de intoxicados por CO, aunque esporádicamente suele aparecer algún caso debido al mal funcionamiento de calentadores y/o calefactores. A partir de la década de los 60 se comprueba un descenso significativo en tentativas suicidas con gas, el cual es sustituido por el uso de analgésicos y psicofármacos.

Los envenenamientos criminales por monóxido de carbono son muy poco frecuentes, tan solo se conocen algunos casos bajo la forma de suicidios colectivos, en los que el criminal induce a una o varias personas a provocar la muerte en grupo. Durante la Segunda Guerra Mundial fue utilizado en algunos campos de concentración nazis como medio de exterminio. Las fuentes de producción de CO a las cuales se recurre se enumeran a continuación:

Suicida: la intoxicación suicida por este gas ha sido, y sigue siendo, muy frecuente. Se recurre a cualquiera de las fuentes de producción del óxido de carbono:

1) Los braseros encendidos incompletamente y dejados dentro de la habitación.
2) El gas del alumbrado cuya espita se deja abierta por la noche.
3) Los motores de explosión, lo más habitual es poner en marcha el motor del automóvil dentro del recinto cerrado, en que suele guardarse (cabinas), aunque hay algún caso en que se ha llevado a cabo al aire libre, acostándose bajo el coche y respirando directamente los gases del tubo de escape.

Accidental: muerte producidas por mal funcionamiento de calefones y de estufas. Caso Cromañón.

Tipo de intoxicaciones

Podemos encontrar dos formas de intoxicación dependiendo del tiempo de exposición y de las concentraciones de CO a las que estuvo expuesto el paciente; cada una de las cuales presentará características distintivas.

*Intoxicación Aguda: e*n algunos casos, poco frecuentes, puede presentarse una forma sobreaguda o fulminante. En general este tipo de cuadros se dan cuando ocurre una aspiración masiva del gas por ejemplo por rotura de depósitos o en mecánicos que aspiran violentamente del tubo de gas para eliminar obstrucciones. En estos casos el cuadro se desarrolla rápidamente, la víctima cae al suelo, sufre convulsiones y muere inmediatamente, sin que sea posible asistirlo. Se cree que en este tipo de intoxicaciones se pone en marcha un mecanismo inhibitorio por estímulo de las terminales laríngeas del vago. Más comúnmente se producen intoxicaciones de tipo agudo en las que se pueden distinguir tres períodos:

Período pre-comatoso: caracterizado por fenómenos irritativos corticales donde predominan cefaleas, nauseas, calor, malestar, vómitos. También suelen presentarse debilidad o parálisis en las extremidades inferiores que impiden al intoxicado salir de la habitación, junto con somnolencia e insensibilidad que se va acentuando como paso previo al coma.

Período comatoso: el paciente evoluciona a un estado de coma profundo con abolición de los reflejos, respiración débil y pausada. Se pueden presentar convulsiones y midriasis marcada. Es característica la aparición de manchas rosadas sobre la piel. Se observan alteraciones en el electrocardiograma ECG como taquicardia sinusal, que se atribuye a lesiones específicas del miocardio o a pequeñas hemorragias y focos de necrosis en el mismo debido a lesiones capilares. También se observa un electroencefalograma EEG alterado, el cual refleja el sufrimiento al que es sometido el encéfalo. El coma dura entre 2 y 3 días, si se extiende por más tiempo el pronóstico empeora produciendo la muerte, aun-

que exista un período en el que el paciente recupera la conciencia. Son de pronóstico adverso los comas hipertérmicos. La muerte se produce por el agotamiento gradual que se genera, y debido a un aumento paulatino de los trastornos respiratorios y circulatorios, siendo la parálisis respiratoria la primera en ocurrir.

Período post-comatoso: en dicho período el paciente se va recuperando poco a poco, aunque aún quedan resabios de la intoxicación como cefaleas, confusión mental, amnesia, debilidad muscular, fatiga, etc. Existen secuelas que pueden ser o no permanentes, dependiendo de la magnitud de la intoxicación sufrida. Dentro de éstas se encuentran edemas de piel duros y dolorosos de color rojo, alteraciones tróficas, congestión en la base de los pulmones, neumonías, edema agudo, aparición de hipertiroidismo, diabetes, neuritis periférica, parálisis de las paredes craneales, hemiplejias, párkinson, alteraciones cerebelosas y secuelas psiquiátricas como psicosis endógena y delirios.

*Intoxicación crónica: n*o debemos confundir los síntomas remanentes luego de una intoxicación aguda con los de una verdadera intoxicación crónica, ya que en este último caso los efectos tóxicos se deben, además de la inhibición ya mencionada de la Hb, a que el CO interfiere con los procesos metabólicos celulares normales al unirse a los citocromos celulares como los presentes en las enzimas involucradas en la respiración celular y la mioglobina. Este tipo de intoxicación se da cuando el paciente se somete a la inhalación por un tiempo prolongado de cantidades reducidas de CO, por lo cual siempre está asociada a la etiología profesional. La intoxicación crónica se caracteriza por la tríada cefaleas, vértigo y astenia (cansancio muscular, letargo), aunque también puede presentarse poliglobulia.

Pueden existir errores de diagnostico, dado que los sintomas iniciales son muy inespecíficos y confundiéndose con otros cuadros que presentan síntomas similares:

- Intoxicaciones Alimentarias
- Gastroenteritis
- Síndromes Gripales
- Trastornos Nerviosos
- Enfermedades Neurológicas
- Hipertensión Arterial
- Hipotensión Arterial
- Infarto Agudo de Miocardio

No podemos hablar de dosis tóxica absoluta, ya que cuando se inhala un gas que se encuentra mezclado con el aire que se está respirando, los efectos tóxicos dependen fundamentalmente de dos factores:

- La concentración de CO en la atmósfera en la que se encuentra el paciente.
- El tiempo en el que el paciente respira en dicha atmósfera.

Además se debe tener en cuenta si la persona se encuentra realizando algún tipo de actividad física o si está en reposo, dado que en el primero de los casos aumentan las necesidades de oxígeno, lo cual lleva a un aumento en el volumen de aire inspirado por minuto y en la frecuencia respiratoria. Lo cual conlleva a un aumento en el CO inhalado y a un mayor grado de

intoxicación. Henderson propuso una expresión, mediante la cual se puede estimar la dosis tóxica o la peligrosidad de una atmósfera:

$$P = t.C$$

Donde: **P**: peligrosidad de la atmósfera.

t: tiempo (hs).

C: concentración de CO (partes CO/ 10000).

De acuerdo al valor obtenido con la ecuación anterior se presentarán diferentes situaciones. Así si el resultado es inferior a 3, no se producirán efectos apreciables; cuando alcance un valor de 6, se producirán efectos como la cefalea y laxitud; si llega a 9, generará vómitos; mientras que resultados mayores o iguales a 15 indicarán peligro para la vida y en general la intoxicación será mortal.

Asimismo, existen ciertas condiciones del paciente que pueden ser factores predisponentes para sufrir una intoxicación con CO, entre ellos encontramos senilidad, estados de agotamiento, enfermedades de base como algunas patologías sanguíneas, circulatorias o pulmonares, abuso de drogas, embriaguez, etc.

Como valor límite umbral aceptado de concentración de CO se considera el valor de 50 ppm.

Tabla 1. Concentración de CO y síntomas asociados

Concentración de CO	Tiempo de exposición	% de saturación de Hb	Signos y síntomas
0.01%	Indefinido	10	Ausentes
0.02%	Indefinido	Hasta 20	Tensión en la frente, leve cefalea, dilatación de vasos cutáneos
Hasta 0.03%	5 y 6 h	Hasta 30	Cefalea y latidos en la sien
Hasta 0.06%	4 y 5 h	Hasta 40	Cefalea severa, visión borrosa, nauseas y vómitos
Hasta 0.10%	3 y 4 h	Hasta 50	Se intensifica lo anterior
Hasta 0.15%	1.5 y 3 h	Hasta 60	Frecuencia cardíaca y respiratoria, tendencia al colapso, convulsión
Hasta 0.30%	1 y 1.30 h	Hasta 70	Depresión de la función cardíaca y respiratoria
Hasta 1%	1 y 2 min	Hasta 80	Fallo respiratorio y muerte

La concentración máxima permitida, en los sitios de trabajo, para el monóxido de carbono debe ser de 25 ppm con un tiempo de trabajo promedio de 8 horas. Esto se encuentra basado en la ventilación alveolar de 6 l/min y en una capacidad de difusión del CO de 30 ml/min/Kg. Con estos niveles se alcanza una concentración de COHb de 5%. La concentración máxima a la que un trabajador puede estar momentáneamente expuesto es de 200 ppm.

Los niveles considerados como inmediatamente dañinos son de 1200 ppm en adelante. Varios minutos de exposición a 1.000 ppm (0.1%) pueden resultar en un 50% de saturación de la COHb.

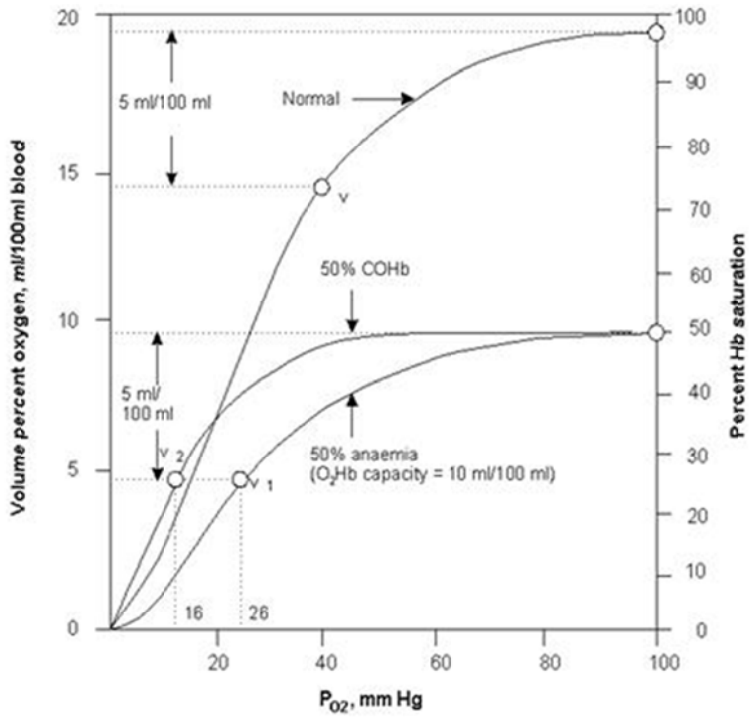


Figura 1: Curva de saturación del monóxido de carbono. www.dartmouth.edu. * Cada 1 gramo de Hb se fija 1,34 ml de CO; se considera este valor como el máximo que pude fijar la Hb*; 100% de saturación de COHb*

Análisis de sangre de un intoxicado con monóxido de carbono

Aparece leucocitosis y acidosis metabólica.

PO_2 (presión de oxígeno) normal con saturación disminuida de oxígeno.

Aparición de niveles elevados de enzimas musculares.

Toxicidad y mecanismo de acción

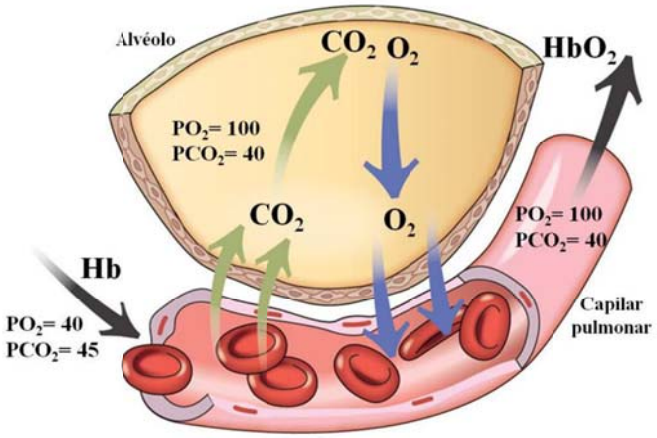


Figura 2. Presión parcial y difusión en la membrana respiratoria.

El CO actúa como un veneno sanguíneo ya que se combina con la hemoglobina (Hb) para generar un compuesto estable, la **(COHb)**, que no es apta para la función respiratoria. La Hb en presencia de CO queda bloqueada por éste siendo incapaz de transportar O_2 desde los alvéolos pulmonares a los distintos tejidos. El monóxido de carbono es absorbido rápidamente por los alvéolos, pasando a la sangre donde se une a la hemoglobina (la afinidad del CO a la hemoglobina es 210-270 veces superior a la del oxígeno); siendo esta última la que posee la función de trasladar el oxígeno desde el pulmón a los tejidos. La absorción pulmonar es directamente proporcional a la concentración de CO en el ambiente, al tiempo de exposición, y así como también a la velocidad de ventilación alveolar, que a su vez depende del ejercicio realizado durante el tiempo de exposición. Por ejemplo, en un incendio un bombero, dada la alta concentración de monóxido respirado y la frecuencia respiratoria secundaria al ejercicio alcanza niveles tóxicos de COHb, la cual no puede transportar el oxígeno porque la COHb y el O_2 compiten por el mismo grupo funcional de la hemoglobina. Esta afinidad viene definida por la "ecuación de Haldane", que fue aplicada por primera vez al monóxido de carbono en 1912 por Douglas:

$$M\ (PCO/PO_2) = COHb/O_2Hb$$

Donde M es la constante de afinidad, PCO y PO_2 son las presiones parciales de oxígeno y monóxido a los que se expone la molécula de hemoglobina, COHb es la concentración de COHb y O_2Hb es la concentración de oxihemoglobina. Según esta ecuación los niveles de COHb son directamente proporcionales a la concentración de CO en el aire respirado e inversamente proporcional a la concentración de oxigeno.

En 1965, el grupo de Coburn relaciona a través de un modelo matemático la "concentración de carboxihemoglobina con la tasa de producción endógena de CO; el volumen sanguíneo; la PO_2 arterial; la concentración de oxihemoglobina; la afinidad del O_2 y CO por la hemoglobina; la tasa de difusión de monóxido de carbono a través de los pulmones; la frecuencia ventilatoria y la concentración de CO en el ambiente respirado". Todo ello queda resumido en la siguiente ecuación, para individuos normales, que respiran en condiciones basales:

$$\%\ COHb = 0.16\ CO$$

el resultado de la unión del CO a la hemoglobina es el desplazamiento de la unión del oxigeno con ésta. En condiciones normales la cantidad de oxigeno que transporta la sangre es de 20 ml/100 ml de sangre completa, de los cuales 18 % va unido a hemoglobina y el resto va disuelto en el plasma.

El monóxido de carbono unido a la hemoglobina provoca una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, con respecto al oxigeno que permanece unido a esta molécula. Por lo tanto, para que este oxígeno sea cedido la cantidad de éste en tejido ha de ser mucho menor que en condiciones normales. Así, en una persona

normal la PO_2 necesaria para liberar 5% de O_2 es de 40 mmHg, mientras que cuando existen niveles de carboxihemoglobina del 50%, para que se libere la misma cantidad de oxigeno es necesario una PO_2 de 14 mmHg.

En resumen, una vez en contacto con el CO, éste es absorbido hacia la sangre y se une con la hemoglobina desplazando al oxigeno; y, además, el escaso oxigeno transportado es difícilmente cedido a los tejidos para su utilización provocando todo ello, **hipoxia**.

Debido a que el CO unido a la Hb hace que ésta pierda su funcionalidad en cuanto a la capacidad de transportar O_2, la situación fisiológica es semejante a la que ocurre cuando hay una disminución de Hb. De éste modo el tipo de hipoxia reinante es una **hipoxia anémica**, ya que se instaura una situación de falsa anemia, quedando los tejidos privados de la cantidad de O_2 necesaria para satisfacer sus necesidades metabólicas. Igualmente el CO presente nunca llega a saturar completamente a la Hb, sino que una fracción de la misma se encuentra como Hb.Fe.CO mientras que el resto continúa combinándose con O_2 y lo transporta a los tejidos. *La relación entre Hb.Fe.O_2 y Hb.Fe.CO determinará la gravedad de la intoxicación.*

El primer sistema en el que impactan los efectos de la intoxicación con CO es el sistema nervioso, ya que presenta grandes requerimientos de O_2; siendo además el que sufre las consecuencias de la misma, las cuales pueden ser reversibles o irreversibles dependiendo de la gravedad de cada caso.

El CO no solo ejerce su acción a nivel de la hemoglobina, sino que también es capaz de ligarse a otras hemoproteínas localizadas a nivel tisular como son la mioglobina, la citocromo oxidasa, el citocromo P450 y la hidroperoxidasa. Entre un 15 - 20% del CO se une a dichas proteínas.

Dado que la mioglobina constituye un depósito de oxígeno, su unión con el CO provoca, al igual que a nivel sanguíneo, una disminución del oxigeno acumulado a nivel muscular, así como de su liberación de la mioglobina.

El monóxido de carbono tiene una afinidad del **30 al 40 % por las mioglobinas, uniéndose al músculo específicamente y solo se libera con la contracción muscular**. Por esta razón los sujetos que presentan intoxicaciones crónicas, o múltiples exposiciones, exhiben rebotes de los niveles de COHb en su evolución, al movilizar este gas unido al músculo, siendo responsable de diversos síntomas vagos como cefalea, compromiso del estado general y sensación de fatigabilidad o decaimiento. Si se monitorizaran las concentraciones de CO se encontrarían niveles poco despreciables.

El CO tiene una afinidad especial por el músculo cardíaco. Así, al producirse intoxicación por CO, cuando los niveles de oxigeno sanguíneo vuelven a la normalidad, el monóxido de carbono se libera del miocardio pasando nuevamente a la sangre. Esto explicaría la sintomatología cardiaca como las arritmias, dilatación ventricular, insuficiencia cardíaca.

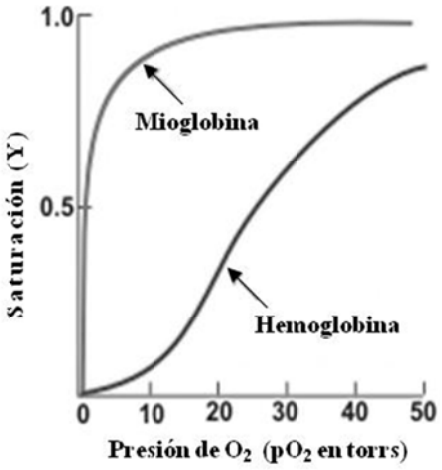


Figura 3. Comparación de las curvas de saturación de la Hemoglobina y la Mioglobina Modificado de www.dartmouth.edu

Las proteínas con grupos hemo, citocromo oxidasa y citocromo P450, también se unen con el monóxido de carbono de forma competitiva frente al oxígeno, atribuyéndosele a esta asociación la mayor parte de la sintomatología. Una vez en la sangre, el CO en parte se ligaría a la hemoglobina y el resto permanecería disuelto en el plasma, siendo esta fracción la que pasaría al interior de los tejidos y, por tanto, la responsable de los síntomas, a través de su unión con estas enzimas pertenecientes al mecanismo de respiración celular. Goldbaum en sus estudios con perros comparó los efectos del monóxido de carbono inhalado y de la transfusión de hematíes conteniendo CO, observando que los perros que inhalaron el CO fallecieron, mientras que los que fueron transfundidos sobrevivieron y estuvieron asintomáticos. Coburn y otros autores dudaron de la importancia de la asociación de los citocromos al CO en la fisiopatología de esta intoxicación, ya que la afinidad de los citocromos por el monóxido de carbono es similar a la del oxigeno, por lo que los niveles de CO que llegan in vivo a los citocromos no son suficientes para afectar su función. Además, los resultados de los experimentos de Goldbaum podrían explicarse por la unión del CO a la mioglobina, y por otro lado no se puede ignorar el efecto sobre el transporte de oxigeno por parte de la hemoglobina unida al CO.

La eliminación del CO es respiratoria y tan solo el 1% se metaboliza a nivel hepático a dióxido de carbono. La vida media en personas sanas que respiran aire ambiente oscila entre 3 - 5 horas, disminuyendo conforme aumenta la presión parcial de oxigeno en el aire inspirado. Sin embargo, la vida media varía mucho de una persona a otra, así como en función de los niveles de carboxihemoglobina y el tiempo de exposición al tóxico. Nicloux, quien ha estudiado el fenómeno exhaustivamente, ha elaborado tres leyes, fundamentales para el conocimiento de los fenómenos que caracterizan a esta intoxicación, así como para su terapéutica:

1. El óxido de carbono desplaza el oxígeno de la oxihemoglobina.
2. El oxígeno desplaza el óxido de carbono de la carboxihemoglobina.

3. Cuando la sangre está en contacto con una mezcla de ambos gases, la concentración respectiva que alcanzan ambos derivados hemoglobínicos es función de las presiones parciales que los dos gases tienen en la mezcla.

Anatomía patológica

En el *examen externo* del cadáver, llama la atención la coloración rosada de la piel dando un aspecto "como de vida". Las livideces, que son muy extensas, tienen igualmente una coloración más viva, rojo cereza. En ciertas ocasiones, se comprueban livideces paradójicas, que asientan en partes no declives.

Las lesiones presentes en el *examen interno* de los cadáveres de sujetos fallecidos por una intoxicación aguda son las generales a todas las asfixias, a las que se añaden algunos rasgos más peculiares:

- La sangre aparece con una fluidez, superior a la normal y, sobre todo, con una coloración rojo carmín, muy viva. Dicha coloración es debida a la carboxihemoglobina y, por consiguiente, es tanto más acusada cuanto mayor sea la proporción de ésta.
- Debido a esta coloración sanguínea, todos los órganos presentan un tinte rojizo acarminado, que le da al cadáver un aspecto muy característico.

Dicho carácter cromático se aprecia en las mucosas ocular y bucal, y en las mucosas digestivas una vez abierto el cadáver, así como en los más diversos tejidos, y tanto más cuanto más vascular sea el órgano. En tejido muscular suele ser muy llamativo y también en meninges, hígado, riñones, etc.

En los pulmones puede observarse la expresión anatómica de las complicaciones citadas dentro de un cuadro clínico. Lacassagne llamó la atención sobre un signo que denominó edema acarminado y que, en realidad, es un edema de pulmón por un fracaso circulatorio agudo, ya que si se escinde un fragmento de tejido pulmonar y se exprime entre los dedos, o si se secciona el parénquima y se comprime, se ve manar una espuma sanguinolenta, cuyo color es rojo carmín por la sangre carboxihemoglobínica que contiene.

Por último, en el sistema nervioso central se pueden observar hemorragias puntiformes, unas veces visibles microscópicamente y otras de dimensiones macroscópicas. Su localización es variable, a veces tienen forma anular rodeando un vaso. También se observa focos de reblandecimiento. La localización de estas lesiones explica, cuando la muerte es tardía, y los síntomas neurológicos. Si la muerte es rápida, el cuadro anatomopatológico queda reducido a una cogestión notable de meninges y encéfalo, y a un edema cerebral, más o menos acusado.

Diagnóstico de vida en el foco del incendio del individuo

Se basa en la posibilidad de la prueba de respiración y circulación; así se encuentra:

- En vías respiratorias superiores; presencia de negro de humo de cenizas y quemaduras de epligiotis y laringe,

- En boca y faringe: presencia de negro de humo, de cenizas y quemaduras, en especial en base de lengua.
- COHb en la sangre de punción cardiaca. En la muerte durante el incendio el CO en sangre es del 15 % o más, pero si murió antes no pasa el 5 %.

¿Qué se encuentra en los análisis de sangre?

Aparece leucocitosis y acidosis metabólica.

PO2 (presión de oxígeno) normal con saturación disminuida de oxígeno.

Aparición de niveles elevados de enzimas musculares.

¿Cómo se valoran los niveles de COHb?

En individuos normales, la COHb es del 1.5% y puede alcanzar hasta el 2.5% en áreas urbanas contaminadas, y estas cifras pueden elevarse hasta el 7-8%, encontrándose dentro del rango de normalidad.

Una COHb alta establece el diagnóstico.

En cambio, una cifra normal de COHb no descarta la intoxicación, ya que la vida media de la COHb va disminuyendo conforme pasa el tiempo hasta que se toma la muestra de sangre.

Varones entre 13.5 a 17.5 g Hb/1000 ml de sangre.

Mujeres entre 11.5 a 15 g Hb / 1000 ml de sangre.

Chicos entre 19.5 a 21.5 g Hb / 1000 ml de sangre.

El envenenamiento por CO continúa siendo un problema muy serio, ya que se encuentra asociado a una incidencia muy alta de morbimortalidad.

La historia de exposición al CO, y la presencia de niveles de COHb deberán poner en alerta al médico sobre su diagnóstico agudo. En ausencia de historia de exposición, debe considerarse su diagnóstico cuando hay dos o más pacientes enfermos simultáneamente.

El diagnóstico deberá excluirse mediante historia y examen físico directo. Si persisten las sospechas deberán hallarse los niveles de COHb. Si se confirma el envenenamiento por CO, debe identificarse la fuente y hacer las recomendaciones pertinentes para evitar mayores daños

Métodos para la determinación de monóxido de carbono

Investigaciones toxicológicas utilizadas en los laboratorios para determinar la presencia de COHb en sangre

Toma de muestra: la recolección de la muestra de sangre debe ser obtenida por punción venosa con anticoagulante (heparina) evitando la formación de burbujas o la entrada de aire a la jeringa. Se recomienda obtener sangre del corazón o de las venas gruesas como la femoral. El recipiente a utilizar para la conservación de la muestra debe estar escrupulosamente limpio, seco y cerrado en forma hermética.

Ensayos cualitativos: son ensayos rápidos y prácticos para la determinación de COHb, pero no arrojan valores de saturación o concentración de CO en las muestras. Dentro de éstos podemos citar:

Ensayo de dilución: consiste en preparar soluciones sanguíneas al 1% en agua destilada de muestra a analizar y de sangre normal. Se observan simultáneamente ambos tubos de ensayo con luz natural difusa. La sangre normal presenta color rojo amarillento, mientras la muestra, si contiene COHb, presenta color carminado neto. Este ensayo es seguro y práctico.

Ensayo alcalino: se basa en la mayor estabilidad de la COHb con respecto a la hemoglobina en similares condiciones alcalinas. En un tubo de ensayo colocar de 3 a 4 gotas de la sangre a analizar y en otro tubo similar colocar igual número de gotas de sangre normal, agregar 15 ml de agua destilada y mezclar bien. Agregar a cada tubo 5 gotas de solución de hidróxido de sodio al 10% y mezclar. La sangre normal adquiere un color castaño a castaño verdoso (hematina alcalina), mientras que la sangre oxicarbonada permanece inalterada (color carminado durante cierto tiempo). El ensayo ofrece un claro contraste y resulta positivo cuando la concentración de COHb es superior al 10%. La sangre fetal interfiere en este ensayo dado que última produce una transformación retardada frente al hidróxido de sodio.

Ensayos cuantitativos: determinación cuantitativa de COHb por el método espectrofotométrico: algunos métodos espectrofotométricos emplean el sistema oxihemoglobina- carboxihemoglobina, El cual se basa en las diferentes formas de hemoglobina de la sangre, la reducida, la forma oxidada, y pequeña cantidades de metahemoglobina. Cuando un agente reductor como el ditionito de sodio es agregado a la sangre, la forma oxigenada y la metahemoglobina son cuantitativamente convertidas a la forma reducida que presenta un espectro como se presenta en la Fig.4. Debe recordarse, que en caso de que la persona haya estado expuesta a sustancias metahemoglobinizantes esta determinación es poco recomendada.

El monóxido de carbono presenta mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno, mientras que la COHb no es reducida por el ditionito de sodio. Así, la carboxihemoglobina permanece sin modificarse como se muestra en la curva A del espectro (Fig.4) aún cuando se ha realizado un tratamiento con ditionito de sodio. En la Fig. 4 también se puede observar que la máxima diferencia de absorbancia para los espectros de COHb (A) y hemoglobina reducida (B) se presenta a 540 nm, mientras que a 579 nm, la primera presenta la misma absorbancia (punto isosbéstico). El porcentaje de saturación de monóxido de carbono en una muestra de sangre puede calcularse a partir de la medida de la absorbancia a esa longitud de onda de la muestra saturada con monóxido de carbono (A), la muestra libre de monóxido de carbono (B) y la muestra sin tratar (C), luego de la reducción con ditionito de sodio.

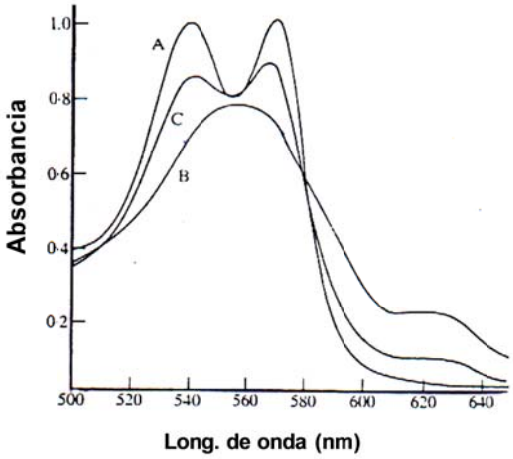


Figura 4. Espectros de absorción de (A) carboxihemoglobina, (B) hemoglobina reducida y (C) muestra de sangre de paciente intoxicado con monóxido de carbono. Modificado de The absorption spectra of hemoglobin and its derivatives in the visible and near infra-red regions. Horecker Division of Industrial Hygiene, National Institute of Health, Bethesda, Maryland.1942. http://www.jbc.org/

Reactivos: solución 0.1% de hidróxido de amonio.

*Equipo:*espectrofotómetro UV-visible.

Procedimiento: diluir 0.2 ml de la muestra de sangre homogenizada con 25 ml de solución 0.1% de hidróxido de amonio y dividir la solución resultante en tres parte iguales A, B, y C. Saturar la solución A con monóxido de carbono mediante el burbujeo de gas a una velocidad que minimice la formación de espuma. Unos pocos minutos de burbujeo resultan suficientes. Por otra parte, la solución B se trata con oxígeno puro durante 10 minutos a los efectos de desplazar completamente el monóxido de carbono unido a la muestra.

Agregar una pequeña cantidad de ditionito a cada una de las soluciones A, B y C; y también a 10 ml de la solución de amonio 0.1% y mezclar bien. Medir la absorbancia de cada solución a 540 y a 579 nm para cada solución A, B, y C. Se calcula la de relación de absorbancias a 540 a 579 para cada solución.

El porcentaje de saturación de carboxihemoglobina se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$\%\ Saturación = \frac{(A_{540}/A_{579})_C - (A_{540}/A_{579})_B}{(A_{540}/A_{579})_A - (A_{540} - A_{579})_B} 100$$

Los valores normales, aproximados, para la relación de absorbancia son: carboxihemoglobina saturada 1.5 y hemoglobina reducida 1.1%. Considerando que el contenido de hemoglobina en sangre puede variar, el volumen de diluyente también debe ser modificado. La dilución que arroje un valor máximo de absorbancia cercano a 1 es la ideal.

Determinación cuantitativa de COHb mediante su separación física de las otras hemoglobinas

El método se basa en la alta resistencia relativa de la COHb al calor, mientras que las otras formas de hemoglobina sufren coagulación. Esta técnica es simple de realizar y permite ser aplicada con resultados reproducibles si se mantienen estrictamente las condiciones indicadas: calentamiento a 55 ± 0.5°C durante 5 minutos y pH 5.05 ± 0.05.

Reactivos:

Buffer acetato: mezclar 1 volumen de **solución1**, (300 ml de ácido acético glacial en 1 litro de agua destilada), con 3 volúmenes de **solución 2** (408 gr de acetato de sodio trihidratado disuelto en 1 litro de agua). El pH no debe variar de 5.05 ± 0.05.

Antiespumante: mezclar el antiespumante con agua para lograr una solución al 1% y agitar vigorosamente con perlas de vidrio.

Equipos: baño termostático de agua a 55 ± 0.05°C, centrífuga a 5000 rpm, 4 o más tubos de 10-15 ml de capacidad y espectrofotómetro UV- visible.

Procedimiento:

1) 5 ml de sangre a analizar, previamente homogenizada, se mezclan por inversión con 15 ml de agua destilada y 1 ml de antiespumante. La mitad de esta solución es separada en un tubo, rotulada y guardada en oscuridad. La otra mitad es saturada con CO durante 30 minutos asegurándose que el volumen de la solución sanguínea no cambie.
2) De las soluciones, sin tratar y la tratada con CO, se toman dos alícuotas de 1.0 ml y se colocan en 4 tubos de centrífuga conteniendo 4.0 ml de buffer acetato.
3) Después de mezclar por inmersión dos veces cada tubo, éstos se ubican en un baño termostático de agua a 55.0 ± 0.5°C exactamente por 5 minutos.
4) Luego los tubos se enfrían en agua fría durante otros 5 minutos y son centrifugados a 5000 rpm durante 5 minutos.
5) 2,0 ml de cada uno de los cuatro sobrenadantes se diluyen con 10,0 ml de agua destilada y se mezclan 2 ó 3 veces por inmersión en el tubo.
6) Para la lectura se requieren tres cubetas: la cubeta 1 con agua destilada (blanco), la cubeta 2 es llenada con la solución de sangre sin tratar y la cubeta 3 con solución de sangre saturada con CO. La absorbancia de las dos soluciones se leen contra agua a 570 mn y 630 nm. Luego de la lectura, la cubeta 2 es vaciada y llenada con el duplicado de la solución de sangre sin tratar. También, la cubeta 3 luego de la lectura es vaciada y llenada con el duplicado de la solución de sangre saturada con CO. Se repite la lectura a 570 y 630 nm. Los cálculos se realizan mediante la siguiente relación:

$$\% \, COHb = \frac{(A_{570}/\mathrm{A}_{630})_{\text{solucion sin tratar}}}{(A_{570}/A_{630})_{\text{solución con CO}}} 100$$

7) Los valores duplicados no deben variar más de un 2 a 3 % de saturación de COHb. Con valores de saturación de COHb menores a 20% pueden presentarse dos tipos de dificultades: primero, la lectura en el espectrofotómetro de muestra sin tratar es baja e incierta. Segundo, la coprecipitación de COHb con el precipitado de los derivados de hemoglobina puede ser un factor importante que tiende a disminuir la cantidad residual de COHb en el sobrenadante. El método arroja resultados reproducibles cuando la saturación de COHb es superior al 20%. Asimismo, el método es moderadamente sensible a los cambios que ocurren en la sangre luego del proceso postmortem.

Determinación cuantitativa de COHb por el método de cromatografía gaseosa (CG)

La cromatografía gaseosa (CG), se considera una metodología universal para la determinación de compuestos con una presión de vapor lo suficientemente alta, por lo cual, se considera adecuada para tóxicos volátiles y gaseosos. Sin embargo, la determinación de monóxido de carbono por CG presenta diversos inconvenientes que es necesario tener en cuenta al momento de optar, o no, por la utilización de esta metodología.

Por un lado, la elevada presión de vapor del monóxido de carbono requiere de columnas y/o programas que sean capaces de separar al analito de los gases utilizados como carrier, generalmente helio o nitrógeno, de otros gases que pudiesen coexistir con el monóxido de carbono como, el dióxido de carbono. Dicho inconveniente se subsana utilizando columnas capilares y programas de corrida cromatográfica que trabajan comenzando a temperaturas subambiente, generalmente a -20°C. Los equipos requeridos para estas condiciones cromatográficas son muy poco frecuentes en laboratorios de toxicología. Por otro lado, la detección de la señal del monóxido de carbono a la salida de la columna CG se realiza mediante dos metodologías posibles. Una forma, es la utilización de una post-columna con un catalizador y condiciones de hidrogenación adecuadas para transformar al monóxido de carbono cuantitativamente en metano, luego de lo cual se mide con un detector común iónico de llama (FID). El segundo método consiste en la utilización de un detector de conductividad térmica. Ni el detector de conductividad térmica, ni el catalizador post-columna son elementos comunes en un laboratorio dedicado a la toxicología.

Finalmente, se ha informado que la cromatografía gaseosa de monóxido de carbono tiene una adecuada respuesta, señal vs concentración, sólo para niveles de monóxido por encima del 20% en sangre, de manera que no es adecuado para medidas en individuos con intoxicaciones subclínicas o para comparar individuos con niveles normales de CO en sangre.

Determinación cuantitativa de COHb por el método de espectrofotometría infrarroja

En la determinación de monóxido de carbono en sangre y aire espirado, la espectrofotometría infrarroja confiere adecuada especificidad, condición que no presentan otros recursos analíticos depurados tales como cromatografía gaseosa. El procedimiento comienza con una extracción de los gases totales físicamente disueltos o combinados con la hemoglobina. El monóxido de carbono

presenta al infrarrojo dos picos de absorción, uno a 2120 y otro a 2170 cm^{-1} (4.6 – 4.7m) y no presenta otra absorción en el rango comprendido entre 700 - 4000 cm^{-1}.

Los gases que absorben en esta región del espectro y que por lo tanto interfieren, son el diazometano, cloruro de nitrosilo y propano que muy difícilmente pueden hallarse en muestras de sangre. El dióxido de carbono puede mostrar interferencias cuantitativas, por su elevada concentración relativa, aún si su absorción máxima difiere de la del monóxido de carbono. Estas interferencias quedan excluidas con la adopción de sistemas de compensación o filtros adecuados. Los equipos permiten determinar monóxido de carbono en un rango de 0 a 1000 ppm.

En el análisis de sangre, la espectrofotometría infrarroja utiliza un volumen total de 1 a 5 ml. El mismo se trata con ferricianuro ácido y los gases liberados se analizan en el espectrofotómetro infrarrojo.

Para establecer el porcentaje de saturación, o el coeficiente de intoxicación, debe saturarse otra fracción de la muestra con monóxido de carbono y analizarse en la misma forma, efectuando la pertinente corrección por el monóxido de carbono físicamente disuelto. Con adecuadas modificaciones, la espectrofotometría infrarroja posibilita el registro continuo de monóxido de carbono en aire (detectores o registradores continuos).

Por otra parte, los ensayos en aire espirado permitieron revelar su presencia en forma inmediata así como después de 30 minutos de haber fumado un cigarrillo.

Determinación de monóxido de carbono en sangre por métodos químicos: los métodos químicos emplean la propiedad que presenta el monóxido de carbono de reducir diversas sales metálicas. Uno de los elementos metálicos de mayor aceptación es el paladio (II). La capacidad reductora del monóxido de carbono se observa en la siguiente reacción:

$$Pd^{+2} + CO + H_2O \longrightarrow Pd^0 + CO_2 + 2H^+$$

este principio se emplea de diversas formas, una de ellas es el método de Gettler y Freimuth; y mediante la microdifusión en cámaras de Conway.

Método de Gettler y Freimuth:el monóxido de carbono liberado de la carboxihemoglobina por el ferrocianuro de potasio, es arrastrado por aireación y pasado a través de un disco de papel embebido con Cl_2Pd. El CO produce una mancha oscura sobre el papel de filtro debido a la reacción del paladio que se reduce a Pd^0. Por comparación de la intensidad de la mancha con muestras patrones, se puede obtener una concentración aproximada a la cantidad de CO presente en la muestra.

Reactivos:

Solución de cloruro de paladio (0,5 g de cloruro de paladio, 0.5 ml de ácido clorhídrico concentrado que se llevan a 50 ml con agua destilada).

Solución de ferricianuro de potasio-saponina: ferricianuro de potasio 32 g, saponina 0,8 g , agua bidestilada c.s.p 100 ml.

Solución de ácido láctico (D:1.20) y llevar a 100 ml.

Solución de acetato de plomo al 10%.

Alcohol caprílico.

Solución de cloruro cuproso amoniacal.

Equipo: el dispositivo empleado en la determinación de monóxido de carbono en sangre (Fig. 6) consta de tres tubos de vidrio grueso con borde de 2 cm diámetro y de 13 a 15 cm de largo, flange (dos discos de vidrio enfrentados para retención de papel de filtro), trampa de vacío, o bomba de extracción de ¼ HP, pinzas de Hoffman y perlas de vidrio.

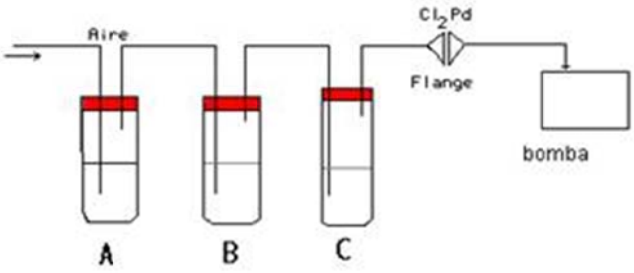


Figura 5. Equipo para la determinación de CO

Procedimiento: el dispositivo se presenta en la Figura 5. El tubo A contiene 5 ml de solución de cloruro cuproso amoniacal para retener el monóxido de carbono del aire e interferencias del medio del laboratorio. El tubo B contiene 2,0 ml de sangre, se añaden 4 ml de ferricianuro-saponina y 2 ml de solución de ácido láctico junto con 2 gotas de alcohol caprílico. El tubo C contiene perlas de vidrio en cantidad que alcancen 4 cm de altura y 5 ml de acetato de plomo. Entre los discos del flange se coloca un disco de papel de filtro Whatman N°3 cortado en forma circular humectado con la solución de cloruro de paladio y sujetado de forma segura mediante un pinza metálica para lograr el cierre hermético.

Se hace burbujear aire a través del dispositivo A aflojando la llave del frasco de Mariotte. La velocidad de flujo de aire debe ser de 26 ml/minuto. Después de 15 minutos, se detiene el burbujeo y se retira el papel reactivo, se lava con agua destilada para eliminar el exceso de solución de cloruro de paladio y la mancha obtenida. Finalmente se compara con la escala obteniéndose el grado de saturación de la sangre con respecto al monóxido de carbono.

La preparación de la escala se realiza saturando 10 ml de sangre oxalatada con un contenido de COHb de 80% - 90% con monóxido de carbono puro, el cual se obtiene por descomposición del ácido fórmico por acción del ácido sulfúrico concentrado. Se hace burbujear el gas en la muestra de sangre durante 15 minutos.

Mezclando volúmenes iguales de la muestra saturada con sangre normal, se obtiene un grado de saturación equivalente al 50%, el cual se utiliza para la preparación de la escala mezclando diferentes volúmenes de sangre normal y sangre saturada con monóxido de carbono (Tabla 4.1) Cada muestra diluida en la forma expresada se somete al procedimiento señalado a fin de obtener las manchas testigo. La preparación de manchas

para grados de saturación mayores al 50% no es necesaria en la práctica debido a que nunca se alcanzan valores superiores al 50% de saturación.

Dado que la capacidad de saturación de la sangre para el monóxido de carbono reside en el contenido de hemoglobina, debe aplicarse el factor de corrección correspondiente para cada caso, debiendo valorarse el contenido de hemoglobina total del mismo.

Tabla 2: Preparación de la escala de saturación de monóxido de carbono

Volumen de sangre con 50% saturación CO (ml)	Volumen de sangre normal (ml)	Porcentaje de saturación obtenido
4	1	40%
3	2	30%
2	3	20%
1	4	10%
1	5	5%

Método de Microdifusión: se basa en el poder reductor del monóxido de carbono, que al actuar sobre una solución de Cl_2Pd lo transforma en Pd^0. La reacción se realiza en cámaras de Conway que posen en el compartimiento externo la muestra de sangre y el agente liberador (ácido sulfúrico) y en el interno el agente atrapante (Cl_2Pd). En este caso, se produce la captación y la oxidación del monóxido de carbono forzándose la remoción completa del mismo al cabo de un tiempo y temperatura determinada. El exceso de Cl_2Pd se valora espectrofotométricamente con IK en presencia de goma arábiga.

Reactivos:

Solución de cloruro de paladio: disolver 0.222 g de cloruro de paladio en 25 ml de ácido clorhídrico 0.01N y llevar a 250 ml con ácido clorhídrico. Se prepara en el momento.

Acido sulfúrico 10% (p/v).

Goma arábiga al 0.1%.

Solución de ioduro de potasio al 15% (p/v).

Equipos: centrífuga a 5000 rpm y especrofotómetro UV-visible.

Procedimiento: en el centro de la cámara de Conway colocar 0,5 ml de Cl_2Pd (0,01N), en la periferia y separados, se colocan 0.25 ml de H_2SO_4 y 0.25 ml de la muestra (sangre entera). Cubrir con la tapa sellando con grasa siliconada para evitar posibles pérdidas.

Mezclar la sangre con el ácido sulfúrico mediante un suave movimiento de balanceo. Dejar difundir 1 hora a temperatura ambiente. La existencia de monóxido de carbono se evidencia en forma indirecta a través de la aparición de una pátina platina de paladio metálico en el compartimento interno. Con una pipeta capilar se extrae la totalidad de la solución del compartimento interno (Pd^0 y exceso de cloruro de paladio).

Luego se centrifuga con el fin de separar el precipitado de Pd, y se transfiere 0.1 ml del sobrenadante a un matraz de 10ml. En otro matraz de 10 ml, se coloca 0.1 ml de solución de Pd (blanco). A cada matraz se agrega 1.0 ml de solución de goma arábiga al 0.1% y 1.0 ml de IK al 15 %, se mezcla bien y se lleva a volumen. Se realiza la determinación de la densidad óptica a 500 nm lle-

vando a cero con agua destilada. El exceso de sal de Pd origina con el ion ioduro, el complejo I_4Pd^{-2}. En forma paralela se trabaja con una solución de Cl_2Pd no difundida de manera de tener un punto de referencia de absorbancia. Luego se lee la absorbancia a 500 nm.

Expresión de resultados: con el punto de referencia se calcula la concentración de CO en la muestra inicial.

$$mg\ CO\% = \frac{DO_t - DO_D}{DO_t} 0{,}05335 * 520$$

Donde DO_t y DO_D representan la densidad óptica del testigo y la muestra desconocida, respectivamente. El valor 0.053 corresponde a 0.1 ml de la solución de paladio 0.01N con peso equivalente de 106.7/2 = 53.35. El factor 520 corresponde al factor de conversión (CO/Pd) provenientes de 0,1 ml solución expresados en los 2.0 ml de muestra de sangre analizada y multiplicada por 100 para expresar el resultado en porcentaje mg CO% (28/106.7). (2/0.1).100=520.

El resultado puede expresarse en ml% aplicando el factor 0,8. Para expresar el resultado en porcentaje (saturación de la hemoglobina), es necesario conocer la concentración de la misma y teniendo en cuenta que 1g de hemoglobina fija 1.34 ml de CO, se puede calcular el valor correspondiente de saturación.

Interpretación de resultados: el monóxido de carbono es el producto endógeno del catabolismo del hemo con un valor de saturación de COHb entre 0.4 – 0.7%. El valor promedio de COHb en sangre de individuos no fumadores que habitan zonas urbanas es del 1 - 2%. Dicho valor llega a 5 - 6% en individuos fumadores.

El valor Limite Umbral (TWA) es de 25 y 30 ppm dado por American Conference of Governmental Industrial Hygienist (ACGIH) y Maximun Concentration in the Workplace (DFG, 1996) (MAK) con un valor máximo de 6% de HbCO para una persona que trabaja 8 h en condiciones de actividad física normal. El Occupational Safety and Health Administration (OSHA) recomienda un valor de 50 ppm y el National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) de 35 ppm con un valor de (Short exposición) referido a 15 minutos de exposición (STEL) de 200 ppm. Estos valores deben ser menores para personas de mayor riesgo como son mujeres embarazadas cuyo valor de COHb no debe exceder 2,7%.

Los casos de envenenamiento fatales representan valores superiores a 50% de saturación. En víctimas de incendios se han registrado niveles de COHb entre 25 - 55% con un valor medio de 40%. Sin embargo, también se ha informado que la COHb en víctimas de incendio puede no ser significativamente alta, en especial si el cuerpo está parcialmente carbonizado y la hemoglobina total es baja.

Ácido cianhídrico

Denominaciones: N°CAS: 74-90-8.

Sinónimos, nombres comerciales: ácido prúsico, nitrilo fórmico.

Aspecto general: bajo la forma de gas es incoloro.

Datos físicos-químicos básicos:

Formas: HCN, sales del Ion cianuro CN^- ($C \equiv N^-$), gas cianógeno C_2N_2 ($N = C - C = N$

Masa molecular relativa: 27,0253 g/mol.

Densidad: 0.687g/l.

Densidad relativa del gas respecto al aire (=1): 0.94.

Umbral de olor: característico.

Solvólisis: en agua,miscible.

Punto de ebullición: 26°C.

Fuentes naturales: Vitamina B12, Alimentos y plantas (glucósido cianogenéticos) como: sorgo, almendras amargas, huesos de cerezas, durazno, ciruelas, hortensia, laurel, lino y yuca amarga.

Fuentes antropogénicas: humo, tabaco, productos industriales como: poliuretano, poliacrilonitrilo, acetonitrilo, nitrocelulosa, espuma de poliuretano, y seda.

También se encuentra en ciertos medicamentos en su formula molecular:

Cocaína	CuCN.9 (CHON.HCN).7HCN
Novocaína	CuCN.9 (CHON.HCN).HCN
Codeína	CuCN.4 (CHON.HCN).3HCN
Nicotina	CuCN.2 (CHN.HCN).1.5HCN
Morfina	CuCN.9 (CHON.HCN).7HCN
Cafeína	4CuCN. (CHON.HCN)

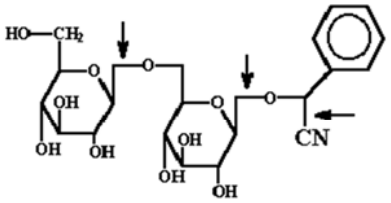


Figura 6. Estructura de la amigdalina.

Fármacos: Laetrile (amigdalina) y Nipride (nitrosil pentacianoferrato sódico).

Usos: rodenticidas, fungicidas, fertilizantes, metalurgia, procesos fotográficos, fabricación de caucho sintético.

La oxidación moderada origina ácido ciánico, 75 g de HCN en un m^3 de aire origina explosión, y es retenido por el carbón activado.

El cianuro es un grupo químico que consiste en un átomo de carbono conectado a un átomo de nitrógeno por tres enlaces (C N). Los compuestos cianurados, que contienen el grupo cianuro (típicamente expresado como CN), pueden ser de origen natural o manufacturado; la mayoría son venenos potentes y de acción rápida. El ácido cianhídrico (HCN) es un líquido altamente volátil, con una gran capacidad de difundir, ya que presenta una elevada tensión de

vapor. Es incoloro, límpido y presenta un olor característico a almendras amargas. Tiene una alta solubilidad en agua y alcohol. Existen varias fuentes que pueden generar intoxicaciones con HCN o compuestos cianurados. Entre éstas encontramos:

Vaporesde HCN: la intoxicación se produce por inhalación del gas durante su obtención. Ejemplos de ésto son intoxicaciones de personas dedicadas a desinfecciones, desratizaciones, obtención en el laboratorio, cámaras de gas, etc. Personas que han respirado HCN en concentraciones de 546 ppm han muerto después de 10 minutos de exposición, mientras que 110 ppm fueron un riesgo cierto de muerte después de una hora de exposición.

Sales cianuradas: el CNK y el CNNa son sales blancas, solubles, de reacción alcalina, que al ser tratadas con ácidos producen HCN. Son utilizadas en fotografía, procesos de dorado y a partir de ellas se genera HCN utilizado para desinfecciones de locales y vehículos. El PA del Na es de 22,98 y el del K es de 39,09, ésta diferencia de PA entre los dos cationes hace que a igual peso de la sal, el CNNa desprenda una mayor cantidad de HCN; por lo cual es más tóxico que el CNK. La dosis mortal es de 15 a 20 cg. de CNK puro. Dentro de éstas también se encuentran el cianuro de mercurio y el oxicianuro de mercurio, que pueden actuar por dos mecanismos; ya sea como sal cianurada que puede liberar HCN o como sal mercurial.

Algunas bacterias, hongos y algas pueden producir cianuro. El cianuro se encuentra también en numerosos alimentos y plantas, existiendo en forma natural como parte de azúcares o de otros compuestos naturales, por ejemplo almendras, brotes de mijos, algunos tipos de porotos, soja, espinaca, vástagos de bambú y raíces de mandioca (las cuales son una fuente importante de alimentación en países tropicales). Sin embargo, la parte comestible de las plantas que se consumen en los Estados Unidos, incluso tapioca, que es preparado a partir de raíces de mandioca, contienen cantidades relativamente bajas de cianuro. Los glucósidos cianogenéticos, están presentes en almendras amargas, semillas de melocotón, albaricoque, cereza, nísperos, ciruela, laurel cerezo, etc. Cuando estos compuestos entran en contacto con ciertas enzimas líticas, contenidas a menudo en el mismo vegetal, se hidrolizan dando como productos de la reacción glucosa, HCN y aldehído benzoico. En general éstos compuestos se hallan en compartimientos distintos y no entran en contacto normalmente con las enzimas que los degradan, es por ello que la simple trituración mecánica de éstos vegetales puede desencadenar la reacción. Ejemplos de éstos compuestos son prulaurasina (laurel cerezo) y la amigdalina (contenida en almendras amargas, carozos de duraznos, cerezas, nísperos) cuyo fermento específico es la emulsina, quien la descompone liberando una molécula de HCN. La dosis tóxica en este caso depende de la cantidad de glucósido contenida en el fruto, pero se calcula que 60 almendras amargas pueden matar a un adulto, mientras que para los niños solo 7 a 10 son suficientes para generar el mismo efecto.

Muchos de los cianuros en el suelo o el agua provienen de procesos industriales. Las fuentes principales en el agua son las descargas de algunos procesos de minado de minerales, industrias de sustancias químicas orgánicas, plantas o manufactura de hierro o acero. Otras fuentes de cianuro son el tubo de escape de vehículos, la incineración de basura municipal y el uso de plaguicidas que contienen cianuro.

El cianuro de hidrógeno también se ha usado para ejecuciones en cámara de gas y como arma química en guerras. La cloración de agua contaminada con cianuro produce el compuesto cloruro de cianógeno. Se sabe de cuatro incidentes causados por disposición de basura que contenía cianuro en vertederos y el uso en las carreteras de sales que contenían cianuro.

Los tiocianatos son un grupo de compuestos formados por una combinación de azufre, carbono y nitrógeno (SCN^-). Se encuentran en varios alimentos y plantas; son producidos principalmente por la reacción de cianuro libre con azufre. Esta reacción ocurre en el ambiente (por ejemplo, en arroyos de desechos industriales que contienen cianuro) y en el cuerpo humano después de que el cianuro es ingerido o absorbido. El tiocianato es el principal producto que el cuerpo forma con el cianuro que ingresa al cuerpo, y es la manera en la que éste se deshace del cianuro. Aunque los tiocianatos son menos dañinos que el cianuro en seres humanos, se sabe que afectan la glándula tiroides, reduciendo la habilidad de la glándula para producir hormonas que son necesarias para el funcionamiento normal del cuerpo.

El tiocianato de amonio se usa en preparaciones de antibióticos, plaguicidas, combustibles líquidos para cohetes, pegamentos y cerillas. También se usa en procesos fotográficos, para aumentar la resistencia de sedas y como herbicida.

Los tiocianatos también se encuentran en el agua principalmente, debido a descargas generadas por el procesamiento de carbón, la extracción de oro y plata; y la minería. En el suelo provienen de la aplicación directa de herbicidas, plaguicidas y rodenticidas y de la disposición de subproductos generados en procesos industriales. Fuentes de menor importancia incluyen el tejido dañado o en descomposición de algunas plantas como por ejemplo mostaza, bretones y repollo.

Cianuro en el medio ambiente

El cianuro entra al aire, al agua y al suelo como consecuencia de procesos naturales y de actividades industriales. En el aire, generalmente se encuentra en niveles mucho menores que los que pueden ser peligrosos, estando presente principalmente como cianuro de hidrógeno gaseoso, y una pequeña proporción, como pequeñas partículas de polvo que eventualmente se deposita sobre el suelo y el agua. La lluvia y la nieve ayudan a remover las partículas de cianuro del aire, mientras que el cianuro de hidrógeno gaseoso es difícil de remover. La vida media (el tiempo necesario para remover la mitad del material) del cianuro de hidrógeno en la atmósfera es alrededor de 1 a 3 años. La mayor parte del cianuro en el agua superficial formará cianuro de hidrógeno y se evaporará. Sin embargo, la cantidad de cianuro de hidrógeno que se forma generalmente no es suficiente como para afectar la salud de seres humanos. Una porción del cianuro en el agua será transformada por microorganismos (plantas y animales de tamaño muy pequeño) a sustancias químicas menos dañinas, o formará complejos con metales, como por ejemplo con el hierro. La vida media del cianuro en el agua no es conocida y no se acumula en el cuerpo de los peces. Los cianuros son relativamente móviles en el suelo. Una vez allí, éste puede ser removido a través de varios procesos. Algunos compuestos de cianuro en el suelo pueden formar cianuro de hidrógeno y evaporarse, mientras que otros serán transformados a otras sustancias químicas por los microorganismos del suelo. Consecuentemente, los cianuros generalmente no se filtran hacia el agua subterránea, sin embar-

go, se han detectado ciertos niveles en unos pocos vertederos y en sitios para disposición de residuos industriales, siendo tóxicos para los microorganismos del suelo. Debido a que estos microorganismos ya no pueden transformar el cianuro a otras formas químicas, el cianuro puede pasar a través del suelo hacia el agua subterránea.

Hay menos información acerca de lo que le sucede al tiocianato cuando entra al ambiente. En el suelo y el agua, el tiocianato es transformado a otras formas químicas por los microorganismos. Esto ocurre en el suelo a temperaturas de hasta 86 ºF (30 ºC). A estas temperaturas, el tiocianato en el suelo no se evapora ni se adhiere al suelo.

Exposición al cianuro

Se puede estar expuesto a los cianuros al respirar aire y tomar agua, tocar tierra o agua que contienen cianuro, o al ingerir alimentos que lo contienen. La concentración de cianuro de hidrógeno en aire sin contaminación es menor a 0.2 partes de cianuro de hidrógeno por millón (ppm; 1 ppm es equivalente a una unidad de volumen de cianuro de hidrógeno en un millón de unidades de volumen de aire). La concentración de cianuro en el agua potable varía entre 0.001 y 0.011 ppm (1 ppm es equivalente a una unidad de peso de cianuro en un millón de unidades de peso de agua) en los Estados Unidos y en Canadá. El cloruro de cianógeno, se ha encontrado en concentraciones que varían entre 0.00045 y 0.0008 ppm en el agua potable de 35 ciudades de los Estados Unidos. No se sabe cuánta gente de la población general de los Estados Unidos está expuesta a cantidades significativas de cianuro a través del consumo de alimentos. Fumar es probablemente una de las principales fuentes de exposición al cianuro para personas que no trabajan en industrias relacionadas con éste. La inhalación de aire cargado con humo en incendios, puede constituir una fuente importante de exposición al cianuro. Las personas que viven cerca de sitios de desechos peligrosos que contienen cianuro pueden estar expuestas a cantidades de cianuro más altas que la población general.

El Sondeo Nacional de Exposición Ocupacional (NOES) ha estimado el número de trabajadores potencialmente expuestos a los siguientes cianuros: 4.005 al cianuro de hidrógeno; 66.493 al cianuro de sodio; 64.244 al cianuro de potasio; 3.215 al cianuro de potasio y plata; 3.606 al cianuro de calcio; 22.339 al cianuro cuproso; y 1.393 al cloruro de cianógeno. No hay ninguna información acerca de las concentraciones de tiocianato en aire o agua potable libre de contaminación.

El Sondeo Nacional de Exposición Ocupacional estima que 90.599 trabajadores están potencialmente expuestos a tiocianato de amonio.

Etiologías medico legales de la intoxicación por CNH

Existen distintas etiologías para ésta intoxicación, algunas más frecuentes que otras. Entre ellas encontramos:

Suicida: es la más frecuente debido al fácil acceso, y el conocimiento de sus rápidos efectos. En general se recurre a cianuro de potasio o sodio ya que se consiguen relativamente fáciles.

Accidental: también es muy frecuente, dentro de ésta podemos encontrar:

Profesionales: son muy importantes. Las personas expuestas a éste tipo de intoxicación son los trabajadores de empresas de cianhidrización dedicadas a la desinfección de locales, transportes públicos, etc. Así mismo son susceptibles aquellas personas que se dedican a la síntesis de compuestos cianurados, industria del caucho, fotografía, extracción de metales preciosos, dorado y plateado galvánico. El tratamiento con ácidos de aguas ricas en CN^- puede liberar HCN.

Alimenticias: debido a consumo de vegetales que contienen glucósidos cianogenéticos o licores obtenidos por destilación de los mismos, ej. Kisch, Pérsico, Marrasquino, etc.

Casuales: en general ocurren durante o luego de las desinfecciones de viviendas, ya que se absorbe en grandes proporciones en ropas, colchones y elementos en las paredes aún cuando exista ventilación de la habitación. Para evitar intoxicaciones posteriores se le adiciona al HCN un compuesto lacrimógeno (bromato de bencilo) como indicador.

Además la *combustión incompleta de compuestos que tienen N* puede derivar en desprendimiento de HCN, como suele ocurrir en incendios donde se queman telas plásticas.

Bélica: se usó como arma en la primera guerra mundial.

Suplicio: utilizado en la ejecución en cámara de gas en USA, además de campos de exterminio de la segunda guerra mundial.

Farmacocinética del Acido cianhídrico

De acuerdo al estado físico en el que se presente el compuesto cianurado, la absorción será diferente. En el caso de HCN en estado gaseoso, se absorbe por vía respiratoria y es capaz de pasar muy rápidamente a la circulación. Una vez allí la distribución en todo el organismo es sumamente rápida.

Por otro lado, las sales cianuradas se absorben por vía digestiva. Cuando las sales de cianuro llegan al estómago son atacadas por el HCl que se encuentra en él y se desprende HCN naciente, el cual es muy reactivo y se absorbe rápidamente a través de la mucosa gástrica, llegando así a todo el organismo vía sanguínea en un lapso muy breve.

El caso de los glucósidos cianogenéticos es ligeramente distinto, ya que éstos generan HCN por tratamiento enzimático. Durante la masticación y la digestión se libera el fermento enzimático (emulsina) y así entra en contacto con la amigdalina. De esta reacción surge el HCN que produce la intoxicación. Es importante tener en cuenta que esta reacción sólo ocurre si ambos compuestos entran directamente en contacto, ya que si por ejemplo se administra emulsina por vía digestiva y amigdalina por vía parenteral, la reacción no tendrá lugar debido a que el ph gástrico inactiva a la emulsina.

Como vemos en el esquema anterior (Fig. 8), una porción del HCN se elimina vía respiratoria sin modificarse. El resto se metaboliza principalmente a SCN^-, al combinarse con el hiposulfito endógeno en una reacción catalizada por la rodanasa, una transferasa sulfúrica de los tejidos. Los SCN^- se distribuyen por los tejidos corporales sin modificarse y permanecen en el compartimiento extracelular, para luego eliminarse mayoritariamente vía renal. Esta transformación está condicionada por las reservas endógenas de hiposulfito, lo cual explica las diferencias que se observan en la forma en que reaccionan distintas personas ante el HCN.

Además en presencia del aminoácido azufrado cisteína, el HCN genera un compuesto cíclico, el ácido 2-imino tiazolidín-4-carboxílico que se elimina en orina y saliva.

Metabolismo y excreción

El HCN actúa como un *tóxico anoxiante*, su acción se ejerce directamente sobre las células produciendo la muerte de éstas sin desorganizarlas, inhibiendo funcionalmente su metabolismo, actuando especialmente sobre la respiración celular.

El HCN se combina con los elementos metálicos de los fermentos catalizadores, fundamentalmente citocromos C (cit_c) y los inhibe, interfiriendo de esta forma con la respiración celular. Así quedan privados de utilizar O_2 los distintos elementos celulares y las células mueren por anoxia, aún cuando los tejidos estén correctamente irrigados y reciban cantidades suficientes de O_2.

Su acción es selectiva ya que no ataca a las enzimas y componentes que participan en la respiración anaeróbica, pero anula completamente el metabolismo aeróbico debido a que inhibe el sistema de la citocromo oxidasa.

El bloqueo se da por la formación de un complejo cianhídrico con el Fe^{+3} orgánico presente en la enzima (hemina). De esta forma el sistema es capaz de activar y captar O_2, pero no de cederlo al citocromo reducido. Al ocurrir esto, los aportes siguientes de O_2 no pueden abandonar la sangre por estar inhibido el sistema de la citocromo oxidasa, lo cual produce la arterialización de la sangre venosa.

Esta inhibición produce anoxia aguda en los tejidos con la consecuente disminución del potencial redox en la célula. Debido a esto se produce la muerte celular en todos los tejidos, presentándose este daño en forma más precoz en aquellos órganos que tienen un mayor requerimiento de O_2 como son órganos del SNC y corazón.

Como la fase anaerobia de la respiración no se encuentra afectada, los tejidos pueden conservar cierta actividad respiratoria. Esta respiración residual está relacionada con la cantidad de Vit B_2 del individuo, lo cual explica la reversión de ciertos comas cianurados.

Asimismo, cuando esta vía funciona en reemplazo de la vía aerobia se generan grandes cantidades de ácido láctico, el cual se metaboliza hasta un cierto punto y luego comienza a acumularse generando una acidosis metabólica.

Síntomas Clínicos

Se pueden presentar varios tipos de lesiones y síntomas dependiendo del estado en que se ingiere el tóxico. Cuando se ponen en contacto compuestos cianurados con la piel se observan lesiones irritativas en la zona de contacto. Asimismo, si se ingieren sales cianuradas se producen lesiones a nivel de la mucosa estomacal debido a la acción cáustica de los álcalis con los que viene impurificada la sal.

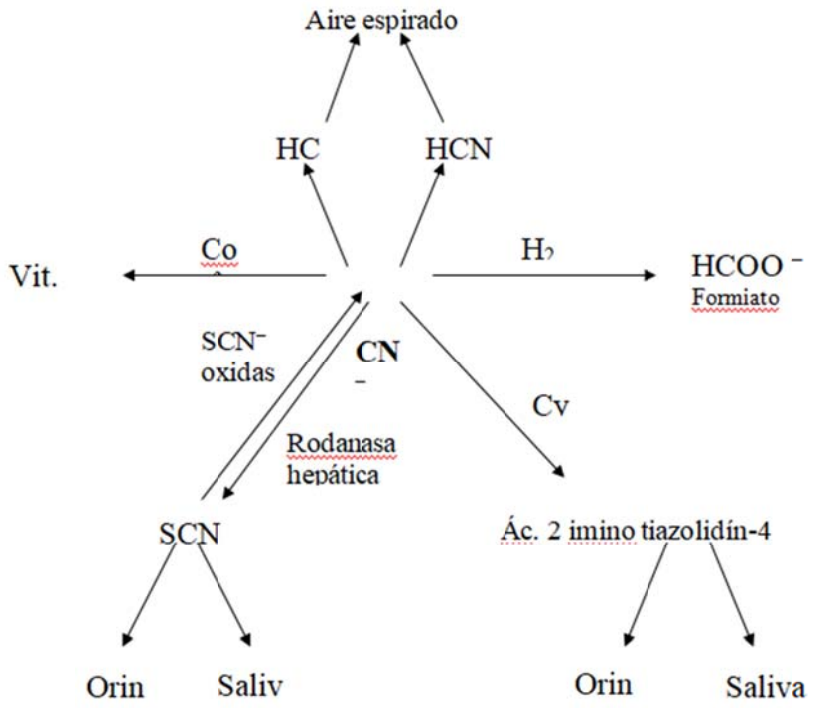


Figura 7. Esquema del metabolismo y excreción del HCN.

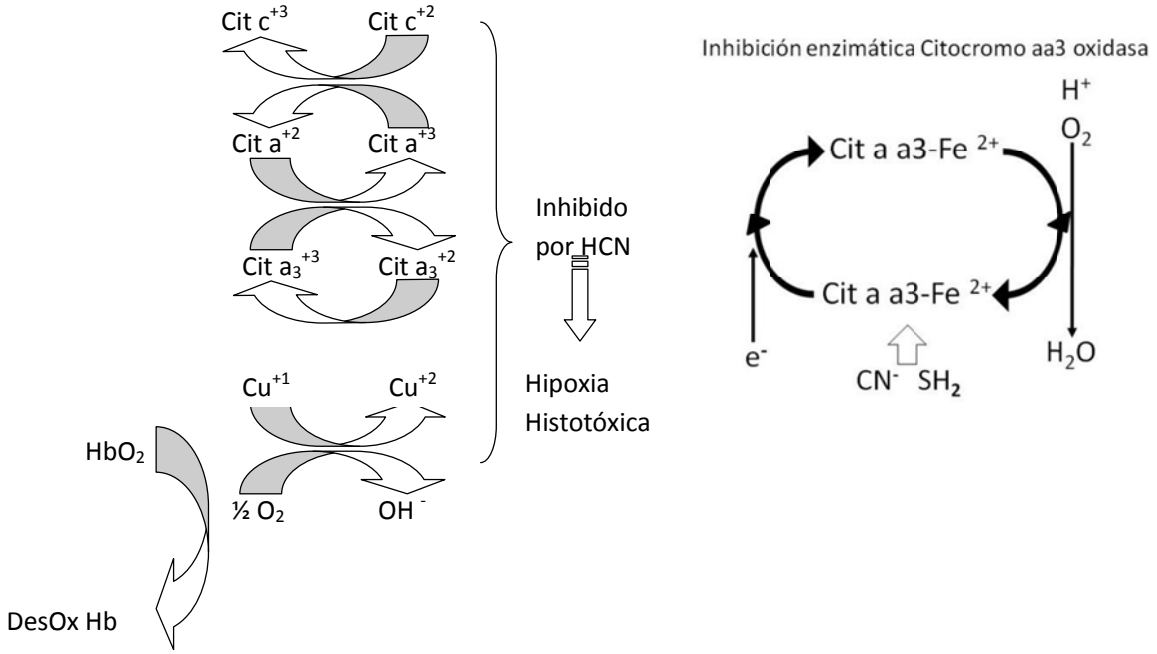


Figura 8. Mecanismo de acción propuesto para el HCN.

En el caso de la inhalación de HCN el cuadro se da con mayor rapidez, presentando síntomas similares a los que se producen por la ingesta de cianuros alcalinos o glucósidos cianogenéticos. Se distinguen tres formas clínicas en los casos agudos de acuerdo a la dosis absorbida:

Forma sobreaguda o fulminante: el paciente presenta un grave malestar, pierde el conocimiento y cae bruscamente. El intoxicado queda rígido, con respiración dificultada, dilatación

pupilar y exoftalmia; pudiendo sufrir crisis convulsivas, pulso irregular y muerte por paro respiratorio en 2 o 3 minutos desde la ingesta o inhalación del tóxico.

Forma aguda: en éste caso la evolución de los síntomas es más lenta. Comienza con cefalea, pesadez, vómitos. Luego se produce la sensación de constricción de la garganta y palpitaciones; al final de éste primer período puede producirse pérdida de conocimiento. Seguidamente se instaura una fase dominada por disnea, con ritmo respiratorio lento y pausas intercaladas, espiraciones largas, profundas y convulsivas seguidas por pausas espasmódicas. Si la pérdida de conciencia no se dio antes, se produce en éste momento de manera similar a lo que ocurre en la forma fulminante. A continuación se producen convulsiones, que varían en intensidad de un caso a otro, el paciente suele presentar espuma en la boca y midriasis intensa. Finalmente se presenta una fase terminal caracterizada por un coma flácido, respiración lenta y superficial, enfriamiento progresivo del cuerpo, pulso lento que se acelera un poco antes de la muerte. El deceso del paciente se produce por paro respiratorio entre 30 y 50 minutos después del comienzo del cuadro clínico. Si el sujeto sobrevive puede presentar secuelas neurológicas como parkinson o parálisis. El intoxicado presenta una coloración rosada debida a la gran cantidad de HbO_2 en sangre.

Forma leve: presenta los mismos síntomas que el caso anterior pero más atenuados. Cefaleas, vértigo, sensación de debilidad, respiración dificultada, convulsiones. Pueden existir secuelas neurológicas. Un indicio para el diagnóstico es el olor a almendras amargas en el aliento del intoxicado.

También existe una *intoxicación crónica* entre los trabajadores que manejan cianuro, dominada por cefaleas, faringitis, salivación abundante, vértigo, trastornos de la marcha, daños en la glándula tiroidea, alteraciones cutáneas como dermatitis, eccemas, acné. Así mismo se presentan vómitos, pérdida del apetito y alteraciones digestivas que producen el descenso de peso del intoxicado.

La exposición a cantidades pequeñas de cianuro puede ser fatal, la gravedad de los efectos depende, en parte, de la forma de cianuro, por ejemplo cianuro de hidrógeno gaseoso, o sales de cianuro. La exposición a niveles altos durante un período breve, daña el cerebro y el corazón pudiendo producir coma y la muerte. El cianuro produce efectos tóxicos a niveles de 0.05 miligramos de cianuro por decilitro de sangre (mg/dl) o mayores, y casos fatales han ocurrido a niveles de 0.3 mg/dl o mayores. Algunas personas que respiraron 546 ppm de cianuro de hidrógeno murieron después de 10 minutos de exposición y 110 ppm puso en peligro la vida después de 1 hora de exposición.

Individuos que ingieren pequeñas cantidades de compuestos de cianuro en un tiempo breve pueden morir, a menos que reciban tratamiento médico rápidamente.

Las primeras indicaciones de intoxicación con cianuro son, la respiración rápida y profunda con falta de aliento, seguido de convulsiones y pérdida del conocimiento. Estos síntomas pueden manifestarse rápidamente, dependiendo de la cantidad de cianuro ingerida. Los efectos de cantidades de cianuro más altas son similares, ya sea que lo coma, beba o respire. La entrada de cianuro al cuerpo a través de la piel es más lenta produciendo irritación y llagas. Algunos

trabajadores que respiraron cantidades de cianuro de hidrógeno tan bajas como 6 a 10 ppm durante años sufrieron dificultades para respirar, dolor del pecho, vómitos, alteraciones de la sangre, dolores de cabeza y dilatación de la glándula tiroides.

El uso de raíces de mandioca como alimento principal ha producido niveles altos de cianuro en la sangre en algunas personas en países tropicales, algunas de las cuales sufrieron efectos en el sistema nervioso como: debilidad en los dedos de las manos y los pies, dificultad para caminar, visión con penumbras y sordera, pero puede que otras sustancias químicas también hayan contribuido a estos efectos. La exposición al cianuro a través del consumo de mandioca se asoció a una disminución de la función de la glándula tiroides y a dilatación de la misma, debido a que el tiocianato, que forma cuerpo a partir del cianuro, la ataca. No hay evidencia de que el cianuro afecte directamente la reproducción en seres humanos, pero en ratas y ratones que tomaron agua con cianuro de sodio se observaron alteraciones del sistema reproductivo. Otros efectos que se observaron en estudios en animales fueron similares a los observados en seres humanos. No hay evidencia de que el cianuro produce cáncer en seres humanos o en animales. La EPA (Environmental Protection Agency**)** ha determinado que el cianuro no es clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos.

La vitamina B12, una sustancia química que contiene cianuro, es beneficiosa para el organismo porque previene la anemia (sangre deficiente en hierro). El cianuro al estar unido a la vitamina no representa una fuente de exposición y no puede hacer daño.

Anatomía patológica

El cadáver presenta una coloración rojo claro en la piel dándole aspecto como de vida. Se observan livideces paradójicas así como rigidez precoz e intensa. Durante la autopsia, al realizar la disección, se percibe un olor a almendras amargas. Las vísceras, tejidos y sangre presentan un color rosado muy llamativo. Si la intoxicación se produjo por ingesta de sales se observan lesiones cáusticas en estómago y esófago, las cuales pueden presentarse también en la mucosa oral y vías respiratorias superiores producidas por aspiración del vómito. También se observa congestión visceral generalizada.

Tratamiento de la intoxicación

Existen distintos tratamientos que pueden aplicarse dependiendo en qué etapa del cuadro clínico se encuentre el paciente. Así tendremos un:

Tratamiento profiláctico: es aplicable sólo cuando la intoxicación se debe a la ingesta de sales cianuradas o glucósidos cianogenéticos, y debe iniciarse inmediatamente después de la ingestión. El objetivo de este tratamiento es impedir la liberación de HCN. Si el paciente ingirió sales cianuradas se le administrarán soluciones alcalinas en cantidad suficiente como para neutralizar el HCN, mientras que si la intoxicación se debe a la ingesta de glucósidos cianogenéticos se administrarán limonadas ácidas (clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, cítrico y acético diluidos) con el fin de aumentar la inactivación generada por el jugo gástrico sobre la emulsina.

Tratamiento evacuante: si el paciente inhaló vapores de HCN se debe extraer inmediatamente al individuo del ambiente contaminado. Si la intoxicación se debe a la ingestión de compuestos cianurados se debe provocar el vómito utilizando por ejemplo tartrato emético, o realizar lavado gástrico con sustancias oxidantes (MnO_4K 1:2000). Si se retrasa la administración de este tratamiento, debido a la rapidez con que progresa el cuadro, se debe aplicar directamente el tratamiento antidótico.

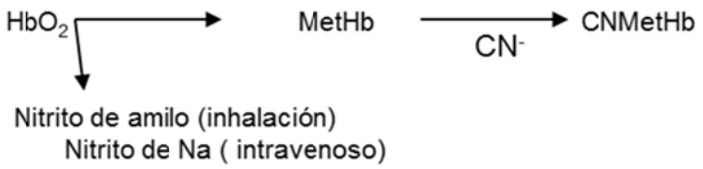
Tratamiento neutralizante: se encuentran varias sustancias que neutralizan el HCN no absorbido, pero debemos tener en cuenta la salvedad con respecto a la rapidez en la aplicación hecha anteriormente; caso contrario se realizará tratamiento antidótico directamente. Dentro de estas sustancias neutralizantes encontramos: hiposulfito y sangre (debido a su contenido de catalasas y oxidasas) convertirán CN^- en SCN^-, pudiendo utilizarse para lavado gástrico o por vía oral; H_2O_2 genera oxamida con el HCN; MnO_4K y $NaHCO_3$ en H_2O dan cianatos, SO_4Fe en solución alcalina débil formará cianuro de Fe; hidrato de óxido de Fe coloidal generará azul de Prusia.

Tratamiento antidótico: existen varios tratamientos a aplicar:

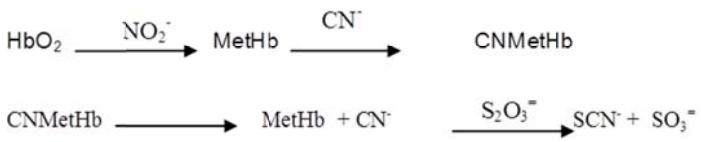
Glucosa o derivados: reaccionan con los CN^- en medio ácido dando una heptosa y desapareciendo la molécula ciánica en la reacción.

Azufre y sustancias azufradas: transforman CN^- en SCN^- que es considerablemente menos tóxico. Los principales compuestos utilizados con éste fin son hiposulfito sódico y tetrationato sódico.

Metahemoglobinizantes: forman pequeñas cantidades de metahemoglobina que presenta una gran afinidad por el CN^-, y al combinarse con éste genera cianmetahemoglobina que no presenta toxicidad. Sin embargo, debe tenerse cuidado porque un exceso de CNMetHb puede desencadenar un estado de shock.



Asociación de tratamiento con metahemoglobinizantes e hiposulfito: se producirá fijación del HCN y descomposición – eliminación.



EDTA-Co: reacciona con el CN^- y forma cobaltocianuro, que se excreta por orina en 24 horas.

T*ratamiento sintomático*: se cuenta con una variedad de tratamientos que mejorarán el estado general del paciente; entre ellos: infusión de la Hormeona adrenocorticotropica (ACTH) transfusiones sanguíneas si hay signos de shock, estimulación de la función circulatoria (ej. con cafeína), vitamina B_2 (lactoflavina) por su papel en la respiración anaerobia celular, respiración artificial con el fin de estimular la función circulatoria y mantenimiento de la función respiratoria.

¿Cómo se evalúa el grado de exposición a compuestos cianurados?

Se puede medir el tiocianato potásico plasmático, que es un marcador de la cantidad de desintoxicación endógena de cianuro; niveles superiores a 20 mg/dl se consideran peligrosos, y por encima de 100 mg/dl son letales. También se pueden medir los niveles de cianuro y tiocianato en la sangre y orina, pero siempre se detectan cantidades pequeñas de estos compuestos como resultado de procesos naturales. Después de una intoxicación con cianuro, los niveles de éste y tiocianato en la sangre aumentan. Asimismo, si se sospecha de una intoxicación, se pueden medir los niveles de cianuro en los tejidos, pero, tanto el cianuro como el tiocianato son eliminados del cuerpo rápidamente en la orina o el aliento. Por lo tanto, los niveles en la sangre sólo indican exposición reciente. Un olor amargo, similar a almendra, en el aliento puede alertar a un doctor de que una persona se expuso a cianuro, pero éste no essiempre el caso. En general, si se sospecha exposición a cianuro, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente sin esperar los resultados de las mediciones de cianuro en la sangre. Si bien el tiocianato es siete veces menos tóxico que el cianuro, en concentraciones altas provenientes de una exposición crónica al cianuro puede afectar la glándula tiroides.

Tabla.3: Niveles de cianuro en sangre según exposición

Tiocianato en suero	No expuestos No fumadores	3 mg/L
	No expuestos Fumadores	7 mg/L
	Índice de exposición biológica	20.0 mg/L
Tiocianato en orina	No expuestos No fumadores	Hasta 5.0 mg/g creatinina
	No expuestos Fumadores	Hasta 17 mg/g creatinina
	Índice de exposición biológica	20.0 mg/g de creatinina

Análisis toxicológico del ácido cianhídrico

La investigación de ácido cianhídrico puede realizarse con diferentes tipos de muestra: vísceras (que necesitarán de una previa homogenización), líquidos biológicos, sangre u orina, alimentos (productos vegetales o animales) y medicamentos. Se debe prestar especial cuidado en casos de suicidio con cianuro al realizar la autopsia, en especial al retirar o manipular el contenido gástrico, dado que por su pH puede liberar cantidades peligrosas de cian-

hídrico. Cualquier envase obtenido del lugar del hecho debe ser analizado bajo campana de extracción de gases.

El recipiente que contiene la muestra debe estar escrupulosamente limpio, seco y cerrado herméticamente para evitar pérdidas. Si el material son vísceras, no deben conservarse en formol porque este reacciona con el ácido cianhídrico formando cianhidrinas de las que no se puede liberar HCN. Las muestras deben conservarse en frío para evitar la acción enzimática y bacteriana sin agregado de conservantes.

Existen tres tipos de determinaciones del ácido cianhídrico: los ensayos inmediatos o preliminares, los ensayos mediatos y los ensayos cuantitativos.

Ensayos cualitativos o inmediatos

La identificación directa del HCN en el recipiente que contiene el material es posible gracias a su elevada presión de vapor a temperatura ambiente y procesos hidrolíticos que ocurren con cierta rapidez por las condiciones del medio, pH, temperatura, etc. En la atmósfera del recipiente se libera CNH que puede deberse a dos tipos de procesos: **hidrolíticos y putrefactivos.**

Hidrolíticos

$$CN^- + H_2O \longrightarrow HCN + OH^-$$

El equilibrio se desplaza hacia la derecha. En vísceras en estado **putrefactivo** se libera CNH de acuerdo con:

$$CN^- + CO_2 + H_2O \longrightarrow HCN + HCO_3^-$$

Los ensayos inmediatos son técnicas que se realizan en la atmósfera del recipiente que contiene la muestra mediante el empleo de los llamados papeles sensibles. Se utilizan papeles impregnados en diferentes reactivos:

Utilización de papel de guayaco:el ensayo se fundamenta en el aumento del potencial de oxidación de las sales cúpricas al pasar a sales cuprosas insolubles o poco disociadas. El sistema Cu(II)-cianuro se acopla a un compuesto reductor (resina de guayaco) que por oxidación origina un derivado coloreado (de color castaño vira al azul). En el momento de su uso, se embebe una franja de papel de filtro en una solución de SO_4Cu al 0,2 % dejando escurrir el exceso. Luego se embebe en una solución alcohólica de resina de guayaco al 10% de reciente preparación. El reactivo del papel de guayaco colocado en la boca del recipiente que contiene el material a analizar y el O_2 producido en la reacción forman un compuesto de color azul en forma inmediata.

$$8\ HCN + 8\ SO_4Cu + 4\ H_2O \longrightarrow 2\ (CN\ Cu)_2(CN\ Cu)_2 + 8\ SO_4H_2 + 2\ O_2$$

Un ensayo negativo permite descartar la presencia de HCN dada su sensibilidad. Un ensayo positivo no entrega mayores datos y requiere confirmación con ensayos específicos. El ensayo presenta interferencias de tipo oxidantes directos de la resina de guayaco y reductores que actúan de la misma forma que el cianuro sobre las sales de cobre. Es un ensayo clásico, sensible pero inespecífico, pudiendo detectarse hasta 0,25 μg de ácido cianhídrico.

Ensayo con o-toluidina: presenta igual fundamento que la reacción anterior pero la visualización se realiza con o-toluidina. También se puede usar bencidina, fenoftaleína o cualquier sustancia que al oxidarse forme un complejo coloreado. Esta reacción es altamente sensible pero inespecífica. El ensayo es similar al anterior. En presencia de ácido cianhídrico se observa en forma inmediata color azul verdoso que rápidamente vira al azul neto. Presenta mayor sensibilidad que el ensayo guayaco cúprico.

Ensayo de Grignard: el ensayo se fundamenta en que el ácido pícrico en presencia del HCN, liberado de la muestra ácida, forma isopurpurato alcalino, de color rojo al rojo naranja en el transcurso de cinco minutos. Para realizar el ensayo, se embeben tiras de papel de filtro con solución acuosa de ácido pícrico y se escurre el exceso. Si el papel se prepara en el momento, el ensayo presenta su máxima sensibilidad. El reactivo dura indefinidamente. El papel se coloca en la boca del recipiente que contiene la muestra a analizar. Un color rojo naranja indica resultado positivo.

Ensayo de Magnin: se basa en la formación de azul de Prusia.

$HCN + OH^- \longrightarrow CN^- + H_2O$

Luego

$6CN^- + Fe^{+2} \longrightarrow [Fe(CN)_6]^{-4}$

$Fe^{+2} + 2OH^- \longrightarrow Fe(OH)_2$

precipitado verde

$2Fe(OH)_2 + 1/2O_2 + H_2O \longrightarrow 2Fe(OH)_3$

en medio HCl

$Fe(OH)_3 + [Fe(CN)_6]^{-4} + 3H^+ + Na^+ \longrightarrow Fe(CN)_6FeNa + 3H_2O$

Azul de prusia

Se impregna una tira de papel con hidróxido de sodio al 2% y se expone en el interior del recipiente unos minutos. Se retira y se extiende sobre una cápsula de porcelana. Se distribuyen sobre la superficie expuesta 4 gotas de solución de sulfato ferroso 2%. Se observa un precipitado verdoso que luego pasa a castaño (hidróxido férrico). Finalmente por agregado de unas gotas de ácido clorhídrico concentrado se observa color azul por formación azul de Prusia. Es una reacción poco sensible pero muy específica. Siempre se efectúan por lo menos dos reacciones: una muy sensible y otra muy específica. Si las dos reacciones arrojan resultados positivos se realiza el aislamiento.

Ensayos mediatos

Para este tipo de determinaciones es muy importante realizar un correcto aislamiento del HCN contenido en la muestra a procesar.

Aislamiento: cuando se sospecha la presencia de ácido cianhídrico mediante los ensayos antes especificados, se procede al aislamiento y posterior identificación. Para la realización de los ensayos mediatos, se requiere de una separación previa del HCN de la muestra. Son adecuadas una

destilación simple o una microdifusión. En la destilación simple se agrega al material ácido tartárico. El destilado se recoge en hidróxido de sodio para evitar pérdidas del ácido cianhídrico liberado. En el caso de muestras en estado de putrefacción se debe agregar al material a destilar acetato básico de plomo para retener el ácido sulfhídrico.

Para realizar el aislamiento por destilación se coloca una porción del material biológico en un matraz de destilación y se cubre con agua. Luego se agrega ácido tartárico al 10% y destilar recogiendo sobre NaOH 10%. Se calienta al principio suavemente para evitar la formación de espuma y una vez alcanzado el punto de ebullición se eleva lentamente la temperatura. Es importante que la extremidad del tubo de desprendimiento conectado al extremo del refrigerante tome contacto con la solución alcalina. Suspender la destilación cuando hayan pasado alrededor de 1/3 del volumen inicial. Medir el volumen destilado para realizar posteriormente determinaciones cuantitativas.

Técnica del Azul de Prusia modificada o técnica de Chellen Klassen**:** el ensayo se fundamenta en la formación de un precipitado azul por formación de azul de prusia (ferricianuro férrico) a partir del destilado, efectuando un ajuste previo del pH a un valor de 8 para favorecer la precipitación. Las reacciones correspondientes son las siguientes:

$$2\ CNK + Fe(OH)_2 \longrightarrow Fe(CN)_2 + KOH$$

$$Fe(CN)_2 + CNK \longrightarrow [Fe(CN)_6K]_4$$

Se agrega HCl y se agita:

$$[Fe(CN)_6]K_4 + Fe(OH)_3 \longrightarrow [Fe(CN)_6]FeK + H_2O$$

$$[Fe(CN)_6]FeK + FeCl_3 \longrightarrow [Fe(CN_6]_3Fe_4 + KCl$$

(Azul de Prusia)

Se intensifica con H_3PO_4 o Cl_2Ba, ya que forman sales insolubles de SO_4Ba que sedimentan arrastrando el Azul de Prusia al fondo del tubo, donde se observará un botón blanco azulado. La sensibilidad de la reacción es de hasta 10 μg de ión cianuro. Con el agregado de cloruro de bario se puede revelar hasta 5 μg de ión cianuro.

Reacción sulfociánica o de Von Liebig: el método consiste en el agregado de un exceso de polisulfuro al destilado y posterior calentamiento para formar sulfocianuro. Luego se acidifica la solución formándose ácido sulfocianhídrico que con cloruro férrico aparece color rojo. Para realizar la determinación se colocan unos ml de destilado en una cápsula de porcelana y se agregan unas gotas de polisulfuro de amonio (amarillo).

Se procede calentando suavemente durante 5 minutos sobre tela metálica, agitando el líquido con varilla y agregando sulfurente a medida que la solución se decolora. Cuando el contenido se haya concentrado y se observe persistencia de color amarillo se considera prácticamente realizada la transferencia en sulfocianuro. Se deja enfriar y se acidifica con solución concentrada de HCl hasta reacción ácida frente al rojo congo. El compuesto puede aislarse por tratamiento con éter etílico realizando tres extracciones con 20, 10 y 10 ml de éter cada una. Los extractos etéreos se evaporan en cápsula de porcelana y dejar evaporar el éter

a temperatura ambiente. Luego se trata el residuo con 2 o 3 gotas de cloruro férrico al 0.5% y aparece color rojo de intensidad variable (50 μg de HCN transformado en SCN- el color aparece rápidamente).

$$CN^- + (S)_m^{-2} \longrightarrow SCN^- + (S)_{n-1}^{-2}$$

$$2SCN^- + Fe^{+3} \longrightarrow [Fe(SCN)_2]^+$$

(complejo color rojo)

El ensayo es altamente sensible y específico. Algunos autores estiman que es posible revelar ión cianuro en la proporción de 100 μg/L.

Ensayos cuantitativos

Método de Denigés: constituye una valoración en donde se forma una sal estable de AgCN y el exceso de Ag^+ en el punto final forma un compuesto de color amarillo con el ión ioduro de acuerdo con las siguientes reacciones. Este procedimiento es apto para concentraciones elevadas.

$$CN^- + AgNO_3 \longrightarrow AgCN + NO_3^-$$

$$AgCN + CN^- \longrightarrow [Ag(CN)_2]^-$$

(complejo soluble)

$$[Ag(CN)_2]^- + Ag^+ \longrightarrow Ag(CN)_2Ag$$

(se forma antes del punto final)

Se corrige con NH_3

$$Ag(CN)_2^- + NH_3 \longrightarrow Ag(NH_3)_2^+ + 2\,Ag(CN)_2$$

$$Ag^+(\text{exceso}) + I^- \longrightarrow AgI \downarrow$$ **Amarillo**

Se toman unos ml de destilado y se agrega amoníaco concentrado y KI al 10%. Luego se titula con solución de nitrato de plata 0.01N hasta aparición de turbiedad permanente.

Cálculos =1ml de NO_3Ag (0.01 N) = 5.4 10^{-4} gr HCN = 0.54 mgr de HCN.

Determinación de cianuro en alimentos, sangre e hígado

Método de formación de manchas de azul de Prusia: el método se fundamenta en que el cianuro de la muestra es liberado por acción del ácido sulfúrico o ácido tricloroacético y aspirado a través de un disco de papel impregnado en sulfato ferroso dentro de un flange y se forma ion férrico visualizado como manchas de ferrocianuro férrico (azul de Prusia). El disco es luego sumergido en ácido clorhídrico hasta que toda la porción sin reaccionar sea eliminada. La intensidad de la mancha es proporcional a la cantidad de cianuro presente en la muestra.

Método de microdifusión de Feldstein-Klendshoj: en la cápsula de Conway el ácido cianhídrico difunde del compartimiento externo al interno siendo fijado como cianuro en la solución alcalina. Se toma una alícuota del compartimiento interno y se agrega cloramina T, formándose cloruro de cianógeno. Luego por el agregado de piridina se forma cloruro de

cianopiridina. La acción hidrolítica determina la apertura del anillo piridínico, para dar lugar a la formación del ácido glutacónico. Si este derivado se hace reaccionar con ácido barbitúrico se forma un complejo rojo que se lee a 580 nm.

Ácido Sulfhídrico

Denominaciones: N°CAS: 7783-06-4.

Sinónimos, nombres comerciales: hidruro de azufre, hidrógeno sulfurado.

Datos físicos-químicos básicos:

Formula: H_2S (gas).

Masa molecular relativa: 34.1 g/mol.

Densidad relativa del gas respecto al aire (=1): 1.19.

Umbral de olor: olor característico a huevos podridos. Se puede oler a bajos niveles. Por encima de 50 ppm en el aire respirado se produce una afección del nervio olfatorio que conduce a perdida del olfato.

Solvólisis: en agua, 0.5 g/100ml a 20ºC.

Punto de ebullición: -60°C.

Punto de inflamación: gas inflamable.

Fuentes naturales: se produce en forma natural por la descomposición y putrefacción de materia orgánica, en el petróleo crudo, gas natural, gases Volcánicos y termas.

Fuentes antropogénicas: se origina de actividades industriales como procesamiento de alimentos, hornos de carbón, molinos que producen papel de alta resistencia, curtidurías y refinerías de petróleo.

Alta toxicidad (semejante al cianuro).

Fuentes de intoxicación: Limpieza de pozos, cisternas y fosas sépticas, evacuación de estiércol animal, excavación de zanjas y pozos, tratamiento de la lana y pieles de carnero, industria del papel (pasta de papel), refinerías de petróleo, minas, túneles y fumarolas volcánicas

El ácido sulfhídrico es liberado principalmente en forma de gas y se dispersa en el aire. Cuando se libera, forma anhídrido sulfúrico y ácido sulfúrico en la atmósfera. El anhídrido sulfúrico puede descomponerse aun más y es uno de los principales componentes de la lluvia ácida permaneciendo en la atmósfera cerca de 18 horas. En ciertos casos, puede ser liberado en el desecho líquido de una planta industrial.

Exposición al ácido sulfhídrico

Ocurre principalmente a través del petróleo crudo, gas natural, gases volcánicos y termas. La exposición laboral se produce en refinerías de petróleo, industria petroquímica o de gas natural; procesamiento de alimentos; tratamiento de aguas servidas; plantas de hornos de coque; curtidurías; molinos de pulpa o papel; vertederos; o haciendas con tanques de almacenaje manuales.

Una pequeña cantidad de ácido sulfhídrico es producida por bacterias en la boca y en el tubo digestivo y por enzimas en el cerebro y los músculos.

Es un gas tóxico responsable de más muertes en explotaciones animales que ningún otro gas. Éste se forma constantemente durante la descomposición anaerobia de los excrementos, siendo más denso que el aire y tiene olor a huevos podridos a bajas concentraciones (< 50 ppm) y a concentraciones más elevadas es inodoro. El sistema de ventilación podría no ser suficientemente eficiente para extraer el sulfuro de hidrógeno por el hecho de que el gas es más pesado que el aire ambiental. Cuando se agitan los desperdicios o se extraen de los fosos, se libera rápidamente el sulfuro de hidrógeno que puede alcanzar concentraciones de 50 ppm o más. El mayor riesgo de concentración elevada de gas está asociado con los fosos profundos y el reciclado de residuos. Puesto que no se puede oler a concentraciones más altas, el personal podría llegar a la conclusión de que ha pasado el peligro. En el peor de los casos, tanto los animales como las personas llegan a perder el conocimiento y mueren en un período de tiempo relativamente corto después de la exposición a concentraciones elevadas.

Tabla 4. Relación entre la exposición a ácido sulfhídrico y sus efectos

Concentración de ácido sulfhídrico, ppm	Reacción humana
0.025-0.1	Detección del olor
1	Olor débil
3-5	Olor repugnante
10	Concentración higiénica máxima para un día de trabajo
30	Olor repugnante muy fuerte
50-100	Pérdida de visión y dificultad para respirar Tos y dificultad para tragar
100-200	Sensación de olor inhibido después de 2-15 minutos Mareos después de 15-30 minutos
350-450	Inconsciencia y muerte después de 1 hora de exposición
500-600	Inconsciencia y muerte después de 0,5 horas de exposición
600-700	Inconsciencia y muerte después de 2-15 minutos de exposición
700-2000	Inconsciencia y muerte después de 1 minuto de exposición

Mecanismo de acción

Hipoxia histotóxica: bloquea la citocromo oxidasa celular bloqueando la cadena transportadora de electrones (reducción del oxigeno molecular del agua). También se une a Hb de la sangre formando sulfometahemoglobina (para algunos autores es el principal mecanismo de acción)

Farmacocinética: absorción por vía inhaladoria

Metabolización: sulfatos y tiosulfatos

Transforma la MetaHb es SulfometaHb con una vida media de 2 horas a 24ºC

Eliminación: en parte como sulfhídrico por vía respiratoria

El organismo posee gran capacidad de detoxificación

El ácido sulfhídrico es considerado un veneno de amplio espectro, lo que significa que puede afectar a varios sistemas diferentes en el cuerpo. Unos pocos minutos inhalando aire con niveles muy altos de ácido sulfhídrico pueden causar la muerte. Después varias inhalaciones se pueden perder el conocimiento. La exposición a concentraciones más bajas puede producir irritación a los ojos, dolor de garganta y tos, falta de aliento y líquido en los pulmones. Estos síntomas generalmente desaparecen dentro de unas semanas. La exposición a bajos niveles por largo tiempo puede producir fatiga, pérdida del apetito, dolores de cabeza, irritabilidad, pérdida de la memoria y mareo.

Este gas tiene un doble efecto tóxico. A dosis bajas posee un efecto local, irritante sobre mucosas. Tiene un efecto sistémico similar al del cianuro y el CO, ya que es capaz de unirse con la citocromooxidasa, bloqueando la cadena de transporte de electrones para la respiración celular (de forma más potente que el cianuro) y además se une a la hemoglobina formando el complejo sulfohemoglobina no apta para el transporte de oxígeno.

Se le ha descrito acción directa sobre el cuerpo carotideo, lo cual conduce a una intensa taquipnea, pero también es capaz de actuar sobre el tronco del encéfalo inhibiendo el centro respiratorio lo cual se traduciría en apnea.

El SH_2 se absorbe muy rápido por vía inhalatoria casi de forma exclusiva, produciendo un efecto irritante, incluso a concentraciones bajas. La absorción por vía cutánea es mínima, aunque se han publicado casos de intoxicación por aplicación de preparados dermatológicos.

Su metabolización sigue varias vías en el organismo teniendo éste gran capacidad para ello, por lo que su toxicidad no depende tanto del tiempo de exposición como de la intensidad:

La oxidación es la vía de metabolización más importante. Se produce tanto de forma espontánea como mediada por mecanismos enzimáticos, consumiendo O_2 por ambas vías. El tiosulfato y otros sulfatos son los productos finales y no son tóxicos. Esta reacción tiene lugar fundamentalmente en hígado, pero también se produce en pulmones, riñones y en el plasma.

La metilación: es la vía utilizada por el SH_2 producido de forma endógena por bacterias anaerobias a nivel intestinal. Esta reacción tiene lugar de forma secuencial en los propios enterocitos.

La unión con proteínas con grupos sulfhidrilo: constituye su mecanismo de acción más importante, pero en el caso de ciertas proteínas que contenido glutatión, también es una forma de detoxificación a tener en cuenta a la hora del tratamiento.

La excreción se realiza en forma de metabolitos no tóxicos oxidados por los riñones. Tan solo una mínima parte del SH_2 es eliminado por los pulmones sin metabolizar.

No se ha demostrado que el ácido sulfhídrico produzca cáncer en seres humanos, y su habilidad para producir cáncer en animales no se ha estudiado completamente. El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la EPA no han clasificado al ácido sulfhídrico en cuanto a su carcinogenicidad. Por ser más pesado que el aire, el ácido sulfhídrico tiende a permanecer cerca del suelo, por lo que los niños, siendo de menos estatura que los adultos, pueden exponerse a mayores cantidades que los adultos en la misma situación. No se sabe si el ácido sulfhídrico puede producir defec-

tos de nacimiento en seres humanos. Algunos estudios en animales han observado problemas de desarrollo a consecuencia de la exposición al ácido sulfhídrico.

¿Cómo se demuestra la exposición al ácido sulfhídrico en personas y en ambiente?

En casos de peligro de muerte a raíz de envenenamiento con ácido sulfhídrico, la detección de sulfuro en sangre o de tiosulfato en orina pueden usarse para confirmar la exposición. Sin embargo, las muestras deben tomarse dentro de 2 horas de la exposición para que sean de utilidad.

Existen tiras de papel de acetato capaces de detectar el SH_2 en el aire. Embebidas en soluciones que contienen sales de plomo, hierro o bismuto forman sulfuros de estos metales.

El monitoreo atmosférico puede realizarse mediante equipos analizadores que utilizan distintos principios de detección; por ejemplo, el que se basa en producción de fluorescencia. El aparato es un analizador controlado por un microprocesador que determina la concentración de ácido sulfhídrico en una muestra de gas corrida a través del instrumento, estableciendo un flujo constante de gas a través de la cámara de muestra donde el SH_2 es convertido en SO_2 el cual es expuesto a la luz ultravioleta haciendo que el SO_2 sea excitado. Cuando esas moléculas excitadas de SO_2 dejan de estarlo, fluorescen. El instrumento mide, la cantidad de fluorescencia para determinar la cantidad de SO_2 presente en la cámara de muestra, y mediante inferencia determinar la cantidad de S H_2 presente en la muestra de gas.

Valores guías que se recomiendan para proteger la salud pública

La EPA ha establecido que el ácido sulfhídrico es una sustancia tóxica reglamentada y es una sustancia peligrosa bajo la definición de la Ley Federal de Control de Contaminación del Agua. La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (OSHA) ha establecido una concentración máxima aceptable de 20 ppm en el trabajo con un nivel máximo de 50 ppm permitido por 10 minutos, si no hay otras exposiciones detectables. El Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) recomienda un nivel de exposición máxima de 10 ppm.

Signos y síntomas característicos de la intoxicación con SH_2

Dadas las características del tóxico la clínica es doble, por un lado irritativo local en exposiciones a bajas concentraciones prolongadas y por otro, sistémica, con efectos muy graves que aparecen rápidamente con dosis elevadas.

En función de la concentración del SH_2 en el ambiente, la clínica presenta un abanico de posibilidades: 0-25 ppm intenso olor nauseabundo; 100-150 ppm irritación mucosa ocular y nasal; 250-500 ppm tos, queratoconjuntivitis, dolor torácico, edema pulmonar; 500-100ppm cefalea, desorientación, cianosis, coma y convulsiones; la dosis letal es 1000 ppm.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes son sincope, coma, focalización, cefalea, agitación, somnolencia, convulsiones, opistótonos, mareo. El síntoma más frecuente es la disminución transitoria del nivel de conciencia, que aparece en el 75 % de los casos, de forma

brusca y que se suele acompañar de recuperación espontánea, sobre todo si se retira rápidamente al intoxicado de la fuente de exposición.

Por efecto directo sobre el centro respiratorio se puede producir apnea, la cual no se recupera espontáneamente aunque sea apartado del foco de intoxicación, por lo que hay riesgo de paro cardíaco y muerte. La cianosis se produce por la insuficiencia respiratoria secundaria al edema pulmonar, la hipoperfusión secundaria a la hipoxia y por la unión del SH_2 a la Hb lo que forma sulfohemoglobina.

Por efecto irritativo sobre la mucosa respiratoria hay tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico, edema pulmonar. Secundariamente a la hipoxia pueden aparecer alteraciones cardiovasculares tales como arritmias, isquemia miocárdica, hipotensión.

Otros síntomas son náuseas y vómitos por efecto irritativo sobre la mucosa gastrointestinal; queratoconjuntivitis, fotofobia, alteraciones de la visión. A nivel cutáneo además de cianosis pueden aparecer áreas eritematosas.

RIO NEGRO | online*

Martes 26 de Agosto de 2008

SEIS PETROLEROS INTOXICADOS CON ÁCIDO SULFHÍDRICO

Fue en un yacimiento a 60 km de Rincón. Los operarios están internados.

Rincón de los Sauces (ARS).Seis operarios petroleros de la empresa OPS que trabajaban ayer tarde en el yacimiento Lomitas resultaron intoxicados por una concentrada nube de ácido sulfhídrico.

Cuatro de los trabajadores se hallaban fuera de peligro aunque con evidentes signos de contaminación, mientras que los dos restantes presentaban un cuadro más fuerte por la inhalación. Todos quedaron internados en la Clínica Rincón.

Según delegados del Sindicato de Petroleros Privados, que participaron del plan de contingencia, "el incidente fue aislado ya que se trató de una nube que transportó el viento desde pozos cercanos hasta donde estaban los seis compañeros", informaron.

Según se supo, los monitores de ácido sulfhídrico (SH_2) detectaron inmediatamente el gas mortal y comenzaron a dar la alarma sonora. El plan de contingencia indica que las personas rápidamente deben trasladarse en dirección contraria al viento lo más lejos posible del lugar de detección.

La toxicidad del sulfhídrico es tan letal, que solo unos segundos de inhalación pueden matar a una persona.

Los mismos operarios dieron la alarma y presentaban los signos evidentes de contaminación como mareos, temblores y descompostura, por lo que fueron rápidamente trasladados

hasta la clínica mencionada. Desde el centro de salud, informaron que los pacientes estaban estables pero dos de los seis presentaban mayor exposición al tóxico.

Un compañero de las personas intoxicadas, dijo a "Río Negro", que "cuando suena la alarma si hay camionetas hay que alzar a los compañeros que no puedan caminar para subirse al vehículo y alejarse lo más rápidamente posible y si las camionetas están lejos hay que correr para impedir que el organismo esté expuesto mayor tiempo al gas... se debe buscar rápidamente aire puro", señaló.

A pesar del plan de contingencia de OPS y la productora responsable del área, YPF, ningún organismo de emergencia de Rincón de los Sauces fue avisado de la situación.

Se sabe que las nubes de gas sulfhídrico pueden viajar kilómetros transportadas por el viento sin que éste sea intenso. La nube puede disiparse al tratarse de emanaciones pequeñas o amplificarse al reunirse con otras bolsas de aire tóxico.

Desde YPF se informó que no hubo ni hay peligro alguno para la población de Rincón.

Los detectores de ácido sulfhídrico suenan cuando este elemento natural, que emana de pozos petroleros, supera las 10 partes por millón (10 ppm).

A proporciones menores de 10 ppm, el (H_2S) tiene un característico olor a huevo podrido. Pero superando esa marca, el ácido ataca el sistema nervioso inhibiendo el olfato, por lo que es totalmente indetectable cuando se torna peligroso.

Es por ello que todos los operarios tienen la obligación de portar detectores además de monitores sonoros colocados de manera fija en diferentes locaciones petroleras. No es la primera vez que operarios son alcanzados por nubes del sulfhídrico en los yacimientos de Rincón. En ocasiones es común encontrar animales muertos sin motivo aparente en zonas de fuerte emanaciones de este mortal gas.

Etanol, Metanol, Glicoles

El alcohol etílico es un líquido aromático, incoloro y combustible con un punto de ebullición de 79ºC, punto de fusión de -117ºC, una densidad de 0,8 g/cm^3, su presión de vapor a 20ºC es de 5,8 KPa y es miscible en agua. Esta sustancia procede de la fermentación de sustancias azucaradas tales como el almidón y celulosa, constituyendo el principio activo de las bebidas alcohólicas. Su ingesta excesiva puede dar lugar a intoxicaciones, agudas o crónicas, de distintas etiologías:

Ingesta abusiva: se ingieren bebidas alcohólicas en cantidades variables. Si la ingesta es esporádica dará lugar a una intoxicación aguda, dentro de las que podemos encontrar formas leves (de gran importancia médico-legal) y formas graves que pueden llegar al coma alcohólico y muerte. Si la ingesta se realiza en forma habitual generará una intoxicación crónica que presentan síntomas diferentes a la intoxicación aguda.

Intoxicación profesional: se debe a la inhalación de vapores de alcohol en los ambientes de trabajo, tal es el caso de trabajadores de refinerías, bodegas, fábricas de sombreros de fieltro, de seda artificial, de pólvora, etc.

El alcoholismo es un caso típico de toxicomanía, ya que registra las tres características que definen a la misma:

- Dependencia psíquica: la persona tiene el deseo de consumir cierta sustancia (en este caso el alcohol) buscando obtener los efectos placenteros generados por la ingesta de esta sustancia; pudiendo llegar a consumir compulsivamente esta sustancia.
- Dependencia física*:* se genera un cambio metabólico en el organismo de la persona, que ocasiona este tipo de dependencia.
- Tolerancia: luego de cierto tiempo de consumo, las cantidades ingeridas ya no generan el mismo efecto, por lo tanto la persona tiende a aumentar la ingesta para poder alcanzar los efectos buscados. Asimismo si se suspende la ingesta generalmente se presenta el síndrome de abstinencia.

Fuentes de intoxicación alcohólica

Las fuentes de esta intoxicación están representadas por las bebidas alcohólicas, las que pueden dividirse en tres grupos dependiendo de la cantidad de alcohol que presenten:

Las dosis tóxicas son variables dependiendo de la tolerancia de cada individuo. En términos generales la ingestión de 1,20 o 1,50 g/K de peso produce embriaguez, si la cantidad ingerida es 5 a 6 g/K de peso la intoxicación puede ser mortal.

Absorción, distribución y excreción del alcohol

Absorción por vía Gástrica: ocurre en un 20 a 30% en el estómago y el resto en el duodeno. Todo el alcohol que se ingiere se absorbe y no se encuentra en heces. La absorción se realiza por difusión pasiva, pasa a sangre (vía porta), luego llega a corazón derecho y se incorpora a la circulación. Todo el alcohol ingerido llega a la sangre entre 30 y 60 min después de la ingesta. Existen dos tipos de factores que condicionan la velocidad de absorción:

Modificadores de la evacuación gástrica

Los procesos que aceleran la evacuación gástrica favorecen la absorción, por ejemplo gastrectomías. Cuando el estómago está vacío, la absorción es mayor, ya que aumenta la superficie de la mucosa gástrica disponible; mientras que la presencia de alimentos, en especial de proteínas, retrasa la absorción. El grado alcohólico favorece la absorción, así las bebidas fuertemente alcohólicas se absorben más rápidamente que las débiles, salvo en aquellos casos donde el gran contenido alcohólico genera espasmos pilóricos y retrasan la evacuación gástrica. La máxima velocidad de difusión se da con bebidas con un 20% de alcohol.

Tabla 5: Contenido de etanol en bebidas

Tipo de bebida	% de alcohol	Origen	Ejemplo
Débilmente alcohólicas	1% - 8%	Fermentación de jugos vegetales que tienen almidones o azúcares poco fermentables	Cerveza Sidra
Medianamente alcohólicas	10% - 20%	Fermentación de mostos de uva que contienen un alto contenido de glucosa que los hace fácilmente fermentables	Vino de mesa Jerez Oporto Vermuth
Fuertemente alcohólicas	40% - 50%	Fermentación de distintos jugos vegetales, seguido de la destilación del producto obtenido	Cognac Anis Whisky Vodka Ron

Modificadores de la velocidad de difusión

La velocidad de difusión es inversamente proporcional al grosor de la membrana, de este modo una gastritis hipertrófica puede retrasar la absorción y una atrofia de la mucosa la acelerará. La forma de ingerir la bebida también influye, ya que si se ingiere una cierta cantidad en una sola vez generará una alcoholemia mayor que la originada si se ingiere la misma cantidad pero en varias liberaciones separadas en el tiempo.

Mediante la vía pulmonar, el alcohol penetra fácilmente y atraviesa por difusión la membrana alvéolo-capilar. La presente vía de entrada es de interés en los casos de intoxicación profesional.

La intoxicación etílica por vía cutánea puede darse por friegas con alcohol sobre grandes superficies como pecho y espalda fundamentalmente en los niños.

Distribución: Una vez que el alcohol llega a la circulación general y se distribuye por todo el organismo se da un proceso de difusión hística, a través del cual, el alcohol se distribuye en los distintos tejidos del cuerpo en función de la riqueza en agua que presenten los líquidos extra e intracelulares de cada tejido.

Excreción:

Eliminación urinaria: el alcohol se filtra en el glomérulo, pero no sufre reabsorción tubular. La concentración de alcohol en orina dependerá de la alcoholemia, pero como la concentración en sangre cambia en el tiempo y la de la orina no, la relación alcoholemia/alcoholuria será menor que 1.

Eliminación pulmonar: el alcohol puede eliminarse por esta vía gracias a su volatilidad y para ello sigue el mecanismo inverso al de absorción. Aunque no es la principal vía de eliminación (sólo el 2 a 3% del alcohol se elimina por este medio), es de interés desde el punto de vista analítico y judicial, ya que los métodos incruentos de análisis se basan en la detección de alcohol en aire espirado.

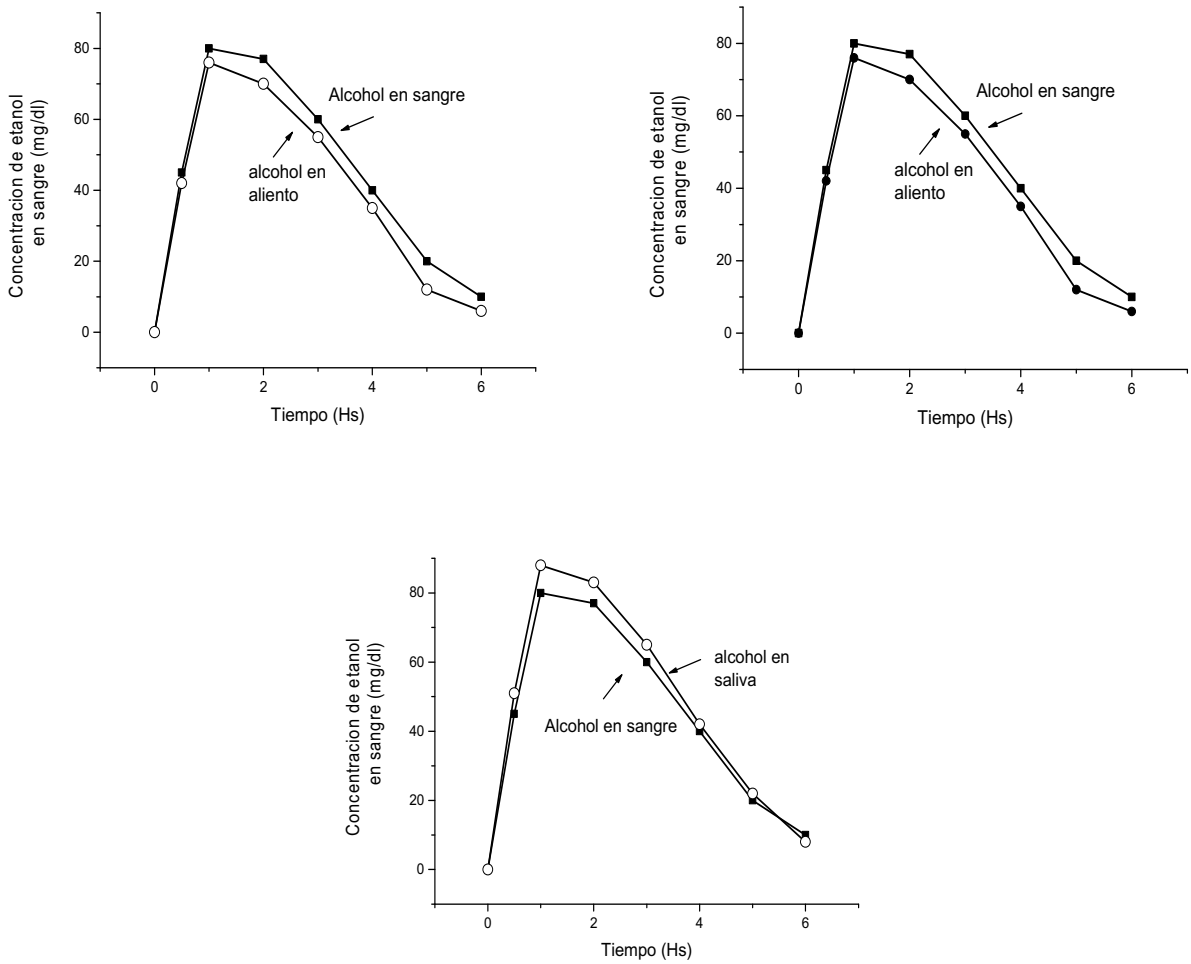


Figura 9. Comparación de las curvas de biodisponibilidad de etanol en distintos fluidos biológicos

Otras vías de eliminación

El alcohol se elimina en saliva, aunque en una cantidad mucho menor y también en leche materna, por lo que debe ser tenido en cuenta en las mujeres que están amamantando.

Metabolismo del alcohol

En el esquema siguiente presentamos las rutas del catabolismo oxidativo del etanol. Todas ellas conducen al acetaldehído, el cual es transformado en una reacción posterior en acetato, e ingresa de esta forma en diversas vías metabólicas.

Podemos dividir el metabolismo del etanol en varias etapas:

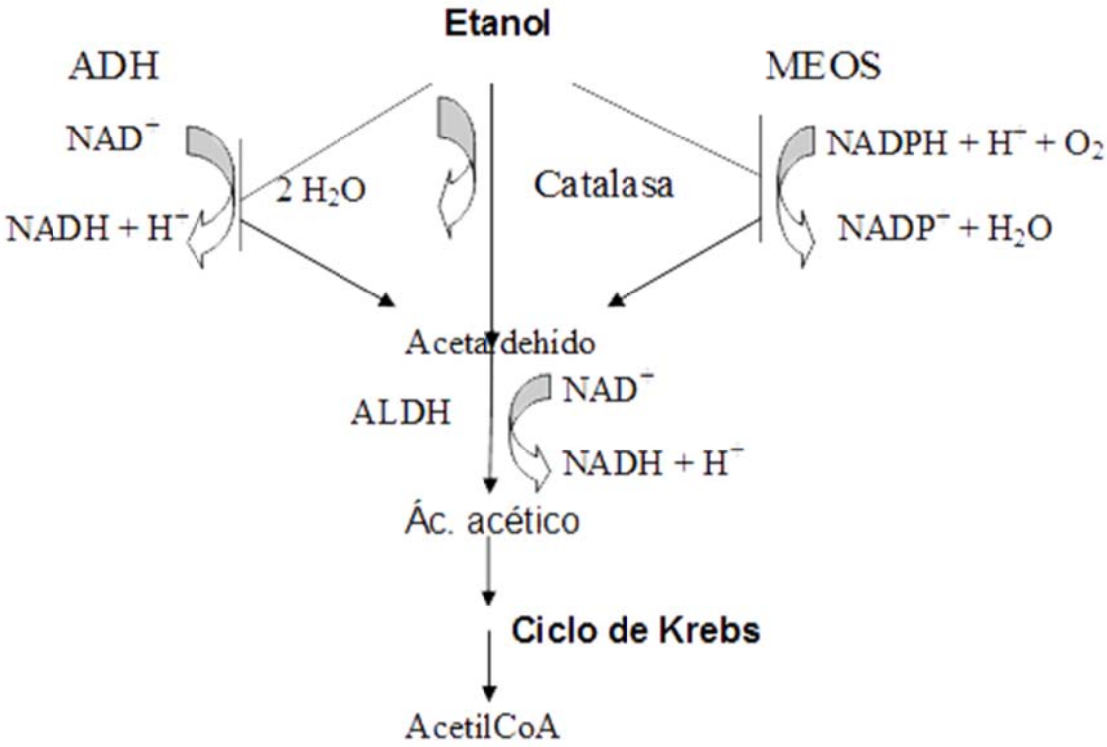


Figura 10. Esquema de las vías de metabolización del etanol

Primera Etapa: Comprende la formación de acetaldehído que puede llevarse a cabo por tres vías diferentes:

Vía de la Alcohol deshidrogenasa (ADH)

La ADH es una enzima que está presente en varios tejidos, como pulmón y riñón, pero su ubicación preponderante es en el hígado; más precisamente en el citoplasma de los hepatocitos. Cataliza la oxidación de etanol a acetaldehído, al mismo tiempo que genera poder reductor en la célula pasando NAD^+ a NADH.

Existen tres tipos de estas enzimas y cada una de ellas presenta isoenzimas. La ADH^1 (tipo 1), es la más abundante en las personas de raza blanca, mientras que la ADH^2 abunda en los japoneses. Esta última es una enzima inespecífica que puede oxidar distintos alcoholes de cadena corta e incluso vitamina A y esteroides.

En los orientales esta reacción es bastante rápida, lo que genera una acumulación de acetaldehído en los tejidos que el organismo no es capaz de metabolizar con la misma rapidez. Por esto, no es raro que se presente intolerancia al alcohol en personas de raza oriental, debido la tipo de enzima (ADH^2) que presentan mayoritariamente. Esta vía es la que actúa fundamentalmente en los bebedores ocasionales.

Además la ADH también metaboliza metanol que frecuentemente acompaña al etanol en las bebidas alcohólicas, ya sea como producto de la misma fermentación que da origen al etanol o como adulterante. Esta enzima produce la oxidación de metanol a ácido fórmico,

que es el compuesto responsable del daño al nervio óptico característico de las intoxicaciones con metanol.

Como la afinidad de la ADH por el etanol es mayor que por el metanol, cuando ambos están presentes se metabolizará principalmente el etanol, mientras que el metanol no será degradado. Este principio se utiliza para el tratamiento de las intoxicaciones con metanol y etilénglicol, ya que al realizar un tratamiento con etanol, se desvía esta ruta metabólica hacia la formación de acetaldehído a partir del etanol y se impide que se generen los metabolitos fuertemente tóxicos que resultan de la oxidación del metanol o etilénglicol.

Sistema Microsomal de Oxidación del Etanol (MEOS)

Es un sistema que se pone en marcha cuando se produce un consumo reiterado de alcohol. A diferencia del sistema anterior, tiene una K_M muy alta, de modo que solo funciona cuando existen concentraciones muy elevadas de sustrato. Esta vía actuará principalmente en alcohólicos crónicos.

Vía de las Catalasas

La catalasa es una enzima presente en la mayoría de los tejidos, encontrándose sobre todo en los microsomas hepáticos. El H_2O_2 necesaria puede provenir de la Hipoxantina. No es una vía específica, ya que como es sabido, las catalasas intervienen en muchas reacciones, por esto tiene un papel poco importante en el metabolismo del etanol en la práctica.

$$\text{Etanol} + H_2O_2 \quad \text{acetaldehído} + 2H_2O$$

Segunda Etapa: Desviaciones producidas por el exceso de NADH.

Comprende el destino del acetaldehído formado en la etapa anterior. A partir de éste se genera ácido acético, que al pH fisiológico se encuentra como acetato, mediante una reacción de oxidación catalizada por la aldehído deshidrogenas (ALDH). La ALDH se encuentra en el citoplasma y en las mitocondrias. Esta reacción se produce rápidamente, de modo que el acetaldehído permanece muy poco tiempo en sangre; además no es una reacción específica, pudiendo atacar a otros aldehídos.

La reacción consume NAD^+ y genera H^+, estos protones generados penetran en la mitocondria y reemplazan a los que normalmente se producen en el ciclo de Krebs a partir de los ácidos grasos (AG), de modo que la mitocondria adquiere un estado redox más reducido y se inhibe la producción de protones a partir de AG, con lo cual se favorecen los depósitos grasos.

Tercera y Cuarta Etapa: Comprenden la síntesis de acetil CoA a partir de acetato y coenzima A (CoA); y la entrada de este intermediario fundamental del metabolismo generado a partir de precursores provenientes de las primeras etapas del metabolismo del etanol en las distintas rutas metabólicas en las que toma parte como son el ciclo de Krebs, la síntesis de AG, la síntesis de Colesterol y la síntesis de porfirinas. El exceso en la ingesta de etanol genera alteraciones en el metabolismo normal principalmente de glúcidos y lípidos.

En el caso del metabolismo de los glúcidos se producen desajustes o alteraciones en la gluconeogénesis debidas a la variación que se produce en el cociente $NADH/NAD^+$, la cual acarrea variaciones en los cocientes Lactato/Piruvato y Malato/Oxalacetato. En las reacciones se consume NAD^+, el cual debe regenerarse a expensas del pasaje de piruvato a lactato y de malato a oxalacetato; con el consecuente descenso de piruvato y lactato que son los principales puntos de partida de la gluconeogénesis. Además se produce un exceso de NADH que es inhibidor de ciertas reacciones involucradas en la gluconeogénesis. Estos dos fenómenos generan en conjunto una cierta inhibición de la gluconeogénesis que se manifiesta con hipoglucemia.

La hipoglucemia puede ser precedida por una hiperglucemia transitoria, ya que en respuesta a la inhibición de la gluconeogénesis se genera una activación de la glucogenólisis. De esta forma las reservas de glucógeno del hígado se degradarán a glucosa que pasará a sangre e intentará elevar la glucemia, pero estas reservas no llegan a compensar completamente la hipoglucemia.

También se ve inhibido el ciclo de Krebs principalmente por la falta de un precursor fundamental del ciclo como el oxalacetato y a la inhibición de ciertas enzimas del ciclo como la isocitrato-deshidrogenasa y la citrato sintetasa.

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo lipídico, se observa principalmente un aumento en la síntesis de AG ya que el Acetil-CoA se desvía fundamentalmente a esa reacción debido a la inhibición del ciclo de Krebs; un aumento en la síntesis de triglicéridos (TG) y disminución de la oxidación de AG libres. Como corolario de estas alteraciones se generan depósitos de grasa principalmente en hígado y corazón.

Mecanismo de Acción

El alcohol actúa por mecanismos mixtos. Entre ellos encontramos:

Alteración de la composición y fluidez de la membrana: En este aspecto tiene un efecto bifásico, ya que en un primer momento aumenta la fluidez al, aumentar la concentración de fosfolípidos (FL), y luego la disminuye debido al aumento de la concentración de colesterol. Además, el alcohol produce una inhibición en la ATPasa y altera los receptores de membrana.

Hipoxia: El metabolismo oxidativo que sufre el etanol requiere un mayor aporte de O_2. Este requerimiento acentúa la hipoxia en la zona centrolobulillar del hígado. Además, los depósitos de grasa y proteína generan engrosamiento de los hepatocitos, que llevan a un estrangulamiento progresivo de los sinusoides y a una vascularización cada vez más dificultada, Estos mecanismos que aumentan más la hipoxia generan los daños observados en los hepatocitos.

Déficit en metabolitos precursores e inhibición de enzimas mencionadas previamente

Generación de intermediarios reactivos: en los alcohólicos los niveles de acetaldehído generalmente están aumentados, debido presumiblemente a la inhibición de la ALDH. Éste se une covalente-mente a distintas proteínas, entre ellas a la tubulina, y disminuye la formación de micritúbulos y la excreción de proteínas, que quedan almacenadas en el hepatocito, aumen-

tando el poder osmótico con lo que se produce retención de agua y el hepatocito se hincha aumentando su volumen de 2 a 3 veces.

Afección del funcionamiento de receptores gabaergicos en el sustema Nervioso central. El receptor gabaergico presenta sitios de unión para etanol y también para benzodiacepinas y barbituricos.

Clínica del estado de embriaguez

El alcohol es un depresor descendente e inespecífico del SNC. Si se consume junto con benzodiacepinas produce una potenciación en los efectos (sinergismo). Los signos clínicos y síntomas van apareciendo a medida que se van afectando los distintos centros nerviosos. Los primeros que sufren el impacto del alcohol son los centros superiores, vinculados con la conducta, el juicio y la autocrítica. Le siguen los centros de origen evolutivo más primitivo, luego los centros motores medulares y finalmente los centros vitales ubicados en la protuberancia.

Podemos diferenciar cuatro fases o períodos en el desarrollo del estado de embriaguez:

Período I (50 – 150 mg/ 100 cm^3 de sangre) : Alteraciones en la corteza cerebral, que se manifiestan en un estado de excitación y euforia que generalmente llevan al individuo a cometer imprudencias, indiferencia ante las consecuencias de las propias acciones, pérdida de control, enlentecimiento en la respuesta ante estímulos sensoriales, alteración en la percepción correcta de distancias y velocidades, defecto en acomodar la visión ante cambios de luz (fenómeno de deslumbramiento). Por esto, en este período aumenta mucho el riesgo de accidentes y delitos de tránsito.

Período II (150 –250 mg/ 100 cm^3 de sangre): aparecen alteraciones a nivel del cerebelo. Como los centros superiores se encuentran anulados, ya no pueden ejercer sus efectos inhibitorios y el individuo obedece a sus emociones y deseos inconscientes. Se liberan impulsos primitivos, se producen trastornos de la afectividad, irritabilidad, excitabilidad y exaltación del erotismo. Según la personalidad del individuo se volverá malhumorado, irritable, agresivo, somnoliento, etc. El tiempo de reacción se encuentra alterado, también se observan alteraciones en la motricidad fina y en la articulación de palabras. En dicho período se cometen principalmente delitos contra las personas, principalmente aquellos que atentan contra el pudor.

Período III (250 – 350 mg/ 100 cm^3 de sangre): Alteraciones en los centros espinales, manifestados por una gran afección en las funciones sensitivas y motoras. El individuo presenta sus percepciones muy alteradas, así como grandes trastornos en la marcha que lo hacen tambalear y caerse. EL hablatambién se ve muy afectada, haciéndose farfullante o incomprensible. También da una gran somnolencia que deriva generalmente en un sueño profundo. En éste período predominan los escándalos, la desobediencia y el abandono de obligaciones.

Período IV (350 – 400 mg/ 100 cm^3 de sangre): El alcohol afecta a todo el SNC y el individuo entra en coma con graves alteraciones en la respiración, lo cual es fiel reflejo de la afección generada sobre el centro respiratorio bulbar. Si el paciente evoluciona favorablemente, del coma pasa lentamente a un sueño profundo del que despierta luego de 8 a 10 h, presentando

irritación gastrointestinal, nauseas, vómitos y cefaleas. Si el coma prevalece por más de 10 h, el pronóstico es muy adverso, pudiendo llegar a la muerte del individuo.

Entre los tratamientos de deshabituación al consumo de etanol se encuentra el tratamiento con Disulfiran. Cuando se inicia el tratamiento ante una nueva ingesta de alcohol se producirán nauseas, vómitos, taquicardia, palpitaciones, de modo que el individuo no obtiene efectos placenteros con la ingesta de alcohol sino que por el contrario le provoca malestar, con lo cual interrumpe la ingesta.

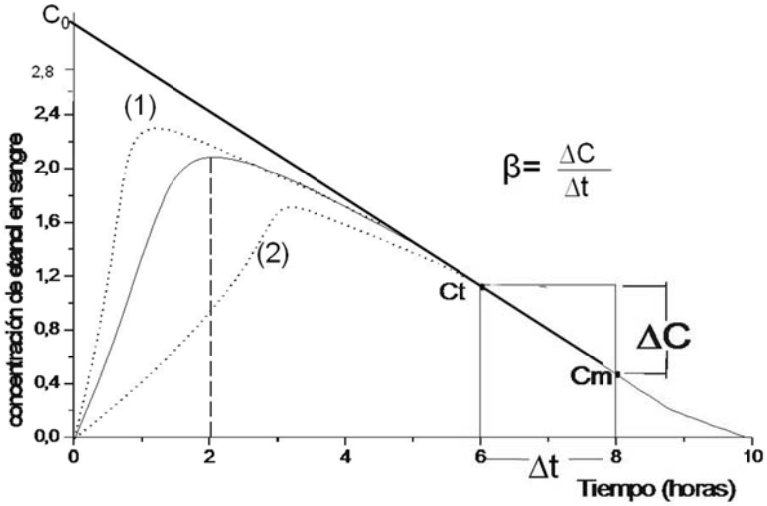


Figura 11. Curva de alcoholemia

En la curva se puede ver una fase inicial (recta de pendiente positiva) que corresponde a la etapa de absorción, aumentando el alcohol en sangre a medida que pasa el tiempo. La forma de esta parte de la curva dependerá de varios factores que afectan la velocidad de difusión, principalmente el número de liberaciones y el contenido estomacal al momento de la ingesta. Así, si la absorción es rápida (como ocurre con las bebidas de alta graduación alcohólica o con las liberaciones con el estómago vacío) ésta porción de la curva es más vertical (curva 1), mientras que en casos de absorción más lenta presenta menor pendiente (curva 2) (Figura 11)

Luego se observa una zona de meseta en la curva, la cual se atribuye a que se alcanza un equilibrio en la difusión. De esta forma el alcohol pasa de la sangre a los tejidos y es inmediatamente metabolizado en los mismos. La difusión del alcohol hacia los tejidos hace que baje la concentración de etanol en sangre. Asimismo, la disminución del etanol en los tejidos, luego del catabolismo del mismo, se repone mediante una nueva situación de equilibrio de difusión sangre-tejidos, que trae aparejado un nuevo descenso de los niveles de alcohol en sangre. Por último encontramos una zona de pendiente negativa que representa la eliminación del etanol y refleja los sucesivos descensos de la concentración de etanol en sangre (Fig11).

La curva de alcoholemia tiene un gran interés médico-legal, ya que proporciona una representación gráfica de la evolución de la concentración sanguínea de alcohol en un período de tiempo que abarca desde la ingestión hasta su metabolización completa.

El valor legal de alcoholemia en Argentina para la conducción de vehículos es de 0,5 g/L.

Esta curva es de gran importancia y utilidad ya que en base a ella se pueden realizar cálculos retrospectivos y estimaciones de la concentración de alcohol en sangre a tiempos anteriores a la toma de muestra, lo cual es fundamental en el ámbito legal para determinar el estado de un individuo, por ejemplo, en el momento en que cometió un ilícito; obviamente anterior a la toma de muestra.

Para realizar estos cálculos contamos con las siguientes ecuaciones:

$$C = A / (r \cdot P)$$

donde C: concentración de alcohol en sangre (g/Kg), A: dosis de alcohol ingerido (g), P: peso del individuo (Kg), r: coeficiente de reparto que relaciona el alcohol en los tejidos y la alcoholemia. Toma los valores de 0,68 para el hombre y 0,55 para la mujer.

$$C_0 = C_t + \beta.t$$

donde: C_0 =: concentración de alcohol en sangre al momento de la comisión de los hechos Ct = alcoholemia al momento de la extracción, t = tiempo en min. transcurrido entre la comisión del hecho y la toma de muestra, β = coeficiente de etiloxidación (g/Kg min), expresa la cantidad de alcohol oxidado por minuto y Kg de peso. Este coeficiente es individual y puede variar de una persona a otra, pero se toma regla general el valor de 0,0025 para el hombre y 0,0026 para la mujer.

Combinando estas dos ecuaciones se realizar el cálculo retrospectivo de la alcoholemia, así como determinar la cantidad de alcohol presente en el organismo al momento de la toma de muestra o en un momento anterior.

Se debe tener en cuenta ciertos aspectos al momento de determinar y analizar los datos de alcoholemia para un individuo, de modo que las conclusiones obtenidas sean aplicables.

Los aspectos más importantes a considerar son: sexo, contextura física, variaciones en el coeficiente de etiloxidación, la clínica que presenta el individuo, una alcoholemia de partida mayor de 0,5 (lo cual indica una ingesta real de bebidas alcohólicas), obtención de la muestra cuando ya se ha concluido la etapa absortiva, (3h. después de la última liberación con el estómago lleno o 1h. si el estómago estaba vacío) para evitar errores por defecto.

Métodos de determinación de etanol en fluidos biológicos

Los principales métodos utilizados para la determinación de alcohol se dividen en métodos de screening, a ser utilizados en la vía pública, o en laboratorio y requiere que sean ensayos simples, rápidos y de bajo costo.

Sin embargo, estos métodos deben ser confirmados con metodologías mas robustas que en el caso de volátiles es la Cromatografía Gaseosa.

Microdifusión en Cámaras de Conway: este método es ampliamente utilizado. La técnica de microdifusión en cámaras de Conway, presenta un compartimento externo y uno interno

unidos a través del compartimento gaseoso que se sella a través de una tapa común. Este diseño saca provecho de la volatilidad del etanol en presencia de un reactivo liberador, el carbonato de potasio. El alcohol liberado reacciona con el dicromato de potasio del compartimento central, generando cromo trivalente (Cr+3). Finalmente, la concentración de alcohol en la muestra se lee por medio de un espectrofotómetro utilizando una curva de calibración.

La muestra puede ser sangre, orina, humor vítreo e incluso homogenato de tejido. Es un método sencillo, requiere relativamente poca inversión y posee una sensibilidad adecuada para un screening. La principal desventaja de este método son las interferencias, las cuales se magnifican con el tiempo de almacenamiento de la muestra. Entre éstas se encuentran el metanol, la acetona y el isopropanol, que son determinados conjuntamente con el etanol si éste se haya o no presente. En general, todo compuesto volátil en medio alcalino y susceptible de ser oxidado es medido como etanol, por tal motivo, se informa usualmente como "sustancias volátiles reductoras".

Métodos enzimáticos, alcohol deshidrogenasa: los métodos enzimáticos se basan en la oxidación del etanol en presencia de una enzima, la alcohol deshidrogenasa. Esta enzima brinda mayor especificidad cuando se la compara con el método de Conway, aunque requiere equipamiento más costoso para su aplicación, como por ejemplo termostatización de la muestra y control de las condiciones de reacción.

Este método puede aplicarse a muestras de sangre, orina y saliva. En el caso del test Q.E.D, la determinación se basa en la oxidación enzimática del etanol (alcohol etílico) a acetaldehído y nicotinamida-adenina-dinucleótido reducido, posteriormente, este último reacciona en presencia de una segunda enzima para formar un producto coloreado. La intensidad del color es proporcional a la concentración de etanol en la muestra. También basados en esta enzima se encuentran equipos para la medición de etanol en saliva. Es un método sencillo, que se correlaciona bien con los métodos tradicionales, no requiere equipamiento debido a que el kit contiene todos los elementos necesarios y no es invasivo.

Medición de alcohol en aliento y saliva

Los métodos no invasivos como la medición del alcohol en saliva y aliento son ampliamente utilizados como método de screening no cruento lo que produce menos resistencia en el individuo.

Saliva: la detección de etanol en saliva se basa en que dicho fluido es formado a partir de la sangre, por lo que contiene también etanol. El kit Q.E.D utiliza un hisopo para barrer la mucosa bucal, utilizándose la saliva recolectada para embeber un taco de reactivos químicos necesarios para la actividad enzimatica situado en un dispositivo tipo termómetro donde el contenido de alcohol se lee en una escala graduada.

Aliento: la mayoría de los equipos disponibles utilizan la absorción infrarroja para medir el contenido de alcohol en aliento. Los equipos más avanzados miden la absorción a 3 longitudes de onda para eliminar interferencias comunes como la acetona, el metanol o el isopropanol.

Los equipos basados en la oxidación electroquímica son considerados como los mejores. El funcionamiento de estos se basa en una pequeña celda de combustible, donde la oxidación del etanol con el oxígeno del aire sobre la superficie de un catalizador de platino produce una corriente eléctrica proporcional a la concentración de etanol en el aliento expirado. Los detectores químicos sólo producen resultados orientativos con respecto al límite máximo admisible, obteniéndose equipos para 0,5 y 0,8 g/L (según el país). Resultan bastante económicos por unidad, son sumamente higiénicos (el cartucho contiene su propia boquilla) pero son descartables.

El laboratorio de toxicología

Una vez que la muestra ha ingresado en el laboratorio toxicológico, puede utilizarse el método de microdifusión o el enzimático como método de screening. Si el resultado es positivo, es aconsejable utilizar un segundo método basado en un principio químico o físico distinto, como la cromatografía gaseosa, a los fines de validar el resultado.

La separación del etanol en una muestra de sangre, orina u otro fluido biológico por cromatografía gaseosa requiere de una metodología conocida como “head-space”. Esta técnica permite separar un componente gaseoso a partir de una muestra líquida, e inyectar la fase gaseosa en el cromatógrafo. De esta forma se pueden separar y cuantificar, además del alcohol etílico, la acetona, el isopropanol y el metanol. El método es cuantitativo adicionando un estándar interno como un alcohol que no se halla presente en la muestra como el n-butanol.

Metanol

El metanol (CH_3OH) también se denomina como alcohol metílico o alcohol de madera es ampliamente utilizado en productos industriales o comerciales. Éste se encuentra como componente en varios removedores de pintura, barnices, lavacristales y anticongelantesy se obtiene como producto secundario de la destilación de la madera. El envenenamiento se produce con la ingestión de bebidas destiladas contaminadas, ingestión accidental por alcoholismo e intento de suicidio. La toxicidad del metanol se debe a la formación de los metabolitos tóxicos: formaldehído y ácido fórmico.

Toxicidad

El metanol es un líquido incoloro, volátil y con olor distintivo. Es completamente absorbido dentro del gastrointestinal y alcanza su máxima concentración plasmática en el rango de 30 a 90 minutos. La vida media en suero alcanza de 14 a 20 horas. El volumen de distribución alcanza valores de 0,6 a 0,7 L/kg. La principal vía de eliminación del metanol es la hepática, aunque un pequeño porcentaje lo hace por la vía renal.

Metabolismo

En mamíferos el metanol es metabolizado a formaldehído en el hígado por la ADH, y por pasos oxidativos subsecuentes, a través de una vía dependiente del tetrahidrofolato (THF) se forman ácido fórmico y dióxido de carbono, el cual inhibe la citocromo oxidasa, interfiriendo directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria. Existe evidencia de que el ácido fórmico inhibe la función mitocondrial en la retina y aumenta el estrés oxidativo.

El envenenamiento por metanol y su asociación con toxicidad severa sobre el sistema nervioso central y ocular, constituyen un problema de salud en todo el mundo. Las características clínicas de la intoxicación aguda por metanol han sido minuciosamente detalladas, e incluyen acidemia fórmica, acidosis metabólica, toxicidad visual, coma y, en casos extremos, la muerte. No obstante, el efecto de la exposición crónica a bajas dosis de metanol ha sido poco estudiado

La síntesis de formaldehido y ácido fórmico mediante la acción de la enzima alcohol deshidrogenasa, son los responsables de la toxicidad del metanol, mientras que la aparición de los síntomas se debe a la formación de formaldehido. Éste puede afectar la retina produciendo papilitis y edema. Por otro lado, el formiato inhibe la respiración mitocondrial provocando la formación de lactato e hipoxia.

Usualmente 30 ml de una solución de metanol al 40 % se considera una dosis letal.

Características Clínicas

Los síntomas iniciales pueden desarrollarse desde los 40 minutos a las 72 horas después de la ingesta de metanol. El período latente normalmente es de 12 a 18 horas.

Los síntomas y signos incluyen:

- SNC: Dolor de cabeza, vértigo, letargia, confusión, coma y temblores. Los síntomas iniciales pueden simular una intoxicación con etanol.
- Oculares: “Visión a través de la nieve”, visión borrosa, agudeza visual disminuida, diplopía y fotofobia.
- Gastrointestinales: Nauseas, vómitos, dolor abdominal y pancreatitis.
- Cardíacos: Hipotensión y bradicardia son hallazgos tardíos y sugieren una pobre prognosis.
- Laboratorio: acidosis metabólica secundaria a la producción de ácido fórmico, gap osmolar elevado y gap aniónico elevado.

Tratamiento

Proveer al paciente con apoyo a las funciones vitales. En caso de que se pierda la conciencia proteger la vía respiratoria, utilizar el lavado gástrico si la intoxicación es reciente. Monitorear gases en la sangre arterial y los electrolitos. Utilizar bicarbonato de sodio para corregir la acidosis hasta pH 7,2. El fomepizol actúa como inhibidor de la enzima alcohol deshidrogenasa y puede administrarse como antídoto.

En caso de que llegue a la guardia un paciente con una intoxicación aguda por metanol, debe proveérsele de apoyo de las funciones vitales; si la intoxicación fue reciente se procede a realizar un lavado gástrico; y si presentara pérdida de conciencia se debe proteger la vía respi-

ratoria. Asimismo, debe realizarse un monitoreo de gases en la sangre arterial y del nivel de electrolitos. En el caso de que hubiera acidosis se corrige el pH a 7,2 utilizando bicarbonato de sodio. El fomepizol puede ser administrado como antídoto, ya que actúa como inhibidor de la enzima alcohol deshidrogenasa.

La terapia con etanol puede utilizarse en ausencia de terapia con fomepizol. El objetivo es mantener el nivel de etanol entre 1 y 1,5 g/L. La hemodiálisis es otro método general para el tratamiento de cualquier tóxico en sangre, incluyendo el metanol.

Glicoles

El etilenglicol es el dihidroxialcohol derivado de los hidrocarburos alifáticos y se halla a menudo en varias soluciones anticongelantes, enfriadores y líquidos de freno hidráulico. También se incorpora en solventes, humectantes industrial, limpiavidrios y cosméticos. Aproximadamente una bocanada de una solución 99% de etilenglicol, puede producir síntomas en un niño o adulto.

La intoxicación con etilenglicol al inicio, produce síntomas compatibles con una intoxicación etanólica. La solución de etilenglicol es un líquido claro, incoloro y de sabor dulce, que se absorbe completamente alcanzando picos de concentración en 1 a 4 horas. Posee una vida media de entre 2,5 a 4,5 horas (el cual puede extenderse a 17 horas en presencia de etanol con niveles de 1 a 2 g/L).

La vida media del etilenglicol, cuando la persona es tratada con fomepizol, es de 11 a 15 horas. Esta sustancia no es tóxica, pero es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa, presente en los hepatocitos, en cuatro productos: glicoaldehido, glicolato, ácido glicólico y glioxilato. Estos productos metabólicos son responsables de la destrucción de los tejidos y la toxicidad metabólica (elevado gap aniónico, acidosis metabólico, acidosis láctica e hipocalcemia).

El etilenglicol tiene un volumen de distribución de 0.54-0.8 L/g, similar al del agua total del cuerpo. Es filtrado por el glomérulo renal y reabsorbido pasivamente, excretándose aproximadamente el 20% en orina. La dosis letal en adultos es de 1-1,5 ml/Kg.

Presentación Clínica

Fase 1 (Minutos - 12 h): predomina la toxicidad del SNC con ebriedad pero sin olor a EtOH, coma, nistagmo, parálisis y temblores. También pueden producirse nauseas, vómitos y edema papilar. En esta fase se observa claramente un gap osmolar; como así también se pueden encontrar cristales de oxalato de calcio.

Fase 2 (12 - 24 h): se destacan en esta fase síntomas cardiopulmonares con taquicardia e hipertensión. Otros efectos incluyen: gap aniónico, acidosis metabólica (posiblemente severa) con hiperventilación compensatoria, hipoxia.

Fase 3 (> 24 h):esta fase renal se caracteriza por necrosis tubular aguda y falla renal. Siendo comunes la oliguria, anuria, hematuria y proteinuria.

Debe realizarse un análisis de orina en todos los pacientes sintomáticos. Cristales típicos de oxalato de calcio (octaédricos) se observan cuando existen altas concentraciones de calcio. Debe procederse al reemplazo de calcio en pacientes con hipocalcemia debido a la prolongación del intervalo QTc. Muchos anticongelantes contienen fluorosceína, por lo que no es inusual que la orina exhiba fluorescencia bajo la luz ultravioleta.

Tratamiento

La descontaminación generalmente es de poco valor, pero puede ser de ayuda un lavado de estómago si se lleva a cabo dentro de los 60 minutos luego de la ingesta. La terapia antidótica se basa en bloquear ADH para que no metabolice el etilenglicol en productos tóxicos. El etanol puede inhibir en forma competitiva a la alcohol deshidrogenasa pero debe monitorearse frecuentemente, causa hipoglucemia en niños, puede exacerbar los efectos de depresores del SNC que pueden presentarse en suicidios.

El fomepizol bloquea la ADH produciendo pocos efectos colaterales y se considera la droga de elección, ya sea para etilenglicol o metanol.

En aquellos pacientes sintomáticos debería considerarse la hemodiálisis. Ésta remueve en forma eficiente el etilenglicol y productos secundarios, corrigiendo incluso la acidosis. Si se está administrando fomepizol y /o etanol estos también serán dializados y la dosis deberá ajustarse para compensar la pérdida.

Análisis Toxicológico

Determinar las concentraciones de etilenglicol, metanol y etanol en sangre y orina; y si es posible comprobar el envase original donde se encontraba la sustancia. Cualquier recipiente intermedio (vasos, jeringas, botellas) también deben ser comprobados para determinar si además no existen otras sustancias.

En etapas tardías (aquella donde se observa acidosis metabólica severa), todo el etilenglicol puede estar metabolizado y no será detectado en suero.

Efectos tóxicos de Sustancias Volátiles

Los principales responsables de las intoxicaciones por sustancias volátiles son los solventes. Éstos son compuestos orgánicos líquidos que se caracterizan por presentar una lipofilicidad y volatilidad relativamente altas. En general cuanto mayor sea el número de carbonos o de átomos halogenados menor será la hidrofilicidad y volatilidad del compuesto. Usualmente los solventes son empleados en la disolución de compuestos insolubles en agua, por lo tanto son componentes de tintas, barnices, pinturas, lacas, aerosoles y pegamentos. Además los solven-

tes son utilizados en síntesis química y dado que se obtienen principalmente de la refinación del petróleo están presentes en los combustibles como naftas.

Las características químicas como número de carbonos, configuración, presencia de insaturaciones y/o grupos funcionales en estos compuestos influyen fuertemente en la toxicidad de los mismos. Esto se refleja en algunas generalizaciones que pueden hacerse sobre los efectos de estas sustancias, por ejemplo los compuestos más lipofílicos son depresores del sistema nerviosos central (SNC) más fuertes, los hidrocarburos y algunos derivados halogenados pueden presentar características mutagénicas/carcinogénicas debido a que son extensamente metabolizados. Sin embargo dentro de un mismo grupo la toxicidad puede variar fuertemente entre las distintas sustancias que lo conforman.

La exposición a solventes se produce frecuentemente en ámbitos laborales donde se emplean estas sustancias como en imprentas, laboratorios de síntesis química, estaciones de servicio, transporte de combustible, petroquímicas, etc. Sin embargo, todos podemos estar expuestos a los solventes en mayor o menor medida de acuerdo a las actividades diarias que realizamos (Fig. 12). Por ejemplo, una mujer luego de trabajar durante 8 hs diarias en un laboratorio de biología molecular (exposición a fenol, cloroformo) vuelve a casa en su auto. Antes de llegar carga nafta en una estación de servicio (exposición a benceno, tolueno), luego va al hipermercado y deja un vestido en la tintorería de lavado en seco (exposición a tetracloroetileno) para retirarlo al finalizar sus compras. Una vez en casa, mientras revisa sus mails fuma varios cigarrillos (exposición a benceno y estireno) y antes de cenar dedica unas horas a realizar manualidades en las que emplea pegamento de contacto y pinturas en aerosol (exposición a tolueno, metilcetonas, xileno).

Figura 12. Distintas fuentes de contacto con solventes en relación con las actividades realizadas en el día

Es claro que los efectos que produzcan los solventes sobre la salud van a depender fuertemente del tipo de solvente al que se está expuesto y del tiempo y nivel de exposición.

En este sentido las exposiciones ocupacionales son las más importantes, siendo principalmente por vía inhalatoria y en forma secundaria por *vía dérmica*. Usualmente las intoxicaciones por solventes se producen cuando se emplean estas sustancias en lugares de trabajo confinados o mal ventilados donde se ven superados los límites establecidos como permitidos por diferentes organismos para los distintos solventes.

Toxicocinética

Absorción

Una vez que los solventes ingresan por vía inhalatoria la absorción se produce mayoritariamente a nivel alveolar. Las propiedades de liposolubilidad y volatilidad de estas sustancias influyen en la absorción de las mismas. Los solventes debido a estas características, fundamentalmente su lipofilicidad, atraviesan fácilmente membranas por difusión pasiva a favor de su gradiente de concentración. Debido a esto el pasaje a sangre desde el alvéolo se producirá prácticamente en forma inmediata.

Otro factor que influye en la absorción de solventes es el coeficiente de partición sangre: aire; así aquellos solventes de características más hidrofílicas presentarán un coeficiente más alto, ya que la sangre está compuesta principalmente por agua, lo cual favorecerá la absorción del solvente.

Así mismo un aumento en la frecuencia respiratoria y cardíaca, por ejemplo durante una actividad física, aumentan la absorción.

Inicialmente el porcentaje de captación del solvente es alto, pero a medida que se produce la acumulación en los tejidos baja este porcentaje de captación al tiempo que los niveles en sangre van aumentando debido a un menor pasaje del solvente a los tejidos. Esto ocurre hasta que se alcanza un equilibrio donde no existen grandes diferencias de concentración que favorezcan el pasaje del aire a la sangre. Este equilibrio se alcanza más lentamente en el caso de los solventes más hidrofílicos debido a la distribución en el agua corporal.

Otra vía por la que puede absorberse solventes es la dérmica. En este caso los solventes atraviesan por difusión pasiva el estrato corneo de la piel. Este proceso está influido por concentración de la sustancia, superficie expuesta, tiempo de contacto e integridad de la piel.

Una vía de ingreso mucho menos frecuente que las anteriores es la oral. Los solventes se absorben en el tracto gastrointestinal siendo este proceso influido por la ingesta de alimento, lo cual usualmente retrasa la absorción.

Distribución, metabolización y eliminación

El transporte y distribución de los solventes variará dependiendo de la vía de entrada de los mismos. Así, si la vía de ingreso es la inhalatoria los solventes ingresarán directamente a circulación arterial y desde allí se distribuirán a todos los tejidos del organismo; mientras que si la exposición se

da por vía oral estos tóxicos ingresarán a través del tracto gastrointestinal a la circulación portal que lleva sangre al hígado antes de pasar por el resto del organismo. En este último caso la captación por el hígado dependerá del solvente y de la tasa de irrigación del órgano. Teniendo en cuenta la capacidad metabólica de este órgano, la alta irrigación y contenido graso del mismo se cree que el hígado es capaz de remover de la circulación la totalidad de los solventes que ingresan siempre y cuando no se vean superados los sistemas metabólicos.

Estas diferencias en la distribución inicial explican los diferentes efectos que producen los solventes dependiendo de la vía de ingreso, ya que los órganos recibirán mayores concentraciones cuando la exposición es por vía inhalatoria debido a que no se produce una captación inicial en el hígado, todo el gasto cardíaco pasa por la circulación pulmonar en comparación al 20% que ingresa al sistema gastrointestinal y además que la superficie de absorción alveolar es unas 20 veces mayor que la del tracto gastrointestinal.

Luego de estas etapas iniciales puede producirse una eliminación vía pulmonar de los solventes que retornan a la circulación pulmonar en la sangre venosa.

En sangre, debido a su alto contenido acuoso, los solventes se solubilizan en distintas proporciones dependiendo de su hidrofilicidad. Sin embargo, un 50% del contenido que ingresa es transportado por los eritrocitos. En general se asocian con las porciones hidrofóbicas de proteínas como la hemoglobina, con fosfolípidos, lipoproteínas y colesterol para ser transportados.

Una vez en circulación los solventes se distribuirán en los órganos dependiendo del contenido graso que tengan y de la irrigación de los mismos. Un ejemplo de un órgano altamente irrigado y con un contenido graso relativamente alto es el cerebro. Por ello cuando los solventes ingresan por vía inhalatoria se produce una captación relativamente alta en el cerebro y eso explica los efectos narcóticos de los solventes sobre el sistema nervioso central (SNC).

Luego de la primera etapa de distribución se produce una re-distribución, donde los solventes vuelven a circulación y se captan principalmente por órganos involucrados en la metabolización y el almacenamiento: el hígado y el tejido adiposo.

En el hígado los solventes serán metabolizados por las enzimas pertenecientes a la familia del citocromo P450. Las distintas isoenzimas presentarán diferente afinidad y selectividad por los diversos solventes. De estas reacciones derivarán productos más hidrofílicos que los xenobióticos originales y serán por lo tanto eliminados en orina o bilis. Estos metabolitos pueden presentar menor o mayor actividad que los compuestos de origen. Estos compuestos derivados del metabolismo serán en muchos casos responsables de los efectos tóxicos que se producen en una exposición a solventes y en el caso de los que se eliminan en orina podrán ser empleados como biomarcadores de exposición a un solvente determinado.

Efectos de intoxicaciones agudas con solventes

Estos compuestos actúan fundamentalmente como depresores del SNC cuando una persona está expuesta a altas concentraciones de solventes. Dependiendo de cada solvente los efectos depresores del SNC se producirán a diferentes niveles de concentración y tendrán con-

secuencias más o menos graves. Usualmente se produce una etapa inicial de excitación que rápidamente pasa a una fase de depresión caracterizada por taquicardia, somnolencia, aletargamiento, dolores de cabeza, temblores, confusión, dificultad para articular palabras y pérdida de consciencia. Esta sintomatología es similar a la que produce el etanol ingerido en exceso, lo que se conoce comúnmente como una borrachera; sin embargo se diferencia de ella en el fuerte olor a solvente que presenta el paciente (aliento, ropas). Si la concentración es lo suficientemente alta en el ambiente, el cuadro anterior puede devenir en coma y muerte del paciente. En los casos menos graves, generalmente es suficiente remover al paciente del ambiente en el que está expuesto a solventes para que se recupere de los síntomas que expresa.

Además de los efectos descritos sobre el SNC, también se puede producir efectos agudos sobre los pulmones. Estas sustancias pueden generar neumonía química debido a la inflamación del tejido pulmonar producida por el contacto del solvente con este tejido y a alteraciones que pueden producir en la cantidad y calidad del surfactante. Los principales síntomas de la neumonía química son tos, disnea, dificultad para respirar y ardor o dolor en el pecho. Usualmente toma unas 2 a 4 semanas de recuperación, dependiendo del solvente y del nivel al que se estuvo expuesto, luego de eliminada la exposición al solvente.

Benceno

El benceno es un líquido incoloro de olor dulce, encontrado en el ambiente proveniente de actividades humanas y fuentes naturales. Fue aislado por primera vez del alquitrán de hulla en 1800. En la actualidad proviene casi en su totalidad del petróleo. Existen varias industrias que lo utilizan en gran escala como la fabricación de estireno, cumeno (para varias resinas) y ciclohexano (para nylon y fibras sintéticas). El benceno también se utiliza para la fabricación de gomas, lubricantes, pigmentos, detergentes, drogas y pesticidas; es parte del petróleo crudo, de las naftas y del humo del cigarrillo.

Tipos de exposición

Se hallan expuestos a benceno los trabajadores de petroquímicas, estaciones de servicio, estacionamientos subterráneos, talleres mecánicos y los fumadores. Debido a que es un contaminante ambiental la población en general puede estar expuesta a bajas concentraciones de benceno, siendo los más afectados los residentes de zonas cercanas a fuentes de emisión como las citadas anteriormente y zonas con mucho tráfico.

Los trabajadores están expuestos a niveles de benceno en aire mucho mayores a los de la población en general, aunque en la actualidad, el uso de equipos protectores disminuyó notablemente los casos laborales.

Efectos de la exposición crónica al Benceno

El órgano blanco del benceno ante una *exposición crónica* es la *médula ósea*.

Los efectos de este tipo de exposición pueden tener diversas características y se conoce como *bencenismo o benzolismo.* Las principales patologías involucradas en este tipo de intoxicación son anemia, leucemia, trastornos hemorrágicos, alteraciones en el ciclo menstrual y en la inmunidad.

La International Agency for Cancer Research (IARC) y la EPA han determinado que el benceno es carcinogénico para los humanos. La clase de cáncer que se produce es la leucemia mieloide aguda.

La *anemia aplásica* es una de las formas más severa del bencenismo y se produce cuando la médula cesa en su función y las células madre nunca alcanzan la madurez. A medida que la enfermedad progresa, la médula se convierte en un tejido necrosado e invadido por tejido graso.

Una serie de estudios conducidos sobre trabajadores de Turquía expuestos a adhesivos que contenían benceno mostró que la severidad de los efectos se incrementaba con el aumento de los niveles y tiempo de exposición. Los hallazgos más comunes fueron leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y eosinofilia. El examen de la médula ósea mostró disrupción en su función, mostrando casos de médula normoblástica, hipoplásica y acelular. El monitoreo constante mostró que la eritropoyesis ineficiente o la hemólisis pueden haber sido responsables de la reticulositosis, hiperbilirrubinemia, eritroblastemia y aumento de la fragilidad celular.

Otra de las formas severas del bencenismo incluye la *leucemia mieloide aguda* que se caracteriza por un aumento en médula de células precursoras de la línea mieloide anormales que por un lado impiden el normal desarrollo de las demás líneas celulares (eritrocitos y plaquetas) y por otro lado generan una gran cantidad de elementos de la serie blanca inmaduros y no funcionales. En sangre periférica, por lo tanto, se presenta disminución del número de eritrocitos y plaquetas así como generalmente un aumento de glóbulos blancos inmaduros y no funcionales (blastos) que en muchos casos presentan bastones de Auer (condensación de gránulos azurófilos) en el citoplasma de los mismos.

Distribución y metabolismo del Benceno

El benceno sigue las reglas básicas de distribución comentadas para los solventes en general. Los metabolitos del benceno incluyen el *fenol*, el *catecol* y la *hidroquinona*, los cuales pueden ser detectados en sangre y la médula ósea.

El benceno es excretado en su forma original a través de los pulmones y como metabolitos en la orina. La velocidad y porcentaje de excreción por vía pulmonar depende principalmente de la dosis. El benceno es metabolizado, fundamentalmente en el hígado y la médula ósea, por el citocromo P450 que inicialmente conduce a la formación del *epóxido del benceno*. Luego, se producen dos rutas distintas, una que involucra cambios en los grupos funcionales del anillo bencénico y otra que produce la apertura del anillo. Ambas vías resultan en la formación de metabolitos tóxicos.A partir del epóxido generado inicialmente se produce fenol mediante un re-arreglo no enzimático y dihidrodiol benceno por la hidroxilación en el anillo (epóxido hidrolasa). Desde allí el fenol puede derivar mediante hidroxilaciones en catecol o hidroquinona quien a su vez se oxida a p-benzoquinona o puede hidroxilarse para dar 1,2,4 trihidroxibenceno. Por su parte el dihidrodiol benceno se metaboliza en catecol siguiendo una reacción mediada por la dihidrodiol deshidrogenasas. El catecol forma-

do por cualquiera de las vías mencionadas anteriormente puede oxidarse para dar o-benzoquinona, o se hidroxila derivando en 1,2,4 trihidroxibenceno.

La segunda ruta involucra la apertura del anillo que conduce a la formación de *ácido mucónico* vía el t,t-muconaldehído que es una reconocida hematotoxina.

Otra ruta, conduce a la formación de *ácido S-fenilmercaptúrico*, compuesto que se eliminará en orina, y comienza con la conjugación del epóxido con glutatión (reacción mediada por Glutation-S-epóxido Transferasa) seguida por la metabolización de este aducto en ácido pre-fenilmercaptúrico mediante la pérdida del residuo glutamil, de glicina y la acción de la acetil-CoA. El ácido S-fenilmercaptúrico se forma por la pérdida de una molécula de agua. Otros metabolitos que pueden encontrase en orina son el fenol y sus conjugados con glutatión o sulfatos.

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción del benceno que derivan en la afección del tejido hematopoyético ante una exposición crónica son complejos y resultan de la combinación de los daños producidos por varios de los metabolitos derivados del benceno.

Dichos metabolitos son capaces de unirse covalentemente a glutatión, proteínas, ADN y ARN. Por lo tanto esto impacta en el estado redox de las células afectadas y en la estructura de las macromoléculas de las mismas. Esto genera alteraciones funcionales en el microambiente de las células involucradas en la hematopoyesis generando consecuencias tan graves como la inhibición de enzimas, destrucción de ciertas poblaciones celulares y alteraciones en el desarrollo y crecimiento de otras líneas celulares.

Se ha demostrado que las hidroquinonas pueden unirse a las fibras de los husos mitóticos (microtúbulos) lo cual genera alteraciones en la replicación celular. Aún cuando se ha demostrado también que varios de los metabolitos del benceno pueden formar aductos con ADN y que estos son dosis dependiente, el nivel de aductos es bajo incluso a dosis relativamente altas lo cual indica que si bien este mecanismo contribuye a los procesos que derivan en las patologías inducidas por exposición prolongada a benceno no son los únicos responsables.

Teniendo en cuenta que la médula ósea es rica en peroxidasas como la mieloperoxidasa, es posible que los derivados fenólicos del benceno se conviertan en hidroquinonas en la médula. Estos compuestos son altamente reactivos y generan un estrés oxidativo con un aumento de ROS mediado por semiquinonas radicalarias. Además la hematina cataliza in vivo la autoxidación de las hidroquinonas y estimula aún más la generación de ROS. Los ROS reaccionan con el ADN y pueden generar fragmentaciones que deriven en mutaciones o activación de procesos apotóticos. Por otro lado las quinonas también pueden inhibir proteasas involucradas en los procesos de apoptosis, por lo tanto esta desregulación de la apoptosis puede generar una hematopoyesis ineficaz y el avance hacia las patologías descriptas. A esto se debe agregar que los metabolitos parecen inhibir a las enzimas involucradas en la reparación del ADN, específicamente las topoisomerasas.

Un monitoreo adecuado de la exposición al benceno depende del uso de biomarcadores y una buena correlación de resultados. Un test inespecífico es la excreción de sulfato urinario, debido a un incremento en la excreción de metabolitos conjugados con sulfato.

La estimación se realiza comparando la relación de sulfatos inorgánicos a orgánicos en la orina. Los niveles de sulfato inorgánico de un 80 al 95 % del total se consideran normales. Un 70 a 80 % indican exposición a bajos niveles de solventes como benceno o tolueno y valores menores de 60 a 70 % indican exposiciones a mayores concentraciones de estos compuestos. Este test es muy inespecífico y los niveles de sulfato urinario son extremadamente variables.

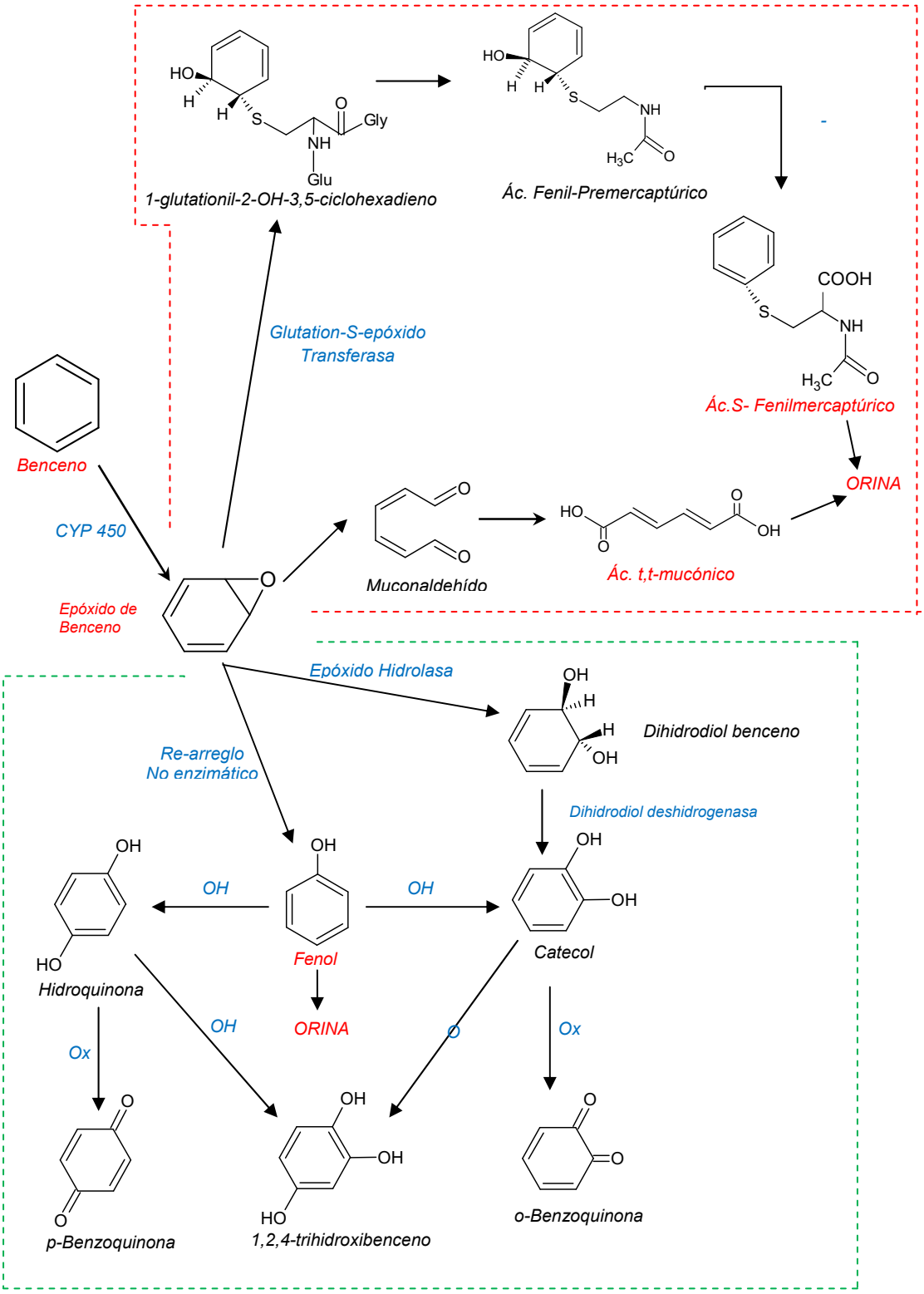


Figura 13. Metabolismo de Benceno. Ruta que involucra apertura del anillo (----) o cambios en grupos funcionales (----). OH: Hidroxilacion, Ox: Oxidación.

Diagnóstico: Biomarcadores

El contenido de fenol urinario se ha utilizado en forma rutinaria para monitorear la exposición ocupacional al benceno, teniendo en cuenta que aproximadamente el 40% del benceno absorbido se biotransforma a compuestos fenólicos siendo el fenol el mayoritario entre estos compuestos. Sin embargo la correlación entre fenol urinario y exposición a benceno es pobre debido a que existe un nivel basal de fenol sumamente variable debido a la ingesta de vegetales, exposición a otros compuestos aromáticos o inhalación de humo de cigarrillos.

El benceno en sangre, orina o aire exhalado sería el mejor bioindicador de exposición. Sin embargo la determinación de este compuesto no es la utilizada con preferencia debido a que la validación de las concentraciones detectadas en estas muestras es muy compleja ya que se ve influida por múltiples factores dependientes de la muestra, de la fisiología del individuo y de los métodos de detección necesarios. Así por ejemplo, los niveles de benceno en aire exhalado dependen de la exposición, de la ventilación pulmonar de cada individuo y de la actividad física realizada antes de la toma de muestra. En sangre y orina, además de la complejidad y heterogeneidad propia de estas muestras, se debe tener en cuenta que debido a que el porcentaje de benceno presente es mucho menor que en el aire exhalado se necesitan métodos analíticos muy sensibles y una toma y manipulación de muestra muy minuciosa para evitar pérdidas o contaminaciones. Todas estas características hacen que, aún cuando podría pensarse que el benceno determinado en alguna de estas matrices sea el mejor biomarcador de exposición, no sea el empleado habitualmente en el control biológico de exposición.

Un indicador de exposición más sensible especialmente para exposiciones ocupacionales es el ácido t,t-mucónico. Se ha reportado una relación lineal entre concentración del metabolito y exposición que tiene validez para exposiciones a más de 0,25 ppm de benceno en el ambiente. Sin embargo este metabolito no es específico del benceno, ya que también deriva de la biotransformación del ácido sórbico empleado como conservante en varios alimentos. Si bien los niveles de ácido t,t-mucónico derivados del ácido sórbico ingerido no son una interferencia importante para determinar poblaciones expuestas laboralmente, si pueden influir en la detección de poblaciones expuestas ambientalmente a bajas concentraciones de benceno. Por ello cuando se realizan estudios ambientales es necesario tener en cuenta para la interpretación de los resultados los hábitos alimentarios de la población estudiada. Los métodos analíticos de detección que existen en la actualidad involucran cromatografía líquida con detector UV (HPLC-UV) o cromatografía gaseosa acoplada a detector de masas (CG-MS) o de ionización de llama (CG-FID). Ambos métodos presentan límites de detección y sensibilidades similares, sin embargo debemos considerar que la detección por HPLC-UV es más simple ya que no requiere procesamientos previos de la muestra como extracción del analito a determinar y derivatización del mismo necesarios para la determinación por cromatografía gaseosa.

Otro metabolito utilizado en el control biológico ante exposiciones laborales al benceno es el ácido S-fenilmercaptúrico. Este metabolito es específico del benceno, pero debemos tener en cuenta que sólo el 0,11% del benceno que ingresa al organismo es biotransformado en ácido

S-fenilmercaptúrico y que requiere numerosos procesos de extracción y derivatización para poder ser detectado HPLC-UV o CG-MS, lo cual hace que muchas veces haya sido desalentado el uso de este biomarcador y que para una mismo nivel de exposición se hayan detectado diferentes concentraciones de este compuesto en orina. Sin embargo, debido a su especificidad la ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) adopta como indicador biológico de exposición laboral al ácido S-fenilmercaptúrico fijando un valor límite de 25 µg/g de creatinina en orina al final de una jornada laboral.

Para completar el monitoreo biológico de la exposición se emplean también marcadores de efecto como es el hemograma mensual donde se puede determinar el impacto de la posible exposición prolongada al benceno sobre el tejido hematopoyético del trabajador.

n-Hexano

El n-hexano es un hidrocarburo de cadena lineal, saturado, obtenido a partir de ciertas fracciones del petróleo luego de varias etapas de cracking. El hexano comercial consiste de una proporción de entre el 20 al 85 % de n-hexano mientras que el resto está formado por varios isómeros del hexano, como por ejemplo 2-metilpentano, 3-metilpentano, 2,3-dimeltilbutano, ciclopentano, ciclohexano y pequeñas cantidades de pentano y heptano, acetona y metil-etil-cetona. Es posible encontrar trazas de benceno (0,05%).

Entre sus usos principales se encuentra el de disolvente industrial, siendo utilizado en adhesivos y plásticos, en la extracción de aceite vegetal (aceite de soja, lino, etc.) y en la industria farmacéutica. También es de uso común en la limpieza de textiles, muebles y productos de cuero.

Tipos de exposición

Las personas principalmente afectadas por intoxicaciones con n-hexano son los trabajadores de las industrias donde se emplea este solvente y los adolescentes y niños que practican la inhalación de pegamento. Por lo tanto, si bien la vía de exposición principal es la inhalatoria, en ciertas circunstancias la vía dérmica puede adquirir relevancia.

Efectos de la exposición crónica al n-hexano

El órgano o tejido blanco del n-hexano en una *exposición crónica* es el *sistema nervioso periférico (SNP)*.

La afección típica de este tipo de intoxicaciones es la *polineuropatía sensoria-motriz ascendente*. Antes de que comiencen a manifestarse los síntomas neurológicos, en general la persona presenta pérdida de peso, nerviosismo, anemia y dolor de cabeza y de piernas; a los cuales se agrega sintomatología relacionada con el SNC que incluye disartria, incoordinación motora y dificultades visuales, las cuales pueden ser enmascaradas por una polineuritis. La neuropatía periférica se observa después de una inhalación prolongada y repetida del hexano. Los prime-

ros síntomas constan de un adormecimiento simétrico y parestesias en la parte distal de las extremidades, sobre todo en los pies y manos (síndrome de guante-media). Los síntomas mejoran después de que la exposición cesa y los casos leves pueden recuperarse totalmente mientras que en los casos más graves la recuperación es sólo parcial.

La afección se debe a que se produce una axonopatía distal. Los daños en los nervios detectados inicialmente indican alteraciones multifocales que consisten en inflamaciones axonales debidas a acumulación de neurofilamentos de unos 10 nm de longitud y numerosas mitocondrias con varios grados de degeneración, microtúbulos y retículo endoplasmático liso, que se producen en los axones más largos y de mayor diámetro que van a los músculos tibiales.

No sólo los axones de mayor diámetro resultan afectados, también sufren las consecuencias de la exposición crónica al hexano los axones de menor diámetro cuyo daño es el que se relaciona con la pérdida de sensibilidad posicional.

Estas alteraciones se producen en zonas cercanas a los nódulos de Ranvier más distales y puede darse en nódulos vecinos o alternos.

Cuando la patología progresa se producen adelgazamientos de la vaina de mielina, la cual se retrae y puede llegar a desintegrarse completamente y luego producirse la ruptura de la fibra nerviosa. La misma inflamación puede producirse en la zona internodal así como en otras zonas alejadas de los sitios de inflamación se pueden presentar estrangulamiento y pérdida de vaina de mielina. Como respuesta pueden producirse excesos de células de Schwann donde se ha perdido la vaina de mielina para generar procesos de remielinización que da origen a segmentos cortos alternados.

Además se produce un efecto panal donde las células de Schwann emiten prolongaciones que ingresan al citoplasma del axón generando una deformación mayor aún.

A medida que avanza la exposición, estas alteraciones se extienden a lo largo de los nervios afectados y se producen afecciones en otros nervios.

Distribución y Metabolismo

Luego de seguir la ruta general de absorción y distribución compartida por los solventes tratados en este capítulo, entre el 15 y el 17% del hexano inhalado llega al hígado y es metabolizado por las oxidasas de función mixta CYP 450 formando alcoholes que son conjugados con ácido glucurónico o convertidos a dióxido de carbono. El 1-hexanol y el 3-hexanol son los metabolitos menos tóxicos, siendo el primero oxidado a ácido hexanóico el cual entra al metabolismo de los ácidos grasos y se oxida completamente.

El *2-hexanol*es el metabolito más importante, ya que da origen a la *2,5-hexanodiona*la cual es responsable del daño neurológico, siendo posible identificarla en la orina. Los otros metabolitos finales principalmente encontrados en orina son γ-Valerolactona y 2,5-dimetil-furano.

Mecanismo de acción

Se ha postulado que la acción del hexano, en particular del metabolito implicado en su acción neurotóxica, la 2,5-hexanodiona, no sólo se produce sobre el axón sino también

sobre las células de Schwann debido a su liposolubilidad, basados en que tanto los axones inflamados como los normales sufren desmielinización y en que las células de Schwann también sufren procesos inflamatorios además de verse superada su elasticidad en las zonas inflamadas de los axones.

Son varios los mecanismos de acción propuestos por los cuales la 2,5-hexanodiona media los daños en los nervios. Entre ellos podemos incluir la inhibición de la glucólisis axonal ya que inhibe selectivamente una isoenzima neuronal de la enolasa, importante enzima de la vía de degradación de glucosa. La inhibición resultante de la glucólisis implica una disminución del aporte energético lo cual deriva en una alteración del transporte axonal especialmente en los sectores con mayor requerimiento energético como los nodos de Ranvier.

Además de este efecto inhibitorio de vías metabólicas se han postulado alteraciones fisico-químicas de los neurofilamentos debidas a uniones covalentes entre la 2,5-hexanodiona y los grupos -amina de las lisinas de los neurofilamentos o de las proteínas del citoesqueleto axonal dando compuestos pirrolicos.

Si bien el número de aductos pirrolicos que se forman por proteína es bajo (1-2 aductos por molécula), dada la baja solubilidad de las proteínas presentes en los neurofilamentos y la concentración relativa que tienen estas proteínas y los aductos formados en los neurofilamentos es probable que aumente aún más su hidrofobicidad generando la agregación de los mismos en las zonas afectadas. Sumado a esta hipótesis se cree que los residuos -amina que reaccionan con la 2,5-hexanodiona están involucrados en reacciones importantes en los procesos de transporte de neurofilamentos lo cual afecta al citoesqueleto del axón. Estas interacciones alteran las cargas naturales de las proteínas involucradas lo cual resulta en alteraciones en procesos de fosforilación y en la interacción de los neurofilamentos con los microtúbulos y con otros componentes del citoesqueleto.

Otros mecanismos que se asocian a los anteriores indican que la 2,5-hexanodiona produce alteraciones en la bicapa lipídica y el balance iónico a través de la misma lo cual influye en la degeneración de la capa de mielina y en los cambios axonales. Así mismo, se cree que este compuesto inhibe proteasas involucradas en la degradación de los neurofilamentos con lo cual el recambio de los mismos se ve alterado y se favorece la acumulación de neurofilamentos.

Diagnóstico: Biomarcadores

El biomarcador de exposición empleado para la vigilancia de la salud en trabajadores expuestos a n-hexano es la 2,5-hexanodiona. Se determina en muestras de orina emitidas 30 min. Después de la exposición, es decir al final de la jornada laboral. Si no se puede procesar en el momento se debe refrigerar la muestra hasta su determinación. Es necesario realizar una hidrólisis ácida previa en la muestra para liberar la 2,5-hexanodiona que se elimina conjugada. Este proceso permite incrementar en 3 a 6 veces el nivel de 2,5-hexanodiona que puede detectarse respecto a la determinación en la muestra sin hidrólisis previa. La detección se realiza mediante técnicas de HPLC-UV, siendo el valor normal menor o igual a 5 mg/g creatinina.

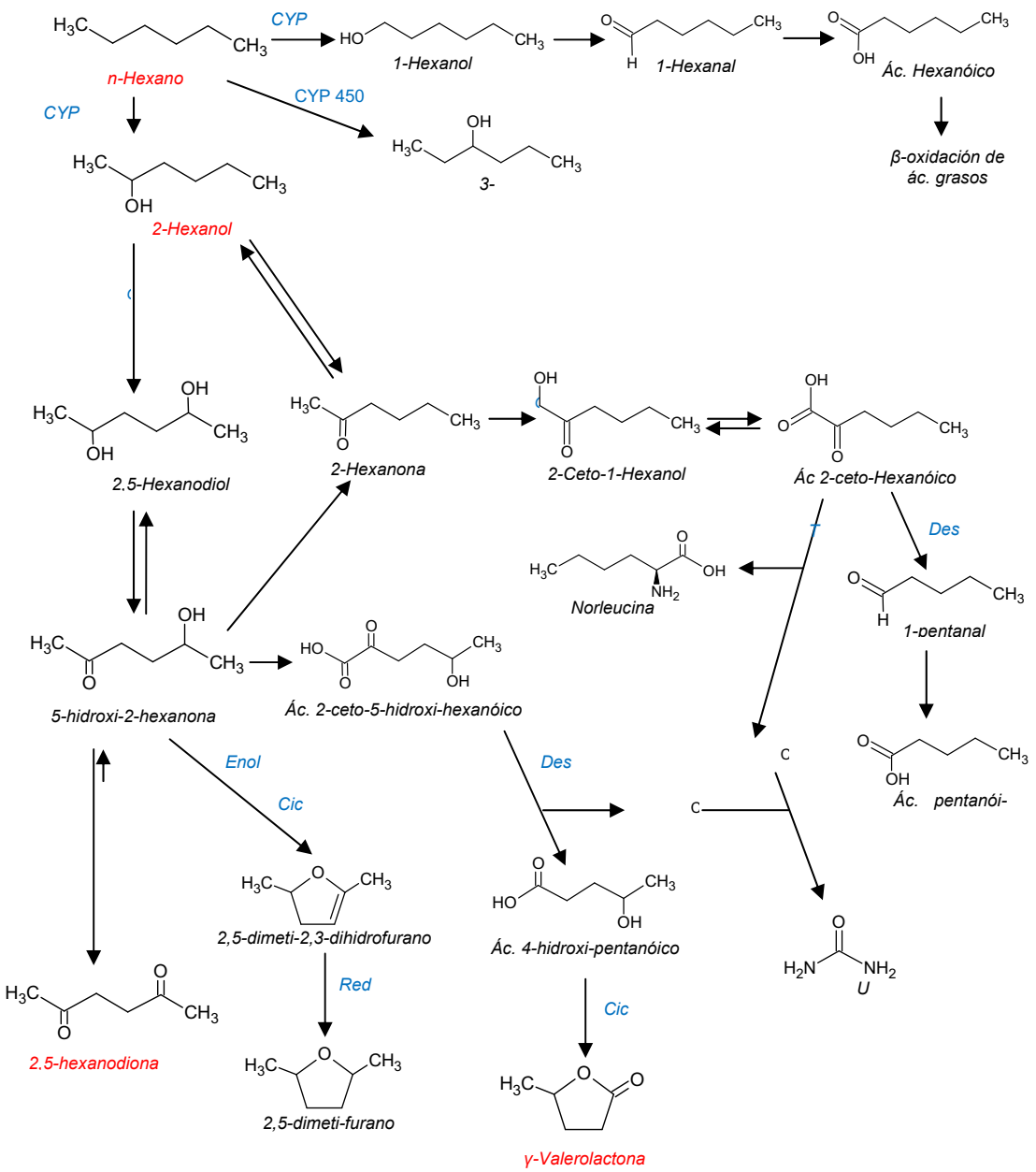


Figura 14. Biotransformación del n-Hexano. Se resaltan en rojo los compuestos más importantes del metabolismo por ser los responsables de la toxicidad del mismo, dar origen a esos compuestos o ser los metabolitos eliminados en orina y empleados como biomarcadores de exposición. CYP 450: citocromo P450, Ox: oxidación, OH: hidroxilación, TrA: transaminación, DesC: descarboxilación, Enol: enolización, Cic: ciclación, Red: reducción

Tolueno

El tolueno ($C_6H_5CH_3$) es un líquido no corrosivo, volátil y con olor aromático. Se produce a partir de las siguientes fuentes principales: la conversión catalítica del petróleo, la aromatización de los hidrocarburos alifáticos y como subproducto de la industria en los hornos de coque. La mayoría de la producción se realiza en la forma de una mezcla de benceno, tolueno y xileno que es utilizada como antidetonante en las naftas para aumentar el índice de octanos. El tolueno crudo puede contener aproximadamente un 24 % de benceno. Tiene además un número

de usos industriales: solvente, disolventes de pinturas, gomas, impresión, cosméticos, industrias de los adhesivos y resinas, como material de síntesis para otros químicos y combustibles.

Considerando la elevada volatilidad del tolueno y su baja solubilidad en agua, la mayoría del tolueno que alcance o esté presente en cuerpos de agua naturales será liberado hacia la atmósfera.

Tipos de exposición

Las poblaciones expuestas laboralmente son las involucradas en la producción del tolueno o en su uso. Este solvente es el principal solvente utilizado como droga de abuso ya que se encuentra presente en pegamentos. La inhalación es la ruta predominante de exposición en ambos casos.

Efectos de la exposición crónica a tolueno

El tolueno genera efectos principalmente sobre el sistema nervio central (SNC) tanto en la exposición aguda como en la crónica.

En la exposición aguda se produce un síndrome narcótico como el descripto para los solventes en general.

La intoxicación crónica conduce a encefalopatías que se presentan como un síndrome psico-orgánico debido a un envejecimiento precoz de funciones corticales, disfunción cerebelosa, daño en los nervios craneales, atrofia cortical y encefalopatía. Estas alteraciones derivan en sintomatología como alteraciones en la memoria, la concentración, aspectos cognitivos, pérdida de interés, apatía y falta de iniciativa, fatiga anormal, irritabilidad, cambios de humor y demencia.

También se han presentado patologías renales asociadas con el consumo crónico de tolueno, como acidosis tubular renal, cálculos renales, glomerulonefritis e insuficiencia renal, así como daños hepáticos que llevan a hepatitis tóxica e insuficiencia hepática.

Usualmente este síndrome se asocia con nauseas, vómitos, alteraciones en la motricidad fina, en la vista y en los movimientos oculares.

El discontinuar la exposición crónica al tolueno produce el mejoramiento de algunos efectos, sin embargo se observa en muchos individuos, que han aspirado pegamento por períodos prolongados, que aún cuando se ha interrumpido el consumo existen alteraciones neurológicas irreversibles.

El tolueno atraviesa la placenta y produce efectos teratogénicos. Estudios en mujeres embarazadas expuestas han indicado que los principales efectos producidos son muerte perinatal, anormalidades cráneo-faciales, retardo en crecimiento fetal, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer. Luego del nacimiento se han registrado retrasos en el desarrollo y crecimiento así como trastornos cognitivos, del lenguaje y de las habilidades motoras.

Distribución y Metabolismo

Al igual que los solventes que hemos estudiado en este capítulo, luego de ingresar en el organismo se distribuye en los tejidos dependiendo del contenido graso de los mismos y la irriga-

ción. Por ello alcanza inicialmente el sistema nervioso central y luego otros tejidos grasos (hígado, tejido adiposo, etc.).

El 20% del tolueno es eliminado por vía pulmonar sin cambios (aire exhalado) y el resto del tolueno se metaboliza principalmente en el hígado.

La ruta metabólica del tolueno involucra la oxidación de la cadena lateral por la acción secuencial del citocromo P450, la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa que conducen a la producción de ácido benzoico. Este compuesto se transforma en ácido hipúrico, principal metabolito eliminado en orina, a través de dos reacciones secuenciales: inicialmente se genera benzoíl-CoA catalizado por la enzima benzoíl-CoA sintasa y una segunda reacción que genera el ácido hipúrico por conjugación del intermediario (Benzoíl-CoA) glicina (Gly) catalizada por la Gly-N-Benzoíltransferasa.

Se producen otros metabolitos menores como el *o-cresol* y el *p-cresol*. Un metabolito menor pero que es específico para la exposición al tolueno es el *S-bencil-N-acetil-L-cisteína*. El metabolismo del tolueno está mediado por varias isoenzimas que varían en su expresión de acuerdo a la dieta, especies, edad, raza, sexo y la co-exposición a otros compuestos que emplean las mismas isoformas del CYP 450 en su metabolismo. Así, por ejemplo, la co-exposición a benceno y tolueno disminuiría el riesgo de desarrollar leucopenia en los trabajadores expuestos a la combinación de estos solventes respecto de la exposición al benceno solamente. Esta combinación, por otra parte, disminuye la eliminación de ácido hipúrico. Lo mismo ocurre con una disminución en las neuropatías desarrolladas en una exposición a n-hexano y tolueno, respecto de la exposición a n-hexano.

Mecanismo de acción

El tolueno actúa sobre el sistema dopaminérgico involucrado en los efectos gratificantes inducidos por esta y otras sustancias. Se ha probado, en estudios realizados en ratas, que la inhalación de tolueno durante varias horas en niveles de 1000 a 2000 ppm genera en el tejido estrial un aumento de dopamina.

El tolueno actúa sobre varios receptores en el sistema nervioso, estos efectos en conjunto generan la inhibición que da origen a los efectos observados.

El tolueno actúa como agonista (aumenta la actividad) de los receptores de glicina, serotonina ($5HT_3$) y $GABA_A$. Estos receptores son canales iónicos que al ser estimulados conducen a la despolarización de la célula y a la inhibición.

Además de esos efectos, el tolueno presenta efectos antagonistas (disminución de la actividad) sobre los receptores nicotínicos y receptores de glutamato (NMDA, N-metil-D-aspartato). Estos canales a diferencia de los anteriores son de carácter excitatorio, por lo cual la inhibición de la activación de los mismos generará respuestas de carácter inhibitorio.

El tolueno funciona de manera similar al etanol sobre los receptores comentados, sólo que el tolueno es más potente ya que para obtener el mismo efecto que provoca el tolueno son necesarias concentraciones 10 a 100 veces superiores de etanol.

El tolueno además de ser antagonista de los receptores NMDA, en una exposición prolongada produce un aumento del nivel de estos receptores. También se produce una sensibilización de los receptores NMDA, lo cual está relacionado con los estados de hiper-excitabilidad de los receptores glutamatérgicos una vez que ha cesado la exposición.

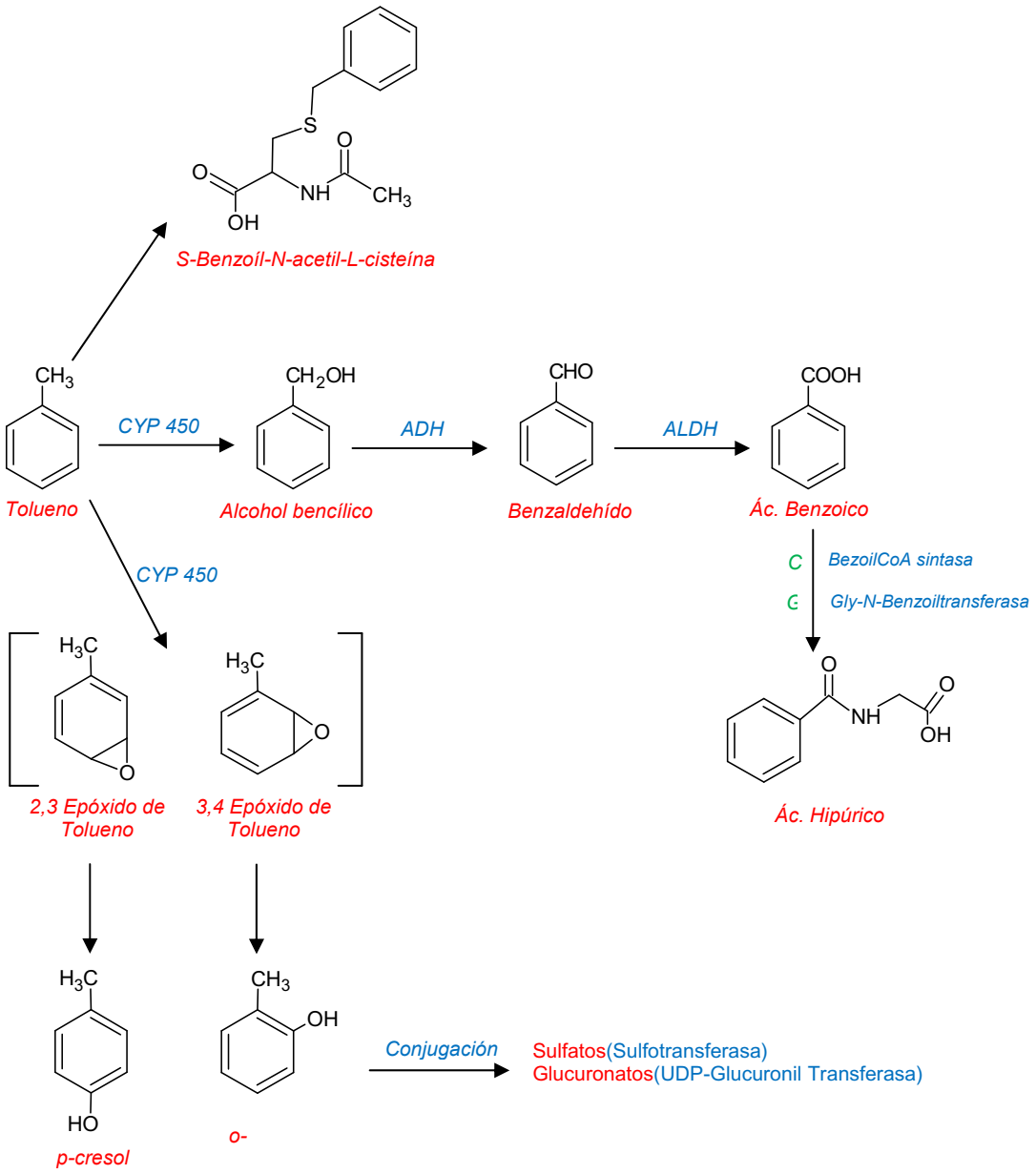


Figura 15: Botransformacion del tolueno

Debemos tener en cuenta que si bien el tolueno, a altas y bajas concentraciones, actúa sobre los mismos blancos moleculares básicos; a bajas concentraciones (0,17 mM) los efectos se producen por cambios en la actividad del receptor por interacción del tolueno con los mismos, mientras que a altas concentraciones (mayores a 20 mM) las alteraciones resultan de interacciones no específicas debidas a variaciones en la permeabilidad de la membrana.

Así mismo se ha demostrado que el tolueno altera la actividad de canales iónicos voltaje operados, ATP asas, acoplados a proteínas G y el sistema de señalización de calcio.

Por lo tanto el tolueno actúa sobre varios blancos moleculares con diferente eficacia dependiendo de la duración de la exposición y la concentración a la que se está expuesto.

Diagnóstico: Biomarcadores

El tolueno en sangre venosa es el biomarcador de exposición más, específico y sensible especialmente cuando la exposición se produce a bajas concentraciones (<1 ppm tolueno en el aire). Sin embargo se requieren para determinarlo equipamiento costoso (GC-FID) y procedimientos cuidadosos de recolección de muestra al principio del último día laboral de la semana. Además debemos tener en cuenta que la estabilidad del tolueno en la muestra, ya que se ha demostrado que las muestras almacenadas a 24ºC o menos durante una semana pierden el 25% de tolueno inicial. Estas razones económicas y de procesamiento hacen que no sea el biomarcador utilizado habitualmente.

El tolueno también puede ser determinado en el aire exhalado, sin embargo se requiere una recolección de la muestra muy cuidadosa para evitar pérdidas de analito y en casos de exposición a bajas concentraciones procedimientos de concentración costosos para poder detectarlo. Por esto tampoco es empleado usualmente como biomarcador.

El ácido hipúrico urinario es el metabolito mayoritario del tolueno, más del 75% del tolueno inhalado es metabolizado en ácido hipúrico y excretado en orina 12 hs después de la exposición. Por ello ha sido considerado desde hace tiempo un biomarcador de exposición. Puede determinarse por técnicas espectrofotométricas o por HPLC con detección UV. Sin embargo, su confiabilidad es limitada a bajos niveles de exposición, así como dependiente de las condiciones de la exposición y de genotipos específicos para la aldehído deshidrogenasa.

La excreción del ácido hipúrico ha sido correlacionada con la concentración promedio en el tiempo (TWA) de tolueno durante el turno de trabajo, por lo cual las muestras de orina deben tomarse al final de la jornada laboral.

El ácido hipúrico presenta una limitada especificidad especialmente en exposiciones a bajas concentraciones de tolueno debido a que los niveles pueden estar influenciados por la dieta, ya que este compuesto deriva del ácido benzoico, utilizado como conservante en una gran cantidad de productos, y por el consumo de algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico.

El o-cresol es un metabolito menor del tolueno (menos del 1% del tolueno se metaboliza en o-cresol) que también ha sido considerado como marcador de exposición. Sin embargo, tampoco es específico, los niveles de o-cresol están influenciados por el tabaquismo, diferencias entre sexos, consumo de alcohol y actividad física. Además su medición es más complicada que para el ácido hipúrico, ya que involucra derivatización de la muestra y determinación por CG.

Cloroformo

El cloroformo, triclorometano o tricloruro de metilo, es un compuesto químico de fórmula $CHCl_3$. Puede obtenerse por cloración como derivado del metano o del alcohol etílico o,

más habitualmente en la industria farmacéutica, utilizando hierro y ácido sobre tetracloruro de carbono.

A temperatura ambiente, es un líquido volátil, no inflamable, incoloro, de olor característico a frutas y sabor dulce y ardiente. Aunque no es inflamable, por acción del calor pueden explotar los recipientes que lo contienen.

El cloroformo en trazas puede generarse de manera natural y se forma también al clorar el agua potable o las aguas residuales.

Inicialmente se lo utilizó como anestésico, hasta 1940 donde fue reemplazado por otros de mayor seguridad. También se lo utilizaba ampliamente para sintetizar compuestos como el cloro-difluorometano empleado como refrigerante. Actualmente se emplea como materia prima en la industria química (fabricación de resinas, plásticos, etc.), como desengrasante de metales, como disolvente en procesos industriales y en el laboratorio. Es también utilizado en biología molecular para varios procesos, como la extracción de ADN de lisados celulares. Asimismo, es usado en el proceso de fijación de muestras histológicas post mortem.

La principal situación de exposición a este solvente es la relacionada con los ámbitos laborales por inhalación de sus vapores fundamentalmente.

La EPA (Environmental Protection Agency) fija normas sobre la cantidad permitida de numerosas sustancias que pueden resultar nocivas en el ambiente. Para el agua potable, la EPA establece un límite en el total de trihalometanos, dentro de los cuales se incluye al cloroformo, de 100 ppb. Además, la EPA requiere que los derrames de cloroformo al medio ambiente de 10 libras o más se notifiquen al Centro Nacional de Respuesta (National Response Center). La OSHA (Ocupattional Safety and Health Administration) establece los niveles de cloroformo permitidos en el aire de los lugares de trabajo en Estados Unidos. El límite de exposición permisible en el trabajo es de 50 ppm ó 240 mg/m3 (valor techo) en el aire durante una jornada laboral de 8 horas y una semana de trabajo de 40 horas. Como vemos los valores propuestos por las distintas agencias varían debido a que se toman diferentes criterios de vías y tiempos de exposición para establecerlos.

Distribución y Metabolismo

El cloroformo sigue los mismos mecanismos de absorción y distribución de los solventes en general, y es conducido en sangre al hígado, los riñones y el tejido graso principalmente. En el hígado se produce su metabolización. El principal metabolito del cloroformo es el fosgeno que se produce por una reacción mediada por el sistema CYP450 (Fig. 5).

Cuando se combina con agua genera HCl y CO_2. Esto puede ocurrir a nivel pulmonar donde el CO_2 es exhalado y el HCl puede ser uno de los responsables de la neumonía por inhalación que se produce en estas intoxicaciones.

El principal daño en las intoxicaciones con cloroformo es debido a la unión covalente del fosgeno formado durante la biotransformación, el cual es el principal responsable de la toxicidad de este compuesto ya que se une covalentemente a sulfhidrilos de macromoléculas generando los daños observados en estas intoxicaciones.

Una parte del cloroformo se elimina por exhalación y sólo una pequeña cantidad de productos de degradación sale del cuerpo en la orina y las heces.

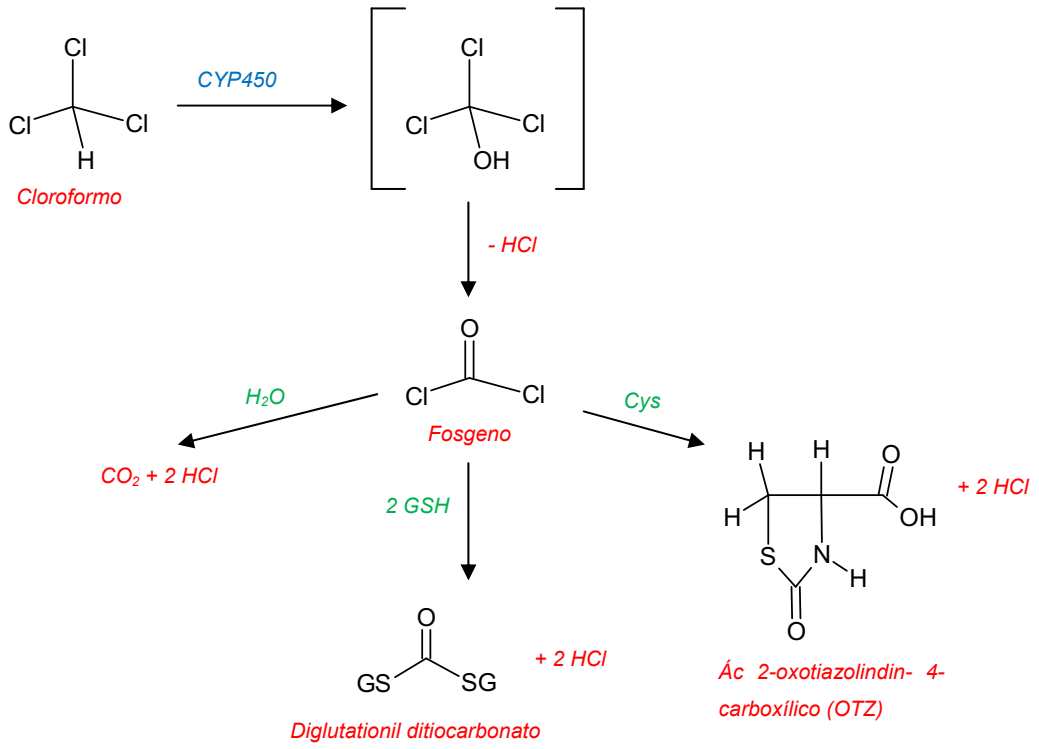


Figura 16. Biotransformación del Cloroformo. Se resaltan en rojo los metabolitos, en azul las enzimas que catalizan la reacción y en verde los co-factores de reacción.

Efectos de la exposición crónica a cloroformo

Los órganos blanco del cloroformo en una exposición crónica son el hígado y los riñones. Estos efectos pueden estar potenciados por otros compuestos como alcoholes alifáticos o cetonas.

Es importante tener en cuenta que se han demostrado tolerancia o adaptación a los efectos hepato-renales del cloroformo en algunas líneas de ratones. Se han observado respuestas regenerativas que protegen a los órganos del daño provocado por cloroformo o daños menores cuando los animales se exponen a dosis repetitivas de cloroformo frente a los observados con una única dosis. Esto se debe principalmente a la inhibición del sistema P450 para evitar la biotransformación del compuesto y a un aumento de la eliminación del cloroformo en el aire exhalado.

Sin embargo, se ha probado el poder carcinogénico del cloroformo en roedores. La generación de tumores en hígado y/o riñón depende de la especie, el sexo, la ruta de exposición y el medio en el que es administrado. En este sentido los machos generalmente presentan necrosis en el riñón debidas a la exposición a cloroformo, mientras que las hembras no; esto se debe a diferencias en la actividad de CYP renal mediadas por testosterona.

EPA clasifica al cloroformo dentro del grupo B2 como potencial carcinógeno en humanos, lo cual indica que hay suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales y poca o inadecuada evidencia en humanos.

Mecanismo de acción

Su principal metabolito, el *fosgeno*, es el principal responsable de la toxicidad hepática y renal. Inicialmente el fosgeno es conjugado con GSH para eliminarlo, lo cual deriva en la depleción del GSH. Cuando esto ocurre, el fosgeno puede unirse covalentemente a proteínas y lípidos en hígado y riñón, lo cual genera alteraciones en las membranas y otras estructuras celulares que derivan en la necrosis del tejido y en una respuesta proliferativa para intentar repararlo. En este contexto se producen también la promoción de tumores por la expansión clonal de células que presentan alteraciones espontaneas en el ADN, y por la alteración en la expresión de ciertos genes como myc y fos.

Así mismo, el cloroformo forma aductos con dos fosfatidil etanolaminas generando fosfatidil etanolamina modificadas principalmente en la membrana mitocondrial lo que genera alteraciones ultraestructurales en esas membranas y por lo tanto en la función de la organela; en especial en la captación y liberación del calcio.

No hay evidencias de que el cloroformo o sus metabolitos se unan al ADN, sin embargo, parece que la unión de los mismos a las histonas juega un papel central en el control de la expresión génica y en la carcinogenicidad de este compuesto. Otra hipótesis es que el estrés oxidativo y la depleción de GSH inducida por el cloroformo generan genotoxicidad indirecta que contribuye a la carcinotoxicidad.

Diagnóstico: Biomarcadores

Pese a que se puede medir la cantidad de cloroformo en el aire exhalado, en la sangre, en la orina y en los tejidos del cuerpo, no contamos con pruebas fiables que determinen cuanta exposición de cloroformo ha habido, o si se experimentará efectos nocivos en la salud. La medición del cloroformo en los líquidos y los tejidos del organismo puede ayudar a determinar si se ha estado en contacto con grandes cantidades de cloroformo.

Sin embargo, estas pruebas solo son de utilidad si se realizan poco después de que ha habido exposición, debido a que el cloroformo sale rápidamente del cuerpo. Además, el cloroformo puede derivar de otras sustancias químicas (hidrocarbonos clorados) por lo tanto el cloroformo que está en el cuerpo puede también indicar que se estuvo en contacto con otras sustancias. Como estudios anexos en este tipo de intoxicaciones pueden determinarse los niveles de las enzimas marcadoras de daño hepático (fosfatasa alcalina FAL, alanino transaminasa ALT y aspartato transaminasa AST). Estos niveles indicarán el estado del hígado (biomarcadores de efecto) pero no nos permiten determinar si esas alteraciones son producidas por el cloroformo, es decir no son biomarcadores de exposición.

Tetracloruro de Carbono

El tetracloruro de carbono (CCl_4) es un líquido incoloro, no inflamable y de olor dulzón. Se obtiene haciendo pasar cloro por sulfuro de carbono, en presencia de pentasulfuro de antimonio, y separando el tetracloruro de carbono del monocloruro de azufre formado (p.eb. 135,6ºC) por destilación fraccionada.

El tetracloruro de carbono (CCl_4) fue utilizado ampliamente como solvente, limpiador en seco, extinguidor de fuego, intermediario de síntesis, fumigante de granos y antihelmíntico para humanos. Su uso ha disminuido en forma constante desde 1970, debido a su toxicidad hepatorenal, carcinogenicidad y contribución a la disminución en la capa de ozono. A pesar de esto, parece ser una sustancia ubicua en el aire ambiental y es todavía encontrado en aguas subterráneas de pozos cercanos a rellenos sanitarios. El tetracloruro es una clásica hepatotoxina, aunque en humanos el daño renal es a menudo más severo.

La exposición más alta al tetracloruro de carbono es probable que ocurra en personas que trabajan con este compuesto.

La EPA ha establecido un límite para el tetracloruro de carbono en el agua potable de 5 ppb. La OSHA ha establecido un límite de 10 ppm en el aire del trabajo durante una jornada diaria de 8 horas, 40 horas a la semana.

Efectos de la exposición crónica al tetracloruro de carbono

El principal órgano blanco de este tipo de exposiciones es el hígado. El daño hepático incluye disociación de los polisomas y ribosomas del retículo endoplásmico rugoso, desarreglo del retículo endoplásmatico liso, inhibición de síntesis proteica y acumulación de triglicéridos. El CCl_4 ingerido alcanza el hígado, sufre activación metabólica, produce lipoperoxidación, se une covalentemente e inhibe la actividad de la ATPasa mitocondrial en minutos. Otro factor que está involucrado en la esteatosis que se produce en esta intoxicación es la hipometilación del ARN ya que contribuye a la inhibición de la síntesis de lipoproteínas. Resulta evidente la necrosis de células individuales a las 5 o 6 hs después de la ingesta, progresando a necrosis centrolobular máxima dentro de las 24 a 48 hs. La mayoría de las enzimas microsomales están significativamente deprimidas. La actividad de las enzimas marcadoras de daño hepático aumenta en el suero generalmente en forma paralela a la extensión de la necrosis del hígado. La regeneración celular, evidenciada por una síntesis aumentada de ADN y progresión del ciclo celular alcanza su máximo de 36 a 48 hs.

Distribución y Metabolización

Luego de la absorción se distribuye por los tejidos al igual que los otros solventes. El tetracloruro de carbono sufre procesos de biotransformación en el hígado mediados por el sistema CYP450 que conducen a la formación del radical triclorometilo por la eliminación de un cloruro de la molécula (deshalogenación reductora).

Este radical reacciona rápidamente con otras moléculas que sirvan de dadores de protones (principalmente lípidos celulares) y genera cloroformo que se transformará a su vez en fosgeno por reacciones enzimáticas mediadas por el sistema CYP450 (Fig 5).

Estos dos metabolitos son particularmente importantes ya que están fuertemente involucrados en la acción tóxica del tetracloruro de carbono: el fosgeno producido puede unirse covalentemente a sulfhidrilos presentes en la biomoléculas de la célula y el radical triclorometilo es el principal responsable de la peroxidación lipídica que es una de las bases del daño tisular resultante.

La mayor parte del tetracloruro de carbono es eliminado del cuerpo inalterado, pero cierta cantidad puede transformarse a otras sustancias (por ejemplo, cloroformo, hexacloroetano y anhídrido carbónico) antes de ser eliminado del cuerpo.

Los estudios en animales han demostrado que bajo una variedad de condiciones, 34% al 75% se excreta en el aliento, 20% al 62% se excreta en las heces, y sólo pequeñas cantidades se excretan en la orina.

Mecanismo de acción

El mecanismo de daño hepático ha recibido más atención que ningún otro tóxico, aunque todavía existe considerable debate acerca de la importancia relativa de las distintas actividades del CCl_4 especialmente la unión covalente y la peroxidación lipídica.

El CCl_4 sufre inicialmente una activación metabólica que lo convierte el radical

triclorometilo (CCl_3 ·-). Este radical extrae protones de los ácidos grasos insaturados generando cloroformo y un radical ácido graso.

Esta extracción de protones de los ácidos grasos poliinsaturados genera radicales orgánicos altamente inestables que sufren una serie de reacciones entre las cuales podemos encontrar re-arreglos de los dobles enlaces para generar dienos conjugados.

Además este radical puede unirse covalentemente a los ácidos nucléicos iniciando de esta forma cáncer hepático.

Estos radicales lipídicos también reaccionan rápidamente con O_2 para formar peróxidos lipídicos, los cuales generan importantes daños a la membrana plasmática y enzimas celulares.

Este proceso altera a los lípidos de membrana, fundamentalmente asociados a fosfolípidos, lo cual deriva en alteraciones en la permeabilidad de las organelas y en la homeostasis del calcio. Se produce un aumento de calcio intracelular debido a un mayor flujo desde el espacio extracelular debido al daño producido en la membrana plasmática y a un menor secuestro intracelular. Este aumento de calcio intracelular activa la fosfolipasa A2, lo cual aumenta el daño a la membrana. Además se producen desregulaciones en las actividades de ciertas enzimas como calmodulina, fosforilasa y proteinquinasa C que están involucradas en cascadas de señalización que llevan a la muerte celular por apoptosis o necrosis.

Por otra parte las alteraciones en la homeostasis del calcio generan liberación de citoquinas y eicosanoides en células de Kupffer, generando así infiltración de neutrófilos y daño hepatocelular.

La generación inicial del radical CCl_3- también resulta en una unión covalente al CYP, lo cual genera su inactivación. Por ello en ciertos casos una exposición inicial a dosis subletales de tetracloruro de carbono puede tener ciertos efectos protectores frente a subsiguientes exposiciones ya que el sistema que interviene en su activación metabólica se encuentra inhibido. Por otro lado el cloroformo sufre una segunda etapa de reacciones oxidativas mediadas por el sistema CYP450 para generar fosgeno, el cual el capaz de unirse covalentemente a sulfhidrilos presentes en proteínas y ácidos nucléicos generando importantes alteraciones en la célula.

Diagnóstico: Biomarcadores

La manera más conveniente es simplemente medir tetracloruro de carbono en el aliento. El tetracloruro de carbono se puede medir también en la sangre, el tejido graso y en otros tejidos. Aunque estos exámenes pueden demostrar que una persona ha estado expuesta al tetracloruro de carbono, los resultados no pueden usarse para predecir con certeza si ocurrirán efectos adversos. Debido a que el tetracloruro de carbono abandona el cuerpo relativamente rápido, los exámenes son solamente de utilidad para detectar exposiciones recientes (durante 3 a 4 días antes del examen).

Los efectos de los solventes se resumen en el siguiente esquema Figura 17 en donde se detallan las características de los tóxicos estudiados haciendo énfasis en los aspectos que los vinculan entre sí y aquellos que los diferencian.

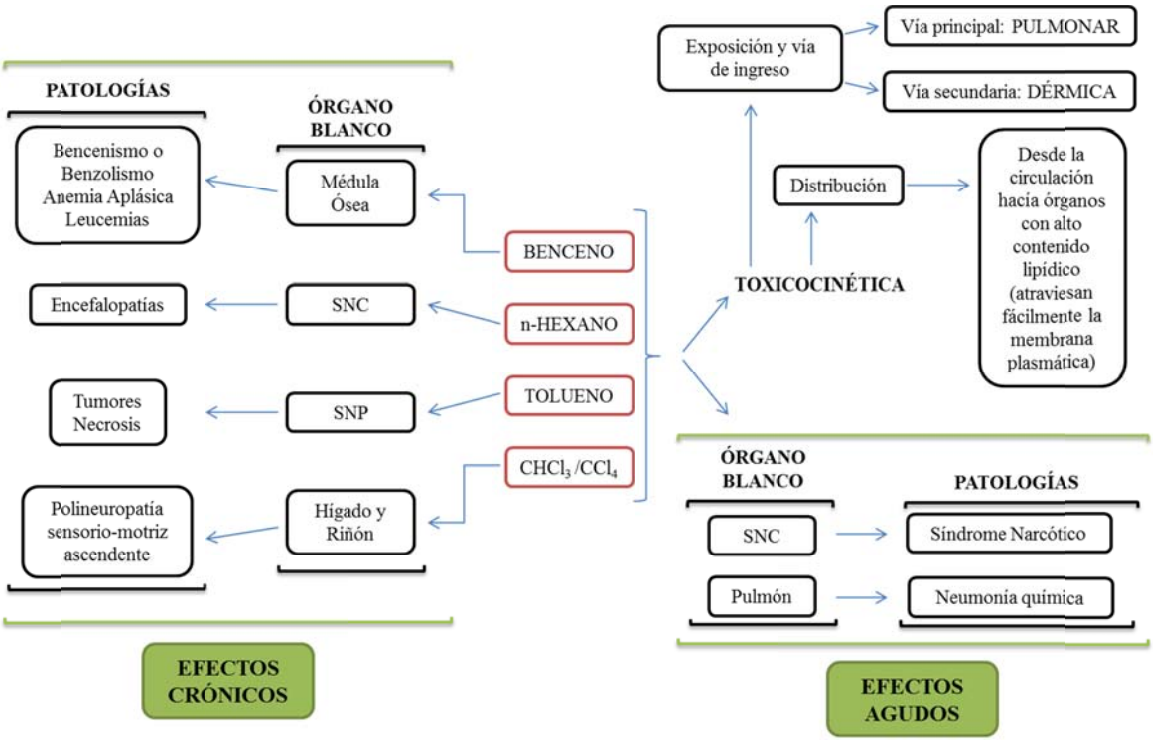


Figura 17. Cuadro comparativo de la toxicocinética, efectos agudos/crónicos y órgano blanco del benceno, n-hexano, tolueno y $CHCl_3/CCl_4$.

Bibliografía

Bloom J. C.; Schade, A. E.; Brandt, J. T. Chapter 11.Toxic responses of the blood. En C.D. Klaassen, Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. (pp. 335-354). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996.

Bruckner J. V., Anand, S. S. and Warren, D. A. Chap. 24.Toxic Effects of Solvents and Vapors. En: Casarett, Louis J; Klaassen, Curtis D, Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of Poisons.7th Ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2008.

Fishbein J. C. Advances in Molecular Toxicology. Vol. 4, 5. Elsevier. 2011

Flanagan, R.J.Braithwaite, R.A.; Brown, S.S.; Widdop, B. and Wolf, F.A. (. International Programme on Chemical Safety. Basic Analytical Toxicology. Geneva: World Health Organization. 1995.

http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/analytical_toxicology.pdf

Hodgson, E. A. Textbook of modern toxicology, Third Edition. USA: John Wiley & Sons, Inc. 2004.

Klaassen, C. D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division. 1996.

Menendez, M. y Teresa Soriano M. Cap 13. Neurotoxicidad de los solventes Hidrocarbonados. En: Toxicología Avanzada. Manuel Repetto. Madrid. España: Diaz Santos S.A. 1995.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Toxicological Profile for Carbon Monoxide. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153687/# S35. 2012.

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 tesistas 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 Criotecnología 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: Cyanobacterias 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 zoonoticas 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.

Libros de Cátedra

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

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

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

e
exactas

Edulp
Editorial
de la Universidad
de La Plata

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA