

CASARETT & DOULL

Manual de

Toxicología

Curtis D. Klaassen
John B. Watkins III

Quinta Edición

**Mc
Graw
Hill**

TOXICOLOGIA

www.rinconmedico.org

aporte de Nemesis123

www.rinconmedico.org

aporte de Nemesis123

CASARETT & DOULL

Manual de
Toxicología
5ª Edición

LA CIENCIA BÁSICA DE LOS TÓXICOS

CURTIS D. KLAASSEN, Ph.D.

Professor of Pharmacology and Toxicology
Department of Pharmacology, Toxicology,
and Therapeutics
University of Kansas Medical Center
Kansas City, Kansas

JOHN B. WATKINS III, Ph.D.

Professor of Pharmacology and Toxicology
Medical Sciences Program Indiana
University School of Medicine
Bloomington, Indiana

Traducción:

Dr. Bernardo Rivera Muñoz

McGraw-Hill Interamericana

HEALTHCARE GROUP

MÉXICO • AUCKLAND • BOGOTÁ • CARACAS • LISBOA • LONDRES
MADRID • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI • NUEVA YORK
SAN FRANCISCO • SAN JUAN • SINGAPUR • SIDNEY • TORONTO

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente. También deberá consultarse a los laboratorios para recabar información sobre los valores normales.

TOXICOLOGIA. LA CIENCIA BÁSICA DE LOS TÓXICOS

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.

DERECHOS RESERVADOS © 2001, respecto a la primera edición por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies*

Cedro núm. 512, Col. Atlampa,
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06450
México, D. F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial
Mexicana. Reg. núm. 736.

ISBN 970-10-2819-8

Translated from the fifth english edition of
Casarett and Doull's *Toxicology: The Basic Science of Poisons*
(*Companion Handbook*) by Curtís D. Klaassen, John B. Watkins III
Copyright © 1999 by *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
All rights reserved

ISBN 0-07-034963-0

aporte de Nemesis123

Contenido

Prefacio	vii
Unidad 1 PRINCIPIOS GENERALES DE TOXICOLOGIA	1
1 Historia y alcance de la toxicología	3
2 Principios de toxicología	12
3 Mecanismos de toxicidad	36
4 Valoración del riesgo	74
Unidad 2 DISPOSICIÓN DE TÓXICOS	87
5 Absorción, distribución y excreción de tóxicos	89
6 Biotransformación de xenobióticos	113
7 Toxicocinética	150
Unidad 3 TOXICIDAD NO DIRIGIDA A ÓRGANO	167
8 Carcinogénesis por sustancias químicas	169
9 Toxicología genética	215
10 Toxicología del desarrollo	243
Unidad 4 TOXICIDAD DE ÓRGANO BLANCO	275
11 Respuestas tóxicas de la sangre	277
12 Respuestas tóxicas del sistema inmunitario	305
13 Respuestas tóxicas del hígado	352
14 Respuestas tóxicas de los riñones	369
15 Respuestas tóxicas del aparato respiratorio	394
16 Respuestas tóxicas del sistema nervioso	423
17 Respuestas tóxicas de los sistemas cardíaco y vascular . . .	452
18 Respuestas tóxicas de la piel	501
19 Respuestas tóxicas del aparato reproductor	525
20 Respuestas tóxicas de los ojos	569
21 Respuestas tóxicas de sistema endocrino	592
Unidad 5 AGENTES TÓXICOS	613
22 Efectos tóxicos de plaguicidas	615

23 Efectos tóxicos de metales	659
24 Efectos tóxicos de solventes y vapores	723
25 Efectos tóxicos de origen animal	751
26 Efectos tóxicos de plantas.....	792
Unidad 6 TOXICOLOGIA AMBIENTAL	809
27 Contaminación del aire	811
28 Ecotoxicología acuática y terrestre	837
Unidad 7 APLICACIONES DE LA TOXICOLOGIA	857
29 Toxicología de los alimentos	859
30 Toxicología analítica/forense	900
31 Toxicología clínica	920
índice alfabético	945

aporte de Nemesis123

Esta obra se preparó para satisfacer las necesidades de estudiantes y especialistas en toxicología, con referencias concisas y de rápido acceso. El propósito es que se utilice como un libro de texto para cursos de pregrado y posgrado en toxicología. Se han incluido importantes conceptos de ciencias básicas, de anatomía, fisiología y bioquímica, para facilitar la comprensión de los principios y los mecanismos de efecto de tóxicos sobre sistemas específicos. Se sintetiza vasta información de temas hacia un formato fácilmente condensable. Invitamos a los lectores a que nos envíen sus sugerencias para mejorar este libro.

Apreciamos en especial a Ruth A. Sanders, quien ha trabajado incansablemente y proporcionado ayuda inestimable en este proyecto. Sin el amor y apoyo de nuestras familias, este libro no hubiera sido posible. También agradecemos al personal de McGraw-Hill, en especial James Morgan y Lester Sheinis, sus recomendaciones, estímulo, conocimiento y paciencia.

www.rinconmedico.org

aporte de Nemesis123

UNIDAD 1

PRINCIPIOS GENERALES DE TOXICOLOGIA

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

aporte de Nemesis123

La toxicología moderna va más allá del estudio de los efectos adversos de agentes exógenos, al estudio de la biología molecular, con el uso de los tóxicos como recursos. Históricamente, la toxicología formó la base de la terapéutica y de la medicina experimental, pero sigue su desarrollo y expansión al asimilar su conocimiento y las técnicas de casi todas las ramas de la biología, química, matemáticas y física. Una adición reciente al campo de la toxicología es la aplicación de la disciplina a la evaluación de seguridad y la valoración de riesgo.

En todas las ramas de la toxicología, los científicos exploran los mecanismos por los cuales las sustancias químicas producen efectos adversos en sistemas biológicos.

- Mecanismos de acción y exposición a agentes químicos como una causa de enfermedad aguda y crónica.
- Fenómenos fisiológicos.
- Exposición ocupacional a sustancias químicas.
- Aspectos de salud pública de sustancias químicas que se encuentran en el ambiente, y los fármacos.
- Descubrimiento y creación de nuevos fármacos y plaguicidas.
- Creación de estándares y reglamentos.
- Efectos de sustancias químicas en la flora y la fauna.
- Mecanismos por los cuales los tóxicos regulan el crecimiento de las células y la diferenciación de las mismas, y las células muestran respuesta a los tóxicos al nivel de gen.
- Creación de antídotos y regímenes de tratamiento para aliviar intoxicaciones y lesiones de origen xenobiótico.

A partir de un examen de la evolución histórica de la disciplina, puede obtenerse información acerca de la toxicología moderna y las funciones, puntos de vista y actividades de los toxicólogos.

ANTIGÜEDAD

La toxicología se remonta a los primeros seres humanos, quienes utilizaron venenos de animales y extractos de plantas para cazar, para la

guerra y para asesinar. Es seguro suponer que los seres humanos prehistóricos clasificaron algunas plantas y animales como peligrosos, y otros como seguros. El papiro Ebers (hacia 1500 a.C.) contiene información referente a muchos venenos reconocidos, entre ellos cicuta (el veneno estatal de los griegos), acónito (un veneno chino que se colocaba en las flechas), opio (usado como veneno y como antídoto), y metales como plomo, cobre y antimonio. También hay una indicación de que se conocían las plantas que contienen sustancias similares a digitálicos y alcaloides de la belladona. Hipócrates (alrededor de 400 a.C.) agregó varios venenos y principios de toxicología clínica respecto a la biodisponibilidad en el tratamiento y la dosificación excesiva. Discórides, médico griego en la corte del emperador romano Nerón, intentó clasificar los venenos vegetales, animales y minerales. Su clasificación no sólo persistió como un estándar durante 16 siglos, sino que todavía es una clasificación conveniente. Discórides también tuvo escarceos en el tratamiento, al reconocer el uso de eméticos en el envenenamiento, y el uso de agentes cáusticos y ventosas en mordeduras de serpiente. El envenenamiento con toxinas animales y vegetales era bastante frecuente. También se hizo uso del conocimiento sobre toxicología en el suicidio expeditivo.

Los romanos hicieron un considerable uso de los venenos en política. El rey Mitrídates VI de Ponto temía tanto ser envenenado, que regularmente ingería una mezcla de 36 ingredientes (Galeno informa 54) como protección contra asesinato. En ocasión de su inminente captura por los enemigos, sus intentos por suicidarse con veneno fracasaron debido a su exitoso brebaje antídoto. De este relato proviene el término "mitridático" que se refiere a una mezcla antídoto o protectora.

Los envenenamientos en Roma alcanzaron proporciones epidémicas durante el siglo IV a.C, y continuaron hasta que Sulla emitió la *Lex Cornelia* (hacia 82 a.C), la primera ley contra el envenenamiento. Más tarde se convirtió en un estatuto regulador dirigido a farmacéuticos descuidados que surtían medicamentos.

EDAD MEDIA

Antes del renacimiento, los escritos de Maimónides (Moisés ben Maimón, 1135-1204 d.C) incluyeron un tratado acerca de envenenamientos por insectos, serpientes y perros rabiosos (*venenos y sus antídotos*, 1198). Maimónides, al igual que su predecesor Hipócrates, escribió el tema acerca de la biodisponibilidad. Se rumora que los alquimistas de este periodo (alrededor de 1200 d.C), al buscar el antídoto universal aprendieron a destilar productos fermentados, y elaboraron una bebida con 60% de etanol que tenía muchos poderes interesantes.

Al principio del renacimiento, los italianos, con su pragmatismo característico, llevaron el arte del envenenamiento hacia su época de mayor importancia. El envenenador se convirtió en una parte integral de la escena política. Una figura infame de la época fue una mujer llamada Toffana quien vendía cosméticos que contenían arsénico preparados de manera especial (el *Agua Toffana*). Los cosméticos que contenían arsénico causaron muertes hasta bien entrado el siglo xx.

Entre las familias prominentes que efectuaban envenenamientos, los Borgia fueron los más notorios. La aplicación diestra de venenos a hombres de talla en la Iglesia Católica hizo crecer las posesiones del papado, que fue su herencia primordial.

Catalina de Médicis exportó sus habilidades desde Italia hacia Francia, donde los objetivos primarios de las mujeres eran sus maridos. So pretexto de repartir alimentos a los enfermos y los pobres, Catalina probó brebajes tóxicos, y notó con sumo cuidado la rapidez de la respuesta tóxica (el inicio de acción), la eficacia del compuesto (potencia), el grado de respuesta de las partes del cuerpo (especificidad, sitio de acción) y las quejas de la víctima (signos y síntomas clínicos).

SIGLO DE LAS LUCES

Toda sustancia, sin excepción, es un veneno. La dosis correcta diferencia entre un veneno y un remedio.

Paracelso

Una figura importante en la historia de la ciencia y la medicina al final de la Edad Media fue el hombre del renacimiento Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim: Paracelso (1493-1541). Médico-alquimista, e hijo de un médico, Paracelso promovió un enfoque en el "toxicon", el agente tóxico primario, como una entidad química, en contraposición con el concepto griego de la mezcla o combinación. Paracelso sostuvo que la experimentación es esencial en el examen de las respuestas a sustancias químicas, que hay una distinción entre las propiedades terapéuticas y tóxicas de las mismas, que estas propiedades a veces son indistinguibles salvo por la dosis, y que es posible averiguar cierto grado de especificidad de las sustancias químicas y de sus efectos terapéuticos o tóxicos. Esta fue la primera expresión razonable de la relación entre dosis y respuesta, un baluarte de la toxicología.

Los peligros ocupacionales relacionados con la metalistería se reconocieron durante el siglo xv. El principal trabajo sobre el tema, *Acerca de la enfermedad de los mineros y otras enfermedades de los mineros* (1567), publicado por Paracelso, abordó la causa de la enfer-

medad de los mineros, junto con estrategias de tratamiento y prevención. La toxicología ocupacional avanzó más por el trabajo de Bernardino Ramazzini. Su clásico, *Discurso acerca de las enfermedades de trabajadores* (1700), estableció el estándar para la medicina ocupacional bien entrado el siglo xix. El trabajo de Ramazzini amplió el campo al discutir ocupaciones que variaron desde minería hasta obstetricia, e incluyó impresión, tejido y alfarería. Además, el reconocimiento de Percival Pott (1775) de la participación del hollín en el cáncer escrotal entre deshollinadores fue el primer ejemplo informado de carcinogenicidad por hidrocarburos poliaromáticos.

El siglo xix alboró en un clima de revolución industrial y política. La química orgánica estaba en sus inicios en 1800, pero hacia 1880 se habían sintetizado más de 10 000 compuestos orgánicos. La determinación del potencial toxicológico de estas sustancias químicas recién creadas se convirtió en el sostén de la ciencia de la toxicología como se practica hoy. Sin embargo, el impacto de los descubrimientos de toxicología industrial no se apreció sino hasta la promulgación de leyes de seguro de trabajadores, primero en Alemania (1883), después en Inglaterra (1897) y más tarde en Estados Unidos (1910).

Orfila, médico español en la corte francesa, fue el primer toxicólogo que utilizó material de necropsia y análisis químico de manera sistemática como una prueba legal de envenenamiento, el fundamento de la toxicología forense. Magendie, médico y fisiólogo experimental, estudió la absorción y la distribución de los compuestos en el organismo. El tratado de Claude Bernard, *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1865), es un clásico en el desarrollo de la toxicología.

Muchos científicos alemanes contribuyen enormemente al crecimiento de la toxicología a finales del siglo xix y principios del xx. Oswald Schmiedeberg hizo muchas contribuciones a la ciencia de la toxicología, de las cuales no fue la menor la capacitación de alrededor de 120 estudiantes. Su investigación se enfocó en la síntesis del ácido hipúrico en el hígado y los mecanismos de destoxicación del hígado en varias especies de animales. Las contribuciones de Louis Levvín sobre la toxicidad crónica de los narcóticos y otros alcaloides aún son clásicas.

TOXICOLOGÍA MODERNA

Con el advenimiento de los anestésicos y los desinfectantes, y el avance de la farmacología experimental hacia finales del decenio de 1850, empezó la toxicología como se entiende en la actualidad. La introducción del éter, cloroformo y ácido carbónico dio pie a varias muertes yatrógenas, lo que estimuló investigación acerca de las causas de la muerte.

Durante este periodo, se utilizaron con frecuencia medicinas "de patente", y hubo varios incidentes de envenenamientos por estos compuestos. Las reacciones adversas a medicinas de patente, junto con la respuesta a la revelación de Upton Sinclair de la industria empaadora de carne en *The Jungle*, culminaron con la aprobación de la Wiley Bill (1906), la primera de muchas leyes estadounidenses acerca de alimentos y fármacos puros. En 1911 se fundó el National Safety Council, y en 1914 el U.S. Public Health Service creó la División of Industrial Hygiene. Los principales fabricantes de sustancias químicas establecieron laboratorios de investigación de toxicología internos para ayudar a guiar las decisiones acerca de la salud de los trabajadores y la seguridad de productos. El descubrimiento de las vitaminas, o "aminas vitales", condujo al uso de las primeras biovaloraciones a gran escala (estudios en múltiples animales) para determinar si estas "nuevas" sustancias químicas eran beneficiosas o peligrosas para animales de laboratorio. Estas biovaloraciones tempranas se hicieron posible por un avance importante en toxicología: la disponibilidad de cepas creadas y refinadas de roedores de laboratorio endogámicos.

El decenio de 1920 atestiguó sucesos que empezaron a moldear el campo nuevo de la toxicología. El uso de arsenicales para tratar enfermedades como la sífilis (los arsenicales se habían usado en agricultura desde el siglo xix) dio por resultado toxicidad aguda y crónica. La prohibición de bebidas alcohólicas en Estados Unidos abrió la puerta para estudios tempranos de neurotoxicología, con el descubrimiento de que el triortocresil fosfato, metanol y plomo (productos de la fabricación de licor "de contrabando") son neurotóxicos. El descubrimiento del DDT (diclorodifeniltricloroetano) por Mueller, y de otros organohalidos, como el hexaclorobenceno y el hexaclorociclohexano, durante finales del decenio de 1920, llevó al uso más amplio de insecticidas. Las investigaciones acerca de la bioactividad de los compuestos estrógenos dieron por resultado la síntesis del dietilestilbestrol (DES), hexestrol y otros estilbenos, y el descubrimiento de la potente actividad estrógena de estilbenos sustituidos. El crecimiento exponencial de la toxicología durante este siglo puede rastrearse hasta la era de la Segunda Guerra Mundial, con su notorio aumento de la producción de fármacos, plaguicidas, municiones, fibras sintéticas y sustancias químicas industriales. El descubrimiento de la sulfanilamida se proclamó como un suceso importante en el combate de las enfermedades bacterianas. Con todo, el fármaco se vendía en soluciones de glicol, y varios pacientes fallecieron por insuficiencia renal aguda originada por el metabolismo del glicol. Esto condujo en 1938 a la aprobación de la Copeland Bill, el segundo proyecto de ley importante que dio pie a la formación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA).

La crisis de la Segunda Guerra Mundial causó el siguiente salto importante en el desarrollo de la toxicología. Esta historia comienza

con el uso de uranio para la "bomba" y continúa en la actualidad con la investigación acerca de la participación de los metales en sus interacciones con el DNA, RNA y los factores del crecimiento. La investigación de los científicos en tiempos de guerra proporcionó a la sociedad científica datos que contribuyeron a la comprensión temprana del enlace macromolecular de xenobióticos, fenómenos de mutación celular, métodos para toxicología y tratamiento por inhalación, y propiedades toxicológicas de los oligoelementos, junto con una mejor apreciación de las complejidades de la curva de dosis-respuesta.

Otro suceso de gran influencia en toxicología, que ocurrió durante la era de la Segunda Guerra Mundial, fue el descubrimiento de los inhibidores de la colinesterasa organofosfatados, insecticidas que no muestran bioacumulación que se destinaron a reemplazar al DDT y otros insecticidas organoclorados.

A principios del siglo XX, se había demostrado experimentalmente que la quinina tiene un notorio efecto sobre los parásitos que producen el paludismo. Este descubrimiento condujo a la creación de derivados de la quinina para tratar la enfermedad, y la formulación de los principios tempranos de quimioterapia. Sin embargo, puesto que científicos rusos habían notado que algunos compuestos antipalúdicos causan retinopatías en seres humanos pero al parecer no tenían el mismo efecto adverso en roedores y perros, se efectuaron pruebas de toxicidad en monos Rhesus antes de realizar estudios de eficacia en personas. Esto también condujo a la corriente de opinión de que los primates pueden ser uno de los mejores modelos para seres humanos, y al establecimiento de colonias de primates para el estudio de toxicidad.

La enfermedad experimental se desarrolló a partir de biovaloraciones de estrógenos, y experimentos tempranos en carcinogénesis inducida por sustancias químicas y por radiación. Es a partir de estos estudios tempranos que han emitido hipótesis sobre la promoción de neoplasias y la progresión de cáncer.

Los toxicólogos de hoy deben mucho a quienes investigaron la carcinogénesis inducida por sustancias químicas durante el decenio de 1940. Gran parte de la investigación actual tiene sus raíces en el trabajo de Elizabeth y James Miller, en Wisconsin, cuya investigación fundamental condujo al descubrimiento de la participación de intermediarios reactivos en la carcinogenicidad, y a la de oxidasas de función mixta en el retículo endoplásmico. Estos datos, que iniciaron las grandes investigaciones acerca de la familia de proteínas de citocromo P-450, fueron auxiliados por otros dos descubrimientos importantes: la cromatografía en papel, en 1944, y el uso de dibenzantraceno radiomarcado, en 1948. La investigación de gran influencia efectuada por Bernard Brodie acerca del metabolismo del anaranjado metilo en 1947, condujo al examen de sangre y orina para buscar metabolitos de sustancias químicas y de fármacos. Se convir-

(ió en el instrumento en el cual podía estudiarse la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto biológico. El tratado clásico de R. T. Williams, *Detoxication Mechanisms* (1947), describió las muchas vías y los posibles mecanismos de destoxicación.

La primera ley estadounidense importante acerca de plaguicidas, que se promulgó en 1947, marcó la primera vez en la historia estadounidense en que tuvo que demostrarse que una sustancia que no era fármaco ni alimento, era segura y eficaz. El artículo clásico de Adrián Albert *Selective Toxicity* (1951) presentó una documentación concisa de los principios del efecto de sustancias químicas específico para sitio.

A mediados del decenio de 1950 se observó el fortalecimiento del compromiso de la U.S. Food and Drug Administration con la toxicología, bajo la dirección de Arnold Lehman. Lehman y colaboradores formalizaron el programa experimental para la evaluación de la seguridad de alimentos, fármacos y cosméticos en 1955, actualizado por la U.S. Food and Drug Administration en 1982, y las Gordon Research Conferences establecieron una conferencia acerca de toxicología y valoración de la seguridad. Estos dos sucesos condujeron a relaciones estrechas entre los toxicólogos de varios grupos. La cláusula Delaney estableció ampliamente que cualquier sustancia química que se encontrara carcinógena en animales de laboratorio o seres humanos no podía añadirse a los alimentos que se surten en Estados Unidos. Delaney suscitó la inclusión de modeladores bioestadísticos y matemáticos en el campo de la toxicología. Eso fomentó la expansión de métodos cuantitativos en dicha ciencia, y sirvió como un punto de inicio para comprender la complejidad del fenómeno biológico de la carcinogenicidad, y el desarrollo de modelos de valoración del riesgo.

Poco después de la enmienda Delaney, y luego de tres Gordon Conferences exitosas, Lehman y otros lanzaron la primera revista estadounidense dedicada a toxicología. *Toxicology and Applied Pharmacology* ha sido la revista insignia de la toxicología desde entonces. Poco después se fundó la Society of Toxicology, y esta revista se convirtió en su publicación oficial.

A partir del trágico incidente con la talidomida, en el cual nacieron varios miles de niños con serios defectos congénitos, y la publicación de *Silent Spring* de Rachel Carson (1962), los intentos por entender los efectos de las sustancias químicas sobre el embrión y el feto, y sobre el ambiente en conjunto cobraron velocidad.

Durante la segunda mitad del decenio de 1960, los recursos analíticos usados en toxicología alcanzaron un grado de complejidad que permitió la detección de sustancias químicas en tejidos y otros sustratos como concentraciones de partes por 1 000 millones (en la actualidad pueden detectar partes por 1 000 billones). El trabajo inicial en el

desarrollo de valoraciones de mutación de punto que fueron replicables, rápidas y económicas, dio pie a una mejor comprensión de los mecanismos genéticos de la carcinogenicidad. La toxicología celular y molecular se desarrolló como una subdisciplina, y la valoración de riesgo se convirtió en un importante producto de las investigaciones toxicológicas.

El descubrimiento de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) como un contaminante en el herbicida agente naranja y el descubrimiento de una proteína de unión celular de alta afinidad, designada el receptor "Ah", forzó a los investigadores, reguladores y a la comunidad legal a considerar de una manera diferente la participación de los mecanismos de acción tóxicos.

Durante el decenio de 1970, la revelación del Love Canal condujo a preocupaciones importantes respecto a residuos peligrosos, sitios de vertedero de sustancias químicas, y revelación de información acerca de esos sitios. Poco después del incidente del Love Canal, se adjudicó a la Environmental Protection Agency (EPA) la responsabilidad de crear métodos de valoración del riesgo para valorar los riesgos para la salud por la exposición a aguas residuales, e intentar remediar estos sitios. Estos esfuerzos combinados condujeron al apoyo amplio para la investigación de los mecanismos de acción de sustancias químicas individuales y mezclas complejas. El Love Canal y temas similares crearon el ambiente legislativo que condujo a la Toxic Substances Control Act, y con el tiempo al proyecto de ley Superfund.

La magnitud de los programas de toxicología y el número de los mismos siguen en expansión en todo el mundo. La serie Gordon Conference original ha cambiado a Mechanisms of Toxicity, y ahora existen varias otras conferencias relacionadas con áreas especiales de la toxicología. La American Society of Toxicology ha formado secciones de especialidad y organismos regionales para incluir a los más de 4 000 científicos que practican la toxicología en la actualidad.

Pocas disciplinas pueden apuntar al mismo tiempo hacia aplicaciones tanto de ciencias básicas como directas. La toxicología, el estudio de los efectos adversos de los xenobióticos, quizá sea singular a este respecto.

BIBLIOGRAFÍA

Albert A: *Selective Toxicity*. London: Methuen, 1951.

Carson R: *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin, 1962.

Doll R, Peto R: *The Causes of Cancer*. New York: Oxford University Press, 1981.

DuBois K, Geiling EMK: *Textbook of Toxicology*. New York: Oxford University Press, 1959.

Guthrie DA: *A History of Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1946. Hutt PB,

Hutt PB II: A history of government regulation of adulteration and misbranding of food. *Food Drug Cosmet J* 39:2-73, 1984.

www.rinconmedico.org

- Levey M: Medieval arabic toxicology: The book on poisons of Ibn Wahshiya and its relation to early Indian and Greek texts. *Trans Am Philos Soc* 56(7): 1966.
- Loomis TA: *Essentials of Toxicology*, 3d ed, Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.
- Pagel W: *Paracelsus: An Introduction to Philosophical Medicine in the Era of the Renaissance*. New York: Karger, 1958.
- Thompson CJS: *Poisons and Poisoners: With Historical Accounts of Some Famous Mysteries in Ancient and Modern Times*. London: Shaylor, 1931.
- Williams RT: *Detoxication Mechanisms*, 2d ed. New York: Wiley, 1959.

INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGÍA

La *toxicología* es el estudio de los efectos adversos de sustancias químicas sobre los organismos vivos. Un *toxicólogo* está capacitado para examinar la naturaleza de esos efectos (incluso sus mecanismos de acción celulares, bioquímicos y moleculares) y valorar la probabilidad de aparición. Los principios de toxicología son esenciales para el uso apropiado de la ciencia en el proceso que suele denominarse "valoración de riesgo", por el cual se hacen estimados cuantitativos de los efectos potenciales sobre la salud humana y la importancia ambiental de varios tipos de exposiciones a sustancias químicas (p. ej., residuos de plaguicidas en alimentos, contaminantes en el agua para bebidas).

Diferentes áreas de la toxicología

Un *toxicólogo descriptivo* se dedica principalmente a efectuar pruebas de toxicidad, lo que proporciona información para la valoración de seguridad y los requisitos de regulación. La preocupación puede limitarse a efectos en seres humanos, como es el caso de los fármacos y los aditivos para alimentos, o a efectos potenciales sobre peces, aves y plantas, así como otros factores que podrían alterar el equilibrio del ecosistema.

Un *toxicólogo mecánico* se dedica a identificar y entender los mecanismos por los cuales las sustancias químicas ejercen efectos tóxicos sobre organismos vivos. En la valoración de riesgo, los datos mecánicos pueden ser muy útiles para demostrar que un fenómeno adverso observado en animales de laboratorio tiene o no importancia directa para seres humanos. Los datos mecánicos también son útiles en el diseño y la producción de sustancias químicas más seguras y en el tratamiento racional para intoxicación por sustancias químicas y terapéutica de enfermedad. Una comprensión de los mecanismos de acción tóxica contribuye al conocimiento de la fisiología, farmacología, biología celular y bioquímica básicas.

Un *toxicólogo regulador* tiene la responsabilidad de decidir, con base en los datos proporcionados por toxicólogos descriptivos y me-

cánicos. si un fármaco u otra sustancia química posee un riesgo suficientemente bajo como para comercializarse para un propósito establecido. Los toxicólogos reguladores también ayudan a establecer estándares para la cantidad de sustancias químicas permitidas en el aire ambiente, atmósferas industriales y agua para beber; a menudo integra información científica proveniente de estudios de toxicología mecánica y descriptiva básica con los principios y métodos utilizados para la valoración de riesgo.

La toxicología tiene cuatro áreas especializadas:

- La *toxicología forense* estudia principalmente los aspectos medicólegos de los efectos dañinos de sustancias químicas sobre seres humanos y animales, establece las causas de muerte, y determina sus circunstancias en una investigación post mortem (cap. 30).
- La *toxicología clínica* estudia la enfermedad causada por sustancias tóxicas, o relacionada de manera singular con estas últimas (cap. 31). Los esfuerzos se dirigen a atender pacientes intoxicados con fármacos u otras sustancias químicas y a la creación de nuevas técnicas para tratar esas intoxicaciones.
- La *toxicología ambiental* se enfoca en el impacto de contaminantes químicos que se encuentran en el ambiente sobre organismos biológicos, con mayor frecuencia en organismos no humanos, como peces, aves y animales terrestres.
- La *ecotoxicología* es un área especializada dentro de la toxicología ambiental que se enfoca de manera más específica en el impacto de las sustancias tóxicas sobre la dinámica de población en un ecosistema.

Espectro de la dosis tóxica

Un *veneno* podría definirse como cualquier agente capaz de producir una respuesta nociva en un sistema biológico, lo que lesiona gravemente la función o produce la muerte. Esta no es una definición básica muy útil, por la simple razón de que casi toda sustancia química conocida tiene el potencial de producir lesión o muerte si se encuentra en una cantidad importante.

Entre las sustancias químicas hay una amplia gama de dosis necesarias para producir efectos nocivos, lesión grave, o muerte. Las medidas de la letalidad aguda pueden no reflejar con exactitud el espectro completo de toxicidad relacionado con la exposición a una sustancia química. Por ejemplo, algunas sustancias químicas con toxicidad aguda baja pueden tener efectos carcinógenos o teratógenos en dosis que no producen datos de toxicidad aguda.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES TÓXICOS

En este texto, los agentes tóxicos se comentan en términos de sus órganos blanco, usos, fuentes y efectos. "Toxina" por lo general se refiere a sustancias tóxicas que se producen de manera natural. "Tóxico" denota sustancias tóxicas que se producen por actividades antropógenas (realizadas por seres humanos) o son un subproducto de las mismas.

Los agentes tóxicos también pueden clasificarse en términos de su estado físico (gas, polvo, líquido), sus requisitos de etiquetado (explosivo, inflamable, oxidante), propiedades químicas o potencial de intoxicación. La clasificación de los agentes tóxicos con base en sus mecanismos de acción bioquímicos por lo general proporciona más información que la clasificación por términos generales, como irritantes y corrosivos. Los sistemas de clasificación que toman en consideración tanto las propiedades químicas como las biológicas de un agente, y las características de exposición tienen más probabilidades de resultar útiles para propósitos legislativos o de control.

CARACTERÍSTICAS DE LA EXPOSICIÓN

Los efectos adversos o tóxicos en un sistema biológico no se producen por una sustancia química, a menos que el agente o sus productos de desintegración metabólica (biotransformación) alcancen sitios apropiados en el organismo a una concentración y durante un tiempo que basten para producir una manifestación tóxica. Para caracterizar por completo el peligro potencial de un agente químico específico, es necesario conocer no sólo qué tipo de efecto produce y la dosis necesaria para producir ese efecto, sino también información acerca del agente, la exposición y su disposición por el sujeto.

Vía y sitio de exposición

Las principales vías por las cuales los agentes tóxicos tienen acceso al organismo son el tubo digestivo, pulmones, piel y otras vías parenterales. Los agentes tóxicos regularmente producen el mayor efecto y la respuesta más rápida cuando se administran de manera directa en el torrente sanguíneo. Las otras vías, en orden de eficacia descendente aproximado, serían: por inhalación, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, oral y dérmica. El "vehículo" (el material en el cual está disuelta la sustancia química) y otros factores de la formulación pueden alterar mucho la absorción después de la ingestión, inhalación o exposición tópica. Además, la vía de administración puede influir sobre la toxicidad de los agentes.

La exposición ocupacional a agentes tóxicos sobreviene con mayor frecuencia por respirar aire contaminado o contacto directo y prolongado de la piel con la sustancia, en tanto la intoxicación accidental o con fines suicidas ocurre más a menudo por ingestión. Los efectos tóxicos a cualquier vía de exposición también pueden estar influidos por la concentración del agente en su vehículo, volumen total de este último y propiedades del vehículo al cual está expuesto el sistema biológico, y la tasa a la cual ocurre la exposición.

Duración y frecuencia de exposición

Los toxicólogos por lo general dividen la exposición de animales a sustancias químicas en cuatro categorías: aguda, subaguda, subcrónica y crónica. La exposición aguda se define como la exposición a una sustancia química durante menos de 24 horas. La exposición aguda se refiere a exposición repetida a una sustancia química durante un mes o menos, la subcrónica durante uno a tres meses, y la crónica durante más de tres meses.

Para muchos agentes, los efectos tóxicos que aparecen luego de una exposición única difieren mucho de los que se producen por exposición repetida. La exposición aguda a agentes que se absorben con rapidez tienen probabilidades de generar efectos tóxicos inmediatos, pero también puede suscitar toxicidad tardía que puede ser similar o no a los efectos tóxicos de la exposición crónica. Es evidente que se necesita información no sólo para los efectos de una dosis única (agudos) y a largo plazo (crónicos), sino también para exposiciones de duración intermedia.

El otro factor relacionado con el tiempo que es importante en la caracterización temporal de la exposición es la frecuencia de administración. Una sustancia química que produce efectos graves con una dosis única puede no tener efecto si la misma dosis total se administra en varios intervalos. Por supuesto, es posible que ocurra daño celular o hístico residual con cada dosis, aun cuando la sustancia química en sí no se esté acumulando. La consideración importante, entonces, es si el intervalo entre las dosis es suficiente para permitir la reparación completa del daño de tejidos.

ESPECTRO DE EFECTOS INDESEABLES

El espectro de efectos indeseables de las sustancias químicas es amplio. Algunos efectos son nocivos, no así otros. En terapéutica, por ejemplo, cada fármaco produce diversos efectos, pero por lo general no sólo un efecto se relaciona con el objetivo primario de la terapéutica; todos los otros efectos se denominan indeseables o secundarios de ese fármaco, para esa indicación terapéutica. Aun así, algunos de estos efectos secundarios pueden ser deseables para otra indicación

terapéutica. Algunos nunca son deseables y siempre son nocivos para el bienestar de seres humanos. Estos se denominan efectos *adversos*, *nocivos* o *tóxicos* del fármaco.

Reacciones alérgicas

La *alergia química* es una reacción adversa medida por mecanismos inmunitarios a una sustancia química, que sobreviene por sensibilización previa a esa sustancia química o a una similar desde el punto de vista estructural. El término "hipersensibilidad" se utiliza con mayor frecuencia para describir este estado alérgico, pero la "reacción alérgica" y la "reacción de sensibilización" también describen esta situación cuando se requiere exposición previa de la sustancia química para que se produzca el efecto tóxico. Una vez que ha ocurrido sensibilización, las reacciones alérgicas pueden sobrevenir por exposición a dosis muy bajas de sustancias químicas, y por ende rara vez se han obtenido curvas de dosis-respuestas basadas en la población para reacciones alérgicas. Como quiera que sea, para un individuo alérgico dado, estas últimas se relacionan con la dosis. Las reacciones de sensibilización a veces son muy graves y pueden ser letales.

El tamaño de casi todas las sustancias químicas y sus productos metabólicos no basta como para que el sistema inmunitario las reconozca como sustancia extraña; de este modo, deben combinarse primero con una proteína endógena para formar un antígeno (o inmunógeno). Una molécula que debe combinarse con una proteína endógena para desencadenar una reacción alérgica se denomina hapteno. El complejo de hapteno-proteína (antígeno) es entonces capaz de desencadenar la formación de anticuerpos, y por lo general se requieren al menos una o dos semanas para la síntesis de cantidades importantes de anticuerpos. La exposición subsiguiente a la sustancia química da por resultado una interacción entre antígeno y anticuerpo, que desencadena las manifestaciones típicas de alergia. Estas pueden afectar varios sistemas, y la gravedad varía desde alteración cutánea menor hasta choque anafiláctico letal. El tipo de respuesta alérgica difiere en diversas especies. En seres humanos, la afección de la piel (p. ej., dermatitis, urticaria y escozor) y de los ojos (p. ej., conjuntivitis) es más frecuente.

Reacciones idiosincrásicas

Idiosincrasia a sustancias químicas se refiere a reactividad anormal, determinada por factores genéticos, a una sustancia química. La respuesta que se observa regularmente es similar desde el punto de vista cualitativo a la que se observa en todos los individuos, pero adopta la forma de sensibilidad extrema a dosis bajas o insensibilidad extrema a dosis altas de la sustancia química.

Toxicidad inmediata en contraposición con tardía

Los efectos tóxicos inmediatos pueden definirse como aquellos que ocurren o aparecen con rapidez después de una administración única de una sustancia, en tanto los efectos tóxicos tardíos son los que ocurren después de transcurrido algún tiempo. Los efectos carcinógenos de las sustancias químicas por lo general tienen un periodo de latencia prolongado, a menudo de 20 a 30 años después de la exposición inicial, antes que se observen neoplasias en seres humanos.

Efectos tóxicos reversibles en contraposición con irreversibles

Algunos efectos tóxicos de sustancias químicas son reversibles, y otros son irreversibles. Si una sustancia química produce lesión patológica a un tejido, la habilidad de ese tejido para regenerarse determina si el efecto es reversible o irreversible. Los efectos carcinógenos y teratógenos de las sustancias químicas, una vez que ocurren, regularmente se consideran efectos tóxicos irreversibles.

Toxicidad local en contraposición con sistémica

Los efectos locales se refieren a los que ocurren en el sitio del primer contacto entre el sistema biológico y el tóxico, y se producen por ingestión de sustancias cáusticas o por la inhalación de materiales irritantes. La alternativa para los efectos locales son los efectos sistémicos, que requieren absorción y distribución de un tóxico desde su punto de entrada hasta un sitio a distancia donde se producen efectos nocivos. Casi todas las sustancias, salvo los materiales muy reactivos, producen efectos sistémicos. Para algunos materiales, es posible demostrar ambos efectos. Si el efecto local es notorio, también puede haber efectos sistémicos indirectos.

Casi todas las sustancias químicas que producen toxicidad sistémica no causan un grado similar de toxicidad en todos los órganos. En su lugar, por lo general desencadenan su principal toxicidad en sólo uno o dos órganos. Estos sitios se denominan *órganos blanco* de la toxicidad de una sustancia química particular. El órgano blanco de toxicidad a menudo no es el sitio de la concentración más alta de la sustancia química. El órgano blanco afectado con mayor frecuencia en la toxicidad sistémica es el sistema nervioso central (SNC). Le sigue en orden de frecuencia de afección en toxicidad sistémica el aparato circulatorio; el sistema sanguíneo y hematopoyético; órganos viscerales como el hígado, riñones, pulmones y piel. Los músculos y huesos son con menor frecuencia los tejidos blanco para efectos sistémicos. Con las sustancias que tienen un efecto predominantemente local, la frecuencia con la cual reaccionan los tejidos depende en gran parte del lugar de entrada.

INTERACCIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS

Debido al gran número de sustancias químicas diferentes con las cuales un individuo puede entrar en contacto en cualquier momento dado, es necesario considerar de qué modo las sustancias químicas diferentes pueden interactuar entre sí. Se sabe que las interacciones químicas ocurren por diversos mecanismos, como alteraciones de la absorción, de la unión a proteínas y de la biotransformación y excreción de uno o ambos de los tóxicos que interactúan. Además de estos modos de interacción, la respuesta del organismo a combinaciones de tóxicos puede estar aumentada o disminuida debido a respuestas toxicológicas en el sitio de acción.

Los efectos de dos sustancias químicas que se administran de manera simultánea pueden ser:

- *Aditivos*, cuando el efecto combinado de dos sustancias químicas es igual a la suma de los efectos de cada agente administrado solo.
- *Sinérgicos*, cuando el efecto combinado de dos sustancias químicas es mucho mayor que la suma de los efectos de cada agente administrado solo.
- *Potenciación*, cuando una sustancia no tiene un efecto tóxico sobre un cierto órgano o sistema, pero cuando se agrega a otra sustancia química hace que esa sustancia química sea mucho más tóxica.
- *Antagonismo*, cuando dos sustancias químicas administradas juntas interfieren mutuamente con sus efectos, o una interfiere con la acción de la otra.
- *Antagonismo funcional*, cuando dos sustancias químicas se contrapesan entre sí al producir efectos opuestos sobre la misma función fisiológica.
- *Antagonismo químico o inactivación*, una reacción química entre dos compuestos que produce un producto menos tóxico.
- *Antagonismo de disposición*, cuando la absorción, biotransformación, distribución o excreción de una sustancia química está alterada de modo que la concentración o duración de la sustancia química en el órgano blanco está disminuida.
- *Antagonismo de receptor*, cuando dos sustancias químicas que se unen al mismo receptor producen un efecto menor cuando se administran juntas que la adición de sus efectos separados o cuando una sustancia química antagoniza el efecto de la segunda sustancia química; los antagonistas de receptor a menudo se denominan *bloqueadores*.

TOLERANCIA

Es un estado de decremento de la capacidad de respuesta a un efecto tóxico de una sustancia química originado por exposición previa a

esa sustancia química o a una sustancia química relacionada desde el punto de vista estructural. La tolerancia depende de dos mecanismos principales: cantidad disminuida del tóxico que llega al sitio donde se produce el efecto tóxico (*tolerancia de disposición*) y capacidad de respuesta reducida de un tejido a la sustancia química.

RESPUESTA A LA DOSIS

Las características de la exposición y la gama de efectos se unen en una relación correlativa que se denomina habitualmente *relación entre dosis y respuesta*: a la respuesta de un *individuo* a dosis variables de una sustancia química suele llamarse "gradual" porque el efecto medido es continuo en una gama de dosis. La relación puede describir la distribución de respuestas a diferentes dosis en una *población de individuos*. Las relaciones entre dosis y respuesta individuales se caracterizan por un incremento (relacionado con la dosis) de la gravedad de la respuesta. En general, la respuesta observada a dosis variables de una sustancia química en el organismo entero suele complicarse por el hecho de que la mayor parte de las sustancias tóxicas tienen múltiples sitios o mecanismos de toxicidad, cada uno con su propia relación entre "dosis y respuesta" y efecto adverso subsiguiente.

Forma de la curva de dosis-respuesta

La forma de la relación entre dosis y respuesta tiene muchas repercusiones importantes en la valoración de la toxicidad. Por ejemplo, para sustancias que se requieren para función fisiológica normal y la supervivencia (p. ej., vitaminas y oligoelementos esenciales como cromo, cobalto y selenio), la forma de la relación "gradual" entre dosis y respuesta en un individuo en todo el límite de dosis en realidad tiene forma de U. Es decir, a dosis muy bajas, hay un alto nivel de efecto adverso, que disminuye con una dosis cada vez mayor. Esta región de la relación entre dosis y respuesta para nutrientes esenciales suele denominarse deficiencia. Conforme aumenta la dosis hasta un punto en el cual ya no hay deficiencia, no se detecta respuesta adversa y el organismo se encuentra en un estado de homeostasia. Sin embargo, conforme la dosis se aumenta hasta cifras anormalmente altas, aparece una respuesta adversa (por lo general diferente desde el punto de vista cualitativo de la que se observa ante dosis eficientes), y aumenta de intensidad con la dosis cada vez mayor, justo como con otras sustancias tóxicas.

Otro aspecto importante de la relación entre dosis y respuesta a dosis bajas es el concepto del umbral. Desde hace mucho se ha reconocido que las respuestas toxicológicas agudas se relacionan con umbrales; o sea, hay alguna dosis por debajo de la cual la probabili-

dad de que un individuo mostrará respuesta es de 0. Es obvio que la identificación de un umbral depende de la respuesta particular que se mide, la sensibilidad de la medición y el número de sujetos estudiado. Para la relación individual entre dosis y respuesta, ciertamente casi todos los efectos tóxicos tienen umbrales, aunque la variabilidad interindividual de la respuesta y los cambios cualitativos del modelo de respuesta con la dosis dificultan establecer un umbral "sin efectos" verdadero para cualquier sustancia química. Por supuesto, es imposible probar desde el punto de vista científico la ausencia de un umbral. Al valorar la forma de la relación entre dosis y respuesta en poblaciones, es realista considerar inflexiones en la forma de la curva de la dosis-respuesta, más que umbrales absolutos; es decir, la pendiente de la relación entre dosis y respuesta a dosis altas puede ser muy distinta de la pendiente a dosis bajas, por lo general debido a diferencias de disposición en la sustancia química. La saturación de vías de biotransformación, sitios de unión a proteína, o receptores, y la disminución de cofactores intracelulares representan algunas razones por las cuales pueden ocurrir inflexiones agudas en la relación entre dosis y respuesta. Algunas respuestas tóxicas, más notablemente la aparición de cáncer luego de la administración de carcinógenos genotóxicos, a menudo se consideran lineales a dosis bajas y, así, no muestran un umbral. En esas circunstancias, no hay una dosis con riesgo de "cero", aunque el riesgo disminuye de manera proporcional con una disminución de la dosis.

Suposiciones al deducir la relación entre dosis y respuesta

Es necesario considerar diversas suposiciones antes que las relaciones entre dosis y respuesta puedan usarse de manera apropiada.

1. La respuesta se debe a la sustancia química que se administra.
2. La magnitud de la respuesta en realidad está relacionada con la dosis.
 - Hay uno o varios sitios moleculares o receptores con los cuales la sustancia química interactúa para producir la respuesta.
 - La producción de una respuesta y el grado de respuestas se relacionan con la concentración del agente en el sitio receptor.
 - La concentración en el sitio se relaciona, a su vez, con la dosis.
3. Hay tanto un método cuantificable de medición como un medio preciso de expresar la toxicidad.

En etapas tempranas de la valoración de toxicidad, por lo general se dispone de poca información mecánica; de este modo, casi siempre re-

sulta imposible establecer una relación entre dosis y respuesta con base en el mecanismo de acción molecular; en realidad, podría no ser accesible incluso para tóxicos bien conocidos. En ausencia de un criterio ideal molecular mecánico de toxicidad, se busca una medida de toxicidad que sea inequívoca y claramente pertinente para el efecto tóxico.

La selección de un punto terminal tóxico para la medición no siempre es tan sencilla. Conforme se recolectan más datos que sugieren un mecanismo de toxicidad para cualquier sustancia, pueden seleccionarse otras medidas de toxicidad. Aunque muchos puntos terminales son cuantitativos y precisos, suelen ser mediciones indirectas de la toxicidad.

Muchas mediciones directas de los efectos tampoco se relacionan por necesidad con el mecanismo por el cual una sustancia produce daño a un organismo, pero plantean la ventaja de permitir establecer una relación causal entre el agente y su acción. Con una sustancia nueva, el punto de inicio habitual en la valoración toxicológica utiliza la letalidad como un índice. La valoración de la letalidad es precisa, cuántica e inequívoca; por ende, es útil por derecho propio, aunque sólo para sugerir el nivel y la magnitud de la potencia de una sustancia. La letalidad proporciona una medición de la comparación entre muchas sustancias cuyos mecanismos y sitios de acción pueden ser muy diferentes. Además, a partir de estos estudios, se obtienen indicios para la dirección de estudios adicionales.

- Una observación cuidadosa, disciplinada y detallada del animal in tacto, desde el momento de la administración de tóxico hasta la muerte del animal, puede generar datos inmensamente informativos.
- El examen histológico de los principales tejidos y órganos para buscar anomalías puede proporcionar información más específica respecto a los fenómenos que dan pie al efecto letal, los órganos blanco afectados, y a menudo una sugerencia en cuanto al posible mecanismo de toxicidad a un nivel relativamente fundamental.

Valoración de la relación entre dosis y respuesta

Cualquiera que sea la respuesta que se seleccione para medición, el vínculo entre el grado de respuesta del sistema biológico y la cantidad de tóxico administrado adopta una forma que ocurre de manera tan constante como para considerarla clásica y fundamental, y se denomina la relación entre dosis y respuesta.

La determinación de la dosis letal media (LD_{50}) regularmente es el primer experimento que se efectúa con una nueva sustancia química. La LD_{50} es la dosis única (deducida con métodos estadísticos) de una sustancia, que puede esperarse que produzca la muerte en 50% de los animales probados. Si se utiliza un gran número de dosis con un gran número de animales por dosis, se observa una curva de dosis respues-

ta sigmoidea. La dosis mínimamente eficaz de cualquier sustancia química que desencadena una respuesta de todo o nada señalada se denomina la *dosis umbral* aun cuando no puede determinarse con estudios experimentales.

Las respuestas cuánticas a dosis, en las cuales el efecto definido está presente o ausente, como la letalidad, muestran una distribución normal o gaussiana. Números más grandes de animales responden a dosis intermedias entre esos dos extremos, y la frecuencia máxima de respuesta ocurre en la porción media del límite de dosis. De este modo, se tiene una curva en forma de campana conocida como una *distribución de frecuencia normal*. La razón de esta distribución normal es que hay diferencias de la susceptibilidad a sustancias químicas entre los individuos. Esto se conoce como variación biológica. Los animales que muestran respuesta en el extremo izquierdo de la curva se denominan *hipersusceptibles*, y los que están en el extremo derecho se llaman *resistentes*.

La determinación de la LD_{50} se ha convertido en un tema público debido a preocupación cada vez mayor por el bienestar de los animales de laboratorio y la protección de los mismos. La LD_{50} no es una constante biológica. Muchos factores influyen sobre la toxicidad y, así, pueden alterar la estimación de la LD_{50} en cualquier estudio particular. Se ha demostrado que los factores como la cepa del animal, edad y peso, tipo de alimentación, tipo de alojamiento en jaula, tiempo de ayuno antes del estudio, método de administración, volumen y tipo de medio de suspensión, y duración de la observación, influyen sobre las respuestas adversas a sustancias tóxicas.

Varios métodos tradicionales determinan la LD_{50} y su límite de confianza de 95%, así como la pendiente de la línea de probit. Los probit son unidades de probabilidad, derivadas a partir de una transformación matemática que linealiza la curva de dosis-respuesta. Estos métodos tradicionales para determinar la LD_{50} exigen un número relativamente grande de animales (40 a 50). Se dispone de otras técnicas estadísticas que requieren menos animales, como el método de "mover promedios", pero no proporcionan límites de confianza para la LD_{50} y la pendiente de la línea de probit. En casi todas las circunstancias, un estimado adecuado de la LD_{50} , y una aproximación de los intervalos de confianza de 95% pueden obtenerse con apenas seis a nueve animales por medio del método "incremento-disminución" (up-and-down method).

Cuando los animales quedan expuestos a sustancias químicas en el aire que respiran o el agua en la que viven (peces), por lo general se desconoce la dosis que reciben. Para estas situaciones, regularmente se estima la concentración letal 50 (LC_{50}): es decir, la concentración de sustancia química en el aire o el agua, que produce la muerte de 50% de los animales. Al informar una LC_{50} , es indispensable indicar el tiempo de exposición.

Aunque por sí mismos los valores de LD₅₀ y LC₅₀ tienen importancia limitada, los estudios de letalidad aguda son esenciales para caracterizar los efectos tóxicos de sustancias químicas y su peligro para seres humanos. La información científica más significativa derivada a partir de pruebas de letalidad aguda proviene de observaciones clínicas y el examen post mortem de animales, más que del valor de LD₅₀ específico.

La *respuesta cuántica de todo o nada* no se limita a la letalidad. Pueden construirse curvas de dosis-efecto similares para cáncer, lesión hepática y otros tipos de respuestas tóxicas, así como para respuestas terapéuticas beneficiosas como la anestesia. En tanto algunas respuestas tóxicas y terapéuticas, como la anestesia, son de todo o nada, otras respuestas graduadas, como la presión arterial, pueden transformarse en respuestas cuánticas. Esto por lo general se efectúa al cuantificar un parámetro particular en un gran número de animales testigo, y determinar su desviación estándar, que es una medida de su variabilidad. Mediante una serie de dosis de la sustancia química, es posible construir una curva de dosis-respuesta cuántica similar a la descrita para letalidad.

También podría considerarse que la dosificación con base en el peso corporal es menos apropiada que con base en otros parámetros, como el área de superficie, que es aproximadamente proporcional al (peso corporal)^{2/3}. El área de superficie no es directamente proporcional al peso. En tanto el peso de un ser humano es 3 500 veces mayor que el de un ratón, el área de superficie de seres humanos sólo es de alrededor de 390 veces mayor que la del ratón. Las sustancias químicas por lo general se administran en estudios toxicológicos como mg/kg. La misma dosis administrada a seres humanos y ratones con base en el peso (mg/kg) sería unas 10 veces mayor en seres humanos que en ratones si esa dosificación se expresara por área de superficie (mg/cm²).

Comparación de respuestas a dosis

En la figura 2-1 se ilustra la curva de dosis-respuesta cuántica para un efecto deseable (ED) de una sustancia química, como un anestésico; un efecto tóxico (TD), como lesión hepática, y la dosis letal (LD). Como se describe en la figura 2-1, queda de manifiesto un paralelismo entre la curva para la dosis eficaz y la curva que describe la mortalidad. Es tentador considerar a las curvas de dosis-respuestas paralelas como indicativas de identidad de mecanismos, es decir, concluir que la letalidad es una extensión simple del efecto terapéutico. Aunque esta conclusión por último puede resultar correcta en cualquier caso particular, no se asegura únicamente con base en las dos líneas paralelas. La misma admonición se aplica a cualquier par de curvas de

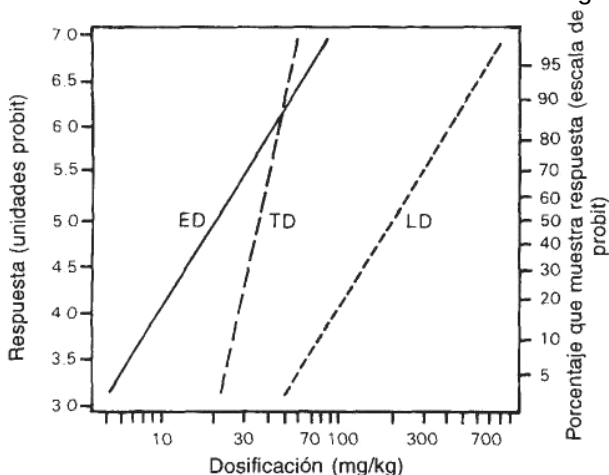


Fig. 2-1. Comparación de las dosis eficaz (ED), tóxica (TD) y letal (LD). El gráfico es de logaritmo de dosificación contra el porcentaje de la población que muestra respuesta en unidades probit (*probability units*).

"efecto" paralelas, o cualquier otro par de curvas de toxicidad o letalidad.

Índice terapéutico

Las curvas hipotéticas de la figura 2-1 ilustran otros dos puntos interrelacionados: la importancia de la selección del criterio tóxico y la interpretación del efecto comparativo. El *índice terapéutico* (TI) en su sentido más amplio se define como la proporción de dosis necesaria para producir un efecto tóxico, y la dosis necesaria para desencadenar la respuesta terapéutica deseada. De modo similar, un índice de toxicidad comparativa se obtiene mediante la proporción de dosis de dos materiales diferentes para producir una respuesta idéntica, o la proporción de dosis del mismo material necesarias para generar efectos tóxicos diferentes.

El índice del efecto de uso más frecuente, sea beneficioso o tóxico, es la dosis mediana: la dosis necesaria para producir una respuesta en 50% de una población (o para producir 50% de una respuesta máxima). El índice terapéutico de un fármaco es una afirmación aproxi-

www.rinconmedico.org

mada acerca de la seguridad relativa de un fármaco, expresada como la proporción entre la dosis letal o tóxica y la terapéutica:

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

A partir de la figura 2-1 es posible aproximarse a un "índice terapéutico" al usar estas dosis medianas. Cuando la proporción es más grande, la seguridad relativa también lo es. Aun así, el uso de las dosis eficaz y letal medianas plantea ciertas desventajas, porque las dosis medianas dicen nada acerca de las pendientes de las curvas de dosis-respuesta para efectos terapéuticos y tóxicos.

Margen de seguridad

Un método para superar esta deficiencia es utilizar la ED_{99} para el efecto deseado, y la LD_1 para el efecto no deseado, con el fin de calcular el margen de seguridad:

$$\text{Margen de seguridad} = \frac{LD_1}{ED_{99}}$$

Con todo, para sustancias químicas para las cuales no hay una dosis beneficiosa o eficaz, y es probable que ocurran exposiciones repetidas veces, la proporción entre LD_1 y ED_{99} tiene poca importancia. De este modo, para sustancias químicas que no son fármacos, el término "margen de seguridad" ha encontrado uso en procedimientos de valoración de riesgo como un indicador de la magnitud de la diferencia entre una dosis expuesta estimada a una población de seres humanos y la dosis no tóxica más alta determinada en animales de experimentación.

Una medida del grado de acumulación de una sustancia química, o sus efectos tóxicos o ambos, también puede estimarse a partir de datos de toxicidad cuántica. El *índice de cronicidad* de una sustancia química es un valor sin unidad que se obtiene al dividir su LD_{50} de una dosis entre su LD_{50} de 90 dosis (90 días), ambas expresadas en miligramos por kilogramo por día.

Procedimientos estadísticos similares que se utilizan para calcular la LD_{50} también pueden usarse para determinar el tiempo letal 50 (LT_{50}) o el tiempo necesario para que fallezca la mitad de los animales.

Potencia en contraposición con eficacia

Para comparar los efectos tóxicos de dos o más sustancias químicas, es necesario establecer la respuesta a la dosis hasta los efectos tóxicos de cada sustancia química. Entonces es posible comparar la potencia y la eficacia máxima de las dos sustancias químicas para producir un efecto tóxico. Estos dos términos importantes pueden explicarse al

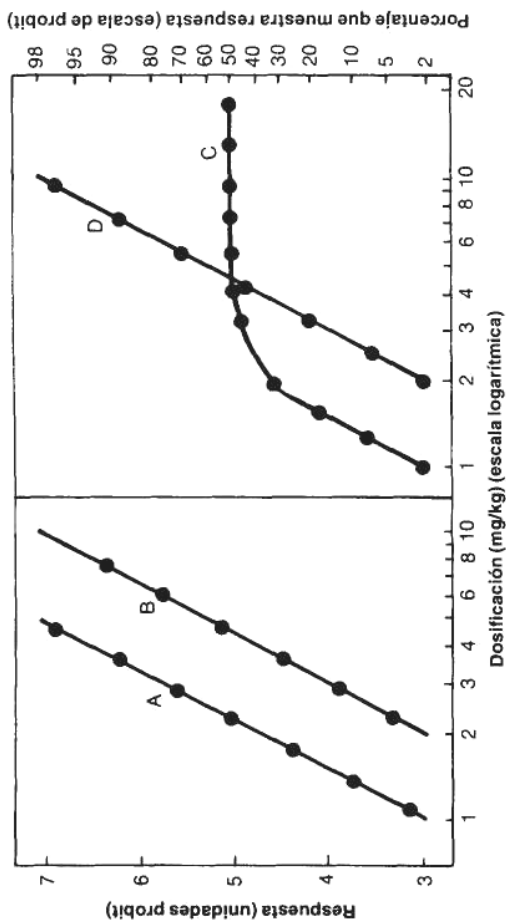


Fig. 2-2. Representación esquemática de la diferencia en las curvas de dosis-respuesta para cuatro sustancias químicas (A-D), que ilustra la diferencia entre potencia y eficacia (véase el texto).

consultar la figura 2-2, que describe curvas de dosis-respuesta a cuatro sustancias químicas para la frecuencia de un efecto tóxico particular, como la producción de neoplasias. Se dice que la sustancia química A es más potente que la sustancia química B debido a sus posiciones relativas a lo largo del eje de dosificación. Así, potencia se refiere al límite en los cuales una sustancia química produce respuestas cada vez mayores. De este modo, A es más potente que B. y C es más potente que D. La eficacia máxima refleja el límite de la relación entre dosis y respuesta sobre el eje de la respuesta a una cierta sustancia química. Las sustancias químicas A y B tienen igual eficacia máxima, en tanto la eficacia máxima de C es menor que la de D.

VARIACIÓN DE LAS RESPUESTAS TOXICAS

Toxicidad selectiva

Significa que una sustancia química produce lesión a una clase de materia viva sin dañar a otra forma de vida aun cuando las dos pueden existir en contacto íntimo. La materia viva que queda lesionada se denomina *la forma no económica* (o indeseable), y la materia protegida se llama *forma económica* (o deseable). Pueden relacionarse entre sí como parásito y huésped, y pueden ser dos tejidos en un organismo. Esta diversidad biológica interfiere con la habilidad de los toxicólogos para predecir los efectos tóxicos en una sustancia química en una especie (seres humanos) a partir de experimentos efectuados en otra especie (animales de laboratorio). Sin embargo, al aprovechar la diversidad biológica, es posible crear agentes que son letales para una especie indeseada e inofensivos para otra especie.

Los fármacos y otras sustancias químicas que se utilizan para propósitos tóxicos selectivos lo son por una de dos razones: 1) la sustancia química es equitóxica para células tanto económicas como no económicas, pero la acumulan principalmente las células no económicas, o 2) reacciona de manera bastante específica con una característica citológica o bioquímica que no se encuentra, o no tiene una función importante, en la forma económica. La selectividad originada por diferencias de la distribución regularmente depende de disimilitudes de la absorción o excreción del tóxico. Una razón importante por la cual las sustancias químicas son tóxicas para un tipo de tejido, no así para otro, es que hay diferencias de la acumulación del compuesto tóxico final en diversos tejidos. Esto, a su vez, puede deberse a diferencias de la habilidad de diversos tejidos para biotransformar la sustancia química hacia el producto final. La toxicidad selectiva puede originarse por disimilitudes de citología comparativa, o por una diferencia de la bioquímica en los dos tipos de células.

Diferencias de especie

Si bien un principio básico de la toxicología es que "los resultados experimentales en animales, cuando se califican de manera apropiada, son aplicables a seres humanos", es importante reconocer que puede haber diferencias tanto cuantitativas como cualitativas de la respuesta a sustancias tóxicas entre diferentes especies.

La extrapolación de datos en animales de laboratorio para inferir el riesgo de cáncer en seres humanos en la actualidad es un componente clave de la toma de decisiones reguladoras. La validez de este método depende, por supuesto, de la pertinencia del modelo en animales de experimentación para los seres humanos. Con cierta frecuencia se observan grandes diferencias de la respuesta carcinógena entre especies de animales de experimentación. La identificación de la base mecánica para las diferencias de especie de la respuesta a sustancias químicas es una parte importante de la toxicología porque sólo por medio de una comprensión a fondo de estas diferencias puede verificarse la pertinencia de los datos en animales para la respuesta en seres humanos.

Diferencias individuales de la respuesta

Incluso dentro de una especie, puede haber diferencias interindividuales grandes de la respuesta a una sustancia química debido a disimilitudes genéticas sutiles. Las diferencias hereditarias en un gen único se denominan polimorfismo genético y pueden ser la causa de reacciones idiosincrásicas a sustancias químicas. El polimorfismo genético en genes que tienen importancia fisiológica puede ser la causa de disimilitudes de las respuestas tóxicas entre individuos.

A medida que se comprenda más el genoma humano, se descubrirán más genes de "susceptibilidad", y probablemente se demostrará que la causa de muchas enfermedades crónicas se relaciona con una combinación de aspectos genéticos y ambientales. Por último es posible crear pruebas sanguíneas simples para permitir a un individuo enterarse de si puede ser en particular susceptible a fármacos o contaminantes ambientales específicos. Aunque este tipo de información podría ser muy importante para la salud pública, la revelación de esa información suscita muchos temas éticos y legales de importancia que deben abordarse antes del uso de esas pruebas.

PRUEBAS DESCRIPTIVAS DE TOXICIDAD EN ANIMALES

Dos principios importantes fundamentan todas las pruebas descriptivas de toxicidad en animales. El primero es que los efectos producidos por un compuesto en animales de laboratorio, cuando se califican

de manera apropiada, son aplicables a seres humanos. Con base en dosis por unidad de superficie corporal, los efectos tóxicos en seres humanos suelen encontrarse dentro del mismo límite que los que se observan en animales de experimentación. Con base en el peso corporal, los seres humanos por lo general son más vulnerables que los animales de experimentación, quizá por un factor de alrededor de 10. Cuando se tiene conciencia de estas disimilitudes cuantitativas, pueden aplicarse factores de seguridad apropiados para calcular dosis relativamente seguras para seres humanos. Todos los carcinógenos químicos conocidos en seres humanos, con la posible excepción del arsénico, son carcinógenos en algunas especies, pero no en todos los animales de laboratorio. No se conoce con certeza si lo contrario es cierto (que todas las sustancias químicas carcinógenas en animales también lo son en seres humanos), pero esta suposición sirve como la base para las pruebas de carcinogenicidad en animales. Esta variación de especie en la respuesta carcinógena parece deberse en muchas circunstancias a disimilitudes de la biotransformación del procarcinógeno hacia el carcinógeno final.

El segundo principio es que la exposición de animales de experimentación a agentes tóxicos en dosis altas es un método necesario y válido para descubrir posibles peligros en seres humanos. Este principio se basa en el concepto de dosis-respuesta cuántica de que la incidencia de un efecto en una población es mayor conforme aumenta la dosis o la exposición. Las consideraciones prácticas en el diseño de sistemas de modelos experimentales exigen que el número de animales usado en experimentos de toxicología siempre sea menor que el tamaño de las poblaciones de seres humanos en riesgo. La obtención de resultados válidos desde el punto de vista estadístico a partir de esos grupos pequeños de animales requiere dosis relativamente grandes, de modo que el efecto ocurrirá con una frecuencia suficiente como para que se detecte.

Las pruebas de toxicidad no están diseñadas para demostrar que una sustancia química es segura, sino para caracterizar los efectos tóxicos que una sustancia química puede producir. No hay pruebas de toxicología establecidas que tengan que efectuarse en cada sustancia química que se tiene el propósito de comercializar. Dependiendo del uso final de la sustancia química, los efectos tóxicos producidos por análogos estructurales de la misma, así como los efectos producidos por la sustancia química en sí, contribuyen a la determinación de qué pruebas de toxicología deben practicarse.

Letalidad aguda

La primera prueba de toxicidad que se realiza en una nueva sustancia química es la de toxicidad aguda. La dosis letal para 50% de los indi-

viduos expuestos (LD_{50}) y otros efectos tóxicos agudos se determinan después de una o más vías de administración (una vía es la oral o la vía de exposición proyectada) en una o más especies. Las especies de uso más frecuentes son el ratón y la rata, pero a veces se emplean conejos y perros. Las pruebas de toxicidad aguda: 1) proporcionan un estimado cuantitativo de toxicidad aguda (LD_{50}) para comparación con otras sustancias, 2) identifican órganos blanco y otras manifestaciones clínicas de toxicidad aguda, 3) establecen la reversibilidad de la respuesta tóxica y 4) proporcionan guía de límites de dosificación para otros estudios.

Si hay una probabilidad razonable de exposición sustancial al material por vía dérmica o por inhalación, se efectúan estudios de exposición dérmica y por inhalación aguda.

Irritantes de la piel y los ojos

La habilidad de una sustancia química para irritar la piel y los ojos después de una exposición aguda regularmente se determina en conejos (prueba de Draize). Las controversias respecto a esta prueba han conducido al decremento del volumen de dosis, con el fin de producir menos dolor a los animales.

Sensibilización

Se necesita información en cuanto al potencial de una sustancia química para sensibilizar la piel, además de las pruebas de irritación para todos los materiales que entran en contacto repetidas veces con esta última. Se han creado muchos procedimientos para valorar el potencial de las sustancias para inducir una reacción de sensibilización en seres humanos (reacción de hipersensibilidad tardía), entre ellas la prueba de Draize, prueba epicutánea abierta, prueba de Buehler, prueba coadyuvante completa de Freund, prueba de optimación, prueba coadyuvante dividida, y prueba de maximización en cobayos.

Subaguda (estudio con dosis repetidas)

Las pruebas de toxicidad subaguda se realizan para obtener información acerca de la toxicidad de una sustancia química después de administración repetida, y como un auxiliar para establecer dosis para estudios subcrónicos.

Subcrónica

A continuación se determina la toxicidad de una sustancia química luego de exposición subcrónica. Esta última puede tener diferente

duración, pero 90 días es la duración más frecuente de la prueba. Los objetivos principales del estudio subcrónico son establecer una "magnitud de efecto adverso no observado" (NOAEL, también denominada la "magnitud de efecto no observado", o NOEL), y para identificar y caracterizar más el o los órganos específicos afectados por el compuesto bajo prueba luego de administración repetida. También es posible obtener una "magnitud más baja del efecto adverso observado" (LOAEL), así como la magnitud de efecto adverso no observado para la especie probada. Las valoraciones de magnitudes de efecto adverso no observado y magnitudes más bajas del efecto adverso observado tienen muchas repercusiones en cuanto a regulación. Por ejemplo, la Environmental Protection Agency utiliza la magnitud de efecto adverso no observado para calcular la *dosis de referencia* (RfD), que puede usarse para establecer valores de regulación para concentraciones "aceptables" de contaminantes. Una alternativa para el método de magnitud de efecto adverso no observado, denominada la *dosis que sirve como punto de referencia*, utiliza todos los datos experimentales para adaptar una o más curvas de dosis-respuesta. Estas curvas se utilizan para estimar la dosis que sirve como punto de referencia, que se define como el "enlace estadístico más bajo en una dosis, que corresponde a una magnitud de riesgo especificada".

Un estudio subcrónico por lo general se efectúa en dos especies (ratas y perros) mediante la vía de exposición proyectada (regularmente oral). Se emplean al menos tres dosis (una dosis alta que produce toxicidad pero no causa más de 10% de muertes, una dosis baja que no produce efectos tóxicos manifiestos, y la dosis intermedia con 10 a 20 ratas y cuatro a seis perros de cada sexo por dosis). Si los seres humanos tienen probabilidades de tener exposición importante a la sustancia química por contacto dérmico o inhalación, también pueden requerirse experimentos subcrónicos de exposición dérmica, o de inhalación, o de ambos. Los estudios de toxicidad subcrónicos no sólo caracterizan la relación entre dosis y respuesta de una sustancia bajo prueba después de administración repetida, sino que también proporcionan datos para una predicción más razonable de las dosis apropiadas para estudios de exposición crónica.

Crónica

Las pruebas de toxicidad crónica se realizan para valorar la toxicidad acumulativa de sustancias químicas, pero el diseño del estudio y la valoración del mismo a menudo incluyen una consideración del potencial carcinógeno de sustancias químicas, de modo que no tenga que efectuarse un estudio de alimentación de por vida separado que aborde la carcinogenicidad.

La selección de la dosis es trascendental en estos estudios para asegurar que la mortalidad prematura por toxicidad crónica no limita el número de animales que sobreviven hasta una esperanza de vida normal. Casi todas las pautas reguladoras exigen que la dosis más alta administrada sea la dosis tolerable máxima (MTD) estimada. Hay controversias respecto al uso de dicha dosis en estudios de carcinogenicidad. La premisa de que se requieren dosis altas para probar el potencial carcinógeno de sustancias químicas se deriva de las limitaciones estadísticas y de diseño experimental de biovaloraciones crónicas. Puesto que no es práctico utilizar el gran número de animales que se requería para probar la carcinogenicidad potencial de una sustancia química a las dosis que por lo general encuentran las personas, la alternativa es asumir que hay vínculo entre la dosis administrada y la respuesta tumorigénica, y suministrar a los animales dosis suficientemente alta de la sustancia química para producir una respuesta tumoral susceptible de medición en un grupo bajo prueba de tamaño razonable, como 40 a 50 animales por dosis.

Las valoraciones de toxicidad crónica por lo general se utilizan para valorar la oncogenicidad potencial de sustancias por prueba. Casi todas las pautas reguladoras exigen que se informen neoplasias tanto benignas como malignas en la valoración. Los aumentos estadísticos por arriba de la incidencia control de neoplasias (sea de todas las neoplasias o de tipos específicos de las mismas) en los grupos de tratamiento se consideran indicativos de potencial carcinógeno de la sustancia química a menos que haya factores clasificatorios que sugieran lo contrario. Los estudios de oncogenicidad crónica con diseño apropiado exigen que se utilice un grupo testigo concurrente apareado para edad, dieta, condiciones de alojamiento y otros por el estilo. Para algunos tipos de neoplasias, la incidencia "de fondo" de las mismas es sorprendentemente alta.

- Las neoplasias, tanto benignas como malignas, son fenómenos que se observan con cierta frecuencia en animales incluso en ausencia de exposición a cualquier carcinógeno conocido.
- Hay muchos tipos de neoplasias diferentes que aparecen "de manera espontánea" en ambos sexos tanto de ratas como de ratones, pero a tasas diferentes.
- Las neoplasias de fondo que son frecuentes en una especie pueden ser raras en otra.
- Incluso dentro de la misma especie y cepa, en ocasiones se observan diferencias grandes de género en la incidencia de fondo de neoplasias.
- Incluso cuando los procedimientos generales, dietas, ambiente, cepa y fuente de los animales, y otras variables son relativamente constantes, la incidencia de neoplasias de fondo puede variar mucho.

La variabilidad relativamente alta de la incidencia de neoplasias de fondo entre grupos de cepas de animales saludables muy endogámicos, mantenidos con dietas equilibradas desde el punto de vista nutritivo, y constantes, en ambientes más bien estériles, pone de relieve el dilema de la interpretación de la importancia de resultados tanto positivos como negativos en lo que se refiere a la población humana, que; es diversa en el aspecto genético; tiene tremenda variabilidad de la dieta, estado nutricional y salud general, y vive en un ambiente lleno de sustancias en potencia carcinógenas, tanto naturales como fabricadas por el ser humano.

Toxicidad vinculada con el desarrollo y la reproducción

Toxicología del desarrollo es el estudio de los efectos adversos sobre el organismo en desarrollo, que ocurren en cualquier momento durante el lapso de vida del organismo, y que pueden sobrevenir por exposición a agentes químicos físicos antes de la concepción (uno u otro progenitor), durante el desarrollo prenatal, o después del nacimiento hasta el momento de la pubertad. *Teratología* es el estudio de defectos inducidos durante el desarrollo, entre la concepción y el nacimiento. *Toxicología de la reproducción* es el estudio de la aparición de fenómenos adversos sobre el aparato reproductor del macho o la hembra, que pueden aparecer por exposición a agentes químicos o físicos.

Se utilizan cuatro tipos de pruebas en animales para examinar el potencial de un agente para alterar el desarrollo y la reproducción.

1. Fecundidad general y desempeño de la reproducción. Las observaciones que típicamente se efectúan son el porcentaje de hembras que quedan preñadas; el número de descendencia que nace muerta y viva, y el peso, crecimiento, supervivencia y estado general de la descendencia durante las primeras tres semanas de vida.
2. Potencial teratógico.
3. Toxicidades perinatal y posnatal.
4. Efectos de las sustancias químicas sobre el aparato reproductor.

Se han creado muchas pruebas a corto plazo para teratogenicidad, en las que se utiliza cultivo de embrión entero, de órgano, así como de células primarias y establecidas, para examinar procesos vinculados con el desarrollo y estimar los riesgos teratógenos potenciales de las sustancias químicas. En general, las valoraciones disponibles no permiten identificar teratógenos funcionales o conductuales.

Mutagenicidad

Mutagénesis es la habilidad de las sustancias químicas para producir cambios en el material genético en el núcleo de las células, de manera

que permitan que los cambios se transmitan durante la división celular. Las mutaciones pueden ocurrir en uno de dos tipos de células, con consecuencias muy diferentes. Las mutaciones germinales dañan el DNA en los espermatozoides y los óvulos, que tienen el potencial de transmisión de mutaciones a generaciones futuras. Mutaciones somáticas se refieren a mutaciones en todos los otros tipos de células, y no son hereditarias, sino que pueden dar por resultado muerte celular o transmisión de un defecto genético a otras células en el mismo tejido por medio de división mitótica. Puesto que se cree que el fenómeno de inicio de carcinogénesis por sustancias químicas es un fenómeno mutágeno, a menudo se utilizan pruebas mutágenas para detectar carcinógenos potenciales.

Se han ideado varios procedimientos in vivo e in vitro para probar la habilidad de las sustancias químicas para producir mutaciones. Algunas alteraciones genéticas son visibles con el microscopio óptico. En este caso, se utiliza análisis citogenético de frotis de médula ósea después que los animales han estado expuestos al agente bajo prueba. Puesto que algunas mutaciones son incompatibles con el desarrollo normal, el potencial mutágeno de una sustancia química también puede medirse mediante la prueba letal dominante. La prueba para mutagénesis que ha recibido más atención es la de *Salmonella*/microsoma, ideada por Ames y colaboradores.

Otras pruebas

Casi todas las pruebas descritas quedarán incluidas en un protocolo de pruebas de toxicidad "estándar", porque las exigen las diversas agencias reguladoras. Es posible que se requieran otras pruebas o se incluyan en el protocolo para proporcionar información acerca de una vía especial de exposición (inhalación) o un efecto especial (conducta). La duración de la exposición para pruebas de toxicidad tanto por inhalación como conductual puede ser aguda, subcrónica o crónica, pero los estudios agudos se utilizan más a menudo en toxicología por inhalación, y los crónicos, en la conductual. Otros tipos especiales de pruebas de toxicidad en animales son la inmunotoxicología, toxicocinética (absorción, distribución, biotransformación y excreción), la creación de antídotos y regímenes de tratamiento apropiados para intoxicaciones, y la creación de técnicas analíticas para detectar residuos de sustancias químicas en los tejidos y otros materiales biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert A: *Selective Toxicity*. London: Chapman and Hall, 1973.
Aldridge WN: The biological basis and measurement of thresholds. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 26:39-58, 1986.
Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM: Dose-response assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic Benchmark Dose esti-

mates with no observed adverse effect levels. *Fundam Appl Toxicol* 23:487-495, 1994a.

Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM: Dose-response assessment for developmental toxicity: III. Statistical models. *Fundam Appl Toxicol* 23:496-509, 1994b.

Ames B, McCann J, Yamasaki E: Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 31:347-364, 1975.

Bliss CL: Some principles of bioassay. *Am Sci* 45:449-466, 1957.

Bruce RD: A confirmatory study of the up-and-down method of acute oral toxicity testing. *Fundam Appl Toxicol* 8:97-100, 1987.

Green T: Species differences in carcinogenicity: The role of metabolism in human risk evaluation. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 10:103-119, 1990.

Haseman JD: Issues in carcinogenicity testing: Dose selection. *Fundam Appl Toxicol* 5:66-78, 1985.

Levine, RR: *Pharmacology: Drug Actions and Reactions*, 5th ed. New York: Parthenon Pub Group, 1996.

Loomis TA, Hayes AW (eds): *Loomis's Essentials of Toxicology*, 4th ed. San Diego: Academic Press, 1996.

Una comprensión de los mecanismos de toxicidad proporciona una base racional para interpretar datos de toxicidad descriptivos, estimar la probabilidad de que una sustancia química producirá efectos peligrosos, establecer procedimientos para evitar los efectos tóxicos o antagonizarlos, crear fármacos y sustancias químicas industriales que sean menos peligrosas, y elaborar plaguicidas que tengan toxicidad más selectiva para sus organismos blanco. La elucidación de los mecanismos de toxicidad química ha conducido a entender mejor los procesos fisiológicos y bioquímicos fundamentales que varía desde neurotransmisión hasta reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA).

Como un resultado del enorme número de tóxicos potenciales y la multitud de estructuras y procesos biológicos que pueden quedar alterados, hay un tremendo número de posibles efectos tóxicos. Por consiguiente, hay diversas vías que pueden conducir a toxicidad. La vía más directa ocurre cuando la sustancia química produce toxicidad por su mera presencia en sitios críticos en el organismo, sin interactuar con una molécula blanco. Ningún mecanismo de reparación puede evitar el inicio de ese tipo de toxicidad.

La vía más compleja para la toxicidad contiene aun más pasos. En primer lugar, hay aporte del tóxico hacia su o sus blancos (paso 1), después de lo cual el tóxico final interactúa con moléculas blanco endógenas (paso 2), lo que desencadena perturbaciones de la función o la estructura celular (paso 3), que inicia mecanismos de reparación al nivel molecular, celular o hístico (paso 4). Cuando las alteraciones inducidas por el tóxico exceden la capacidad de reparación, o cuando la reparación se hace disfuncional, sobreviene toxicidad.

APORTE: DESDE EL SITIO DE EXPOSICIÓN HASTA EL BLANCO

En teoría, la intensidad de un efecto tóxico depende principalmente de la concentración y la persistencia del tóxico final en su sitio de acción. El tóxico final es la especie química que reacciona con la

molécula blanco endógena (p. ej., receptor, enzima, DNA, proteína de microfilamentos, lípidos), lo que inicia alteraciones estructurales o funcionales que dan por resultado toxicidad. A menudo el tóxico final es la sustancia química original a la cual queda expuesto el organismo (compuesto original). En otros casos, el tóxico final es un metabolito del compuesto original o una especie de oxígeno reactiva generada durante la biotransformación del tóxico. En ocasiones, el tóxico final es una molécula endógena.

La concentración del tóxico final en la molécula blanco depende de la eficacia relativa de los procesos que aumentan su concentración o la disminuyen en el sitio blanco. La acumulación del tóxico final en su blanco se facilita en su absorción, distribución hacia el sitio de acción, resorción y toxicación (activación metabólica). La eliminación presistémica, distribución en dirección contraria al sitio de acción, excreción y destoxicación se oponen a estos procesos y funcionan contra la acumulación del tóxico final en la molécula blanco (fig. 3-1).

Absorción en contraposición con eliminación presistémica

Absorción

Es la transferencia de una sustancia química desde el sitio de exposición, por lo general una superficie corporal externa o interna (p. ej., piel, mucosa del tubo digestivo y de las vías respiratorias), hacia la circulación sistémica. Casi todos los tóxicos cruzan barreras epiteliales y alcanzan los capilares sanguíneos mediante difusión a través de las células. La tasa de absorción se relaciona con la concentración de la sustancia química en la superficie de absorción, lo que depende de la tasa de exposición y la disolución de la sustancia química. También se relaciona con el área del sitio expuesto, las características de la capa epitelial a través de la cual ocurre la absorción, la intensidad de la microcirculación subepitelial, y las propiedades fisicoquímicas del tóxico. En general, las sustancias químicas liposolubles se absorben con mayor facilidad que las hidrosolubles.

Eliminación presistémica

Durante la transferencia desde el sitio de exposición hasta la circulación sistémica, los tóxicos pueden eliminarse. La mucosa del tubo digestivo y el hígado tienen la posibilidad de desechar una fracción importante de un tóxico durante su paso a través de estos tejidos, lo que disminuye su disponibilidad sistémica. De este modo, la eliminación presistémica, o de primer paso, reduce los efectos tóxicos de las sustancias químicas que llegan a sus sitios blanco por medio de la circulación sistémica. En contraste, tal eliminación puede contribuir

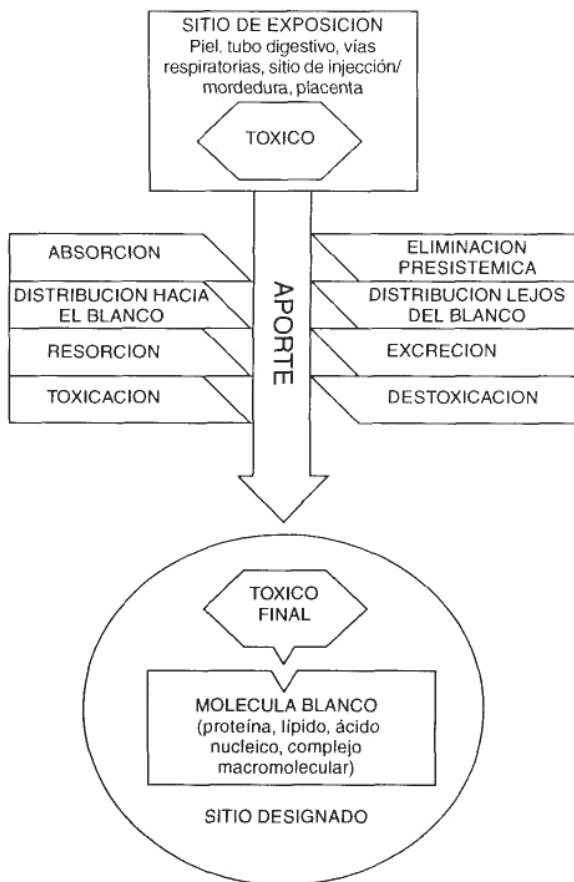


Fig. 3-1. El proceso de aporte del tóxico es el primer paso en la aparición de toxicidad. Los fenómenos indicados favorecen y obstaculizan el aporte (es decir, movimiento del tóxico desde el sitio de exposición hacia el sitio de su acción en una forma activa).

a lesión de la mucosa digestiva, hígado y pulmones al favorecer el aporte de tóxicos a esos sitios.

Distribución hacia el blanco y desde el mismo

Los tóxicos salen de la sangre durante la fase de distribución, entran al espacio extracelular, y pueden penetrar a las células. Las sustancias químicas disueltas en el agua del plasma pueden difundirse a través del endotelio capilar por medio de los espacios intercelulares y poros transcelulares acuosos denominados fenestraciones, o a través de la membrana celular, o de ambos. Los compuestos liposolubles se mueven con facilidad hacia las células mediante difusión. En contraste, los xenobióticos muy ionizados e hidrófilos se restringen en gran parte al espacio extracelular a menos que se disponga de sistemas acarreadores de membrana especializados para transportarlos.

Durante la distribución, los tóxicos llegan a su sitio o sitios de acción, por lo general una macromolécula en la superficie o el interior de un tipo de célula particular. Las sustancias químicas también pueden distribuirse hacia el o los sitios de toxicación, regularmente una enzima intracelular, donde se forma el tóxico final.

Mecanismos que facilitan la distribución hacia un blanco

La distribución de un blanco hacia sitios específicos puede aumentar por:

- Porosidad del endotelio capilar. Las células endoteliales en los sinusoides hepáticos y en los capilares tubulares renales tienen fenestraciones grandes (50 a 150 nm de diámetro) que permiten el paso de incluso xenobióticos unidos a proteína. Esto favorece la acumulación de sustancias químicas en el hígado y los riñones.
- Transporte de membrana especializado. Diversos procesos de transporte de membrana especializados pueden contribuir al aporte de tóxicos al blanco. También puede ocurrir endocitosis de algunos complejos de tóxico-proteína por las células de los túbulos proximales renales. Además, la endocitosis mediada por receptor de lipoproteína conduce a acumulación de tóxicos unidos a lipoproteína. Esos mecanismos de captación facilitan la entrada de sustancias tóxicas hacia células específicas, lo que hace que otras células se conviertan en blancos.
- Unión intracelular reversible. La unión al pigmento melanina, un polímero aromático polianiónico intracelular, es un mecanismo por el cual las sustancias químicas como los cationes orgánicos e inorgánicos y los hidrocarburos aromáticos policíclicos pueden acumularse en células que contienen melanina.

Mecanismos que se oponen a la distribución hacia un blanco

La distribución de tóxicos hacia sitios blanco específicos puede quedar obstaculizada por:

- Unión a proteínas plasmáticas. En tanto los xenobióticos estén unidos a proteínas de alto peso molecular o lipoproteínas en el plasma, no pueden salir de los capilares mediante difusión. Se requiere disociación de las proteínas para que casi todos los xenobióticos salgan de la sangre y entren a las células. Por ende, la unión fuerte a proteínas plasmáticas retrasa y prolonga los efectos y la eliminación de tóxicos.
- Barreras especializadas. Los capilares cerebrales tienen porosidad acuosa muy baja porque las células endoteliales carecen de fenestraciones y están unidas por uniones en extremo apretadas. Esta barrera hematoencefálica evita el exceso de sustancias químicas hidrófilas al cerebro, salvo por aquellas que pueden transportarse de manera activa. Los tóxicos hidrosolubles también tienen acceso restringido a las células de la reproducción, que están separadas de los capilares por múltiples capas de células. La transferencia de tóxicos hidrófilos a través de la placenta también está restringida. Sin embargo, ninguna de estas barreras es eficaz contra sustancias lipófilas.
- Distribución hacia sitios de almacenamiento. Algunas sustancias químicas se acumulan en los tejidos, donde no ejercen efectos importantes. Ese almacenamiento disminuye la disponibilidad de estos tóxicos para sus sitios blanco, y actúa como un mecanismo protector temporal.
- Relación con proteínas de acción intracelulares. La unión a sitios intracelulares que no son el blanco también reduce la concentración de tóxicos en el sitio blanco, al menos de manera transitoria.
- Salida desde las células. Los tóxicos intracelulares pueden transportarse de regreso hacia el espacio extracelular.

Excreción en contraposición con resorción*Excreción*

Es la eliminación de xenobióticos de la sangre, y su regreso al ambiente externo. La excreción es un mecanismo físico, en tanto la biotransformación es uno químico, para eliminar el tóxico.

Para sustancias químicas no volátiles, las principales estructuras excretoras en el organismo son los glomérulos renales, que filtran de manera hidrostática moléculas pequeñas (< 60 kDa) a través de sus poros, y las células de los túbulos renales proximales, y los hepatocitos, que transportan de manera activa sustancias químicas desde la sangre

hacia los túbulos renales y los canalículos biliares, respectivamente. Un mecanismo "excretor" menos frecuente consta de difusión y partición hacia las excreta con base en el contenido de lípidos o la acidez. La vía de excreción y la rapidez de la misma dependen en gran parte de las propiedades fisicoquímicas del tóxico. Los principales órganos excretores (los riñones y el hígado) sólo pueden eliminar con eficiencia sustancias químicas muy hidrófilas, por lo general ionizadas, como ácidos y bases orgánicos. Las razones de esto son:

- En los glomérulos renales, sólo pueden filtrarse los compuestos disueltos en el agua plasmática.
- Los transportadores en hepatocitos y las células de los túbulos proximales renales están especializados para la secreción de ácidos y bases orgánicos muy hidrófilos.
- Únicamente las sustancias químicas hidrófilas se encuentran libremente solubles en la orina y la bilis acuosa.
- Los compuestos liposolubles se resorben con facilidad mediante difusión transcelular.

No se dispone de mecanismos de eliminación eficientes para sustancias químicas no volátiles muy lipófilas. Si son resistentes a la biotransformación, esas sustancias químicas se eliminan con mucha lentitud y tienden a acumularse en el organismo con la exposición repetida. Se dispone de tres procesos más bien ineficientes para eliminar esas sustancias químicas:

- Excreción por las glándulas mamarias después que la sustancia química se disuelve en los lípidos de la leche.
- Excreción en la bilis en relación con micelios, vesículas de fosfolípidos, o ambos, biliares.
- Excreción intestinal, un transporte que no se entiende por completo desde la sangre hacia la luz del intestino.

Los tóxicos volátiles, no reactivos, como los gases y los líquidos volátiles, se difunden desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos si se exhalan.

Resorción

Los tóxicos que llegan a los túbulos renales pueden difundirse de regreso a través de las células tubulares hacia los capilares peritubulares. Este proceso se facilita por resorción del líquido tubular, lo que aumenta la concentración intracelular, así como el tiempo de residencia de la sustancia química al lentificar el flujo de orina. La resorción mediante difusión depende de la liposolubilidad de la sustancia quí-

mica. Para ácidos y bases orgánicos, la difusión guarda relación inversa con la magnitud de ionización, porque la molécula no ionizada es más liposoluble. La acidificación de la orina favorece la excreción de bases orgánicas débiles, en tanto la alcalinización favorece la eliminación de ácidos orgánicos débiles.

Los tóxicos que llegan al tubo digestivo por medio de excreción biliar, gástrica e intestinal, y secreción por las glándulas salivares y el páncreas exocrino pueden resorberse mediante difusión a través de la mucosa intestinal. Dado que los compuestos secretados hacia la bilis regularmente son ácidos orgánicos, su resorción sólo es posible si son lo suficientemente lipófilos o se convierten en formas más liposolubles en la luz intestinal.

Toxicación en contraposición con destoxicación

Toxicación

Diversos xenobióticos son directamente tóxicos, en tanto la toxicidad de otros se debe en gran parte a metabolitos. La biotransformación hacia productos peligrosos se denomina toxicación o activación. Con algunos xenobióticos, la toxicación confirma propiedades fisicoquímicas que alteran de manera adversa el microambiente de procesos o estructuras biológicos. En ocasiones, las sustancias químicas adquieren características estructurales y reactividad por biotransformación que permite una interacción más eficiente con receptores o enzimas. Sin embargo, con mayor frecuencia, la toxicación de xenobióticos los hace, y en ocasiones a otras moléculas en el organismo, indiscriminadamente reactivos hacia compuestos endógenos con grupos funcionales susceptibles. Esta reactividad aumentada puede deberse a:

- Formación de electrófilos. Los electrófilos son moléculas que con tienen un átomo con deficiencia de electrón, con una carga positiva parcial o completa que les permite reaccionar al compartir pares de electrones con átomos ricos en electrones en los nucleófilos.
- Formación de radicales libres. Un radical libre es una molécula o un fragmento molecular que contiene uno o más electrones no apareados en su orbital externo. Los radicales se forman al aceptar o perder un electrón, o por fisión hemolítica de una unión covalente.
- Formación de nucleófilos. Es un mecanismo relativamente raro de activación de tóxicos.
- Formación de reactivos con actividad de oxidorreducción. Hay mecanismos específicos para la creación de reactivos con reactividad de oxidorreducción además de los comentados.

Destoxicación

Las biotransformaciones que eliminan el tóxico final o evitan su formación se denominan destoxicaciones. En algunos casos, la destoxicación puede competir con la toxicación por una sustancia química. La destoxicación puede tomar varias vías, dependiendo de la naturaleza química de la sustancia tóxica:

- Destoxicación de tóxicos sin grupos funcionales. En general, las sustancias químicas sin grupos funcionales se destoxican en dos fases. Al principio, se introduce un grupo funcional, como hidroxilo o carboxilo, en la molécula, con mayor frecuencia por medio de las enzimas del citocromo P-450. Después, se agrega un ácido endógeno, como ácido glucurónico, ácido sulfúrico, o un aminoácido, al grupo funcional mediante una transferasa. Con algunas excepciones, los productos finales son ácidos orgánicos inactivos, muy hidrófilos, que se excretan con facilidad.
- Destoxicación de núcleo filos. Los nucleófilos por lo general se destoxican mediante conjugación en el grupo funcional nucleófilo. Los compuestos hidroxilados se conjugan mediante sulfación o glucuronidación, en tanto los tioles son objeto de glucuronidación, y las aminas e hidrazinas se acetilan. Estas reacciones evitan la conversión catalizada por peroxidasa de los nucleófilos hacia radicales libres y biotransformación de fenoles, aminofenoles, catecoles e hidroquinonas hacia quinonas y quinoneiminas electrófilas.
- Destoxicación de electrófilos. Un mecanismo general para la destoxicación de tóxicos electrófilos es la conjugación con el tiol nucleófilo-glutatión. Esta reacción puede ocurrir de manera espontánea o facilitarse por glutatión S-transferasas.
- Destoxicación de radicales libres. El tóxico final producido por ciclado oxidorreducción catalizado por reductasas de xenobióticos, es el $\text{HO}^\cdot$. Ninguna enzima elimina el $\text{HO}^\cdot$. Aunque algunos radicales relativamente estables, como los radicales peroxilo, pueden sustraer con facilidad un átomo de hidrógeno del glutatión, α -tocoferol (vitamina E), o ácido ascórbico (vitamina C), con lo que se convierten en no radicales, estos antioxidantes por lo general son ineficaces para destoxicar el $\text{HO}^\cdot$. Esto se debe a su vida media en extremo breve (10^{-9} segundos), lo que proporciona poco tiempo para que el $\text{HO}^\cdot$ alcance los antioxidantes y reaccione con los mismos. Por ende, la única protección eficaz contra $\text{HO}^\cdot$ es evitar su formación. Esto puede efectuarse al acoplar la conversión de $\text{O}_2^\cdot$ hacia HOOH y la conversión de este último en agua. La primera de estas reacciones es catalizada por superóxido dismutasas (SOD), enzimas de alta capacidad localizadas tanto en el citosol (Cu,Zn-SOD) como en las mitocondrias (Mn-SOD). La segunda reacción

puede catalizarse mediante la selenoenzima glutatión peroxidasa en el citosol, o por la catalasa en los peroxisomas.

Los radicales libres generados por peroxidasas se eliminan mediante transferencia de electrones desde el glutatión. Esto da por resultado oxidación del glutatión, lo que se revierte mediante la glutatión reductasa dependiente de NADPH. De este modo, el glutatión tiene importancia en la destoxicación tanto de neutrófilos como de radicales libres.

- Destoxicación de toxinas proteínicas. Probablemente, las proteasas extracelulares e intracelulares participan en la inactivación de polipéptidos tóxicos.

Cuando fracasa la destoxicación. La destoxicación puede ser insuficiente por varias razones:

1. Los tóxicos pueden abrumar los procesos de destoxicación, lo que da pie a agotamiento de las enzimas de destoxicación, consumo de sus cosustratos, o agotamiento de antioxidantes celulares. Esto origina la acumulación del tóxico final.
2. Algunas reacciones de conjugación pueden revertirse.
3. A veces la destoxicación genera subproductos en potencia peligrosos.

Toxicidad originada por aporte

Algunos xenobióticos no interactúan o no sólo interactúan con una molécula blanco para inducir toxicidad, sino que en lugar de eso alteran el microambiente biológico. Aquí se incluyen: 1) agentes que alteran las concentraciones de iones en la biofase acuosa, como ácidos y sustancias biotransformadas hacia ácidos; 2) solventes y detergentes que alteran desde el punto de vista fisicoquímico la fase lípida de las membranas celulares y destruyen los gradientes de soluto transmembrana que son esenciales para las membranas celulares, y 3) otros xenobióticos que producen daño meramente al ocupar un sitio o espacio.

REACCIÓN DEL TOXICO FINAL CON LA MOLÉCULA BLANCO

La toxicidad típicamente está mediada por una reacción del tóxico final con una molécula blanco. Después, ocurre una serie de fenómenos bioquímicos secundarios, que dan pie a disfunción o lesión que se manifiesta en diversos niveles de la organización biológica, como en la molécula blanco en sí, organelos celulares, células, tejidos y órganos, incluso el organismo completo.

Tipos de reacciones

Unión no covalente

Este tipo de unión puede deberse a interacciones apolares (la formación de enlaces de hidrógeno y iónicos) y típicamente queda comprendido en la interacción de tóxicos con receptores de membrana, receptores intracelulares, canales de iones y algunas enzimas. Estas sustancias químicas son tóxicas porque la disposición estérica de sus átomos les permite combinarse con sus sitios complementarios en la molécula endógena más o menos como una llave se adapta en una cerradura. La unión no covalente por lo general es reversible debido a la energía de unión comparativamente baja.

Unión covalente

Al ser casi irreversible, este tipo de unión altera de manera permanente las moléculas endógenas. La formación covalente de aductos es frecuente con los tóxicos electrófilos, como electrófilos no iónicos y catiónicos, y cationes radicales. Estos tóxicos reaccionan con átomos nucleófilos que abundan en macromoléculas biológicas, como proteínas y ácidos nucleicos.

Los radicales libres neutrales, como $\text{HO}^\bullet$ y $\text{CCl}_3^\bullet$ también pueden unirse de modo covalente a biomoléculas. Los tóxicos nucleófilos son en principio reactivos hacia compuestos endógenos electrófilos. Esas reacciones son poco frecuentes porque los electrófilos son raros entre las biomoléculas.

Sustracción de hidrógeno

Los radicales libres neutrales pueden sustraer con facilidad átomos de hidrógeno de compuestos endógenos, lo que convierte a esos compuestos en radicales.

Transferencia de electrones

Las sustancias químicas pueden oxidar el Fe(II) en la hemoglobina hacia Fe(III) , lo que produce metahemoglobinemia. El nitrito puede oxidar la hemoglobina, en tanto las *N*-hidroxilarilaminas, compuestos fenólicos e hidrazinas se cooxidan con la oxihemoglobina, lo que forma metahemoglobina y peróxido de hidrógeno.

Reacciones enzimáticas

Algunas toxinas actúan de manera enzimática sobre proteínas blanco específicas.

En resumen, casi todos los tóxicos finales actúan sobre moléculas endógenas con base en su reactividad química. Los que tienen más de un tipo de reactividad pueden reaccionar mediante diferentes mecanismos con diversas moléculas blanco.

Atributos de las moléculas blanco

Prácticamente todos los compuestos endógenos son blancos potenciales para tóxicos. Los blancos más prevalecientes e importantes desde el punto de vista toxicológico son las macromoléculas como los ácidos nucleicos, en especial DNA, y las proteínas. Entre las moléculas pequeñas, suelen quedar comprendidos los lípidos de membrana, en tanto los compuestos de alta energía como el ATP, y cofactores, como coenzima A y piridoxal, rara vez quedan comprendidos.

Para ser el blanco, una molécula endógena debe poseer la reactividad, o la configuración esférica, o ambas, apropiadas, para permitir que el tóxico final entre en reacciones covalentes o no covalentes. Para que ocurran estas reacciones, la molécula endógena debe ser accesible a una concentración suficientemente alta del tóxico final. De este modo, las moléculas endógenas que se encuentran en las inmediaciones de sustancias químicas reactivas o que están adyacentes a sitios donde se forman, suelen ser blancos. El primer blanco para los metabolitos reactivos a menudo es la enzima que se encarga de su producción, o las estructuras intracelulares adyacentes. Los metabolitos reactivos que son incapaces de encontrar moléculas endógenas apropiadas en proximidad estrecha a su sitio de formación, pueden difundirse hasta que encuentran esos reactivos. Para identificar de manera concluyente a una molécula blanco como la causa de toxicidad, debe demostrarse que el tóxico final: 1) reacciona con el blanco e influye de manera adversa con su función, 2) alcanza una concentración eficaz en el sitio blanco y 3) altera a este último de una manera que se relaciona en el aspecto mecánico con la toxicidad observada.

Efectos de tóxicos sobre las moléculas blanco

Disfunción de moléculas blanco

Algunos tóxicos activan moléculas blanco proteínicas, lo que imita ligandos endógenos. Con mayor frecuencia, las sustancias químicas inhiben la función de moléculas blanco al fijarse a los sitios de unión a ligando o al interferir con la función de los canales de iones. Algunos tóxicos bloquean transportadores de iones, otros inhiben complejos de transporte de electrones mitocondriales, y muchos inhiben enzimas.

La función de las proteínas queda alterada cuando la conformación o la estructura se altera por interacción con el tóxico. Muchas proteínas poseen porciones críticas, en especial grupos tiol, que son esenciales para la actividad catalítica o el ensamble hacia complejos macromoleculares. La reacción de sustancias químicas con esos grupos altera su función. Los tóxicos pueden interferir con la función de plantilla del DNA. La unión covalente de las sustancias químicas al DNA causa alteraciones del pareado de nucleótidos durante la replicación.

Dstrucción de moléculas blanco

Además de formación de aductos, los tóxicos alteran la estructura primaria de moléculas endógenas por medio de entrecruzamiento y fragmentación. El entrecruzamiento impone restricciones tanto estructurales como funcionales sobre las moléculas enlazadas.

Algunas moléculas blanco son susceptibles a desintegración espontánea después de ataque por sustancias químicas. La peroxidación de lípidos no sólo destruye a los lípidos en las membranas celulares sino también genera tóxicos endógenos, tanto radicales libres (p. ej., LOO[•], LO[•]) como electrófilos (p. ej., 4-hidroxinonenal). Estas sustancias pueden reaccionar con facilidad con moléculas adyacentes, como proteínas de membrana, o difundirse hacia moléculas más distantes, como el DNA (fig. 3-2).

Además de la desintegración hidrolítica por toxinas, la fragmentación de proteínas inducida por tóxico no se encuentra bien documentada. La fragmentación de DNA producida por tóxicos incluye roturas de filamento causadas por radicales hidroxilo que atacan los enlaces fosfodiéster.

Formación de neoantígenos

Aunque la unión covalente de xenobióticos o sus metabolitos por lo general es de poca importancia en lo que se refiere a la función del sistema inmunitario, en algunos individuos estas proteínas alteradas desencadenan una respuesta inmunitaria. Lamentablemente, algunas proteínas que portan un aducto pueden imitar a algunas proteínas normales, que, así, también pueden ser atacadas por los anticuerpos.

DISFUNCION CELULAR Y TOXICIDADES RESULTANTES

La reacción de tóxicos con una molécula blanco puede originar alteraciones de la función celular. La actividad coordinada de organismos multicelulares se logra porque cada célula porta programas definidos.

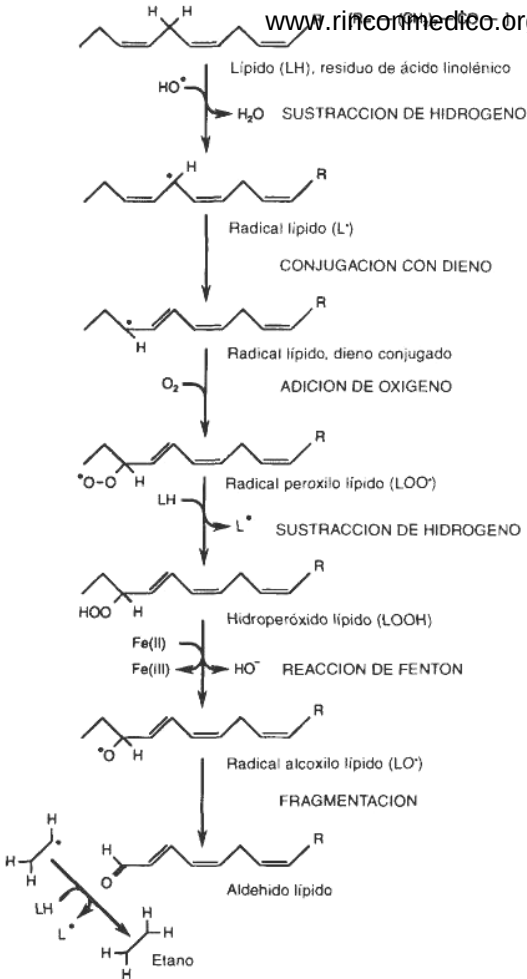


Fig. 3-2. Peroxidación de lípidos comenzada por el radical hidroxilo (HCT). Muchos de los productos, como los radicales y los aldehídos α , β -insaturados, son reactivos, en tanto otros, como el etano, son no reactivos, pero son indicadores de peroxidación de lípidos.

Los programas a largo plazo determinan si las células sufren división, diferenciación o apoptosis. Los programas a corto plazo controlan la actividad en proceso de células diferenciadas, lo que determina si secretan más o menos de una sustancia, si se contraen o se relajan, y si transportan o metabolizan nutrimentos a tasas más altas o más bajas.

Para la coordinación de estos programas celulares, las células poseen redes reguladoras que pueden activarse e inactivarse por moléculas emisoras de señales externas. Para ejecutar los programas, las células están equipadas con sistemas sintéticos, metabólicos, cinéticos, de transporte y productores de energía, organizados hacia complejos macromoleculares, membranas celulares y organelos, mediante los cuales conservan su propia integridad (funciones internas) y apoyan el mantenimiento de otras células (funciones externas).

El tipo de disfunción celular causada por tóxicos depende de la función de la molécula blanco afectada. Si la molécula blanco participa en la regulación celular, sobrevienen principalmente alteraciones de la regulación de la expresión de genes o de la actividad celular momentánea. Sin embargo, si la molécula blanco participa de manera predominante en el mantenimiento interno de la célula, la disfunción resultante puede comprometer la supervivencia de la célula. La reacción de un tóxico con blancos que desempeñan funciones externas puede influir sobre la operación de otras células y de sistemas de órganos integrados.

Alteraciones de la regulación celular inducidas por tóxico

Las células están reguladas por moléculas emisoras de señales que activan receptores celulares específicos enlazados a redes transductoras de señales que transmiten las señales hacia las regiones reguladoras de genes, o hacia proteínas funcionales. Los programas que controlan el destino de las células influyen de manera primaria sobre la excreción de genes, en tanto los que regulan las actividades que se encuentran en proceso influyen de manera primaria sobre las proteínas funcionales; aun así, una señal puede desencadenar varias respuestas debido a ramificación e interconexión de redes de emisión de señales.

Alteraciones de la regulación de la expresión de genes

Puede ocurrir en elementos que se encargan de manera directa de la transcripción, en componentes de la vía de transducción de señal, y en la síntesis, el almacenamiento o la liberación de las moléculas emisoras de señales.

Alteraciones de la regulación de la transcripción. La transcripción de la información genética desde el DNA hacia mRNA está controlada en gran parte por una interrelación entre factor de transcripción

(TF) y la región reguladora o promotora de los genes. Al unirse a secuencia de nucleótidos en esta región, los factores de transcripción activados facilitan la formación del complejo de preiniciación, lo que favorece la transcripción de gen adyacente. Los xenobióticos pueden interactuar con la región promotora del gen, los factores de transcripción, u otros componentes del complejo de preiniciación. Empero, la activación alterada de los factores de transcripción parece ser la modalidad mas frecuente. Desde el punto de vista funcional, se conocen dos tipos de factor de transcripción: activados por ligando y activados por señal.

Muchos compuestos naturales, como las hormonas y las vitaminas, influyen sobre la expresión de genes al unirse a factores de transcripción y activarlos. Los xenobióticos pueden imitar los ligandos naturales. Los ligandos naturales o xenobióticos pueden causar toxicidad mediada por factores de transcripción activados por ligando cuando se administran en dosis extremas o en periodos críticos durante la ontogénesis. En células diferenciadas, los compuestos que actúan sobre factores de transcripción activados por ligando pueden cambiar el tipo de diferenciación al expresar en exceso diversos genes.

Alteraciones de la regulación de la transducción de señal. Diversas moléculas extracelulares que emiten señales (como las citocinas, hormonas y factores del crecimiento) activan finalmente a los factores de transcripción. La fosforilación es un mecanismo de activación frecuente para dichos factores, lo que a su vez estimula la transcripción de genes. La fosforilación de factores de transcripción activados por señal está controlada por proteincinasas y fosfatasas. Cualquier perturbación de la transducción de señal hacia factores de transcripción, incluso los efectos sobre la fosforilación de proteínas o la desfosforilación de las mismas, altera la expresión de genes regulados por factores de transcripción.

La perturbación inducida por tóxicos de la transducción de señal quizás es la causa de la expresión alterada de genes después de la exposición de las células a calor, estrés oxidativo, metales pesados y sustancias químicas que forman aductos covalentes. Es probable que la alteración de las vías de señales y la regulación alterada de la expresión de genes participan en la apoptosis causada por diversos tóxicos.

Alteraciones de la regulación de la producción de señal. Las hormonas de la parte anterior de la hipófisis ejercen efectos mitógenos sobre las glándulas endocrinas en la periferia al actuar sobre receptores de superficie celular. La producción de hormonas hipofisarias se encuentra bajo control de retroalimentación negativa por hormonas de las glándulas periféricas. La perturbación de este circuito influye adversamente sobre la secreción de hormonas hipofisarias y, a su vez, sobre las glándulas periféricas.

Alteraciones de la regulación de la actividad celular en proceso

El control activo de células especializadas se ejerce por medio de moléculas que emiten señales y que actúan sobre receptores de membrana que transducen la señal al regular la entrada de Ca^{2+} hacia el citoplasma o estimular la formación enzimática de segundos mensajeros intracelulares. El Ca^{2+} u otros segundos mensajeros alteran finalmente la fosforilación de proteínas funcionales, lo que altera de manera casi instantánea su actividad y a su vez las funciones celulares. Los tóxicos pueden influir de manera adversa sobre la actividad celular en proceso al alterar cualquier paso del acoplamiento de señal.

Desregulación de células excitables con electricidad

Muchos xenobióticos influyen sobre la actividad celular en células excitables, como las neuronas, así como las neuronas y las células de músculo estriado, cardiaco y liso. Las funciones celulares, como la liberación de neurotransmisores y la contracción muscular, están controladas por neurotransmisores y reguladores que se sintetizan en neuronas adyacentes y se liberan a partir de las mismas. En el cuadro 3-1 se listan los principales mecanismos que controlan a ese tipo de células, y los agentes que interfieren con esos mecanismos.

La regulación alterada de la actividad neural o muscular es el mecanismo de acción básico de muchos fármacos, y es la causa de toxicidades relacionadas con dosificación excesiva de fármacos, con plaguicidas, así como por toxinas microbianas, de plantas y de animales. Puesto que las neuronas son células que efectúan transducción de señal, la influencia de sustancias químicas sobre las neuronas no sólo se observa sobre la neurona afectada por el tóxico, sino también en células torrente abajo influidas por el blanco primario.

La perturbación de la actividad celular en proceso por sustancias químicas puede deberse a una alteración de: 1) concentración de neurotransmisores, 2) función de receptor, 3) transducción de señal intracelular o 4) procesos que terminan la señal.

Alteración de las concentraciones de neurotransmisores. Las sustancias químicas pueden alterar las concentraciones sinápticas de neurotransmisores al interferir con su síntesis, almacenamiento, liberación o eliminación de las inmediaciones del receptor.

Interacciones entre tóxico y receptor de neurotransmisor. Algunas sustancias químicas interactúan de manera directa con receptores de neurotransmisores, entre ellas: 1) agonistas que se relacionan con el sitio de unión a ligando en el receptor, y que imitan al ligando natural, 2) antagonistas que ocupan el sitio de unión a ligando pero que no

Cuadro 3-1. Agentes que actúan en sistemas de emisión de señales para neurotransmisores y causan alteraciones de la regulación de la actividad momentánea de células excitables con electricidad, como neuronas y células musculares

Receptor/canal/bomba		Agonista/activador		Antagonista/inhibidor	
Nombre	Situación	Agente	Efecto	Agente	Efecto
1. Receptor nicotínico de acetilcolina	Músculo estriado	Nicotina Anatoxina-a Clitrisina Ind.: inhibidores de la ChE	Fibrilación muscular, después parálisis	Tubocurarina, Iofotoxina α -Bungarotoxina α -Cobrotoxina α -Conotoxina Erabutoxina b Ind.: toxina botulínica Pb ²⁺	Parálisis muscular
	Neuronas	Véase antes	Activación neuronal		Inhibición neuronal
2. Receptor de glutamato	Neuronas del SNC	N-metil-D-aspartato Cainato, domoato Quinolinato Quisqualato Ind.: hipoxia, HCN → liberación de glutamato	Activación neuronal → convulsión, lesión neuronal ("excitotoxicidad")	Fenciclidina Ketamina	Inhibición neuronal → "anestesia disociativa"
					Protección contra "excitotoxicidad"

3. Receptor de GABA _A	Neuronas del SNC	Muscimol, avermectinas, sedantes (barbitúricos, benzodiazepinas) Anestésicos generales (etanol) Alcoholes (etanol)	Inhibición neuronal → sedación, anestesia general, como depresión de centros vitales	Bicuculina Picrotoxina Pentilentetrazol Insecticidas ciclodieno Lindano <i>Ind.</i> : toxina tetánica	Activación neuronal → temblor, convulsión
4. Receptor de glicina	Neuronas motoras del SNC	Avermectinas (?)	Inhibición de neuronas motoras → parálisis	Estricnina <i>Ind.</i> : toxina tetánica	Desinhibición de neuronas motoras → convulsión tetánica
5. Receptor muscarínico M ₂ de acetilcolina	Músculo cardíaco	<i>Ind.</i> : inhibidores de la ChE	Frecuencia y contractilidad cardíacas disminuidas	Alcaloides de la belladona (p. ej., atropina). Fármacos parecidos a atropina (p. ej., TCAD)	Aumento de la frecuencia cardíaca
6. Receptor de opioides	Neuronas del SNC, neuronas viscerales	Morfina y congéneres (p. ej., heroína, meperidina)	Inhibición neuronal → analgesia, depresión respiratoria central, retención de orina	Naloxona	Efectos de antipato en intoxicación por opiáceos

(continúa)

Cuadro 3-1. Agentes que actúan en sistemas de emisión de señales para neurotransmisores y causan alteraciones de la regulación de la actividad momentánea de células excitables con electricidad, como neuronas y células musculares (continuación)

Receptor/canal/bomba		Agonista/activador		Antagonista/inhibidor	
Nombre	Situación	Agente	Efecto	Agente	Efecto
7. Canal de Na ⁺ sensible al voltaje	Neuronas, células musculares, y otras	Aconitina Veratridina Grayanotoxina Batracotoxina Toxinas de alacrán Ciguatoxina DDT, piretroides	Activación neuronal → convulsión	Tetrodotoxina, Saxitoxina μ-Conotoxina Anestésicos locales Fenitoina Quinidina	Inhibición neuronal → parálisis, anestesia Acción anticonvulsiva
8. Canal de Ca ²⁺ sensible al voltaje	Neuronas, células musculares y otras	Maitotoxina (?) Atrotoxina (?) Latrotoxina (?)	Activación neuronal/ muscular, lesión celular	ω-Conotoxina Pb ²⁺	Inhibición neuronal → parálisis
9. Canal de K ⁺ activado por voltaje/Ca ²⁺	Neuronas, células musculares	Pb ²⁺	Inhibición neuronal/ muscular	Ba ²⁺ Apamina (veneno de abeja) Dendrotoxina	Activación neuronal/ muscular → convulsión/ espasmo
10. Na ⁺ , K ⁺ -ATPasa	Universal			Glucósidos digitálicos Oleandrina Clordecona	Aumento de la contractilidad cardíaca, excitabilidad Aumento de la excitabilidad neuronal → tetanización

11. Receptor muscarínico M_3 de acetilcolina	Glándulas del músculo liso	<i>Ind.</i> : inhibidores de la ChE	Espasmo del músculo liso Salivación, lagrimación	Alcaloides de la belladona (p. ej., atropina) Fármacos parecidos a la atropina (p. ej., TCAD)	Relajación del músculo liso → parálisis intestinal, salivación disminuida, transpiración disminuida
Receptor muscarínico M_1 de acetilcolina	Neuronas del SNC	Oxotremorina <i>Ind.</i> : inhibidores de la ChE	Activación neuronal → convulsión	Véase antes	
12. Receptor alfa ₁ -adrenérgico	Músculo liso vascular	(Nor)adrenalina <i>Ind.</i> : cocaína, anfetamina tiramina, TCAD	Vasoconstricción → isquemia, hipertensión	Prazosin	Efectos de antidoto en intoxicación por agonistas de los receptores alfa
13. Receptor de 5-HT ₂	Músculo liso	Alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, ergonovina)	Vasoconstricción → isquemia, hipertensión	Ketanserina	Aumento de la frecuencia cardíaca en intoxicación por cornezuelo del centeno
14. Receptor beta ₁ -adrenérgico	Músculo cardíaco	(Nor)adrenalina <i>Ind.</i> : cocaína, anfetamina tiramina, TCAD	Aumento de la contractilidad y excitabilidad cardíacas	Atenolol, metoprolol	Efectos de antidoto en intoxicación por agonistas de los receptores beta

Esta tabulación es simplificada e incompleta. Casi todos los receptores y canales listados ocurren en varias formas, con diferente sensibilidad a los agonistas. El lector debe consultar la literatura pertinente para obtener información más detallada. SNC = sistema nervioso central; ChE = colinesterasa; *Ind.* = acción indirecta (es decir, al alterar la concentración de neurotransmisor); TCAD = antidepresivos tricíclicos

pueden activar al receptor, 3) activadores y 4) inhibidores que se unen a un sitio en el receptor que no participa de manera directa en la unión a ligando. En ausencia de otras acciones, los agonistas y activadores imitan las respuestas fisiológicas características de los ligandos endógenos, en tanto los antagonistas e inhibidores las bloquean. También hay similitudes en las respuestas evocadas por agonistas/activadores sobre receptores excitadores y las desencadenadas por antagonistas/inhibidores sobre sitios inhibidores. Puesto que hay muchos tipos de receptores para cada neurotransmisor, pueden estar influidos de manera diferencial por los tóxicos.

Algunas neuronas sensitivas tienen receptores que son estimulados por sustancias químicas, como el receptor de vaniloide o de capsaicina, que es un canal de cationes sensible a ligando.

Interacciones entre tóxico y transductor de señal. Muchas sustancias químicas alteran la actividad neuronal o muscular al actuar sobre procesos de transducción de señal. Los canales de Na^+ sensibles a voltaje, que efectúan transducción y amplificación de señales excitadoras generadas por canales de cationes, sensibles a ligando, son activados por diversas toxinas derivadas de plantas y animales, así como sustancias químicas sintéticas como el DDT, lo que da por resultado excitación excesiva. En contraste, los compuestos que bloquean a los canales del Na^+ sensibles a voltaje (como la tetrodotoxina y saxitoxina) causan parálisis. Los canales del Na^+ también son importantes en la transducción de señal en neuronas sensitivas; por ende, los inhibidores de los canales del Na^+ inducen anestesia.

Interacciones entre tóxico y terminador de señal. La señal celular generada por flujo de cationes hacia el interior se termina por eliminación de los cationes a través de canales o mediante transportadores. La inhibición de la salida de cationes puede prolongar la excitación, como ocurre con la inhibición de los canales del K^+ activados por Ca^{2+} , por el Ba^{2+} , que se acompaña de efectos neuroexcitadores y espasmógenos en potencia letales. Los glucósidos de la digital y otras plantas inhiben a la Na^+, K^+ -ATPasa y, así, aumenta la concentración intracelular de Na^+ , que a su vez disminuye la salida de Ca^{2+} mediante intercambio de Ca^+/Na^+ . El aumento resultante de la concentración intracelular de Ca^{2+} mejora la contractilidad del músculo cardíaco y la excitabilidad del mismo.

También se cree que el fracaso de la bomba de Na^+, K^+ contribuye al daño neurológico originado por hipoxia, hipoglucemia e intoxicación por cianuro. Puesto que hasta 70% del ATP producido en las neuronas se utiliza para impulsar la bomba de Na^+, K^+ , el cese de la síntesis de ATP hace que una célula quede despolarizada o que permanezca así.

Alteraciones de la regulación de la actividad de otras células

Aunque muchos mecanismos de emisión de señales también operan en células no excitables, las alteraciones de estos procesos regularmente tienen menos importancia. Por ejemplo, las células de hígado de rata poseen receptores α_1 -adrenérgicos cuya activación desencadena cambios metabólicos, como aumento de la glucogenólisis y salida de glutatión, por medio de aumento del Ca^{2+} intracelular, que pueden tener importancia toxicológica.

Muchas células secretoras exocrinas están controladas por receptores muscarínicos de acetilcolina. La salivación, lagrimación e hipersecreción bronquial después de intoxicación por insecticidas órganofosfato se deben a estimulación de estos receptores. En contraste, el bloqueo de estos receptores contribuye a la hipertermia característica de la intoxicación por atropina.

Alteración tóxica del mantenimiento celular

Muchos tóxicos interfieren con las funciones de mantenimiento celular. En un organismo pluricelular, las células deben conservar su propia integridad estructural y funcional, así como proporcionar funciones de apoyo para otras células.

Deterioro del mantenimiento celular interno: mecanismos de muerte celular de origen tóxico

Para sobrevivir, todas las células deben sintetizar moléculas endógenas; ensamblar complejos macromoleculares, membranas y organelos celulares; conservar el ambiente intracelular, y producir energía para la operación. Los agentes que alteran estas funciones comprometen la supervivencia.

Alteraciones de la síntesis de ATP. El ATP tiene una participación central en el mantenimiento celular como una sustancia química para biosíntesis y como la principal fuente de energía. Se utiliza en muchas reacciones biosintéticas, al activar compuestos endógenos mediante fosforilación y adenilación, y se incorpora en cofactores así como en ácidos nucleicos. Se requiere para la contracción muscular y la polimerización del citosqueleto, lo que activa la motilidad y la división celulares, transporte vesicular y mantenimiento de la morfología celular. El ATP impulsa transportadores de iones como la Na^+, K^+ -ATPasa en la membrana plasmática, la Ca^+ -ATPasa en el plasma y las membranas del retículo endoplásmico, y la H^+ -ATPasa en la membrana lisosómica. Estas bombas conservan condiciones esenciales para diversas funciones celulares.

La energía química se libera mediante hidrólisis de ATP hacia ADP o AMP. El ADP se refosforila en las mitocondrias mediante la ATP sintasa. Junto con la oxidación de hidrógeno hacia agua, este proceso se denomina *fosforilación oxidativa*. Además de la ATP sintasa, la fosforilación oxidativa exige el: 1) aporte de hidrógeno en forma de cofactores reducidos al complejo de transporte de electrones inicial, 2) suministro de oxígeno al complejo de transporte de electrones terminal, 3) aporte de ADP y fosfato inorgánico a la ATP sintasa, 4) flujo de electrones a lo largo de la cadena de transporte de electrones hacia el O, acompañado de rechazo de protones desde el espacio de la matriz a través de la membrana interna y 5) regreso de los protones a través de la membrana interna hacia el espacio de la matriz, a favor de un gradiente electroquímico para impulsar a la ATP sintasa.

Varias sustancias químicas interfieren con la síntesis de ATP mitocondrial. Estas sustancias químicas se dividen en cuatro grupos. Las sustancias de la clase I obstaculizan el aporte de hidrógeno a la cadena de transporte de electrones. Por ejemplo, el fluoroacetato inhibe el ciclo del ácido cítrico y la producción de cofactores reducidos. Las sustancias químicas clase II, como la rotenona y el cianuro, estorban la transferencia de electrones a lo largo de la cadena de transporte de los mismos hacia el oxígeno. Los agentes clase III interfieren con el suministro de oxígeno al transportador de electrones terminal, la citocromooxidasa. Todas las sustancias químicas que producen hipoxia finalmente actúan en este sitio. Por último, las sustancias químicas de la clase IV cohiben la actividad de la ATP sintasa, la enzima clave para la fosforilación oxidativa. En este sitio, la síntesis de ATP puede quedar inhibida de una de cuatro maneras: 1) inhibición directa de la ATP sintasa, 2) interferencia con el aporte de ADP, 3) interferencia con el aporte de fosfato inorgánico y 4) privación de la ATP sintasa de su fuerza impulsora, el flujo de protones controlado hacia el interior del espacio de la matriz.

El deterioro de la fosforilación oxidativa es nocivo para las células, porque el fracaso de la refosforilación de ADP suscita acumulación de este último, y de sus productos de desintegración, así como disminución del ATP. La falta de ATP compromete la operación de las bombas de iones que requieren dicho compuesto, lo que da pie a pérdida de los controles reguladores de iones y de volumen. En la fase terminal, el pH intracelular aumenta, lo que contribuye a la actividad de la fosfolipasa, y esto contribuye a daño irreversible de membrana (esto es, rotura de las ampollas) no sólo por desintegración de fosfolípidos sino también al generar detergentes endógenos como lisofosfolípidos y ácidos grasos libres. La falta de ATP agrava este padecimiento porque hay alteraciones de la reacilación de lisofosfolípidos con ácidos grasos.

Aumento sostenido del Ca^{2+} intracelular. Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} están muy reguladas. La diferencia de 10 000

veces entre la concentración extracelular y citosólica de Ca^{2+} se conserva mediante la impermeabilidad de la membrana plasmática al Ca^{2+} y por medio de mecanismos de transporte que eliminan el Ca^{2+} del citoplasma. El Ca^{2+} se bombea de manera activa desde el citosol a través de la membrana plasmática y se secuestra en el retículo endoplásmico y las mitocondrias. Dado que están equipadas con un transportador de baja afinidad, las mitocondrias sólo tienen importancia en el secuestro de Ca^{2+} cuando las concentraciones citoplasmáticas aumentan hasta el límite micromolar. En esas circunstancias, se acumula mucho Ca^{2+} en las mitocondrias, donde se deposita como fosfato de calcio.

Los tóxicos inducen aumento de las concentraciones citoplasmáticas de Ca^{2+} al favorecer el flujo de Ca^{2+} hacia el citoplasma, o inhibir la salida de Ca^{2+} desde este último. La abertura de los canales del Ca^{2+} sensibles a ligando o a voltaje, o el daño de la membrana plasmática, hace que el Ca^{2+} se mueva a favor de su gradiente de concentración desde el líquido extracelular hacia el citoplasma. Los tóxicos también pueden disminuir el Ca^{2+} citosólico al inducir su escape desde las mitocondrias. También pueden disminuir la salida de Ca^{2+} por medio de inhibición de los transportadores de Ca^{2+} o el agotamiento de sus fuerzas impulsoras.

Hay al menos tres mecanismos por los cuales el aumento sostenido del Ca^{2+} intracelular influye de manera desfavorable sobre el equilibrio de energía celular. En primer lugar, las concentraciones altas de Ca^{2+} citoplasmático producen aumento de la captación de Ca^{2+} mitocondrial mediante el "uniportero" de Ca^{2+} , que, al igual que la ATP sintasa, utiliza el potencial de membrana mitocondrial negativo interior como la fuerza impulsora. En consecuencia, la captación de Ca^{2+} mitocondrial inhibe la síntesis de ATP. En segundo lugar, el Ca^{2+} puede agotar las reservas de energía al producir lesión oxidativa de la membrana interna como consecuencia de la activación de las deshidrogenasas mitocondriales. El aumento resultante de la producción de hidrógeno desde el sitio del citrato estimula el flujo de electrones a lo largo de la cadena de transporte de electrones, lo que aumenta la formación de especies de oxígeno parcialmente reducida, que dañan la membrana interna mitocondrial. Esta lesión altera más la fosforilación oxidativa. En tercer lugar, un aumento sostenido del Ca^{2+} citoplasmático no sólo altera la síntesis de ATP sino también aumenta el consumo del mismo por las Ca^{2+} -ATPasas que funcionan para eliminar el Ca^{2+} excesivo. El agotamiento de las reservas celulares de ATP, que puede originarse por hipercalcemia intracelular, puede, a su vez, aumentar más las concentraciones citoplasmáticas de Ca^{2+} , porque la salida de Ca^{2+} desde el citoplasma es dependiente del ATP. De este modo, el agotamiento del ATP y el aumento del Ca^{2+} citoplasmático son fenómenos interrelacionados y pueden formar un círculo vicioso.

Un segundo mecanismo por el cual un aumento no controlado del Ca^{2+} citoplasmático causa lesión celular es la disociación de microfila-

mentos. La red de filamentos de aetina en toda la célula conserva la morfología de esta última mediante fijación de los filamentos a proteínas de unión a aetina en la membrana plasmática. Un aumento del Ca^{2+} citoplasmático produce disociación de los filamentos de aetina desde la α -actinina y la fodrina, proteínas que favorecen la fijación del filamento a la membrana plasmática. Esto representa un mecanismo que da pie a formación de ampollas en la membrana plasmática, que predispone a la membrana a rotura.

Un tercer fenómeno en el cual las concentraciones de Ca^{2+} son nocivas para la célula es la activación de enzimas hidrolíticas que desintegran proteínas, fosfolípidos y ácidos nucleicos.

Otros mecanismos. Además de las sustancias químicas que alteran la fosforilación oxidativa o el control del Ca^{2+} intracelular, los tóxicos pueden causar muerte de la célula al afectar de manera primaria otras funciones o estructuras. Esto incluye: 1) compuestos que dañan directamente la membrana plasmática, como solventes lípidos, detergentes y enzimas hidrolíticas derivadas de venenos; 2) xenobióticos que dañan la membrana lisosómica; 3) toxinas que destruyen el citoesqueleto, y 4) agentes que alteran la síntesis de proteína. Es probable que la muerte celular causada por estas sustancias químicas finalmente esté mediada por la alteración de la fosforilación oxidativa o aumento sostenido del Ca^{2+} intracelular.

Deterioro del sostén celular extemo

Los tóxicos también pueden interferir con las células especializadas para proporcionar apoyo a otras células, tejido o a todo el organismo. Los agentes que actúan sobre el hígado ilustran este tipo de toxicidad. Los hepatocitos producen diversas proteínas y nutrientes, y los liberan hacia la circulación. Eliminan colesterol y bilirrubina desde la circulación, y los convierten en ácidos biliares y glucurónidos de bilirrubina, respectivamente, para excreción subsiguiente hacia la bilis. La interrupción de estos procesos puede ser peligrosa para el organismo, el hígado o ambos.

REPARACIÓN O ALTERACIONES DE LA MISMA

El cuarto paso en la aparición de toxicidad es la reparación inapropiada. Como se notó, muchos tóxicos alteran macromoléculas, que, si no se reparan, causan daño a niveles más altos de la jerarquía biológica en el organismo (fig. 3-3).

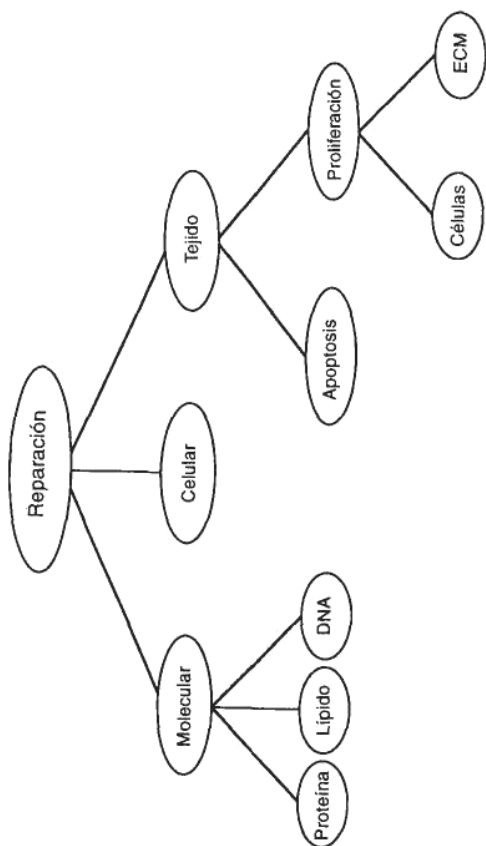


Fig. 3-3. Mecanismos de reparación. La disfunción de estos mecanismos origina alteraciones de la reparación, el cuarto paso en la aparición de muchas lesiones de origen tóxico. ECM = matriz extracelular.

Reparación molecular

Las moléculas dañadas pueden repararse de diferentes maneras. Algunas alteraciones químicas, como oxidación de tioles proteína y metilación de DNA, se revierten sencillamente. Cuando hay alteraciones del DNA y peroxidación de lípidos por mecanismos químicos, a menudo ocurren eliminación hidrolítica de la o las unidades dañadas de la molécula, e inserción de una o varias unidades recién sintetizadas. En algunas circunstancias, la molécula dañada se desintegra por completo y se vuelve a sintetizar.

Reparación del DNA

A pesar de su reactividad alta con electrófilos y radicales libres, el DNA es muy estable, debido en parte a que se encuentra concentrado en cromatina, y porque se dispone de varios mecanismos de reparación para corregir alteraciones.

Reparación directa. Ciertas modificaciones de DNA covalentes se corrigen de manera directa mediante enzimas.

Reparación mediante excisión. La excisión de bases y la de nucleótidos son dos mecanismos para eliminar bases dañadas del DNA. La sección que se extirpa del filamento se restituye mediante inserción de nucleótidos en la brecha mediante la DNA polimerasa y ligasa, con el uso del filamento complementario como una plantilla. Este fenómeno, denominado "síntesis de DNA no programada", puede detectarse por la aparición de desoxinucleósidos alterados en la orina.

Reparación mediante recombinación (o después de la replicación). La reparación por medio de recombinación ocurre cuando no hay excisión de un aducto voluminoso o de un dímero de pirimidina intrafilamento antes que empiece la replicación del DNA. Este proceso también repara roturas de doble filamento. Una combinación de reparaciones mediante excisión y por medio de recombinación se observa en la restauración de DNA con enlaces cruzados interfilamento.

Reparación celular: una estrategia en neuronas periféricas

La reparación de células dañadas no es una estrategia ampliamente aplicada para superar lesiones celulares. En casi todos los tejidos, las células lesionadas mueren, y las sobrevivientes se dividen para reemplazar a las células perdidas. Una notable excepción es el tejido nervioso, porque las neuronas maduras han perdido su habilidad para multiplicarse. En neuronas periféricas con daño axónico, hay repara-

ción, y se requieren macrófagos y células de Schwann. Los macrófagos eliminan restos mediante fagocitosis y producen citocinas, que activan a las células de Schwann para que proliferen y produzcan factor de crecimiento de nervios (NGF), expresen receptores de NGF sobre su superficie, y secreten moléculas de adherencia a células neurales y moléculas de matriz extracelular. En tanto coemigran con el axón que está volviendo a crecer, las células de Schwann guían físicamente al axón y lo atraen por medio de mecanismos químicos para reinervar la célula blanco. El daño de neuronas centrales es irreversible, pero se compensa en parte mediante el gran número de células nerviosas de reserva que pueden hacerse cargo de las funciones de las neuronas perdidas.

Reparación de tejido

En tejidos con células que tienen la capacidad para multiplicarse, el daño se revierte mediante eliminación de las células lesionadas y regeneración del tejido por medio de proliferación. Las células dañadas se eliminan mediante apoptosis o necrosis.

Apoptosis: eliminación activa de células dañadas

La apoptosis y la necrosis son dos formas de muerte celular que difieren fundamentalmente en cuanto a morfología, función y mecanismo. Una célula destinada a apoptosis disminuye de tamaño; sus materiales nucleares y citoplásmicos se condensan, y después se rompe hacia fragmentos unidos a membrana (cuerpos apoptóticos) que son objeto de fagocitosis. Durante la necrosis, las células y los organelos intracelulares muestran tumefacción y se desintegran con lisis de la membrana. En tanto la apoptosis es ordenada, la necrosis es un proceso desordenado que termina con restos celulares en el ambiente extracelular. Los componentes de la célula necrótica atraen células inflamatorias agresivas, y la inflamación consiguiente amplifica la lesión celular. Con la apoptosis, las células muertas se eliminan sin inflamación. Los tóxicos que desencadenan apoptosis a magnitudes de exposición bajas o en etapas tempranas a una exposición a dosis altas causan necrosis más tarde a magnitudes altas de exposición. Por ende, la reparación inadecuada del DNA, la apoptosis y la necrosis parecen representar diferentes etapas de toxicidad.

Proliferación: regeneración de tejido

Los tejidos están compuestos de diversas células y la matriz extracelular. Los elementos hísticos están fijos entre sí mediante proteínas transmembrana. Las cadherinas permiten que células adyacentes se

adhieran entre sí, en tanto las conexinas conectan de manera interna células vecinas mediante asociación de estas proteínas hacia estructuras tubulares (uniones de intervalo). Las inlegrinas enlazan a la célula a la matriz extracelular. Por ende, la reparación de tejidos lesionados no sólo comprende regeneración de las células perdidas y de la matriz extracelular, sino también la reintegración de los elementos recién formados. En órganos parenquimatosos, como hígado, riñones y pulmones, diversos tipos de células muestran actividad en el proceso de restauración de tejidos. Las células no parenquimatosas de origen mesenquimatoso que residen en el tejido, como los macrófagos residentes y las células endoteliales, y las que emigran hacia el sitio de lesión, como los monocitos sanguíneos, producen factores que estimulan a las células parenquimatosas para dividirse y estimular a algunas células especializadas (p. ej., las células perisinusoidales en el hígado) para que sinteticen moléculas de matriz extracelular.

Reemplazo, mediante mitosis, de células perdidas. Poco después de la lesión, las células adyacentes al área dañada entran al ciclo de división celular. El aumento de la síntesis del DNA se detecta como un incremento del índice de marcado, que es la proporción de células que incorporan ^3H -timidina o bromodesoxiuridina en su DNA nuclear durante la fase S del ciclo. Asimismo, las células mitóticas pueden observarse al microscopio.

Ocurren alteraciones genéticas importantes en células que están destinadas a dividirse. La expresión genética se reprograma de modo que la síntesis de DNA y la mitosis adquieren prioridad sobre las actividades celulares especializadas.

Se ha especulado que el proceso regenerativo se inicia mediante la liberación de mediadores químicos a partir de las células dañadas. Las células no parenquimatosas, como los macrófagos residentes y las células endoteliales, son receptivas a estas señales químicas y producen muchísimas moléculas de emisión de señales, secundarias, que favorecen el proceso de regeneración y lo propagan (fig. 3-4).

Reemplazo de la matriz extracelular. La matriz extracelular está compuesta de proteínas, glucosaminoglucanos, y los glucoconjugados, glucoproteína y proteoglucano. En el hígado, estas moléculas se sintetizan mediante las células perisinusoidales localizadas en el espacio de Disse (fig. 3-4). Estas células se activan mediante la regeneración del hígado mediante factor del crecimiento transformador-beta (TGF-beta), producido por los macrófagos hísticos que residen en los sinusoides hepáticos. Además, el TGF-beta aumenta la síntesis de integrinas, lo que favorece la reintegración de las células y de la matriz extracelular hacia los tejidos. El TGF-beta también desempeña una función esencial en la formación de matriz extracelular en los

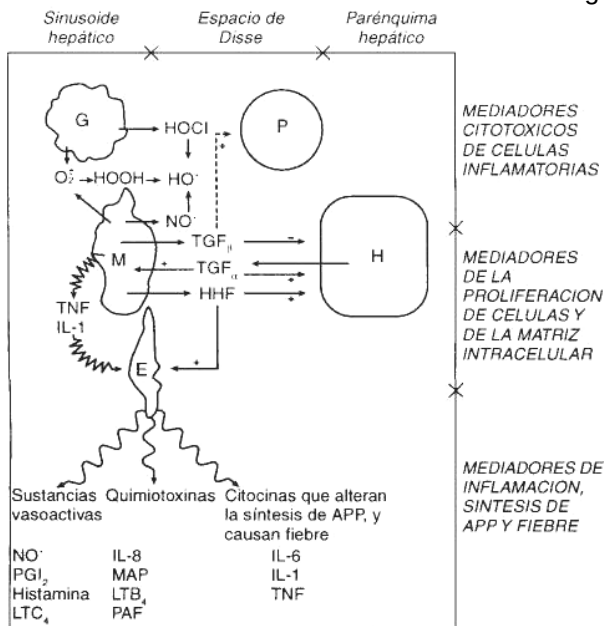


Fig. 3-4. Mediadores de reparación de tejido y reacciones secundarias a lesión hística en el hígado: 1) factores del crecimiento que favorecen el reemplazo de células y de la matriz extracelular; 2) mediadores de inflamación, síntesis de proteína de fase aguda (APP), y fiebre, y 3) mediadores citotóxicos de células inflamatorias. HGF = factor del crecimiento de hepatocitos; $\text{TGF}\alpha$ = factor del crecimiento transformador-alfa; $\text{TGF}\beta$ = factor del crecimiento transformador-beta; $\text{NO}^{\cdot}$ = óxido nítrico; PGI_2 = prostaciclina; LTC_4 = leucotrieno C_4 ; IL = interleucina; MAP = proteína atrayente de monocitos; LTB_4 = leucotrieno B_4 ; PAF = factor activador de plaquetas; TNF = factor de necrosis tumoral. Las células representadas son E = células endoteliales; G = granulocito; H = hepatocito; M = macrófago (célula de Kupffer); P = célula perisinusoidal (también llamada célula de Ito o célula almacenadora de grasa). Las flechas continuas representan efectos de factores del crecimiento sobre la división celular, en tanto las flechas discontinuas muestran el efecto sobre la formación de matriz extracelular. Los signos positivo y negativo indican estimulación e inhibición, respectivamente. Véanse más detalles en el texto.

riñones y los pulmones, donde sus blancos son las células mesangiales y los fibroblastos septales, respectivamente.

No está clara la manera en la cual se termina la regeneración de tejidos después de reparación, pero el predominio gradual de TGF-beta, que es un potente antimitógeno y apoptógeno, sobre los mitógenos, es un factor contribuidor en la terminación de la proliferación celular. La producción de la matriz extracelular puede suspenderse mediante productos de la respuesta proliferativa que se unen al TGF-beta y lo inactivan.

Reacciones secundarias a la lesión hística

Además de mediadores que ayudan al reemplazo de células perdidas y de la matriz extracelular, los macrófagos residentes y las células endoteliales activadas por la lesión celular también producen otros mediadores que inducen reacciones auxiliares con beneficio o daño dudoso para los tejidos (fig. 3-4).

Inflamación. La alteración de la microcirculación y la acumulación de células inflamatorias son los datos característicos de la inflamación. Estos procesos se inician en gran parte mediante macrófagos residentes que secretan citocinas, como factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) en respuesta a daño de tejido (fig. 3-4). Estas citocinas, a su vez, estimulan a células del estroma vecinas, como las células endoteliales y los fibroblastos, para que liberen mediadores que inducen dilatación de la microvasculatura local y producen permeabilización de capilares. Las células endoteliales activadas también facilitan el egreso de los leucocitos circulantes hacia el tejido lesionado al liberar citocinas quimiotácticas y productos lípidos, así como al expresar sobre su superficie moléculas de adherencia, como la molécula de adherencia intercelular (ICAM). Los leucocitos invasores también sintetizan mediadores, lo que propaga la respuesta inflamatoria.

Los macrófagos, así como los leucocitos, reclutados al sitio de lesión, sufren una intensificación metabólica súbita, lo que produce radicales libres y enzimas hidrolíticas (fig. 3-4). Los radicales libres, incluso el radical hidroxilo (HO[•]) muy reactivo, se producen de tres maneras en el tejido inflamado, cada una de las cuales comprende una enzima específica: NAD(P)H oxidasa, óxido nítrico sintasa, o mieloperoxidasa. Aunque estas sustancias químicas se encargan de la actividad antimicrobiana en el sitio de la lesión, también pueden dañar al tejido saludable adyacente.

Síntesis alterada de proteínas: proteínas de fase aguda. Las citocinas liberadas a partir de macrófagos y células endoteliales de teji-

dos lesionados también alteran la síntesis de proteína, sobre todo en el hígado (fig. 3-4). Principalmente la interleucina-6 (IL-6) pero también la IL-1 y el TNF actúan sobre receptores de superficie celular y aumentan o disminuyen la actividad de transcripción de los genes que codifican para ciertas proteínas llamadas proteínas de fase aguda positiva y negativa, respectivamente. Muchas de las proteínas hepáticas de fase aguda, como la proteína C reactiva, se secretan hacia la circulación, y sus concentraciones séricas altas son diagnósticas de lesión de tejidos, inflamación o neoplasia. La sedimentación aumentada de eritrocitos, que también es indicativa de estos padecimientos, se debe a enriquecimiento del plasma sanguíneo con proteínas de fase aguda positiva como el fibrinógeno. Además de su valor diagnóstico, las proteínas de fase aguda positivas pueden participar en la minimización de la lesión de tejidos y la facilitación de la reparación.

Las proteínas de fase aguda negativas son algunas proteínas plasmáticas, como albúmina, transtirretina y transferrina, así como varias formas de citocromo P-450 y glutatión S-transferasas. Dado que estas últimas enzimas pueden tener importancia en la toxicación de destoxicación de xenobióticos, la disposición y toxicidad de sustancias químicas puede quedar alterada de modo notorio durante la fase aguda de la lesión hística.

Reacciones generalizadas. Las citocinas a partir de macrófagos activados y células endoteliales en el sitio de la lesión también pueden desencadenar respuestas neurohormonales. De este modo, IL-1, TNF y la IL-6 alteran el valor establecido de temperatura del hipotálamo, lo que desencadena fiebre. La IL-1 quizá también media otras reacciones generalizadas a la lesión hística, como hipofagia, sueño y "conducta de enfermedad".

Cuando fracasa la reparación

Aunque los mecanismos de reparación operan a niveles molecular, celular e hístico, por diversas razones a menudo no proporcionan protección contra lesión. En primer lugar, la fidelidad de los mecanismos de reparación no es absoluta, lo que hace posible que algunas lesiones pasen por alto. Sin embargo, es más típico que la reparación fracase cuando el daño abruma a los mecanismos de reparación, por ejemplo cuando las proteínas tioles se oxidan más rápido de lo que se pueden reducir. En otras circunstancias, la capacidad de reparación puede quedar agotada cuando se consumen enzimas o cofactores necesarios. A veces la lesión inducida por tóxico afecta de manera adversa al proceso de reparación en sí. Por último, algunos tipos de lesiones de origen tóxico no se pueden reparar con eficacia, como ocurre cuando los xenobióticos están unidos de manera covalente a las proteínas.

También es posible que la reparación contribuya a la toxicidad. Esto puede suceder de una manera pasiva, por ejemplo, si se consumen cantidades excesivas de NAD(P)H para la reparación de las proteínas oxidadas y de los reductores endógenos. Esto altera la fosforilación oxidativa, que también depende de cofactores reducidos, lo que produce agotamiento de ATP o lo agrava, un fenómeno que contribuye a la lesión celular. La reparación de DNA mediante excisión, la desintegración de proteínas dañadas por medio de las proteasas dependientes de ATP/ubiquitina, y la reacilación de lípidos también contribuyen a la desenergización y lesión celulares al consumir cantidades importantes de ATP. Empero, la reparación también puede tener una participación activa en la toxicidad. Esto se observa después de lesión hística crónica, cuando hay alteraciones del proceso de reparación y éstas dan pie a proliferación no controlada en lugar de remodelado de tejido. Esa proliferación puede dar por resultado neoplasia o fibrosis.

Toxicidad originada por reparación inadecuada

Varios tipos de toxicidad comprenden múltiples reparaciones fallidas o "descarriladas" a diferentes niveles antes que queden de manifiesto. Esto es cierto para casi todas las lesiones graves de origen tóxico, como necrosis hística, fibrosis y carcinogénesis por sustancias químicas.

Necrosis de tejido

Si los mecanismos de reparación operan con eficacia pueden evitar lesión celular o al menos retrasar su progresión. Por ejemplo, los tóxicos prooxidantes no producen fragmentación de lípidos en las membranas microsómicas sino hasta que el alfa-tocoferol queda agotado en esas membranas. El daño de membrana surge cuando este oxidante endógeno, que puede reparar lípidos que tienen grupos radicales peroxilo, no está disponible. Esto sugiere que la lesión celular progresa hacia necrosis celular si los mecanismos de reparación son ineficientes o el daño molecular no es fácilmente reversible.

La progresión de la lesión celular hacia necrosis hística puede interpretarse mediante dos mecanismos de reparación que trabajan en conjunto: apoptosis y proliferación celular. La apoptosis contrarresta la progresión de la lesión de origen tóxico al evitar necrosis de las células lesionadas y después la respuesta inflamatoria, lo que puede causar lesión al liberar mediadores citotóxicos.

La proliferación de células adyacentes a las que están lesionadas se inicia pronto después de daño celular. Se cree que esta división celular temprana contribuye de manera decisiva a la restauración rápida y completa del tejido lesionado y la prevención de necrosis.

Parece ser que la eficiencia de la reparación es un determinante de la importancia de la relación entre dosis y respuesta para tóxicos que producen necrosis de tejidos; es decir, la necrosis hística se origina por una cierta dosis de un tóxico no sólo porque esa dosis asegura concentración suficiente en el tóxico final en el sitio blanco, sino también porque esa cantidad de tóxico produce un grado de daño suficiente para alterar la reparación, lo que permite que progrese la lesión.

Fibrosis

Es un estado patológico que se caracteriza por depósito excesivo de una matriz extracelular de composición anormal. La reparación inadecuada es un importante factor contribuidor a la fibrosis. La lesión celular inicia un aumento repentino de la proliferación celular y de la proliferación de matriz extracelular, que en circunstancias normales cesa cuando el tejido lesionado se remodela. Cuando la producción aumentada de matriz extracelular no se suspende, aparece necrosis.

La producción excesiva de la matriz extracelular está controlada por citocinas producidas por células no parenquimatosas. El TGF-beta parece ser el principal mediador de la fibrogénesis, aunque también pueden participar otros factores, como TNF y factor del crecimiento derivado de las plaquetas.

La acción fibrótica del TGF-beta se debe a: 1) estimulación de la síntesis de componente de matriz individual por células blanco específicas, y 2) inhibición de la desintegración de matriz al disminuir la síntesis de metaloproteinasas y aumentar la concentración de inhibidores hísticos de las metaloproteinasas.

La fibrosis no sólo comprende acumulación excesiva de matriz extracelular, sino también cambios en su composición. La fibrosis resulta nociva de diversas maneras:

1. La cicatriz comprime las células y los vasos sanguíneos parenquimatosos, y los oblitera.
2. El depósito de componentes de la membrana basal entre las células endoteliales capilares y las células parenquimatosas representa una barrera para la difusión que contribuye a la nutrición inadecuada de las células hísticas.
3. El aumento de la cantidad de la matriz extracelular y de la rigidez de la misma influye de modo desfavorable sobre la elasticidad y la flexibilidad del tejido entero, lo que altera la función mecánica de órganos como el corazón y los pulmones.
4. Además, el ambiente extracelular alterado se detecta mediante integrinas. Por medio de estas proteínas transmembrana, la fibrosis puede regular varios aspectos de la conducta de las células, entre ellos polaridad, motilidad y expresión de genes.

Carcinogénesis

La carcinogénesis por sustancias químicas supone muchas insuficiencias y la función inadecuada de diversos mecanismos de reparación, entre ellas: 1) fracaso de la reparación del DNA; 2) fracaso de la apoptosis, y 3) fracaso para terminar la proliferación celular.

Fracaso de la reparación del DNA

La mutación es el fenómeno que inicia la carcinogénesis. Los fenómenos adversos químicos y físicos pueden inducir transformación neoplásica de células por mecanismos genotóxicos y no genotóxicos. Las sustancias químicas que reaccionan con el DNA pueden producir daño, como formación de aductos, alteración oxidativa y rotura de filamento. En la mayor parte de los casos, estas lesiones se reparan o las células lesionadas se eliminan. Si no ocurre uno u otro de estos fenómenos, una lesión del filamento del DNA original puede inducir una alteración hereditaria, o mutación, en el filamento hijo durante la replicación. La mutación puede parecer silenciosa si no altera la proteína codificada por el gen mutante o si la mutación produce una sustitución de aminoácido que no afecta la función de la proteína. De manera alternativa, la alteración genética puede ser incompatible con la supervivencia de la célula. El escenario más desafortunado para el organismo ocurre cuando el gen alterado expresa proteínas mutantes que reprograman a las células para crecimiento y multiplicación. Cuando esas células sobreviven y sufren mitosis, sus descendientes también tienen una propensión similar para proliferación. Más aún, puesto que la división celular aumentada incrementa la probabilidad de mutaciones, estas células a la postre adquieren más mutaciones que pueden incrementar más su ventaja en cuanto a crecimiento sobre sus homólogos normales. El resultado final de este proceso es un nódulo, seguido por una neoplasia que consta de células en proliferación rápida transformadas.

Un pequeño grupo de genes celulares es el blanco para alteraciones genéticas que inician transformaciones neoplásicas. Esto incluye los protooncogenes y los genes supresores tumorales.

Mutación de protooncogenes. Los protooncogenes son genes muy conservados que codifican para proteínas que estimulan la progresión de las células a través del ciclo celular. Los productos de los protooncogenes son: 1) factores del crecimiento; 2) receptores de factores del crecimiento; 3) transductores de señal intracelular, como las proteínas G y las proteinquinasas, y 4) factores de transcripción nuclear. El crecimiento regulado, como el que ocurre durante la embriogénesis, la regeneración de tejido y la estimulación de células por factores del

crecimiento u hormonas, exige aumentos transitorios de la producción de proteínas de protooncogenes o de la actividad de las mismas. En contraste, la activación permanente o la expresión excesiva de estas proteínas favorece la transformación neoplásica. Los carcinógenos genotóxicos típicamente inducen mutación de protooncogenes; el gen mutante, entonces denominado oncogén, codifica para una proteína mutante. Si esta proteína logra aumento de la actividad, puede iniciar transformación neoplásica de la célula.

En tanto la activación constitutiva (inducida por mutación) de proteínas de oncogenes es un mecanismo frecuente en la carcinogénesis por sustancias químicas, la expresión excesiva de esas proteínas también puede contribuir a la transformación neoplásica de células. Esto puede depender de: 1) una alteración de la región reguladora de protooncogenes, y 2) amplificación del protooncogén.

Mutaciones de genes supresores tumorales. Estos genes codifican para proteínas que inhiben la progresión de las células en el ciclo de división. La proliferación no controlada puede ocurrir cuando el gen supresor tumoral mutante codifica para una proteína que no logra suprimir la división celular. Las mutaciones inactivantes de genes supresores tumorales específicos en células germinales causan la predisposición hereditaria al cáncer. Las mutaciones de genes supresores tumorales en células somáticas contribuyen a cánceres no hereditarios.

Cooperación de los protooncogenes y de los genes supresores tumorales en la carcinogénesis. La acumulación de daño genético en forma de: 1) protooncogenes mutantes (que codifican para proteínas activadas), y 2) genes supresores tumorales mutantes (que codifican para proteínas inactivadas) es la principal fuerza impulsora en la transformación de células normales con actividad proliferativa controlada en células malignas con actividad proliferativa no controlada. Puesto que el número de células en un tejido está regulado por un equilibrio entre mitosis o apoptosis, la proliferación no controlada sobreviene por perturbación de este equilibrio.

Fracaso de la apoptosis: promoción de mutación y crecimiento clonal

La apoptosis elimina células que tienen daño del DNA, lo que evita mutación, el fenómeno que inicia la carcinogénesis.

Las células preneoplásicas, o células con mutaciones, tienen actividad apoptótica mucho más alta que las células normales. Por ende, la apoptosis contrarresta la expansión clonal de las células iniciadas y de las células tumorales. De hecho, la facilitación de la apoptosis puede inducir regresión tumoral. Esto ocurre cuando las neoplasias depen-

dientes de hormonas quedan privadas de la hormona que favorece el crecimiento y suprime la apoptosis.

Fracaso para terminar la proliferación: promoción de mutación, expresión de protooncogén y crecimiento clonal

La actividad mitótica aumentada, inducida por oncogenes dentro de la célula o por factores externos como xenobióticos o mitógenos endógenos, favorece la carcinogénesis por diversas razones.

1. En primer lugar, la actividad mitótica aumentada incrementa la probabilidad de mutaciones. Esto se debe a activación del ciclo de división celular, que desencadena un acortamiento sustancial de la fase G₁. De este modo, se dispone de menos tiempo para la reparación del DNA lesionado antes de la replicación, lo que aumenta las probabilidades de que el daño producirá una mutación. Aunque la reparación aún puede ser factible después de la replicación, la reparación luego de replicación está propensa a error.
2. Durante la proliferación aumentada, los protooncogenes se expresan en exceso. Estas proteínas de protooncogén producidas en exceso pueden cooperar con proteínas de oncogén para facilitar la transformación neoplásica de células. Además, la actividad mitótica aumentada incrementa de manera indirecta la actividad de transcripción de protooncogenes y oncogenes al permitir que haya menos tiempo para la metilación del DNA, lo que ocurre en etapas tempranas después de la replicación.
3. Otro mecanismo por el cual la proliferación favorece el proceso carcinógeno es por medio de expansión clonal de las células iniciadas para formar nódulos (focos) y neoplasias.
4. Por último, la comunicación entre una célula y otra a través de uniones de intervalo y adherencia intercelular por medio de cadherinas quedan alteradas de manera temporal durante la proliferación. La falta de estas uniones contribuye a la invasividad de células tumorales.

Carcinógenos no genotóxicos: promotores de mitosis e inhibidores de la apoptosis

Diversas sustancias químicas se denominan carcinógenos no genotóxicos o epigenéticos, e incluyen: 1) mitógenos xenobióticos; 2) mitógenos endógenos, como factores del crecimiento y hormonas que tienen actividad mitógena sobre células específicas, y 3) sustancias químicas que, cuando se administran de manera crónica, causan lesión celular sostenida. Puesto que varios agentes favorecen la aparición de neoplasias después que la transformación neoplásica se ha iniciado por

un carcinógeno genotóxico, se denominan promotores tumorales. A pesar de la creencia inicial de que los promotores son incapaces de inducir neoplasias solos, los estudios sugieren que pueden hacerlo después de exposición prolongada.

Los carcinógenos no genotóxicos producen cáncer al favorecer la carcinogénesis iniciada por agentes genotóxicos o por daño espontáneo del DNA. Además, los carcinógenos no genotóxicos, al inhibir la apoptosis, incrementan el número de células con daño y mutaciones del DNA. Tanto la actividad mitótica aumentada como la actividad apoptótica disminuida desencadenada por carcinógenos no genotóxicos expanden la población de células transformadas, lo que favorece la aparición de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Aust SD, Chignell CF, Bray TM, et al: Free radicals in toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 120:168-178, 1993.
- Boelsterli UA: Specific targets of covalent drug-protein interactions in hepatocytes and their toxicological significance in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev* 25:395-451, 1993.
- Coles B: Effects of modifying structure on electrophilic reactions with biological nucleophiles. *Drug Metab Rev* 15:1307-1334, 1984.
- Commandeur JMN, Vermeulen NPE: Molecular and biochemical mechanisms of chemically induced nephrotoxicity: A review. *Chem Res Toxicol* 3:171-194, 1990.
- Corcoran GB, Fix L, Jones DP, et al: Apoptosis: Molecular control point in toxicity. *Toxicity Appl Pharmacol* 128:169-181, 1994.
- Eaton DL, Gallagher EP: Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34:135-172, 1994.
- Fausto N, Webber EM: Control of liver growth. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 3:117-135, 1993.
- Nelson SD, Pearson PG: Covalent and noncovalent interactions in acute lethal cell injury caused by chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30:169-195, 1990.
- Nicotra P, Bellomo G, Orrenius S: Calcium-mediated mechanisms in chemically induced cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 32:449-470, 1992.
- Richter C, Kass GE: Oxidative stress in mitochondria: Its relationship to cellular Ca^{2+} homeostasis, cell death, proliferation, and differentiation. *Chem Biol Interact* 77:1-23, 1991.
- Sancar A, Sanear GB: DNA repair enzymes. *Annu Rev Biochem* 57:29-67, 1988.
- Smith MR, Matthews NT, Jones KA, Kung HF: Biological actions of oncogenes. *Pharmacol Ther* 58:211-236, 1993.
- Utrecht JP: The role of leukocyte-generated reactive metabolites in the pathogenesis of idiosyncratic drug reactions. *Drug Metab Rev* 24:299-366, 1992.

En Estados Unidos, la valoración del riesgo, como una actividad organizada por parte de agentes federales, empezó durante el decenio de 1970. En 1958, el Congreso había dado instrucciones a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en la cláusula Delaney, para prohibir que se agregaran a los alimentos cualesquier sustancias que producen cáncer en animales o seres humanos. De manera pragmática, esta política permitió que las fuentes de alimentos tuvieran concentraciones no detectables de estos aditivos, para que se declararan "seguras". Cuando los avances en la química analítica revelaron que "no detectado" no equivalía a "ausente" o "riesgo cero", las agencias reguladoras se vieron forzadas a crear "cifras de tolerancia" y "magnitudes de riesgo aceptables"; pronto florecieron los métodos de valoración del riesgo. El National Research Council (NRC), en *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process* (ampliamente conocido como "el libro rojo [Red Book]"), detalló los pasos de la identificación de peligro, valoración de dosis-respuesta, análisis de la exposición, y caracterización de los riesgos para proporcionar una estructura constante para la valoración de riesgo a través de las agencias. Dicha estructura se ha aplicado con mayor frecuencia para la valoración de riesgos de cáncer; aun así, los puntos terminales no relacionados con el cáncer están recibiendo el mismo tipo de valoración con el uso de esos métodos de estructura.

DEFINICIONES

- *Valoración de riesgo* es la caracterización científica sistemática de efectos en potencia adversos para la salud, originados por exposición de seres humanos a agentes o situaciones peligrosos. Este tipo de valoración incluye información cualitativa acerca de la potencia de las pruebas y la naturaleza de los resultados, valoración cuantitativa de la exposición y la magnitud de los riesgos, y una descripción de los datos dudosos en las conclusiones y los estimados.
- *Riesgo* se define como la probabilidad de un resultado adverso. Los estadounidenses utilizan la palabra "peligro" para referirse a propiedades tóxicas intrínsecas; internacionalmente, este término

se define como la probabilidad de un resultado adverso bajo condiciones especificadas.

- *Gestión del riesgo* se refiere al proceso por el cual se eligen acciones de política para ocuparse de los peligros identificados en el proceso de valoración del riesgo. Los gestores del riesgo consideran pruebas científicas y estimados del riesgo, junto con factores estatutarios, de ingeniería, económicos, sociales y políticos, en la valoración de opciones reguladoras alternativas y la elección entre esas opciones.
- *Comunicación de riesgo* es el proceso mediante el cual la información acerca de valoración de riesgo y de la gestión del riesgo se hace comprensible para legisladores, políticos, jueces, empresas y sindicatos, ambientalistas y grupos comunitarios.

PERCEPCIÓN DEL RIESGO

Los individuos responden de manera diferente a situaciones peligrosas, al igual que las sociedades. Un fenómeno que es aceptado por un individuo, puede ser aceptable para otro.

IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

Relaciones entre estructura y actividad

En muchos casos, la información acerca de toxicidad respecto a sustancias químicas es limitada. Dado al uno a dos millones de dólares de costo, y a los tres a cinco años que se requieren para probar una sustancia química única en una biovaloración de carcinogenicidad en roedores durante todo el lapso de vida, las decisiones iniciales acerca de continuar la explotación de una sustancia química, enviar un aviso previo a la fabricación, o exigir pruebas adicionales, puede basarse en gran parte en las relaciones entre estructura y actividad (SAR) y valoraciones a corto plazo limitadas. La estructura, solubilidad, estabilidad, sensibilidad al pH, electrofilicidad y reactividad química de un agente bajo prueba puede representar información importante para la identificación de peligro. Desde el punto de vista histórico, ciertas estructuras moleculares clave han proporcionado a quienes elaboran reglamentos parte de la información más fácilmente disponible con la cual valorar el potencial de peligro. El banco de datos limitado de compuestos con toxicidad vinculada con el desarrollo conocidos limita las relaciones entre estructura y actividad a sólo algunas clases de sustancias químicas.

Las relaciones entre estructura y actividad son útiles para valorar la toxicidad relativa de compuestos relacionados desde el punto de vista químico. Es difícil predecir actividad a través de clases de sustancias químicas, en especial a través de múltiples puntos terminales tóxicos,

mediante el uso de una respuesta biológica única. Muchas interacciones fisicoquímicas complejas no se entienden con facilidad, y es posible que los investigadores las simplifiquen en exceso.

Pruebas in vitro y a corto plazo

El siguiente método para la identificación de peligro incluye pruebas in vitro o a corto plazo, que varían desde valoraciones de mutación bacteriana efectuadas por completo in vitro hasta pruebas a corto plazo más complejas como estudios de pintura de piel en ratones y valoraciones de focos hepáticos alterados en ratas, realizadas in vivo. Se dispone de menos información acerca de la extrapolación de estas pruebas para la valoración de riesgo que en cuanto a los puntos terminales de mutagenicidad y carcinogenicidad. Con todo, la información mecánica obtenida en estos sistemas se ha aplicado a la valoración de riesgo.

La valoración y aplicaciones a corto plazo tienen importancia particular en la valoración del riesgo, porque estas valoraciones pueden diseñarse para que proporcionen información acerca de los mecanismos de efectos, y son rápidas y económicas en comparación con las biovaloraciones durante todo el lapso de vida. El desafío de la predicción de carcinogenicidad en roedores NTP dio resultados promisorios para la predicción de carcinógenos genotóxicos. Al igual que con otras clases de pruebas para validar valoraciones in vitro, es necesario determinar su sensibilidad (habilidad para identificar carcinógenos verdaderos), especificidad (habilidad para reconocer no carcinógenos como tales), y el valor predictivo para el punto terminal tóxico bajo valoración.

Biovaloraciones en animales

El uso de datos de biovaloración en animales es un componente clave del proceso de identificación de peligro. Se cree que las sustancias químicas que producen neoplasias en animales tienen probabilidades de causar neoplasias en seres humanos. Todos los carcinógenos de seres humanos que se han probado de manera adecuada en animales han producido resultados positivos en al menos un modelo de animal. De este modo, aunque esta relación no permite establecer que todos los agentes y mezclas que producen cáncer en animales de experimentación también lo hacen en seres humanos, en ausencia de datos adecuados respecto a estos últimos, es plausible y prudente, desde el punto de vista biológico, considerar a los agentes y mezclas para los cuales hay pruebas de carcinogenicidad suficientes en animales de experimentación, como si presentaran un riesgo carcinógeno para seres humanos. En general, las biovaloraciones en roedores más apropiadas son las que prueban las vías de exposición de más pertinencia para vías de exposición de seres humanos predichas o conocidas. Las biovaloraciones para toxi-

cidad de la reproducción y vinculada con el desarrollo, y otros puntos terminales que no son cáncer tienen un fundamento similar.

Hay serios problemas en el uso de la biovaloración en roedores como un parámetro para predecir el riesgo de carcinogenicidad en seres humanos. Es posible que las neoplasias sólo estén aumentadas a la dosis más alta probada, que regularmente es una dosis que produce toxicidad, o cercana a la misma. Incluso sin toxicidad, una dosis alta puede desencadenar fenómenos distintos de los liberados por exposiciones a dosis bajas.

Las ratas y los ratones dan resultados positivos o negativos concordantes en sólo 70% de estas biovaloraciones, de modo que es poco probable que la concordancia entre roedor y ser humano sería más alta. Incluso cuando se observan resultados positivos concordantes, puede haber grandes disimilitudes de la potencia. En cualquier caso, los resultados pueden extrapolarse desde una curva de dosis-respuesta en el límite de respuesta tumoral de 10 a 100% a estimados de riesgo de 10^4 en el límite de confianza superior, o hasta un riesgo relacionado con dosis que sirve como punto de referencia. La adición de investigaciones de mecanismos y la valoración de múltiples puntos terminales que no son cáncer en el mismo estudio representa una importante mejoría de las biovaloraciones durante todo el lapso de vida. Es factible y deseable enlazar esas biovaloraciones con pruebas a corto plazo orientadas desde el punto de vista mecánico, y con estudios de biomarcador y genéticos de epidemiología. Esos métodos extienden fenómenos observables desde el punto de vista biológico a dosis más bajas que las que producen aparición de neoplasia manifiesta.

Uso de datos epidemiológicos en la valoración del riesgo

La prueba más convincente de riesgo para seres humanos es un estudio epidemiológico bien efectuado en el cual se ha observado un vínculo positivo entre exposición y enfermedad. Los estudios epidemiológicos son en esencia oportunistas. Estos estudios empiezan con exposiciones conocidas o supuestas, y comparan a individuos expuestos con los no expuestos, o a aquellos con casos conocidos, con quienes no tienen el diagnóstico particular. Hay limitaciones importantes. Cuando el estudio es explorador, las hipótesis a menudo son débiles. Las exposiciones suelen ser ordinarias y retrospectivas, en especial para padecimientos con latencia prolongada antes que aparezcan manifestaciones clínicas. En general, hay múltiples exposiciones, especialmente cuando se considera una semana o un lapso de vida completo. Siempre hay un trueque entre información detallada acerca de relativamente pocas personas, e información muy limitada sobre grandes números de individuos. Las contribuciones de factores del estilo de vida, como tabaquismo y dieta, representan un desafío. Los seres hu-

manos son muy híbridos, de modo que el método debe considerar variación de la susceptibilidad entre quienes quedan expuestos. Quienes no son epidemiólogos pueden no estar familiarizados con la expresión de resultados en términos de riesgos relativos aproximados, riesgos relativos e intervalos de confianza. Por último, las advertencias que a menudo citan los epidemiólogos modestos pueden desalentar a quienes se ocupan de los riesgos y a los toxicólogos.

Empero, los estudios de epidemiología en seres humanos proporcionan información muy útil para identificación de peligro, y a veces información cuantitativa para caracterización de datos. Se dispone de tres tipos principales de estudios epidemiológicos: transversales, de cohorte y de casos y testigos. Los estudios transversales examinan grupos de seres humanos para identificar factores de riesgo (exposición) y enfermedad, pero no son útiles para establecer relaciones entre causa y efecto. En los estudios de cohorte se valora a individuos seleccionados con base en su exposición al agente bajo estudio. Así, con base en el estado de exposición, estos individuos se monitorean por si apareciera enfermedad. En los estudios prospectivos se vigila a personas que al principio no tienen ésta, para saber si la presentan con el tiempo. En los estudios de casos y testigos, los sujetos se seleccionan con base en el estado respecto a trastornos: casos de enfermedad y casos apareados de individuos sin esta última. Los antecedentes de exposición de los dos grupos se comparan para determinar datos constantes clave. Todos los estudios de casos y testigos son retrospectivos.

Los datos epidemiológicos se juzgan según los criterios que siguen: fuerza de la relación, constancia de las observaciones (es decir, reproducibilidad en tiempo y espacio), especificidad (singularidad en calidad de la respuesta o cantidad de la misma), lo apropiado de la relación temporal (o sea, ¿la exposición precedió a las respuestas?), capacidad de respuesta a la dosis, plausibilidad y coherencia biológicas, verificación y analogía (extrapolación biológica). Además, los estudios epidemiológicos deben ser objeto de valoración en lo que se refiere a potencia de detección, lo apropiado de los resultados, verificación de las valoraciones de exposición, lo completo de la valoración de factores desorientadores, y la aplicabilidad general de los resultados a otras poblaciones en riesgo.

CARACTERIZACIÓN DEL RIESGO

Valoración cuantitativa del riesgo

Valoración de dosis-respuesta

La base fundamental de las relaciones cuantitativas entre exposición a un agente y la incidencia a una respuesta adversa es la valoración de dosis-respuesta.

Para propósitos de valoración del riesgo, los datos de exposición de seres humanos para la predicción de la respuesta de estos últimos por lo general son limitados. De este modo, los datos de biovaloraciones en animales por lo general se utilizan para la valoración de la dosis-respuesta; con todo, quien valora el riesgo normalmente está interesado en exposiciones ambientales bajas de seres humanos, que están por debajo del límite de respuestas observable en experimentos en valoraciones en animales. Se requieren extrapolación de dosis bajas, y métodos de extrapolación de riesgo desde animales hacia seres humanos, y constituyen aspectos importantes de la valoración de la dosis-respuesta.

La dosis más alta que no produce un incremento muy alto de una respuesta adversa es la magnitud de efecto adverso no observado (NOAEL). La importancia por lo general se refiere a criterios tanto biológicos como estadísticos, y depende del número de magnitudes de dosis probadas, número de animales probados en cada dosis, y la incidencia de fondo de la respuesta adversa en grupos testigo no expuestos. Aun así, la magnitud de efecto adverso no observado no debe percibirse como libre de riesgo.

Las magnitudes de efecto adverso no observado pueden usarse como una base para cálculos de valoración de riesgo, como dosis de referencia y valores de ingestión diaria aceptables. Las dosis y las concentraciones de referencia son estimados de una exposición diaria a un agente que se supone no tiene un impacto adverso para la salud en la población humana. La Organización Mundial de la Salud utiliza los valores de ingestión diaria aceptables para plaguicidas y aditivos para alimentos con el objeto de definir "la ingestión diaria de sustancias químicas, que durante todo un lapso de vida parece no generar riesgo apreciable con base en todos los hechos conocidos en ese momento".

En principio, estos factores de seguridad tienen en cuenta variación intraespecie e interespecie (de animal a ser humano), con valores por defecto de 10. Otro factor de incertidumbre se utiliza para extrapolar desde estudios de duración breve de la exposición hasta una situación más pertinente para el estudio crónico o para explicar números inadecuados de animales u otras limitaciones experimentales. Los factores modificantes pueden usarse para ajustar los factores de incertidumbre si los datos acerca de los mecanismos, farmacocinética y la pertinencia de la respuesta en animales para el riesgo de seres humanos justifican esas modificaciones.

Otra manera en la cual se han utilizado los valores de magnitud de efecto adverso no observado para valoración del riesgo yace en la valoración de un "margen de exposición" (MOE) o "margen de seguridad" (MOS), donde la proporción de la magnitud de efecto adverso no observado determinada en animales y expresada como mg/kg/día

se compara con la magnitud a la cual puede quedar expuesto un ser humano. Los valores bajos de margen de exposición indican que las magnitudes de exposición de seres humanos están cerca de las cifras para la magnitud de efecto adverso no observado en animales. En este cálculo no se incluye un factor para diferencias de la susceptibilidad de seres humanos y animales o extrapolación de estos últimos a seres humanos; así, las agencias reguladoras han utilizado los valores de margen de exposición de menos de 100 como señales para valoración adicional.

El método de magnitud de efecto adverso no observado se ha criticado en varias áreas: 1) la magnitud de efecto adverso no observado debe, por definición, ser una de las dosis experimentales probadas; 2) una vez que se identifica, se ignora el resto de la curva de dosis-respuesta; 3) los experimentos en los que se prueban menos animales dan por resultado magnitudes de efecto adverso no observado mas grandes y, de este modo, dosis de referencia más grandes, lo que recompensa procedimientos de práctica de pruebas que producen valores de magnitud de efecto adverso no observado menos seguros, más que más seguros, y 4) el método de magnitud de efecto adverso no observado no identifica las respuestas reales a dicha magnitud, y variará con base en el diseño experimental, lo que origina establecimiento de límites de regulación a magnitudes de riesgo variables. Debido a estas limitaciones, se propuso una alternativa para el método de magnitud de efecto adverso no observado, el método de la dosis que sirve como punto de referencia (BMD). En este método, la respuesta a la dosis se modela, y se calcula el enlace de confianza más bajo para una dosis a una magnitud de respuesta especificada (respuesta que sirve como punto de referencia [BMR]). La respuesta que sirve como punto de referencia por lo general se especifica como una respuesta de 1 a 10 por ciento.

Las ventajas claras del método de dosis que sirve como punto de referencia son: 1) la habilidad para tomar en cuenta la curva completa de dosis-respuesta en contraposición con enfocarse en una dosis de prueba única, como se efectúa en el método de magnitud de efecto adverso no observado; 2) la inclusión de una medida de variabilidad (límite de confianza); 3) el uso de respuestas dentro del límite experimental en contraposición con extrapolación de respuestas a dosis bajas no probadas experimentalmente, y 4) el uso de una magnitud de respuesta que sirve como punto de referencia constante para cálculo de dosis de referencia a través de estudios.

Métodos no de umbral

Pueden proponerse muchas curvas de dosis-respuesta en la región de dosis baja de la curva de dosis-respuesta si no se hace una suposición

de umbral. Puesto que quien valora el riesgo por lo general necesita extrapolar más allá de la región de dicha curva para la cual se dispone de datos observados en experimentos, la elección de modelos para generar curvas en esta región ha recibido mucha atención. Hay dos tipos generales de modelos de dosis-respuesta: estadísticos (o de distribución de probabilidad) y mecánicos.

Los modelos de distribución se basan en la suposición de que cada individuo tiene una magnitud de tolerancia para un agente bajo prueba, y en que esta respuesta es una variable que sigue una función de distribución de probabilidad específica. Estas respuestas pueden modelarse mediante una función de respuesta a dosis acumulativa. Un modelo de logaritmo-probit estima la probabilidad de respuesta a una dosis especificada. De cualquier modo, la extrapolación de datos experimentales desde magnitudes de respuesta de 50% hasta una magnitud de exposición "segura" o "aceptable", como un riesgo de uno en un millón por arriba del trasfondo, ilustra la enorme brecha entre las observaciones científicas y los límites de riesgo muy protectores.

El modelo de logaritmo logístico se derivó de la teoría de cinética química. Al igual que el modelo de probit, el de logaritmo define curvas sigmoides que son simétricas alrededor de la magnitud de respuesta de 50%; aun así, las curvas de logaritmo logísticas abordan las magnitudes de respuesta de 0 y 100% con una forma de curva más plana.

Modelos derivados a partir de suposiciones mecánicas

En este método de modelado se utiliza una ecuación matemática para describir relaciones entre dosis y respuesta que son congruentes con los mecanismos de respuesta biológica postulados. Estos modelos se basan en la idea de que una respuesta (efecto tóxico) en una unidad biológica particular (animal, ser humano, cachorro y otros) depende de la aparición al azar de uno o más fenómenos biológicos (fenómenos estocásticos).

La investigación acerca de radiación ha producido una serie de esos modelos de impacto para el modelado de cáncer, donde un "impacto" se define como un fenómeno celular crítico que debe ocurrir antes que se produzca un efecto tóxico. Estos modelos suponen que: 1) hay un número infinitamente grande de blanco (p. ej., en el DNA), 2) el organismo responde con una respuesta tóxica sólo después que se ha modificado un número mínimo de blancos, 3) un blanco crítico se altera si ocurre un número suficiente de impactos, y 4) la probabilidad de un impacto en el límite de dosis baja de la curva de dosis-respuesta es proporcional a la dosis de tóxico.

El modelo mecánico más simple es el modelo lineal de un impacto (una etapa), en el cual sólo se requiere una interacción celular crítica para que una célula quede alterada.

Conforme las teorías acerca del cáncer han aumentado de complejidad, también lo han hecho estos modelos mecánicos "basados en impactos". Se han creado modelos de múltiples impactos que pueden describir fenómenos de múltiples impactos en blanco único hipotéticos, así como en blancos múltiples en la carcinogénesis.

Mejorías toxicológicas de los modelos

Datos provisionales de sacrificio provenientes de biovaloraciones en animales proporcionaron información útil acerca del tiempo necesario para la aparición de neoplasia, que permitieron a los investigadores identificar y modelar el inicio temprano de algunas neoplasias inducidas por carcinógeno. Otra mejoría del modelo es el modelado toxicocinético basado en mecanismos fisiológicos.

El modelado de la dosis-respuesta basado en aspectos biológicos tiene el propósito de hacer que los modelos mecánicos generalizados que se comentaron en la sección previa reflejan con mayor claridad procesos biológicos específicos. Las tasas medidas se incorporan en las ecuaciones mecánicas para reemplazar valores por defecto o generados por computadora. El modelo de Moolgavkar-Venson-Knudson se basa en un modelo de dos etapas para carcinogénesis, por el cual se requieren dos mutaciones para que haya carcinogénesis.

La creación de modelos de dosis-respuesta basados en mecanismos biológicos para puntos terminales que no son cáncer, es limitada. Se están explorando varios métodos en toxicidad vinculada con el desarrollo, con el uso de cinética de ciclo celular, actividad enzimática, efectos sobre la carnada y citotoxicidad como puntos terminales críticos. Lamentablemente, se carece de información biológica cuantitativa específica para casi todos los tóxicos y puntos terminales.

Valoración de la exposición

Los objetivos primarios de la valoración de la exposición son determinar la fuente, tipo, magnitud del contacto con el agente de interés. Es obvio que esto es un elemento clave del proceso de valoración de riesgo, puesto que no ocurre peligro en ausencia de exposición. Sin embargo, también suele identificarse como la principal área de incertidumbre en la valoración del riesgo general.

Un paso clave para hacer una valoración de la exposición es determinar qué vías de exposición se relacionan con el escenario de riesgo en desarrollo. Los pasos subsiguientes suponen la cuantificación de cada vía identificada como una exposición en potencia importante, y después resumir estas exposiciones (específicas para vía) con el fin de calcular la exposición general. Esos cálculos pueden incluir una estimación de las exposiciones totales para una población especificada, así como cálculo de exposición para individuos muy expuestos.

El uso de mejores estimados para la distribución de las magnitudes de contención es un importante enfoque de la investigación reciente acerca de valoración de riesgo. Para obtener esos estimados, se han aplicado varias técnicas, como generación de distribuciones de incertidumbre subjetivas y análisis compuestos de Monte Carlo de incertidumbre de parámetro.

Es necesario comentar varias consideraciones de exposición específica para punto terminal. En los estimados del riesgo de cáncer se utilizan promedios durante un lapso de vida. En algunos casos, se requieren límites de exposición a corto plazo, junto con caracterización de magnitudes de exposición breves pero altas. En estos casos, las exposiciones no se promedian durante el lapso de vida. Otro ejemplo de consideraciones específicas para punto terminal es la suposición con la toxicidad vinculada con el desarrollo, de que una exposición única puede bastar para producir un efecto adverso vinculado con el desarrollo; de este modo, se utilizan las dosis diarias más que los promedios ponderados durante el lapso de vida. Esto también tiene importancia debido a la especificidad, dependiente del tiempo, de muchos resultados adversos vinculados con el desarrollo.

Variación de la susceptibilidad

Los toxicólogos han tardado en reconocer la variación que ocurre entre seres humanos. En general, en los resultados de valoraciones y en el modelado toxicocinético se utilizan medias y desviaciones estándar, o incluso errores estándar de la media para hacer el límite tan pequeño como sea posible. Rara vez se investiga a los que quedan en puntos alejados.

Los factores del huésped que influyen sobre la susceptibilidad a exposiciones ambientales son rasgos genéticos, género y edad; enfermedades preexistentes; rasgos conductuales (el tabaquismo es de los más importantes; exposiciones coexistentes; medicamentos; vitaminas, y medidas protectoras). Los estudios genéticos son de dos clases: 1) investigaciones de los efectos de sustancias químicas y radiación sobre los genes y los cromosomas, que se denomina "toxicología genética", y 2) estudios ecogenéticos en los que se identifica variación hereditaria de la susceptibilidad (predisposición y resistencia) a exposiciones específicas que varían a través de fármacos ("farmacogenética"), plaguicidas, contaminantes inhalados, alimentos, aditivos para alimentos, estímulos sensitivos, alérgenos y agentes sensibilizantes, así como agentes infecciosos. Se ha demostrado variación hereditaria de la susceptibilidad para todas estas clases de agentes externos. A su vez, la variación ecogenética puede influir sobre los sistemas de biotransformación que activan sustancias químicas y las destoxican, o sobre los sitios de acción en órganos o tejidos blanco.

Fuentes de información

Se ha observado un auge virtual de información disponible en Internet acerca de la toxicología. Es posible tener acceso a HazDat por medio de la red mundial en: <http://atsdrl.atsdr.cdc.gov:8080/atsdrhome.html>. Este banco de datos contiene información sobre emisiones de sustancias peligrosas, y de contaminantes, así como más de 160 declaraciones de salud pública respecto a los perfiles de toxicología específicos para sustancias químicas, del Agency for Toxic Substances and Disease Registry. EXTTOXNET (<http://ace.orst.edu/info/exttoxnet>) proporciona información acerca de la química ambiental y la toxicología de los plaguicidas, aditivos para alimentos, tóxicos naturales y contaminantes ambientales. Es el producto de un consorcio ad hoc de toxicólogos universitarios, así como químicos y especialistas ambientales.

Se dispone de otras fuentes clave de información para toxicólogos por medio de bancos de datos grandes como RTECS, Toxline y Medline. También han sido útiles las publicaciones científicas de la International Agency for Research on Cancer (IARC). La Environmental Protection Agency (EPA) proporciona información acerca de peligros para la salud planteados por más de 500 sustancias químicas, e incluye las dosis de referencia por vía oral actuales, concentraciones de referencia por inhalación, y estimados de riesgo por unidad de carcinógeno en el sistema integrado de información acerca de riesgo (IRIS).

Integración de los aspectos cualitativos y cuantitativos de la valoración del riesgo

La valoración cualitativa de la información de peligro debe incluir una consideración de la importancia de los datos y la concordancia de los mismos. Esa valoración ha de incluir una determinación de la constancia de los datos toxicológicos a través de especies y órganos blanco, una valoración de la constancia a través de condiciones experimentales duplicadas, y lo adecuado de los experimentos para detectar los puntos terminales adversos de interés.

Estas clasificaciones de prueba se utilizan para programas de clasificación de carcinogenicidad generales, "de peso de las pruebas". Aunque se utilizan categorías de número o letra de grupo que difieren, hay notorias similitudes entre estos métodos.

En esta sección se han presentado métodos para valorar puntos terminales de cáncer. Se han propuesto métodos "de peso de las pruebas" para valoración del riesgo de la reproducción. El Institute for Evaluating Health Risks ha definido un "proceso de evaluación" por medio del cual los datos de toxicidad de la reproducción y del desarrollo se pueden valorar o integrar de manera constante a fin de aven-

guar su importancia en la valoración del riesgo para la salud en seres humanos. La aplicación de esos métodos deliberados para valorar puntos terminales no relacionados con cáncer debe ayudar a los investigadores a evitar la tendencia a listar sustancias químicas como sí o no (o positiva o negativa) sin información acerca de la importancia para seres humanos.

Durante muchos años, ha habido un proceso de compartimiento dirigido para unificar los regímenes de práctica de pruebas químicas y las técnicas de estudios clínicos, de modo que los datos podrían aceptarse en los muchos países que son miembros de la Organization for Economic Cooperation and Development. En 1992, la United Nations Conference on the Environment, en Río de Janeiro, estableció criterios uniformes para la valoración de riesgo como uno de sus objetivos, con una función de coordinación para el International Programme on Chemical Safety. En 1994, el establecimiento del General Agreement on Trade and Tariffs (GATT) y de la World Trade Organization hizo que la unificación de varios aspectos de la práctica de pruebas, valoración del riesgo, etiquetado, registro y estándares fueran elementos importantes en el comercio, no tan sólo en la ciencia reguladora. El método de la Environmental Protection Agency para estimar un vínculo superior para el riesgo en seres humanos es singular; otros países estiman valores de riesgo para seres humanos con base en la incidencia esperada de cáncer a partir de las exposiciones bajo revisión.

El análisis de riesgo comparativo es un recurso de planeación y de toma de decisiones que clasifica diversas clases de problemas ambientales para establecer su importancia relativa y prioridad de acción. Los participantes de la comunidad expresan sus preferencias en un proceso en su mayor parte cualitativo que da pie a clasificación y asignación de prioridades. También se intenta identificar aspectos culturales y sociales de circunstancias de la vida que podrían colocar a ciertos grupos de la población en riesgo más alto (es decir, por medio de la pesca para subsistir, nutrición inadecuada o exposiciones coexistentes); este elemento se denomina justicia ambiental. Un análisis aún más amplio podría llamarse justicia social, o el método de salud pública general de prestar atención a todos los determinantes de salud inadecuada en una comunidad. Con frecuencia cada vez mayor, los toxicólogos y otros científicos reguladores se enfocan hacia esos procesos de valoración de riesgo y manejo de riesgo cargados de valor, y a veces con carga emocional, basados en la comunidad.

RESUMEN

Los objetivos de la valoración del riesgo pueden variar con las necesidades de gestiones para disminuir el riesgo. Sin embargo, la estructura ha sido suficientemente flexible para abordar estos procesos va-

www.rinconmedico.org

Hables y ha proporcionado guía para el establecimiento de prioridades en procesos de investigación y desarrollo industrial, asignación de recursos en organizaciones ambientales, y agencias reguladoras gubernamentales y de salud pública en el establecimiento de prioridades de salud pública.

Uno de los aspectos fuertes de este método de estructura para la valoración del riesgo es la habilidad para organizar los procesos y permitir que las suposiciones por defecto se sustituyan por nuevos datos científicos. Aunque el público, el Congreso y las agencias reguladoras se han preocupado desde hace mucho por el cáncer como el riesgo primario para la salud, esfuerzos recientes por expandir la aplicación de métodos de estructura reflejan un raro consenso para poner tanta atención a puntos terminales que no se relacionan con cáncer como a los riesgos ecológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert RE: Carcinogen risk assessment in the US Environmental Protection Agency. *CRC Crit Rev Toxicol* 24:75-85, 1994.
- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM: Dose response assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic benchmark dose estimates with NOAELs. *Fundam Appl Toxicol* 23:487-495, 1994.
- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM: Dose-response assessment for developmental toxicity: III. Statistical models. *Fundam Appl Toxicol* 23:496-509, 1994.
- Barnes DG, Daston JS, Evans JS, et al: Benchmarks dose workshop: Criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regul Toxicol Pharmacol* 21(2):296-306, 1995.
- Hallenbeck, WH: *Quantitative Risk Assessment for Environmental and Occupational Health*, 2d ed. Boca Raton, Fla: Lewis, 1993.
- IARC: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: World Health Organization, 1994.
- Moolenaar RJ: Carcinogen risk assessment: International comparison. *Reg Toxicol Pharmacol* 20:302-336, 1994.
- Morgan GM: Risk analysis and management. *Sci Am* 269:32-35, 38[^]11, 1993.

UNIDAD 2

DISPOSICIÓN
DE TÓXICOS

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

La toxicidad de una sustancia depende de la dosis, es decir, cuando la cantidad de una sustancia química que entra a un organismo es mayor, también lo es la respuesta tóxica. Este concepto, que se conoce como una *respuesta a la dosis*, requiere detallarse, porque finalmente no es la dosis sino la concentración en un tóxico en el o los sitios de acción (órgano o tejido blanco) lo que determina la toxicidad. Cabe hacer notar que las palabras "tóxico", "fármaco", "xenobiótico" (compuesto extraño) y "sustancia química" se utilizan con sinónimos en todo este capítulo. La concentración de una sustancia química en el sitio de acción es proporcional a la dosis, pero la misma dosis de dos o más sustancias químicas puede dar pie a concentraciones muy distintas en un órgano blanco particular de toxicidad. Este tipo diferencial se debe a disimilitudes de la disposición de sustancias químicas. Puede conceptuarse que la disposición consta de absorción, distribución, biotransformación y excreción. Sin embargo, cabe hacer notar que estos procesos pueden ocurrir de manera simultánea (fig. 5-1) y tener un impacto menor o mayor sobre la concentración y, así, la toxicidad de una sustancia química en un órgano blanco.

La cuantificación y la determinación de la evolución temporal de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de sustancias químicas se denominan *farmacocinética* o *toxicocinética*. Se utilizan modelos matemáticos para describir partes del proceso, o el proceso entero, de la disposición de una sustancia química. Los cálculos basados en estos modelos permiten una caracterización numérica de la disposición (vida media, constantes de tasa de eliminación, perfiles de tejido y otros), que es esencial para valorar la toxicidad de un compuesto.

La piel, pulmones y tubo digestivo son las principales barreras que separan a los organismos superiores de un ambiente que contiene un alto número de sustancias químicas. Los tóxicos tienen que cruzar una o varias barreras incompletas para ejercer sus efectos nocivos en uno o varios sitios del organismo. Las excepciones son los cáusticos y los corrosivos (ácidos, bases, sales, oxidantes), que actúan de manera tóxica. Una sustancia química absorbida hacia el torrente sanguíneo a través de cualesquiera de estas tres maneras se distribuye, al menos hasta cierto grado, en todo organismo, incluso en el sitio donde pro-

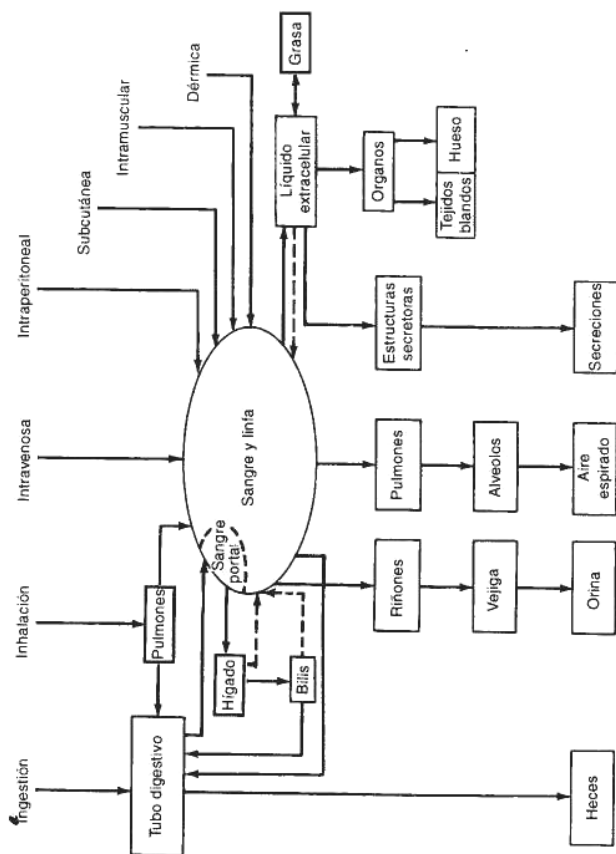


Fig. 5-1. Vías de absorción, distribución y excreción de tóxicos en el organismo.

duce daño. Este sitio suele denominarse *órgano blanco* o *tejido blanco*. Una sustancia química puede tener uno o varios órganos blanco; a su vez, varias sustancias químicas pueden tener el mismo órgano u órganos blanco. Las respuestas tóxicas indirectas pueden precipitarse en sitios distantes si un tóxico altera funciones reguladoras. Por ende, el órgano o tejido con la concentración más alta de un tóxico no es por necesidad el sitio donde se ejerce la toxicidad.

Los tóxicos se eliminan de la circulación sistémica mediante biotransformación, excreción y almacenamiento en diversos sitios del organismo. La contribución relativa de estos procesos a la eliminación total depende de las propiedades físicas y químicas de la sustancia química. Los riñones tienen importancia en la eliminación de casi todos los tóxicos, pero otros órganos pueden tener importancia trascendental con algunos agentes tóxicos.

MEMBRANAS CELULARES

Los tóxicos regularmente pasan a través de varias células, como el epitelio estratificado de la piel, las capas de células delgadas de los pulmones o el tubo digestivo, el endotelio capilar y las células del órgano o el tejido blanco. Las membranas plasmáticas que circundan a todas esas células son notoriamente similares. El grosor de la membrana celular es de alrededor de 7 a 9 nm. Estudios bioquímicos, fisiológicos y morfológicos (microscopía electrónica) han proporcionado fuertes pruebas de que las membranas constan de una bicapa de fosfolípidos con grupos de cabeza polar (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) que predominan en la superficie tanto externa como interna de la membrana, y de ácidos grasos dirigidos de manera más o menos perpendicular que llenan el espacio interno. Las proteínas están insertadas en la bicapa, y algunas incluso la cruzan, lo que permite la formación de poros acuosos. Algunas membranas celulares (eucarióticas) tienen una cubierta externa o glucocáliz que consta de glucoproteínas y glucolípidos. Los ácidos grasos de la membrana no tienen una estructura cristalina rígida, sino que son casi líquidos a temperaturas fisiológicas. El carácter líquido de las membranas está determinado en gran parte por la estructura y la abundancia relativa de ácidos grasos no saturados. Cuando las membranas contienen más ácidos grasos no saturados, son más parecidas a líquido, lo que facilita el transporte activo o pasivo más rápido.

Transporte pasivo

Difusión simple

Casi todos los tóxicos cruzan las membranas por medio de difusión simple. Las moléculas hidrófilas pequeñas (hasta un peso molecular de

alrededor de 600) probablemente penetran las membranas a través de poros acuosos, en tanto las moléculas hidrofóbicas se difunden a través del dominio lípido de las membranas. Cuando una molécula hidrófila es más pequeña, cruza con mayor facilidad las membranas mediante difusión simple a través de los poros acuosos. Casi todos los tóxicos constan de moléculas orgánicas más grandes con grados variables de liposolubilidad. La tasa de transporte a través de membranas se correlaciona con su liposolubilidad.

Muchas sustancias químicas son ácidos o bases orgánicos débiles. En solución, están ionizadas según la teoría de Arrhenius. La forma ionizada por lo general tiene liposolubilidad baja y, así, no penetran con facilidad el dominio lípido de una membrana. En general, la forma no ionizada de ácidos y bases orgánicos débiles es hasta cierto grado liposoluble, lo que origina difusión a través del dominio lípido de una membrana. La tasa de transporte de la forma no ionizada es proporcional a su liposolubilidad. La proporción molar entre moléculas ionizadas y no ionizadas de un ácido o base orgánico débil en solución depende de la constante de ionización, que proporciona una medida de la debilidad de ácidos y bases orgánicos. El pH al cual un ácido o base orgánico débil está ionizado 50% se denomina su pK_a o pK_b . Al igual que el pH, pK_a y pK_b se definen como el logaritmo relativo de la constante de ionización de un ácido o base orgánico débil. Con la ecuación $pK_a = 14 - pK_b$, también puede calcularse la pK_a para bases orgánicas débiles. Un ácido orgánico con un pK_a bajo es un ácido relativamente potente, y uno con un pK_a alto es un ácido débil. Sucede lo contrario para las bases. El valor numérico de pK_a no indica si una sustancia química es un ácido o una base orgánicos. Se requiere conocimiento de la estructura química para distinguir entre ácidos y bases orgánicos.

El grado de ionización de una sustancia química depende de su pK_a y del pH de la solución. La relación entre pK_a y pH se describe mediante las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{Para ácido, } pK_a - pH = \log \frac{[\text{no ionizados}]}{[\text{ionizado}]}$$

$$\text{Para base, } pK_a - pH = \log \frac{[\text{ionizado}]}{[\text{no ionizado}]}$$

Filtración

Cuando el agua fluye en masa a través de una membrana porosa, cualquier soluto suficientemente pequeño como para pasar a través de los poros fluye con la misma. El paso a través de estos canales se deno-

mina *filtración*, porque comprende flujo de masa de agua causado por fuerza hidrostática u osmótica. Una de las principales diferencias entre las diversas membranas es el tamaño de estos canales. En los glomérulos renales, estos poros son relativamente grandes (alrededor de 70 nm), lo que permite que las moléculas más pequeñas que la albúmina (peso molecular de 60 000) pasen a través. Los canales en casi todas las células son mucho más pequeños (< 4 nm), lo que permite paso sustancial de moléculas con pesos moleculares de no más de algunos cientos.

Transporte especial

Hay muchos compuestos cuyo movimiento por medio de membranas no puede explicarse por difusión o filtración simple. Algunos compuestos son demasiado grandes como para pasar por los poros acuosos, o muy insolubles en lípidos como para difundirse mediante los dominios lípidos de membranas. Empero, a menudo se transportan con mucha rapidez a través de membranas, incluso en contra de gradientes de concentración.

Transporte activo

Las propiedades que siguen caracterizan a un sistema de transporte activo: 1) las sustancias químicas se mueven en contra de gradientes electroquímicos o de concentración; 2) el sistema de transporte queda saturado a concentraciones altas de sustrato y, así, muestra un máximo de transporte (T_m); 3) el sistema de transporte es selectivo para ciertas características estructurales de las sustancias químicas y tiene el potencial de inhibición competitiva entre compuestos que son transportados por el mismo transportador, y 4) el sistema requiere gasto de energía, de modo que los inhibidores metabólicos bloquean el proceso de transporte.

Las sustancias transportadas de manera activa a través de membranas celulares probablemente forman un complejo con un transportador macromolecular unido a membrana en un lado de esta última. El complejo cruza después hacia el otro lado de la membrana, donde se libera la sustancia. Posteriormente, el acarreador regresa a la superficie original para repetir el ciclo de transporte.

El transporte activo tiene importancia particular en lo que se refiere a la eliminación de xenobióticos desde un organismo.

Difusión facilitada

Se aplica al transporte mediado por acarreador que muestra las propiedades de transporte activo, salvo porque el sustrato no se mueve

contra un gradiente electroquímico o de concentración, y el proceso de transporte no requiere la entrada de energía; es decir, los venenos metabólicos no interfieren con ese transporte.

Otros procesos de transporte

La fagocitosis y la pinocitosis son mecanismos propuestos para membranas celulares que fluyen alrededor de partículas y las envuelven.

ABSORCIÓN

Es el proceso por el cual los tóxicos cruzan las membranas corporales y entran al torrente sanguíneo. No hay sistemas o vías específicos cuyo único propósito sea absorber tóxicos. Los xenobióticos penetran en las membranas durante absorción por medio de los mismos procesos que las sustancias esenciales desde el punto de vista biológico, como el oxígeno, los productos alimenticios y otros nutrimentos. Los principales sitios de absorción son el tubo digestivo, pulmones y piel. Empero, la absorción también puede ocurrir a partir de otros sitios, como tejido subcutáneo, peritoneo o músculo, si una sustancia química se administra mediante vías especiales.

Absorción de tóxicos mediante el tubo digestivo

El tubo digestivo es uno de los sitios más importantes de absorción de tóxicos. Muchos tóxicos ambientales entran a la cadena alimentaria y se absorben junto con los alimentos desde el tubo digestivo. Los venenos en este último por lo general no producen lesión sistémica en un individuo sino hasta que se absorben (a menos que un agente nocivo tenga propiedades cáusticas o irritantes).

La absorción de tóxicos puede tener lugar a lo largo de todo el tubo digestivo, incluso en la boca y el recto. Si un tóxico es un ácido o base orgánicos, tiende a absorberse mediante difusión simple en la parte del tubo digestivo donde existe en la forma más liposoluble (no ionizada). Puesto que el jugo gástrico es ácido y el contenido intestinal es casi neutro, la liposolubilidad de ácidos o bases orgánicos puede diferir mucho en estas dos áreas del tubo digestivo. Es posible determinar, por medio de las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch, la fracción de un tóxico que se encuentra en la forma no ionizada (liposoluble), y estimar la tasa de absorción desde el estómago o el intestino. Aun así, dichas ecuaciones tienen que interpretarse con algunas calificaciones porque otros factores (como la ley de acción de masas, área de superficie y tasas de flujo sanguíneo) tienen que tomarse en consideración al examinar la absorción de ácidos o bases orgánicos débiles.

La absorción mediante difusión simple también es proporcional al área de superficie. Puesto que el intestino delgado tiene una superficie muy grande (las vellosidades y microvellosidades aumentan el área de superficie alrededor de 600 veces), la capacidad general del intestino para absorción es bastante grande.

El tubo digestivo de mamíferos tiene sistemas de transporte especializados (mediados por acarreador) para absorción de nutrimentos y electrolitos. La absorción de algunas de estas sustancias es compleja y depende de diversos factores. Algunos xenobióticos pueden absorberse mediante los mismos sistemas de transporte especializados.

El número de tóxicos absorbidos de manera activa por el tubo digestivo es bajo; casi todos entran al organismo por medio de difusión simple. Aunque las sustancias liposolubles se absorben mediante este proceso con mayor facilidad y de manera más extensa que las hidrosolubles, también puede haber cierto grado de absorción de estas últimas. Si un compuesto es muy tóxico, la absorción de cantidades incluso pequeñas produce serios efectos sistémicos. No está por completo claro el mecanismo por el cual algunos compuestos liposolubles se absorben. Parece ser que los iones orgánicos de peso molecular bajo (122 a 188) pueden transportarse a través de la barrera de las mucosas por medio de transporte paracelular, es decir, penetración pasiva a través de los poros acuosos en las uniones estrechas o mediante transporte activo, como se comentó. Incluso la materia particulada puede absorberse mediante el epitelio del tubo digestivo.

La resistencia o la falta de resistencia de las sustancias químicas a la alteración por el pH ácido del estómago, las enzimas del estómago o del intestino, o la flora intestinal tiene importancia extrema. Un tóxico puede quedar hidrolizado por el ácido gástrico o biotransformado por enzimas de la microflora del intestino, hacia nuevos compuestos con una toxicidad que difiere mucho de la del compuesto original.

La difusión simple no sólo es proporcional al área de superficie y la permeabilidad sino también al tiempo de residencia en diversos segmentos del tubo digestivo. Por ende, la tasa de absorción de un tóxico que permanece durante periodos más prolongados en el intestino aumenta, en tanto que con un tiempo de residencia más breve, disminuye. El tiempo de una sustancia química en el intestino depende de la motilidad intestinal.

Los experimentos han mostrado que la toxicidad oral de algunas sustancias químicas aumenta por dilución de la dosis. Este fenómeno puede explicarse por el vaciamiento gástrico más rápido inducido por el volumen de dosificación aumentado, lo que a su vez da pie a absorción más rápida en el duodeno debido al área de superficie más grande en ese sitio.

La absorción de un tóxico a partir del tubo digestivo también depende de las propiedades físicas de un compuesto, como liposolubili-

dad, y la tasa de disolución. Aunque a menudo se generaliza que un incremento de la liposolubilidad aumenta la absorción de sustancias químicas, una sustancia química en extremo liposoluble no se disuelve en los líquidos gastrointestinales, y la absorción es baja. Si el tóxico es un sólido y es relativamente insoluble en los líquidos gastrointestinales, tendrá contacto limitado con la mucosa gastrointestinal; por ende, su tasa de absorción será lenta. Asimismo, cuando la partícula es de mayor tamaño, se absorberá menos, porque la tasa de dilución es inversamente proporcional al tamaño de la partícula.

La cantidad de una sustancia química que entra a la circulación sistémica después de administración sistémica por vía oral depende de varios factores. En primer lugar, depende de la cantidad absorbida hacia las células gastrointestinales. Además, antes que una sustancia química entre a la circulación sistémica, puede ser objeto de biotransformación por las células gastrointestinales o de extracción por el hígado y excreción hacia la bilis con biotransformación previa o sin ella. Los pulmones también pueden contribuir a la biotransformación de sustancias químicas o la eliminación de las mismas antes de su entrada a la circulación sistémica, aunque esta función se encuentra menos bien definida que la del intestino y el hígado. Este fenómeno de la eliminación de sustancias químicas antes que entre a la circulación sistémica se denomina *eliminación presistémica* o *efecto de primer paso*.

Los principios de la absorción gastrointestinal pueden resumirse de la manera que sigue: la penetración de sustancias ambófilas (que tienen características moleculares tanto lipófilas como hidrófilas) a través de la pared del tubo digestivo ocurre según los principios básicos de la fisicoquímica; la capa de agua inmóvil representa la barrera que determina la tasa para las moléculas más lipófilas y la membrana de células epiteliales la representa para los compuestos más hidrófilos. Al contrario de la piel, que es casi impenetrable a moléculas en los extremos de la escala de lipofilidad/hidrofobicidad, el tubo digestivo también puede absorber esos componentes.

Absorción de tóxicos por los pulmones

Se sabe bien que las respuestas tóxicas a sustancias químicas pueden sobrevenir por su absorción después de inhalación. La causa más frecuente de muerte por intoxicación (monóxido de carbono), y probablemente la enfermedad ocupacional de mayor importancia (silicosis) se deben a la absorción o el depósito de venenos transportados por el aire en los pulmones. Este sitio de absorción se ha empleado en la guerra química y en la ejecución de criminales en la cámara de gases.

Cases y vapores

La absorción de gases inhalados ocurre principalmente en los pulmones. Empero, antes que un gas llegue a los pulmones, pasa a través de la nariz con sus cornetes, que aumentan el área de superficie. Puesto que la mucosa nasal está cubierta por una película de líquido, las moléculas de gas pueden retenerse en la nariz y no llegar a los pulmones si son muy hidrosolubles o reaccionan con componentes de superficie celular. Por ende, la nariz actúa como un "filtro" para gases hidrosolubles y gases muy reactivos, lo que protege de manera parcial a los pulmones contra fenómenos adversos en potencia dañinos.

La absorción de gases en los pulmones difiere de la absorción intestinal y percutánea de compuestos, por cuanto la disociación de ácidos y bases, y la liposolubilidad de las moléculas son factores menos importantes en la absorción pulmonar, porque la difusión a través de membranas celulares no limita la tasa de la absorción pulmonar de gases. Hay al menos tres razones para esto. En primer lugar, las moléculas ionizadas tienen volatilidad muy baja; en consecuencia, su concentración en el aire ambiente normal es insignificante. En segundo lugar, las células epiteliales que cubren los alveolos (es decir, neumocitos tipo I) son muy delgadas, y los capilares se encuentran en estrecho contacto con los neumocitos, de modo que la distancia para que una sustancia química se difunda es muy corta. En tercer lugar, las sustancias químicas absorbidas por los pulmones se eliminan con facilidad mediante la sangre, puesto que sólo se requieren alrededor de tres cuartos de un segundo para que la sangre pase por la extensa red capilar en los pulmones.

Cuando un gas se inhala hacia los pulmones, las moléculas de gas se difunden desde el espacio alveolar hacia la sangre, y después se disuelven. Salvo por algunos gases con afinidad especial por ciertos componentes del organismo, la captación de un gas por un tejido regularmente es un proceso físico simple de disolución. El resultado final es que las moléculas de gas se dividen entre los dos medios: el aire y la sangre durante la fase de absorción, y la sangre y otros tejidos durante la de distribución. Puesto que el contacto del gas inspirado con la sangre continúa en los alveolos, se disuelven más moléculas en esta última hasta que las moléculas de gas en la sangre se encuentran en equilibrio con las moléculas de gas en el espacio alveolar. En equilibrio, la proporción de la concentración de sustancias químicas en la sangre y en la fase gaseosa es constante. Esta proporción de solubilidad, llamada el *coeficiente de partición entre sangre y gas*, es singular para cada gas. Así, cuando la concentración de un gas inhalado es más alta (es decir, cuando la presión parcial es más alta), la concentración de gas en la sangre también lo es, pero la proporción no cambia a menos que haya ocurrido saturación. Cuando se alcanza

equilibrio, la tasa de transferencia de moléculas de gases del espacio alveolar hacia la sangre es igual a la tasa de eliminación por la sangre desde el espacio alveolar.

Así, la tasa de absorción de gases en los pulmones es variable y depende de la proporción de solubilidad del tóxico (concentración sanguínea/concentración en fase gaseosa antes de saturación o a esta última) a equilibrio. Para gases con proporción de solubilidad muy baja, la tasa de transferencia depende principalmente del flujo sanguíneo a través de los pulmones (limitada por perfusión), en tanto para gases que tienen una proporción de solubilidad alta, está principalmente en función de la frecuencia respiratoria y de la profundidad de la respiración (limitada por ventilación). Por supuesto, hay una amplia gama de conducta intermedia entre ambos extremos; la media es una proporción de la concentración en sangre/en fase gaseosa de alrededor de 1.20.

La sangre transporta las moléculas de gas disueltas hacia el resto del organismo. En cada tejido, las moléculas de gas se transfieren desde la sangre hacia el tejido hasta que se alcanza equilibrio a una concentración hística dictada por el coeficiente de partición de tejido a sangre. Después de liberar parte de gas hacia los tejidos, la sangre regresa a los pulmones y capta más del gas. El proceso continúa hasta que un gas alcanza equilibrio entre la sangre y cada tejido según los coeficientes de partición de tejido a sangre característicos de cada tejido. En este momento, no ocurre absorción neta de gas, en tanto la concentración de exposición permanezca constante, porque se ha alcanzado un estado estable. Por supuesto, si ocurre biotransformación y excreción, la absorción alveolar continuará hasta que se establezca un estado estable correspondiente.

Aerosoles y partículas

Las características importantes que influyen sobre la absorción luego de la exposición a aerosoles son el tamaño del aerosol y la hidrosolubilidad de una sustancia química presente en el aerosol.

El sitio de depósito de los aerosoles depende en gran parte del tamaño de las partículas. Las partículas de 5 μm o más grandes regularmente se depositan en la región nasofaríngea. Las que se depositan en la porción anterior no ciliada de la nariz tienden a permanecer en el sitio de depósito hasta que se eliminan al limpiar o sonar la nariz, o mediante estornudos. La capa mucosa de la superficie nasal ciliada impulsa las partículas insolubles mediante el movimiento de los cilios. Estas partículas y las que se inhalan por la boca se degluten en el transcurso de minutos. Las partículas solubles se pueden disolver en el moco y transportar hacia la faringe, o absorber a través del epitelio nasal hacia la sangre.

Las partículas de 2 a 5 μm se depositan principalmente en las regiones traqueobronquiales de los pulmones, desde las cuales se eliminan mediante movimientos retrógrados de capa mucosa en las porciones ciliadas de las vías respiratorias. La tasa de movimiento de moco impulsado por los cilios varía en diferentes partes de las vías respiratorias, aunque en general es un mecanismo de transporte rápido y eficiente. Las partículas a la postre se pueden deglutir y absorber desde el tubo digestivo.

Las partículas de 1 μm y más pequeñas penetran en los sacos alveolares de los pulmones. Se pueden absorber hacia la sangre o eliminar a través de los linfáticos después de ser recolectadas por los macrófagos alveolares.

Además de los gases, los aerosoles y las partículas líquidas pueden absorberse en los alvéolos. Hay tres mecanismos de los cuales depende la eliminación o absorción de materia particulada desde los alvéolos (por lo general menos de 1 μm de diámetro). En primer lugar, las partículas pueden eliminarse desde los alvéolos por medio de un proceso físico. Se cree que las partículas depositadas en la capa de líquido de los alvéolos pasan hacia la estructura mucociliar de la región traqueobronquial. Desde ahí, se transportan hacia la boca y pueden deglutirse, como se mencionó. En segundo lugar, las partículas de los alvéolos pueden eliminarse mediante fagocitosis. Las principales células que se encargan de envolver restos alveolares son los fagocitos mononucleares, los macrófagos. En tercer lugar, la eliminación puede ocurrir por medio de los linfáticos. Las células endoteliales que revisten los capilares linfáticos son permeables para moléculas muy grandes (peso molecular $> 10^6$) y para partículas, aunque la tasa de penetración es baja por arriba de un peso molecular de 10 000.

La eliminación general de partículas desde los alveolos es relativamente ineficiente; el primer día, sólo se elimina alrededor de 20% de las partículas, y la porción que permanece más de 24 horas lo hace con mucha lentitud. La tasa de depuración por los pulmones puede predecirse mediante la solubilidad de un compuesto en los líquidos pulmonares. Cuando la solubilidad es más baja, la tasa de eliminación también lo es. De este modo, parece ser que la eliminación de partículas desde los pulmones se debe en gran parte a disolución y transporte vascular.

Absorción de tóxicos a través de la piel

La piel humana entra en contacto con muchos agentes tóxicos. Por fortuna, la piel no es muy permeable y por ende es una barrera relativamente buena para separar a los organismos de su ambiente. Sin embargo, algunas sustancias químicas pueden absorberse mediante la piel en cantidades que bastan para producir efectos sistémicos.

Para que se absorba a través de la piel, un tóxico debe pasar por la epidermis o los apéndices (glándulas sudoríparas y folículos pilosos) que están dispersos en densidades variables sobre la piel. Su área de corte transversal probablemente es de 0.1 a 1.0% de la superficie cutánea total. Aunque la entrada de pequeñas cantidades de tóxicos a través de los apéndices puede ser rápida, las sustancias químicas se absorben sobre todo a través de la epidermis, que constituye la principal área de superficie de la piel. Las sustancias químicas que se absorben a través de la piel tienen que pasar a través de varias capas de células (siete en total) antes de entrar a los capilares sanguíneos y linfáticos de pequeño calibre en la dermis. La barrera que determina la tasa en la absorción dérmica de sustancias químicas es el estrato córneo (capa córnea), la capa más superior de la epidermis. Esta es la capa córnea externa de la piel, que consta de células queratinizadas densamente concentradas que han perdido su núcleo y, así, son inactivas desde el punto de vista biológico. El paso a través de las otras seis capas de células es mucho más rápido que a través del estrato córneo. Por ende, las consideraciones de mayor importancia respecto a la absorción dérmica de xenobióticos se relacionan con el estrato córneo.

Se ha demostrado en estudios que el estrato córneo se repone alrededor de cada tres a cuatro semanas en adultos. Este proceso complejo incluye una deshidratación y polimerización brutas de la matriz intracelular, lo que produce capas de células secas llenas de queratina. En el transcurso de la queratinización, el grosor de las paredes celulares al parecer se duplica debido a la inclusión o el depósito de materiales que tienen resistencia química. Este cambio del estado físico del tejido causa un cambio conmensurado de su propiedad de barrera de difusión. La transformación es desde un medio líquido acuoso que se caracteriza por un estado líquido, hacia un estado semisólido, queratinoso y seco, con permeabilidad mucho menor para tóxicos por difusión.

En contraste con la complejidad del tubo digestivo, la piel es una barrera simple para la penetración de sustancias químicas, porque el paso a través de capas de células muertas es el que determina la tasa. Está claro que todos los tóxicos se mueven a través del estrato córneo mediante difusión pasiva. Las mediciones cinéticas sugieren que los tóxicos polares y no polares pueden difundirse a través del estrato córneo mediante mecanismos distintos. La tasa de difusión de tóxicos no polares es proporcional a su liposolubilidad, y se relaciona de manera inversa con su peso molecular. Puesto que el estrato córneo contiene cantidades muy pequeñas de triglicéridos y mucho colesterol, no sorprende que la absorción de tóxicos muy lipófilos a través de la piel permanezca bastante limitada. Aun así, para ambos extremos de la gama de lipofilicidad/hidrofilicidad, el estrato córneo representa una barrera casi impenetrable, a menos que esos compuestos dañen la capa superior de la piel. Esas sustancias pueden tener una tasa de

penetración baja por medio de los apéndices, siempre y cuando permanezcan en contacto durante periodos prolongados con un área de superficie cutánea grande. La permeabilidad de la piel depende tanto de la difusibilidad como del grosor del estrato córneo. Si bien este último es mucho más grueso en las palmas y las plantas (400 a 600 μm en áreas callosas) que en los brazos, espalda, piernas y abdomen (8 a 15 μm), tiene difusibilidad mucho más alta por unidad de grosor.

La segunda fase de la absorción percutánea consta de difusión del tóxico a través de las capas inferiores de la epidermis (estrato granuloso, espinoso y germinativo) y la dermis. Los tóxicos pasan a través de esta área mediante difusión, y entran a la circulación sistémica a través de los capilares linfáticos y venosos en la dermis. La tasa de difusión depende del flujo sanguíneo, movimiento de líquido intersticial y quizás otros factores, entre ellos interacciones con componentes dérmicos.

La absorción de tóxicos a través de la piel varía, dependiendo del estado de la piel. Puesto que el estrato córneo es trascendental en la determinación de la permeabilidad cutánea, la eliminación de esta capa produce un incremento notorio de la permeabilidad de la epidermis para diversas moléculas grandes o pequeñas, tanto liposolubles como hidrosolubles. El agua tiene importancia extrema en la permeabilidad de la piel. La hidratación del estrato córneo aumenta la absorción de algunos tóxicos. Los solventes como el dimetilsulfóxido (DMSO) también pueden facilitar la penetración de tóxicos a través de la piel.

Se han empleado diversas especies para estudiar la absorción dérmica de tóxicos. Para muchas sustancias químicas, la piel de ratas y conejos es más permeable, en tanto la de gatos por lo general es menos permeable; las características de permeabilidad cutánea de cobayos, cerdos y monos suelen ser similares a las que se observan en seres humanos. Las diferencias de especie en la absorción percutánea explican la toxicidad diferencial de los insecticidas en insectos y seres humanos.

Absorción de tóxicos después de administración por vías especiales

Los tóxicos por lo general entran al torrente sanguíneo después de absorción a través de la piel, pulmones o tubo digestivo. Sin embargo, al estudiar los agentes químicos, los toxicólogos a menudo los administran a animales de laboratorio mediante vías especiales. Las vías de uso más frecuente son: 1) intraperitoneal, 2) subcutánea, 3) intramuscular y 4) intravenosa. Esta última introduce el tóxico de manera directa en el torrente sanguíneo, lo que elimina el proceso de absorción. La inyección por vía intraperitoneal da por resultado absorción rápida de xenobióticos debido al rico aporte sanguíneo y el

área de superficie relativamente grande de la cavidad peritoneal. Además, esta vía de administración sorteando el retraso del vaciamiento gástrico y la variabilidad del mismo. Los compuestos administrados por vía intraperitoneal se absorben sobre todo a través de la circulación portal y por ende deben pasar por el hígado antes de llegar a otros órganos. Los tóxicos por vía subcutánea e intramuscular regularmente se absorben a tasas más lentas, pero entran de manera directa a la circulación general. La tasa de absorción mediante estas dos vías puede alterarse por un cambio del flujo sanguíneo hacia el sitio de inyección. La formulación de un xenobiótico también puede influir sobre la tasa de absorción; los tóxicos se absorben con mayor lentitud a partir de suspensiones que de soluciones.

La toxicidad de una sustancia química puede depender o no de la vía de administración. Si un tóxico se aplica por vía intraperitoneal, la mayor parte de la sustancia química entra al hígado mediante la circulación portal antes de llegar a la circulación general. Por ende, un compuesto administrado por vía intraperitoneal se puede extraer y biotransformar por completo por el hígado, con excreción subsiguiente hacia la bilis, sin tener acceso a la circulación sistémica. Cualquier tóxico que muestra el efecto de primer paso con toxicidad selectiva para un órgano que no es el hígado ni el tubo digestivo, se espera que sea mucho menos tóxico cuando se aplica por vía intraperitoneal que cuando se inyecta por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para compuestos sin biotransformación apreciable en el hígado, la toxicidad debiera ser independiente de la vía si las tasas de absorción son iguales.

DISTRIBUCIÓN

Después de entrar a la sangre mediante absorción o administración por vía intravenosa, un tóxico está disponible para distribución (translocación) en todo el organismo. La distribución por lo general ocurre con rapidez. La tasa de distribución hacia órganos o tejidos está determinada de manera primaria por el flujo sanguíneo y por la tasa de difusión desde el lecho capilar hacia las células de un órgano o tejido particular. La distribución final depende en gran parte de la afinidad del xenobiótico por diversos tejidos.

Volumen de distribución

El agua corporal total puede dividirse en tres compartimientos: 1) agua plasmática, 2) agua intersticial y 3) agua intracelular. El agua extracelular está conformada por el agua plasmática más el agua intersticial. La concentración de un tóxico en la sangre depende en gran parte de su volumen de distribución.

La distribución de tóxicos regularmente es compleja y no puede equipararse con la distribución en uno de los compartimientos del agua del organismo. La unión a diversos sitios de almacenamiento del organismo (como agua, hígado y hueso), y la disolución en los mismos, por lo general son factores más importantes en la determinación de la distribución de sustancias químicas.

Algunos tóxicos no cruzan con facilidad membranas celulares y por ende tienen distribución restringida, en tanto otros pasan con rapidez a través de las membranas celulares y se distribuyen en todo el organismo. Algunos tóxicos se acumulan en ciertas partes del organismo como resultado de unión a proteína, transporte activo o solubilidad alta en grasa. El sitio de acumulación de un tóxico también puede ser su principal sitio de acción tóxica, pero con mayor frecuencia no lo es. Si un tóxico se acumula en un sitio que no es el órgano o tejido blanco, la acumulación puede considerarse un proceso protector por cuanto las cifras plasmáticas y, en consecuencia, la concentración de un tóxico en el sitio de acción están disminuidas.

Almacenamiento de tóxicos en los tejidos

Puesto que sólo la fracción libre de una sustancia química se encuentra en equilibrio en todo el organismo, la unión a ciertos componentes corporales, o la disolución en los mismos, altera mucho la distribución de un xenobiótico. Los tóxicos suelen estar concentrados en un tejido específico. El compartimiento donde se concentra un tóxico puede considerarse un depósito. Los tóxicos en esos depósitos siempre están en equilibrio con la fracción libre en el plasma. Conforme una sustancia química se biotransforma o se excreta desde el organismo, se libera más desde el sitio de almacenamiento. Como resultado, la vida media biológica de los compuestos almacenados puede ser muy prolongada.

Proteínas plasmáticas como depósito

Varias proteínas plasmáticas se unen a los xenobióticos, así como a algunos componentes fisiológicos del organismo. La magnitud de la unión a proteínas plasmática varía mucho entre los xenobióticos. La unión de tóxicos a proteínas plasmáticas regularmente está determinada por diálisis de equilibrio o ultrafiltración; puede analizarse mediante gráficos de Scatchard. En este análisis, la proporción entre ligando (tóxico) unido y libre se coloca en la ordenada, y la concentración del ligando unido, en la abscisa. A partir de esto es posible determinar el número de sitios de unión a ligando por molécula de proteína, y la constante de afinidad del complejo de proteína-ligando. El gráfico de Scatchard suele mostrar no linealidad, lo que indica la presencia de

dos o más clases de sitios de unión con afinidades y características de capacidad diferentes.

Casi todos los xenobióticos que están unidos a proteínas plasmáticas se unen a la albúmina. Esta última es la proteína más abundante en el plasma y sirve como una proteína de depósito y de transporte para muchos compuestos endógenos y exógenos. Las interacciones entre proteína y ligando ocurren de manera primaria como resultado de fuerzas hidrófobas, unión a hidrógeno y fuerzas de van der Waals. Debido a su peso molecular alto, las proteínas plasmáticas y los tóxicos unidos a las mismas no pueden cruzar las paredes capilares. En consecuencia, la fracción de tóxico unido a proteínas plasmáticas no está inmediatamente disponible para distribución hacia el espacio extravascular o filtración por los riñones. Empero, la interacción entre una sustancia química y proteínas plasmáticas es un proceso reversible. A medida que la sustancia química no unida se difunde hacia afuera de los capilares, la sustancia química unida se disocia de la proteína hasta que la fracción libre alcanza un equilibrio entre el espacio vascular y el extravascular. A su vez, continúa la difusión en el espacio extravascular hacia sitios más distantes desde los capilares, y el gradiente de concentración resultante proporciona la fuerza termodinámica para la disociación continua de la fracción unida en el plasma. Los procesos de transporte activos no quedan limitados por la unión de sustancias químicas a proteínas plasmáticas.

La unión de sustancias químicas a proteínas plasmáticas tiene especial importancia para los toxicólogos porque pueden ocurrir reacciones tóxicas graves si un tóxico es desplazado desde las proteínas plasmáticas por otro agente, lo que aumenta la fracción libre del tóxico en el plasma. Esto originará una concentración de equilibrio aumentada del tóxico en el órgano blanco, con el potencial de toxicidad. Los xenobióticos también pueden competir con compuestos endógenos que están unidos a proteínas plasmáticas y desplazarlos.

Hígado y riñón como depósitos

El hígado y los riñones tienen una alta capacidad de unión a múltiples sustancias químicas. Estos dos órganos probablemente concentran más tóxicos que todos los otros órganos combinados. Aunque los mecanismos por los cuales el hígado y los riñones eliminan tóxicos de la sangre no se han establecido, el transporte activo o la unión a componentes hísticos parece funcionar en la mayor parte de los casos.

Grasa como depósito

Muchos compuestos orgánicos en el ambiente son muy lipófilos. Esta característica permite la penetración rápida de membranas celulares y

la captación por los tejidos. Por ende, no sorprende que los tóxicos muy lipófilos se distribuyen y concentran en la grasa corporal. Grandes cantidades de tóxicos con un coeficiente de partición alto entre lípidos y agua pueden almacenarse en la grasa corporal. El almacenamiento disminuye la concentración del tóxico en el órgano blanco; por tanto, puede esperarse que la toxicidad de este compuesto sea menos grave en una persona obesa que en un individuo delgado. Sin embargo, la preocupación más práctica es la posibilidad de un aumento repentino de la concentración de una sustancia química en la sangre y, así, en el órgano blanco de toxicidad cuando ocurre movilización rápida de grasa.

Hueso como depósito

La captación de xenobióticos por el esqueleto es en esencia un fenómeno de química de superficie; el intercambio ocurre entre la superficie ósea y el líquido que se encuentra en contacto con la misma. El líquido es el líquido extracelular, y la superficie es la de los cristales de hidroxiapatita del mineral óseo. Muchos de esos cristales son muy pequeños, de modo que la superficie es grande en proporción con la masa. Como resultado de similitudes de tamaño y carga, el F^- puede desplazar con facilidad al OH^- , en tanto el plomo o el estroncio pueden sustituir al calcio en la matriz enrejada de hidroxiapatita por medio de una reacción de intercambio-absorción.

Los compuestos extraños depositados en los huesos no se quedan secuestrados de manera irreversible por ese tejido. Los tóxicos pueden liberarse desde los huesos mediante intercambio iónico en la superficie de cristal y disolución de los cristales de hueso por actividad osteoclástica.

Barrera hematoencefálica

No es una barrera absoluta para el paso de agentes tóxicos al sistema nervioso central (SNC), sino que representa un sitio menos permeable que casi todas las otras áreas del organismo. Para moléculas hidrosolubles de tamaño pequeño a mediano, las uniones más apretadas del endotelio capilar y las membranas lípidas de los procesos de las células neurogliales representan la principal barrera. Los compuestos liposolubles no sólo tienen que atravesar las membranas de las células endoteliales, sino también las de los procesos de las células de la neuroglia. Quizás es más importante que el contenido bajo de proteína de líquido intersticial en el cerebro emita mucho el movimiento de compuestos hidrosolubles mediante transporte paracelular, lo que, en un medio en gran parte acuoso, únicamente es posible cuando están unidos a proteínas. Estos datos proporcionan cierta protección contra

la distribución de tóxicos hacia el sistema nervioso central y, así, contra toxicidad.

La eficacia de la barrera hematoencefálica varía de un área del cerebro a otra. No está claro si esto se debe a incremento del riego sanguíneo hacia esas áreas, a una barrera más permeable, o a ambas. En general, la entrada de tóxicos al cerebro sigue el mismo principio que se aplica a la transferencia a través de otras células en el organismo. Únicamente la fracción libre de un tóxico (esto es, no unida a proteínas plasmáticas) se equilibra con rapidez con el cerebro. Como regla, la liposolubilidad aumentada incrementa la tasa de penetración de tóxicos hacia el sistema nervioso central, en tanto la ionización la disminuye mucho. Tal vez la unión fuerte a proteínas o lipoproteínas plasmáticas, así como la composición del cerebro (sobre todo fosfolípidos), limita la entrada de compuestos muy lipófilos al cerebro. Algunos xenobioticos, aunque muy pocos, parecen entrar al cerebro mediante procesos mediados por acarreador. La barrera hematoencefálica no se encuentra por completo desarrollada en el momento del nacimiento, y esta es una razón por la cual algunas sustancias químicas son más tóxicas para recién nacidos que para adultos.

Paso de tóxicos a través de la placenta

A través de años, el término "barrera placentaria" se relacionó con el concepto de que la principal función de la placenta es proteger al feto contra el paso de sustancias nocivas desde la madre. Casi todos los nutrimentos vitales para el desarrollo del feto se transportan mediante sistemas de transporte activo. En contraste, casi todos los agentes tóxicos cruzan la placenta mediante difusión simple.

Muchas sustancias extrañas pueden cruzar la placenta. Además de sustancias químicas, virus, patógenos celulares, anticuerpos globulina e incluso eritrocitos pueden cruzar la placenta.

Desde el punto de vista anatómico, la barrera placentaria consta de diversas capas de células interpuestas entre las circulaciones fetal y materna. El número de capas varía con la especie y el estado de gestación.

Los mismos factores son determinantes importantes de la transferencia placentaria de xenobióticos por difusión pasiva (en particular solubilidad en lípidos/agua), como se comentó para el paso de moléculas a través de membranas corporales. Hay dudas respecto a si la placenta tiene una participación activa en la evitación de la transferencia de sustancias nocivas desde la madre hacia el feto. Sin embargo, la placenta tiene capacidades de biotransformación que pueden impedir que algunas sustancias tóxicas lleguen al feto. En condiciones de estado estable, las concentraciones de un compuesto tóxico en el plasma de la madre y el feto por lo general son iguales. La concentración en diversos tejidos depende de la habilidad del tejido fetal

para concentrar un tóxico. La composición corporal diferencial entre la madre y el feto puede ser otra razón de una barrera placentaria aparente.

Redistribución de tóxicos

La fase inicial de distribución está determinada principalmente por el flujo sanguíneo hacia las diversas partes del organismo. Por ende, en un órgano bien perfundido como el hígado, pueden alcanzarse concentraciones altas de un xenobiótico. Sin embargo, la afinidad de órganos o tejidos menos bien perfundidos puede ser más alta para un xenobiótico particular, lo que produce redistribución con el tiempo.

EXCRECIÓN

Los tóxicos se eliminan del organismo por varias vías. Los linones quizá son los órganos de mayor importancia para la excreción de xenobióticos, puesto que más sustancias químicas se eliminan por esta vía. Aun así, muchos xenobióticos tienen que biotransformarse hacia productos más hidrosolubles antes que se puedan excretar en la orina. La segunda vía de eliminación importante de muchos xenobióticos es por medio de las heces; la tercera, principalmente para gases, es mediante los pulmones. La excreción biliar de xenobióticos o sus metabolitos es con mayor frecuencia principal fuente de excreción en las heces, pero varias otras fuentes pueden ser importantes para algunos compuestos. Todas las secreciones corporales parecen tener la habilidad para excretar sustancias químicas.

Excreción urinaria

Los riñones son órganos muy eficientes para la eliminación de tóxicos. Los compuestos tóxicos se excretan con la orina mediante los mismos mecanismos que utilizan los riñones para eliminar del organismo los productos terminales del metabolismo intermediario: filtración glomerular, excreción tubular mediante difusión pasiva, y secreción tubular activa.

Los riñones reciben alrededor de 25% del gasto cardíaco, aproximadamente 20% del cual se filtra en los glomérulos. Los capilares glomerulares tienen poros grandes (70 nm). Por ende, los compuestos de un peso molecular de hasta alrededor de 60 000 (proteínas más pequeñas que la albúmina) se filtran en los glomérulos. El grado de unión a proteínas plasmáticas influye sobre la tasa de filtración porque los complejos de proteína-xenobiótico son demasiado grandes como para pasar por los poros de los glomérulos.

Los tóxicos que tienen un coeficiente de partición alto entre lípido y agua se resorben con eficiencia, en tanto los compuestos polares y los iones se excretan con la orina. Como puede deducirse a partir de las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch, las bases se excretan (esto es, no se resorben) más cuando el pH urinario es más bajo, y los ácidos lo hacen cuando éste es más alto.

Los agentes tóxicos también se pueden excretar desde el plasma hacia la orina mediante difusión pasiva hacia los túbulos. Este proceso quizá tiene menor importancia porque la filtración es mucho más rápida que la excreción mediante difusión pasiva a través de los túbulos, lo que proporciona un gradiente de concentración favorable para la resorción más que para la excreción. Más aún, los agentes tóxicos pueden excretarse hacia la orina mediante secreción activa. Se conocen dos procesos secretorios tubulares: uno para aniones orgánicos (ácidos) y el otro para cationes orgánicos (bases). Se cree que el proceso de transporte de aniones orgánicos se localiza principalmente en la membrana basolateral de los túbulos proximales. Una vez dentro de las células de los túbulos proximales, el ácido orgánico parece eliminarse en el lado luminal de la célula por medio de un sistema de transporte mediado por acarreador; aun así, este proceso se entiende menos bien que los procesos en el lado basolateral. Algunos xenobióticos menos polares pueden difundirse hacia la luz. En contraste con la filtración, los tóxicos unidos a proteína están disponibles para transporte activo. Al igual que en todos los sistemas de transporte activo, la secreción renal de xenobióticos también revela competencia.

Puesto que muchas funciones de los riñones no se encuentran por completo desarrolladas en el momento del nacimiento, algunos xenobióticos se eliminan con mayor lentitud en recién nacidos que en adultos y por ende pueden ser más tóxicos en recién nacidos.

Los túbulos proximales renales resorben proteínas plasmáticas pequeñas que se filtran en los glomérulos. Así, si un tóxico se une a esas proteínas pequeñas, puede transportarse hacia las células de los túbulos proximales y ejercer toxicidad.

Excreción fecal

Es la otra vía importante para la eliminación de xenobióticos desde el organismo. La excreción fecal de sustancias químicas es un proceso complejo que no se entiende tan bien como la excreción urinaria.

Ingestión no absorbida

Además de material indigestible, diversas porciones de los nutrimentos y los xenobióticos que se encuentran en los alimentos o se ingieren de manera voluntaria (fármacos) pasan a través del tubo digestivo sin

absorberse, lo que contribuye a la excreción fecal. En general, casi todas las sustancias químicas fabricadas por el ser humano son al menos hasta cierto grado lipófilas; así, están disponibles para absorción. Las excepciones incluyen algunas macromoléculas y algunos compuestos en esencia ionizados por completo, de peso molecular más alto.

Excreción biliar

La vía de eliminación biliar quizás es la fuente contribuidora de mayor importancia a la excreción fecal de xenobióticos, y es aún más importante para la excreción de sus metabolitos. El hígado se encuentra en una posición muy ventajosa para eliminar agentes tóxicos de la sangre después de absorción desde el tubo digestivo, porque la sangre que proviene del tubo digestivo pasa por el hígado antes de llegar a la circulación general. De este modo, el hígado puede extraer compuestos de la sangre y evitar su distribución hacia otras partes del organismo. Además, el hígado es el principal sitio de biotransformación de tóxicos, y los metabolitos así formados pueden excretarse de manera directa hacia la bilis. Los xenobióticos o sus metabolitos que entran al intestino con la bilis pueden excretarse con las heces; cuando las propiedades fisicoquímicas favorecen la resorción, puede surgir una circulación enterohepática.

No se entiende con claridad el mecanismo de transporte de sustancias extrañas desde el plasma hacia el hígado, y desde este último hacia la bilis. El hígado tiene al menos cuatro sistemas de transporte para la excreción activa de compuestos orgánicos hacia la bilis. Dos de esos sistemas transportan de manera específica ácidos orgánicos; uno, bases orgánicas, y el otro, compuestos neutrales. La bilirrubina también se transporta de modo activo desde el plasma hacia la bilis. Por ende, después de una lesión hepática suele observarse ictericia. Más aún, hay al menos un sistema de transporte más activo para la excreción de metales.

Al igual que con la secreción por los túbulos renales, los agentes tóxicos unidos a proteínas plasmáticas están por completo disponibles para excreción activa en la bilis. La importancia relativa de la excreción biliar depende de la sustancia y la especie de interés. Se desconoce qué factores determinan si una sustancia química se excretará hacia la bilis o hacia la orina. De cualquier modo, los compuestos con peso molecular bajo se excretan poco hacia la bilis, en tanto sus compuestos o sus conjugados con pesos moleculares que exceden alrededor de 325 pueden excretarse en cantidades apreciables. El glutatión y los conjugados glucurónido tienen predilección alta por excreción hacia la bilis.

Una vez que un compuesto se excreta hacia la bilis y entra al intestino, se puede resorber o eliminar con las heces. Muchos compuestos

orgánicos se conjugan antes de excreción hacia la bilis. Esos metabolitos polares no son suficientemente liposolubles como para resorberse. Como quiera que sea, la microflora intestinal puede hidrolizar conjugados glucurónico y sulfato, lo que los hace suficientemente lipófilos para resorción. La resorción de un xenobiótico completa un ciclo enterohepático. Este último puede conducir a vidas medias muy prolongadas de xenobióticos en el organismo. En consecuencia, es deseable interrumpir este ciclo para acelerar la eliminación de un tóxico desde el organismo.

También se ha observado un incremento de la función excretora hepática luego de tratamiento previo con ciertos fármacos. La toxicidad de algunos compuestos puede relacionarse de manera directa con su excreción biliar.

El sistema excretor hepático no se encuentra desarrollado por completo en recién nacidos, y esta es otra razón por la cual algunos compuestos son más tóxicos para recién nacidos que para adultos.

Excreción intestinal

Para un número bastante grande de sustancias químicas diversas, se ha demostrado que su excreción hacia las heces no puede explicarse por la porción no absorbida de una dosis administrada por vía oral, ni por excreción hacia la bilis. La fuente de muchas instancias químicas en las heces es una transferencia directa desde la sangre hacia el contenido intestinal. Se cree que esta transferencia ocurre mediante difusión pasiva para casi todos los xenobióticos. En algunas circunstancias, la exfoliación rápida de células intestinales puede contribuir a la excreción fecal de algunos compuestos. La excreción intestinal es un proceso relativamente lento. Por ende, es una vía importante de eliminación sólo de compuestos que tienen tasas bajas de biotransformación o eliminación renal o biliar baja. La tasa de excreción intestinal de algunos compuestos liposolubles puede mejorarse de manera sustancial por incrementos de la lipofilicidad del contenido gastrointestinal. Se ha demostrado secreción activa de ácidos y bases orgánicos en el intestino grueso. Sólo para algunas sustancias químicas se ha establecido la importancia de la secreción intestinal activa para la eliminación fecal.

Pared y flora intestinales

Durante los últimos años, se han acumulado pruebas de que, en el caso de muchos compuestos, ocurren biotransformación en la mucosa y reexcreción hacia la luz intestinal. La interacción adicional con la flora intestinal puede alterar estos compuestos, lo que los hace más o menos idóneos para resorción o para excreción. Se sabe más acerca

de la contribución de la flora intestinal hacia la excreción fecal. Se ha estimado que 30 a 42% de la materia seca fecal se produce a partir de bacterias. Las sustancias químicas que se originan a partir de la porción no absorbida de una dosis administrada por vía oral, la bilis, o la pared intestinal son captadas por estos microorganismos según los principios de permeabilidad de membrana. Además, las sustancias químicas pueden quedar profundamente alteradas por bacterias antes de la excreción con las heces. Parece ser que la biotransformación por la flora intestinal favorece la resorción más que la excreción. Sin embargo, hay pruebas de que en muchos casos los xenobióticos que se encuentran en las heces se derivan de biotransformación bacteriana. Además, una proporción considerable de los xenobióticos excretados por vía fecal se relaciona con las bacterias excretadas.

Exhalación

Las sustancias que existen predominantemente en la fase gaseosa a temperatura corporal se eliminan sobre todo por los pulmones. Puesto que los líquidos volátiles se encuentran en equilibrio con su fase gaseosa en los alvéolos, también pueden excretarse por los pulmones. La cantidad de un líquido eliminada por medio de los pulmones es proporcional a su presión de vapor.

No se han descrito sistemas de transporte especializados para la excreción de sustancias tóxicas por los pulmones. Estas sustancias parecen eliminarse mediante difusión simple. La eliminación de gases es a grandes rasgos inversamente proporcional a la tasa de su absorción. La tasa de eliminación de un gas que tiene solubilidad baja en la sangre está limitada por la perfusión, en tanto la de un gas que tienen solubilidad alta en la sangre está limitada por la ventilación.

Otras vías de eliminación

Líquido cefalorraquídeo

Una vía especializada de eliminación de agentes tóxicos del sistema nervioso central comprende flujo masivo del líquido cefalorraquídeo (CSF) a través de las vellosidades aracnoideas. Los tóxicos liposolubles también pueden salir en el sitio de la barrera hematoencefálica. Cabe hacer notar que los tóxicos también pueden eliminarse del líquido cefalorraquídeo mediante transporte activo, de modo similar a los sistemas de transporte de los riñones para la excreción de iones orgánicos.

Leche

La secreción de compuestos tóxicos hacia la leche tiene importancia extrema porque: I) un material tóxico puede pasar con la leche desde

la madre hacia la descendencia alimentada al seno materno, y 2) los compuestos pueden pasar de vacas a personas por medio de productos lácteos. Los agentes tóxicos se excretan hacia la leche mediante difusión simple. Puesto que la leche es más ácida ($\text{pH} \approx 6.5$) que el plasma, los compuestos básicos pueden concentrarse en la leche, en tanto los ácidos pueden alcanzar concentraciones más bajas en la leche que el plasma. Lo que es más importante, alrededor de 3 a 4% de la leche consta de lípidos, y el contenido lípido del calostro es aún más alto. Los xenobióticos liposolubles se difunden junto con las grasas desde el plasma hacia la glándula mamaria y se excretan con la leche durante el amamantamiento.

Sudor y saliva

La excreción de agentes tóxicos en el sudor y la saliva tiene cuantitativamente menor importancia. De nuevo, la excreción depende de la difusión de la forma liposoluble, no ionizada, de un agente. Los compuestos tóxicos excretados hacia el sudor pueden producir dermatitis. Las sustancias excretadas en la saliva entran a la boca, donde por lo general se degluten y, así, están disponibles para absorción gastrointestinal.

BIBLIOGRAFÍA

Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996.

Todos los organismos están expuestos de manera constante e inevitable a sustancias químicas extrañas, que incluyen sustancias químicas tanto fabricadas por el hombre como naturales, como fármacos, sustancias químicas industriales, plaguicidas, contaminantes, productos de pirólisis de alimentos cocinados, alcaloides, metabolitos secundarios de plantas, y toxinas producidas por mohos, plantas y animales. Lamentablemente, la propiedad física que permite que muchos xenobióticos se absorban a través de la piel, los pulmones y el tubo digestivo, a saber, su lipofilicidad, es un obstáculo para su eliminación porque los compuestos lipófilos pueden resorberse con facilidad. En consecuencia, la eliminación de xenobióticos a menudo depende de la conversión en sustancias químicas hidrosolubles mediante un proceso conocido como *biotransformación*. Sin ésta, los xenobióticos lipófilos se excretarían desde el organismo con tanta lentitud, que a la postre abrumarían a un organismo y lo matarían.

Un cambio de la conducta farmacocinética no es la única consecuencia de la biotransformación de xenobióticos; en algunos casos, tampoco es el resultado más importante. Los xenobióticos ejercen diversos efectos sobre sistemas biológicos, que son dependientes de las propiedades fisicoquímicas del xenobiótico. En muchas circunstancias, la modificación química de un xenobiótico mediante biotransformación altera sus efectos biológicos. La importancia de este principio para la farmacología es que algunos fármacos deben sufrir biotransformación para ejercer sus efectos farmacodinámicos. La importancia de este principio para la toxicología yace en que muchos xenobióticos deben someterse a biotransformación para ejercer su efecto tóxico o tumorigeno característico. Con todo, la biotransformación casi siempre termina los efectos farmacológicos de un fármaco y disminuye la toxicidad de xenobióticos.

En un grado limitado, la magnitud de la exposición de los organismos a xenobióticos determina su capacidad de biotransformación. Sin embargo, algunas sustancias químicas estimulan la síntesis de enzimas comprendidas en la biotransformación de xenobióticos. Este proceso, conocido como inducción de enzimas, es una respuesta de adaptación y reversible a la exposición a éstos. La inducción de enzimas permite

a algunos xenobióticos acelerar su propia biotransformación y eliminación.

Biotransformación de xenobióticos, en contraposición con el sistema inmunitario

La biotransformación de xenobióticos es el principal mecanismo para conservar la homeostasia durante la exposición de los organismos a moléculas extrañas pequeñas, como los fármacos. Para moléculas extrañas grandes, entre ellas microorganismos invasores (como virus y bacterias), la homeostasia se logra mediante el sistema inmunitario. Este produce un número al parecer infinito de anticuerpos muy específicos. La producción de anticuerpos se desencadena por el agente extraño, lo que asegura la especificidad de la respuesta inmunitaria. En contraste, dicha biotransformación se logra mediante un número limitado de enzimas con especificidades de sustrato amplias. La síntesis de algunas de estas enzimas se desencadena por el xenobiótico (mediante el proceso de inducción de enzimas), pero en la mayor parte de los casos las enzimas se expresan de manera constitutiva.

Ambos sistemas homeostáticos tienen efectos beneficiosos y nocivos. La neutralización de antígenos extraños y la destrucción de microorganismos patógenos invasores y de células cancerosas son beneficios del sistema inmunitario, en tanto la enfermedad autoinmunitaria debida a reconocimiento de antígenos del huésped es perjudicial. La detoxicación y la eliminación aumentada de sustancias químicas extrañas son beneficios de la biotransformación de xenobióticos, pero la conversión de sustancias químicas en metabolitos tóxicos es nociva. La especificidad de ambos sistemas que producen tal biotransformación es tan amplia que metabolizan a una gran variedad de sustancias químicas endógenas. En realidad, las enzimas que producen biotransformación de xenobióticos, o las enzimas estrechamente relacionadas, tienen importancia en la síntesis de muchas de estas mismas moléculas.

Biotransformación en contraposición con metabolismo

Los términos *biotransformación* y *metabolismo* a menudo se utilizan como sinónimos, en particular cuando se aplican a fármacos. El término *metabolismo* suele utilizarse para describir el destino total de un xenobiótico, lo que incluye absorción, distribución, biotransformación y eliminación. Sin embargo, la palabra metabolismo suele usarse para indicar biotransformación, lo que es entendible desde el punto de vista de que los productos de la biotransformación de xenobióticos se conocen como *metabolitos*.

Biotransformación fases I y II

Las reacciones catalizadas por enzimas que producen biotransformación de xenobióticos por lo general se dividen en dos grupos. Las reacciones fase I comprenden hidrólisis, reducción y oxidación. Estas reacciones exponen o inducen un grupo funcional (-OH, -NH₂, -SH o -COOH), y regularmente sólo originan un incremento pequeño de la hidrofiliidad. Las reacciones de biotransformación fase II incluyen glucuronidación, sulfación, acetilación, metilación, conjugación con glutatión (síntesis de ácido mercaptúrico), y conjugación con aminoácidos (como glicina, taurina y ácido glutámico). Los cofactores para estas reacciones (que se comentan más adelante) reaccionan con grupos funcionales que se encuentran en el xenobiótico o se inducen o exponen durante la biotransformación fase I. Casi todas las reacciones de biotransformación fase II dan por resultado un aumento grande de la hidrofiliidad del xenobiótico; por ende, favorecen mucho la excreción de sustancias químicas extrañas.

La biotransformación fase II de xenobióticos puede o no ir precedida por biotransformación fase I. En general, la biotransformación fase II no precede a la biotransformación fase I, aunque hay excepciones a esta regla.

Distribución de enzimas que producen biotransformación de xenobióticos

Estas enzimas están ampliamente distribuidas en todo el organismo, y se encuentran en varios compartimientos subcelulares. En vertebrados, el hígado es la fuente más rica de enzimas que catalizan reacciones de biotransformación. Estas enzimas también se localizan en la piel, pulmones, mucosa nasal, ojos y tubo digestivo, lo que puede racionalizarse con base en que estas son vías de exposición importantes a xenobióticos, así como muchos otros tejidos, entre ellos los riñones, suprarrenales, páncreas, bazo, corazón, cerebro, testículos, ovarios, placenta, plasma, eritrocitos, plaquetas, linfocitos y aorta. La microflora intestinal tiene importancia en la biotransformación de ciertos xenobióticos. Dentro del hígado (y de casi todos los otros órganos), las enzimas que catalizan reacciones de biotransformación de xenobióticos se localizan principalmente en el retículo endoplásmico (microsomias) o en la fracción soluble del citoplasma (citosol); hay menores cantidades en las mitocondrias, núcleos y lisosomas.

Al extraer y biotransformar xenobióticos absorbidos desde el tubo digestivo, el hígado limita la biodisponibilidad sistémica de los xenobióticos ingeridos, un proceso que se conoce como *eliminación de primer paso*. En algunos casos, la biotransformación de xenobióticos en el intestino contribuye mucho a la eliminación de primer paso

de sustancias químicas extrañas. Algunos sitios extrahepáticos contienen cifras altas de enzimas que producen tal biotransformación, pero su tamaño pequeño minimiza su contribución general a la misma.

El hecho de que los tejidos difieren mucho en su capacidad para transformar xenobióticos tiene repercusiones toxicológicas importantes en cuanto a lesión de origen químico específica para tejido. Varios xenobióticos son hepatotóxicos, debido a su activación hacia metabolitos reactivos en el hígado. Las células dentro de un órgano también difieren en su capacidad para transformar xenobióticos, y esta heterogeneidad también tiene repercusiones toxicológicas. Las diferencias de especie en las enzimas que producen biotransformación de xenobióticos tienen consecuencias tanto toxicológicas como farmacológicas, así como los factores que influyen sobre la actividad de dichas enzimas.

BIOTRANSFORMACIÓN DE XENOBIÓTICOS MEDIANTE ENZIMAS DE LA FASE I

Hidrólisis

Carboxilesterasas

Los mamíferos contienen diversas carboxilesterasas que hidroxilan xenobióticos que contienen grupos funcionales como un éster de ácido carboxílico, amida, tioéster, éster de ácido fosfórico y ácido anhídrido. En presencia de un alcohol, las carboxilesterasas pueden catalizar la transesterificación de los xenobióticos.

Las carboxilesterasas determinan la acción y el sitio de acción de ciertos fármacos. En general, la hidrólisis enzimática de aminas ocurre con mayor lentitud que la de ésteres, aunque los factores electrónicos pueden influir sobre la tasa de hidrólisis. La presencia de sustitutos que extraen electrones debilita un enlace amida, lo que lo hace más susceptible a hidrólisis enzimática.

Además de hidrolizar muchos fármacos y otros xenobióticos, las carboxilesterasas pueden hidrolizar o unirse de manera estequiométrica a plaguicidas organofosforados. Ambos tipos de interacciones (es decir, hidrólisis y unión covalente) tienen importancia en la detoxificación de estos compuestos.

Las carboxilesterasas están ampliamente distribuidas en todo el organismo, con cifras altas en la región centrilobulillar del hígado, los túbulos proximales de los riñones, las células intersticiales (de Leydig) de los testículos, las células Clara de los pulmones, y los eritrocitos y el plasma de la sangre. Las carboxilesterasas se encuentran en varios organelos subcelulares; hay cifras altas en el retículo endoplásmico (microsomias) y el citosol.

Los microsomas hepáticos de (odas las especies de mamíferos, incluso seres humanos, contienen al menos una carboxilesterasa, pero se desconoce el número exacto de carboxilesterasas expresadas en cualquier tejido o especie. Puesto que las carboxilesterasas son glucoproteínas, las variaciones del contenido de carbohidratos puede dar lugar a muchas formas de la misma enzima.

Peptidasas

Con el advenimiento de la tecnología de DNA recombinante, muchos péptidos de origen humano se han producido en cadena para uso como fármacos, y varias hormonas péptidas, factores del crecimiento y citocinas recombinantes se utilizan con fines terapéuticos. Para evitar la precipitación ácida y la desintegración proteolítica en el tubo digestivo, los péptidos se administran por vía parenteral. Aun así, los péptidos se hidrolizan en la sangre y los tejidos mediante diversas peptidasas, incluso aminopeptidasas y carboxipeptidasas, que hidrolizan aminoácidos en el N- y C-terminal, respectivamente, y endopeptidasas, que desdoblan péptidos en sitios internos específicos. Las peptidasas desdoblan el enlace amida entre ácidos adyacentes; por ende, funcionan como amidasas.

Epóxido hidrolasa

Cataliza la *trans*-adición de agua a epóxidos alqueno y óxidos areno (oxiranos), que pueden formarse durante la oxidación (dependiente del citocromo P-450) de alquenos alifáticos e hidrocarburos aromáticos, respectivamente. Los productos de esta hidrólisis son *trans*-1,2-dihidrodiol. La epóxido hidrolasa tiene importancia en la detoxificación de epóxidos electrófilos que por lo demás podrían unirse a proteínas y ácidos nucleicos y causar toxicidad celular y mutaciones genéticas. Aunque las concentraciones pueden variar de un tejido al siguiente, la epóxido hidrolasa se ha encontrado en la fracción microsómica de casi todos los tejidos. Dentro de ciertos tejidos, como el hígado y los pulmones, la distribución de la epóxido hidrolasa corre pareja con la del citocromo P-450. La distribución celular y la localización microsómica de la epóxido hidrolasa aseguran la detoxificación rápida de epóxidos alqueno y óxidos areno generados por el citocromo P-450.

Hay tres formas de epóxido hidrolasa en el hígado, que difieren desde el punto de vista inmunitario: dos en el retículo endoplásmico y una en el citosol. Una de las enzimas microsómicas hidrata el colesterol 5,6a-óxido, pero casi no tiene capacidad para producir detoxificación de óxidos xenobióticos. La otra epóxido hidrolasa microsómica y la epóxido hidrolasa citosólica pueden hidratar a una

amplia variedad de epóxidos alqueno y óxidos areno, como se describió. Estas dos formas de epóxido hidrolasa son productos de gen distintos y tienen diferentes especificidades de sustrato.

El mecanismo de catálisis mediante la epóxido hidrolasa difiere del que se observa para las carboxilesterasas y peptidasas. En contraste con estas últimas enzimas, la epóxido hidrolasa no forma un intermediario covalente con sus sustratos, sino que hidroliza epóxidos al aumentar la nucleofilicidad de agua.

No todos los epóxidos son muy reactivos y tóxicos. La epóxido hidrolasa es una de varias enzimas inducibles en microsomas hepáticos. La inducción de epóxido hidrolasa siempre se relaciona con la de citocromo P-450, y varios inductores de este último, como fenobarbital y *trans*-estilbeno óxido, duplican o triplican las concentraciones de epóxido hidrolasa microsómica. La epóxido hidrolasa es uno de varios antígenos preneoplásicos que se expresan en exceso en focos y nodulos inducidos por sustancias químicas que a la postre evolucionan hacia neoplasias hepáticas. Varios alcoholes, cetonas e imidazoles estimulan la actividad de la epóxido hidrolasa microsómica *in vitro*.

Reducción

Ciertos metales y xenobióticos que contienen un grupo aldehído, cetona, disulfuro, sulfóxido, quinona, *N*-óxido, alqueno, azo o nitro a menudo se reducen *in vivo*, aunque a veces resulta difícil averiguar si la reacción procede de manera enzimática o no enzimática por interacción con agentes reductores. Algunos de estos grupos funcionales se pueden reducir u oxidar.

Reducción de grupos azo y nitro

Se cataliza por la microflora intestinal y por dos enzimas hepáticas: citocromo P-450 y NAD(P)H-quinona oxidoreductasa. Las reacciones requieren NAD(P)H y quedan inhibidas por el oxígeno. El ambiente anaerobio de la parte baja del tubo digestivo es idóneo para la reducción de grupos azo y nitro; es por ello que la microflora intestinal contribuye mucho a estas reacciones. La mayor parte de las reacciones catalizadas por el citocromo P-450 supone oxidación de xenobióticos. La reducción de grupos azo y nitro son ejemplos en los cuales, en condiciones de tensión baja de oxígeno, el citocromo P-450 puede catalizar la reducción de xenobióticos.

La activación de ciertos tumorigenos químicos hacia metabolitos reactivos con DNA emplea varias enzimas biotransformadoras y puede ocurrir en más de un tejido. Las valoraciones *in vitro* para genotoxicidad no tienen en cuenta biotransformación por la microflora intestinal o, en algunos casos, las enzimas fase II (conjugantes).

Reducción de grupos carbonilo

La reducción de ciertos aldehídos hacia alcoholes primarios, y de cetonas hacia alcoholes secundarios es catalizada por la alcohol deshidrogenasa y una familia de carbonilreductasas. Estas últimas son enzimas dependientes del NADPH que se encuentran en la sangre y la fracción citosólica del hígado, riñones, cerebro y otros tejidos.

En el citosol del hígado de rata, la reducción de quinonas es catalizada de manera primaria por la DT-diaforasa (véase "Reducción de quinona", más adelante), en tanto en el citosol del hígado de seres humanos, la reducción de quinona se cataliza tanto por medio de la DT-diaforasa como por carbonilreductasas. En ciertos casos, la alcohol deshidrogenasa puede catalizar la reducción de aldehídos hacia alcoholes.

Reducción de grupos disulfuro

Este tipo de reducción, mediante glutatión, es un proceso de tres pasos, el último de los cuales se cataliza por la glutatión reductasa. Los primeros pasos pueden catalizarse por la glutatión S-transferasa, o pueden ocurrir de manera no enzimática.

Reducción de grupos sulfóxido y N-óxido

Se ha informado que las enzimas dependientes de tiorredoxina en el citosol hepático y renal reducen sulfóxidos, que pueden formarse por citocromo P-450 o monooxigenasas que contienen flavina. Se ha sugerido que el reciclado por estos sistemas de enzimas que contrarrestan puede prolongar la vida media de ciertos xenobióticos.

Del mismo modo en que la reducción de grupos sulfóxido puede revertir el efecto de la sulfooxidación, la reducción de N-óxidos puede revertir la N-oxigenación de aminas, que se forman mediante monooxigenasas que contienen flavina y posiblemente citocromo P-450. La reducción (dependiente de NADPH) de N-óxidos en microsomas hepáticos parece catalizarse mediante el citocromo P-450.

Reducción de quinona

Las quinonas pueden reducirse hacia hidroquinonas mediante la NAD(P)H-quinona oxidoreductasa, una flavoproteína citosólica también conocida como DT-diaforasa. Además de las quinonas, los sustratos para la DT-diaforasa incluyen diversos compuestos en potencia tóxicos, entre ellos epóxidos quinona, iminas quinona, colorantes azo y derivados C-nitroso de arilaminas.

La segunda vía de reducción de quinona es catalizada por la NADPH-citocromo P-450 reductasa (una flavoproteína microsómica), y da por

resultado la formación de un radical libre semiquinona mediante una reducción de un electrón de la quinona. Las semiquinonas son fácilmente autooxidables, lo que da pie a oxidación no estoiquiométrica del NADPH y consumo de oxígeno. El estrés relacionado con la autooxidación de un radical libre semiquinona, que produce un anión superóxido, peróxido de hidrógeno y otras especies de oxígeno activas, puede ser en extremo citotóxico.

Las concentraciones de DT-diaforasa suelen estar altas en células tumorales. Esto tiene inferencia para la quimioterapia del cáncer con fármacos que son biotransformados por la DT-diaforasa. Esta última es inducible hasta 10 veces mediante dos clases de agentes, que se han clasificado como inductores *bifuncionales* y *monofuncionales*. Los agentes bifuncionales inducen enzimas tanto de la fase I (como la enzima del citocromo P-450 conocida como CYP1A1) como de la fase II (como la glutatión S-transferasa y uridindifosfato [UDP]-glucuronosiltransferasa). Los agentes monofuncionales inducen a la DT-diaforasa y a las enzimas de la fase II, pero no inducen a la CYP1A1. Los agentes monofuncionales pueden subdividirse en dos clases: los que producen estrés oxidativo por medio de ciclos de oxidorreducción (p. ej., quinona, menadiona y los antioxidantes fenólicos *tert*-butilhidroquinona y 3,5-di-*tert*-butilcatecol) y los que producen estrés oxidativo al agotar el glutatión (p. ej., fumaratos, maleatos, acrilatos, isotiocianatos y otros aceptores de Michael que reaccionan con el glutatión).

Deshalogenación

La *deshalogenación reductiva* comprende el reemplazo de un alógeno por hidrógeno. En la *deshalogenación oxidativa*, un alógeno y un hidrógeno en el mismo átomo de carbono quedan reemplazados por oxígeno. Dependiendo de la estructura del haloalcano, la deshalogenación oxidativa conduce a la formación de un acilhalido o aldehído.

Un tercer mecanismo de deshalogenación comprende la eliminación de los halógenos en átomos de carbón adyacentes para formar un doble enlace de carbono a carbono. Una variación de este tercer mecanismo es la *deshidrohalogenación*, en la cual un halógeno y un hidrógeno en átomos de carbono adyacentes se eliminan para formar un doble enlace entre carbono y carbono.

Las deshalogenaciones reductiva y oxidativa son catalizadas por el citocromo P-450. Las reacciones de deshalogenación que dan pie a la formación de doble enlace son catalizadas por el citocromo P-450 y la glutatión S-transferasa. Estas reacciones tienen importancia en la biotransformación y la activación metabólica de varios aléanos hidrogenados.

La hepatitis por halotano en seres humanos es una forma rara pero grave de necrosis hepática relacionada con exposición repetida a este anestésico volátil. En seres humanos, al igual que en cobayos, la hepatotoxicidad por halotano parece sobrevenir por la deshalogenación oxidativa del halotano.

El halotano se activa mediante el citocromo P-450 hacia trifluoroacetilhaloide, que se une de manera covalente a proteínas y desencadena una respuesta inmunitaria. Otros anestésicos volátiles, como enflurano, metoxiflurano e isoflurano, pueden convertirse en acilhalidos que forman inmunógenos al unirse de manera covalente a proteínas. Además de explicar casos raros de hepatitis por enflurano, este mecanismo de hepatotoxicidad también puede explicar los informes de una *sensibilización cruzada* entre el enflurano y el halotano, en la cual el primero causa daño hepático en pacientes que tuvieron exposición previa al segundo.

Oxidación

Sistemas de oxidación-reducción de alcohol, aldehído y cetona

Los alcoholes, aldehídos y cetonas se oxidan o reducen mediante diversas enzimas, entre ellas la alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, aldehído oxidasa y carbonilreductasa. La alcohol deshidrogenasa (ADH) es una enzima citosólica que contiene zinc, presente en varios tejidos, entre ellos el hígado (que tiene las concentraciones más altas, los riñones, los pulmones y la mucosa gástrica).

Las isozimas de la alcohol deshidrogenasa difieren en su capacidad para oxidar el etanol. Estas isozimas, como la alcohol deshidrogenasa *atípica*, son la causa de la conversión inhabitualmente rápida del etanol hacia acetaldehído en 85% de las poblaciones japonesa y china.

La oxidación del etanol en el estómago difiere un poco de la que ocurre en el hígado. En comparación con alcohol deshidrogenasa hepática, la gástrica tiene afinidad más baja (K_m [constante de Michaelis] más alta) por el alcohol; aun así, puede limitar la biodisponibilidad sistémica del alcohol. Esta eliminación de primer paso de alcohol por la alcohol deshidrogenasa gástrica puede ser importante, dependiendo de la manera en la cual se consume el alcohol; las dosis grandes durante un periodo breve producen concentraciones altas de etanol en el estómago, lo que compensa la K_m alta de la alcohol deshidrogenasa gástrica. Las mujeres tienen actividad más baja de esta última que los varones, y la actividad de dicha enzima tiende a ser más baja en alcohólicos. Algunas mujeres alcohólicas no tienen alcohol deshidrogenasa gástrica detectable, y las concentraciones sanguíneas de etanol después de consumo de alcohol por vía oral son las mismas que las que se obtienen después de administración por vía intravenosa. La activi-

dad de alcohol deshidrogenasa gástrica disminuye durante el ayuno, lo que es una razón por la cual el alcohol produce más intoxicación cuando se consume con el estómago vacío.

Los alcoholes pueden oxidarse hacia aldehídos mediante enzimas que no son alcohol deshidrogenasa. en microsomas y peroxisomas, aunque éstas son menos importantes desde el punto de vista cuantitativo que la alcohol deshidrogenasa para la oxidación del etanol. El sistema microsómico oxidante de etanol es la enzima del citocromo P-450, CYP2E1. La enzima peroxisómica correspondiente es la catalasa.

La aldehído deshidrogenasa (ALDH) oxida aldehídos hacia ácidos carboxílicos con NAD^+ como el cofactor. Las enzimas aldehído deshidrogenasa se dividen en tres clases. Los miembros de la clase I (ALDH I) son enzimas citosólicas que oxidan una amplia variedad de aldehídos xenobióticos. Los miembros de la clase 2 (ALDH2) son enzimas mitocondriales que, en virtud de su K_m baja (afinidad alta), se encargan principalmente de oxidar aldehídos simples, como el acetaldehído. Los miembros de la clase 3 (ALDH3) son enzimas citosólicas que se encuentran en el estómago y algunos otros tejidos extrahepáticos.

La oxidación del etanol mediante la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa conduce a la formación de ácido acético, que se oxida con rapidez hacia dióxido de carbono y agua. Aun así, en ciertos casos, los alcoholes se convierten en ácidos carboxílicos tóxicos, como en el caso del etanol y el etilenglicol, que se convierten por medio de intermediarios aldehído en ácido fórmico y ácido oxálico, respectivamente. Los ácidos fórmico y oxálico son mucho más tóxicos que el ácido acético. Por esta razón, la intoxicación por etanol y etilenglicol se trata a menudo con etanol, que inhibe de manera competitiva la oxidación de metanol y etilenglicol por la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa. El potente inhibidor de la aldehído deshidrogenasa, 4-metilpirazol (fomepizol), también se utiliza para tratar intoxicación por metanol y etilenglicol.

Los aldehídos también pueden oxidarse mediante la aldehído oxidasa y la xantinoxidasa. La aldehído oxidasa en el citosol hepático se reduce y después se vuelve a oxidar mediante oxígeno molecular; por ende, funciona como una oxidasa verdadera. El oxígeno que se incorpora en el xenobiótico se deriva del agua más que del oxígeno; esto distingue a las oxidasas de las oxigenasas. El nombre aldehído oxidasa es un poco desacertado porque la enzima puede oxidar diversos pirróles, y piridinas, pirimidinas, purinas y pteridinas sustituidos. Los aldehídos que se generan mediante el citocromo P-450 también pueden oxidarse más mediante el citocromo P-450 hacia ácidos carboxílicos. En contraste con la aldehído oxidasa, la oxidación dependiente del citocromo P-450 de alcoholes y aldehídos, ocurre en microsomas y procede mediante oxigenación, de modo que el oxíge-

no incorporado en el sustrato se deriva del oxígeno molecular, no del agua. Algunos de los sustratos oxidados mediante la aldehído oxidasa también se oxidan mediante la xantinoxidasa.

*Monoaminoxidasa (MAO), diaminoxidasa (DAO)
y poliaminoxidasa (PAO)*

Pueden catalizar la desaminación oxidativa de aminas primarias, secundarias y terciarias. Los sustratos para estas enzimas incluyen varias aminas que ocurren de manera natural. La desaminación oxidativa de aminas primarias produce amoníaco y un aldehído, en tanto la desaminación oxidativa de aminas secundarias produce una amina primaria y un aldehído. Los aldehídos por lo general se oxidan más por otras enzimas hacia los ácidos carboxílicos correspondientes, aunque en algunos casos se reducen a alcoholes.

La MAO es una flavoproteína mitocondrial presente en el hígado, riñones, intestino, plaquetas sanguíneas y tejido neuronal. Hay al menos dos formas de MAO, llamadas MAO-A y MAO-B, en el hígado y otros tejidos. Casi todos los tejidos contienen ambas formas de la enzima, cada una codificada por un gen distinto, aunque algunos tejidos sólo expresan MAO.

Aunque no se encuentra en las mitocondrias, la PAO semeja a la MAO en su requerimiento de cofactor, y mecanismo de acción básico. Ambas toxinas utilizan el oxígeno como un aceptor de electrones, lo que suscita la producción de peróxido de hidrógeno. El inhibidor de la MAO pargilina también inhibe a la PAO. El anticonvulsivo milacemida es uno de los pocos sustratos xenobióticos para la PAO, aunque también es un sustrato para MAO.

La diaminoxidasa es una enzima citosólica dominante, que contiene cobre, dependiente de piridoxal fosfato, presente en el hígado, linones, intestino y placenta. Sus sustratos preferidos incluyen histamina y diaminas alquilo simples con una longitud de cadena de 4 (putrescina) o 5 (cadaverina) átomos de carbono. Las diaminas con cadenas de carbono de más de 9 no son sustratos para la DAO, aunque pueden oxidarse por la MAO.

Aromatización

Esto comprende la introducción de múltiples dobles enlaces para lograr cierta semejanza de aromaticidad. La aromatización de xenobióticos es una reacción rara.

Cooxidación dependiente de peroxidasa

La biotransformación oxidativa de xenobióticos por lo general exige las formas reducidas de los cofactores nucleótido piridina, NADPH y

NADH. Una excepción es la biotransformación de xenobióticos mediante peroxidasas, que acoplan la reducción del peróxido de hidrógeno y de hidroperóxidos lípidos a la oxidación de otros sustratos, proceso conocido como *cooxidación*. Varias peroxidasas catalizan la biotransformación de xenobióticos, y estas enzimas ocurren en diversos tejidos y tipos de células. La prostaglandina H sintasa (PHS) es la peroxidasa más estudiada comprendida en la biotransformación de xenobióticos; posee dos actividades catalíticas: una de *ciclooxigenasa*, que convierte el ácido araquidónico en el endoperóxido-hidroperóxido cíclico PGG₂ (la adición de dos moléculas de oxígeno a cada molécula de ácido araquidónico), y una de *peroxidasa*, que convierte el hidroperóxido en el alcohol correspondiente PGH₂ (acompañado por la oxidación de xenobióticos). La prostaglandina H sintasa y otras peroxidasas tienen importancia en la activación de xenobióticos hacia metabolitos tóxicos o tumorígenos, particularmente en tejidos extrahepáticos que contienen cifras bajas de citocromo P-450. En ciertos casos, la oxidación de xenobióticos por las peroxidasas comprende transferencia directa del oxígeno peróxido al xenobiótico.

Esta transferencia directa no es el único mecanismo de oxidación de xenobióticos por las peroxidasas, ni es el más frecuente. Los xenobióticos que pueden servir como donadores de electrones, como aminas y fenoles, pueden oxidarse hacia radicales libres durante la reducción de un hidroperóxido. En este caso, el hidroperóxido aún se convierte en el alcohol correspondiente, pero el oxígeno peróxido se reduce hacia agua en lugar de ser incorporado en el xenobiótico. Por cada molécula de hidroperóxido reducida (que es un proceso de dos electrones), pueden oxidarse dos moléculas de xenobiótico (cada una por medio de un proceso de un electrón). Las clases de compuestos importantes que sufren oxidaciones de un electrón mediante peroxidasa incluyen aminas aromáticas, fenoles, hidroquinonas e hidrocarburos policíclicos. Muchos de los metabolitos que se producen son electrofilos reactivos. La unión de estos metabolitos reactivos al DNA se cree que es el mecanismo subyacente mediante el cual varias aminas aromáticas causan cáncer de la vejiga en seres humanos y perros. En algunos casos, la oxidación de un electrón de una amina conduce a *N*-desalquilación.

Muchos compuestos fenólicos pueden servir como sustratos reductores para la peroxidasa prostaglandina H sintasa. Los radicales fenoxilo producidos mediante reacciones de oxidación de un electrón pueden ser objeto de diversas reacciones, incluso unión a nucleófilos críticos, como proteína y DNA, reducción por antioxidantes como el glutatión, y autoacoplamiento. Las reacciones de radicales fenoxilo son análogas a las de los radicales libres centrados en nitrógeno que se producen durante la oxidación de un electrón de aminas aromáticas mediante la PSH.

La prostaglandina H sintasa es singular entre las peroxidasa porque puede generar hidroperóxidos y catalizar reacciones dependientes de peroxidasa. La biotransformación de xenobióticos mediante la prostaglandina H sintasa está controlada por la disponibilidad de ácido araquidónico. La biotransformación de xenobióticos por otras peroxidasa está controlada por la disponibilidad de sustratos hidroperóxido. El peróxido de hidrógeno es un producto normal de la respiración celular, y pueden formarse peróxidos lípidos durante la peroxidación lipídica. Las concentraciones de estos peróxidos y su disponibilidad para reacciones de peroxidasa dependen de la eficacia de la recolección de hidroperóxido por la glutatión peroxidasa y la catalasa.

Monooxigenasas que contienen flavina

El hígado, riñones o pulmones contienen una o más monooxigenasas que contienen FAD (flavina adenina dinucleótido) (FMO) que oxidan el heteroátomo nitrógeno, azufre y fósforo nucleófilo de diversos xenobióticos. Al igual que el citocromo P-450, las monooxigenasas que contienen FAD son enzimas microsómicas que requieren NADPH y O₂, y muchas de las reacciones catalizadas por dichas enzimas también pueden catalizarse mediante el citocromo P-450. Se han creado varias técnicas in vitro para distinguir entre reacciones catalizadas por monooxigenasas que contienen FAD y las catalizadas por citocromo P-450. En contraste con este último, la monooxigenasa que contiene FAD es lábil al calor y puede inactivarse en ausencia de NADPH al calentar los microsomas hasta 50°C durante un minuto. En comparación, el citocromo P-450 puede inactivarse con detergente no iónico, como Emulgen 911 al 1%, que tiene un efecto mínimo sobre la actividad de monooxigenasa que contiene FAD. Los anticuerpos producidos contra enzimas P-450 purificadas pueden usarse no sólo para establecer la función del citocromo P-450 en una reacción microsómica, sino también para identificar la enzima P-450 particular que cataliza la reacción. En contraste, los anticuerpos producidos contra monooxigenasa que contiene FAD, purificada, no inhiben la enzima. El uso de inhibidores químicos para verificar la contribución relativa de la monooxigenasa que contiene FAD y del citocromo P-450 a las reacciones microsómicas a menudo se complica por una falta de especificidad. La situación se complica más por la observación de que las diversas formas de monooxigenasas que contienen FAD difieren en su estabilidad térmica y sensibilidad a detergentes, y a otros reguladores químicos.

La monooxigenasa que contiene FAD cataliza la oxidación de aminas terciarias nucleófilas hacia *N*-óxidos, aminas secundarias hacia hidroxilaminas y nitronas, y aminas primarias hacia hidroxilaminas y

oximas; también oxida varios xenobióticos que contienen azufre (como tioles, tioéteres, tionas y tiocarbamatos) y fosfinas hacia *S* y *P*-óxidos, respectivamente. Las hidrazinas, yoduros, seleniuros y los compuestos y seleniuros que contienen boro también son sustratos para la monooxigenasa que contiene FAD. En general, las reacciones catalizadas por esta última enzima son reacciones de desintoxicación, aunque hay excepciones.

Después que la porción flavina adenina dinucleótido es reducida por el NADPH, el cofactor oxidado, NADP^+ permanece unido a la enzima, que después se une al oxígeno para producir un peróxido (esto es, la 4a-hidroperoxiflavina del flavina adenina dinucleótido). El peróxido es relativamente estable, quizá porque el sitio activo de la monooxigenasa que contiene FAD comprende residuos aminoácidos lipófilos no nucleófilos. Durante la oxigenación de xenobióticos, la 4a-hidroperoxiflavina es convertida en 4a-hidroflavina, con transferencia del oxígeno peróxido flavina al sustrato. El paso final en el ciclo catalítico comprende deshidratación de la 4a-hidroxi-flavina (que restituye el flavina adenina dinucleótido a su estado en reposo, oxidado) y liberación de NADP^+ . Este paso final tiene importancia porque limita la tasa, y ocurre después de la oxigenación del sustrato. En consecuencia, este paso determina el límite superior de la tasa de oxidación de sustrato. Por ende, todos los sustratos adecuados para la monooxigenasa que contiene FAD se convierten en productos a la misma tasa máxima (la $V_{\text{máx}}$ está determinada por el paso final en el ciclo catalítico). La unión de la NADP^+ a la monooxigenasa que contiene FAD durante la catálisis es importante porque evita la reducción de oxígeno hacia H_2O_2 . En ausencia de NADP^+ unido, la monooxigenasa que contiene FAD funcionaría como una NADPH-oxidasa que consumiría NADPH y produciría estrés oxidativo por producción excesiva de H_2O_2 .

La oxigenación de sustratos por la monooxigenasa que contiene FAD no conduce a inactivación de la enzima, aun cuando algunos de los productos son electrófilos fuertes capaces de unirse de manera covalente a nucleófilos críticos y no críticos como proteína y glutatión, respectivamente. Los productos de las reacciones de oxigenación catalizadas por la monooxigenasa que contiene FAD, o la oxigenación de los mismos sustratos por el citocromo P-450, o ambos, pueden activar al citocromo P-450.

Varios xenobióticos que contienen azufre se oxigenan mediante la monooxigenasa que contiene FAD hacia intermediarios reactivos electrófilos. Los metabolitos electrófilos de estos xenobióticos no inactivan a la monooxigenasa que contiene FAD, pero pueden modificar de manera covalente o inactivar proteínas circunvecinas, incluso el citocromo P-450. Algunos de estos xenobióticos son sustratos para el citocromo P-450, y su oxigenación hacia metabolitos electrófilos con-

duce a inactivación del citocromo P-450, proceso conocido como inhibición basada en mecanismo (inactivación suicida).

Las diversas formas de monooxigenasa que contiene FAD son productos de gen distintos con diferentes propiedades físicas y especificidades de sustrato. Ciertos sustratos se oxigenan de manera estéreo-específica por una enzima monooxigenasa que contiene FAD pero no por otra.

Las monooxigenasas que contienen FAD expresadas en microsomas hepáticos no se encuentran bajo el mismo control regulador que el citocromo P-450. Las concentraciones de FMO3 en microsomas de hígado de ratón están diferenciadas desde el punto de vista sexual (femenino > masculino) debido a supresión de la expresión por la testosterona. Sucede lo contrario para las concentraciones de FMO1 en microsomas de hígado de rata, cuya expresión está regulada de manera positiva por la testosterona y de manera negativa por el estradiol. En conejas preñadas, la FMO2 pulmonar está regulada de manera positiva por la progesterona o los corticosteroides.

Las diferencias de especie en la expresión relativa de la monooxigenasa que contiene FAD y del citocromo P-450 parecen determinar diferencias de especies en la toxicidad de los alcaloides pirrolizidina, senecionina, retrorsina y monocrotalina. La destoxicación de estos compuestos ocurre mediante la monooxigenasa que contiene FAD, que cataliza la formación de aminas terciarias *N*-óxidos, pero son activados por el citocromo P-450, que oxida estos alcaloides hacia pirróles que generan electrófilos tóxicos por medio de la pérdida de sustitutos en el núcleo pirrolizidina. Las ratas tienen una actividad alta de citocromo P-450 formador de pirrol, y actividad baja de monooxigenasa que contiene FAD formadora de *N*-óxido, en tanto sucede lo contrario en cobayos. Esto puede explicar porqué los alcaloides pirrolizidina son muy tóxicos para ratas pero no para cobayos. Muchas de las reacciones catalizadas por la monooxigenasa que contiene FAD también son catalizadas por el citocromo P-450, pero las diferencias de la oxidación de alcaloides pirrolizidina por la monooxigenasa que contiene FAD y el citocromo P-450 demuestran que esto no siempre es el caso.

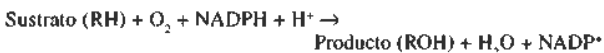
Citocromo P-450

Entre las enzimas biotransformadoras de la fase I, el sistema de citocromo P-450 ocupa el primer lugar en lo que se refiere a versatilidad catalítica y al número absoluto de xenobióticos que destoxica o activa hacia intermediarios reactivos. La concentración más alta de enzimas P-450 activas en la biotransformación de xenobióticos se encuentra en el retículo endoplásmico del hígado (microsomas), pero las enzimas P-450 se hallan en casi todos los tejidos. Las enzimas P-450 microsó-

micas hepáticas tienen una participación muy importante en la determinación de la intensidad de acción de fármacos y la duración de la misma, pero también intervienen en la destoxicación de xenobióticos. Las enzimas P-450 en el hígado y los tejidos extrahepáticos tienen importancia en la activación de xenobióticos hacia metabolitos tóxicos o tumorigénicos. Las enzimas P-450 microsómicas y mitocondriales tienen participaciones clave en la biosíntesis o la catabolia de hormonas esféricas, ácidos biliares, vitaminas liposolubles, ácidos grasos y eicosanoides, lo que subraya la versatilidad catalítica del citocromo P-450.

Todas las enzimas P-450 son proteínas que contienen hem. El hierro hem en el citocromo P-450 por lo general se encuentra en el estado férrico (Fe^{3+}). Cuando se reduce al estado ferroso (Fe^{2+}), el citocromo P-450 puede unir ligandos como O_2 y monóxido de carbono (CO). El complejo entre el citocromo P-450 ferroso y monóxido de carbono absorbe luz al máximo a 450 nm, a partir de lo cual se deriva de citocromo P-450. El máximo de absorbancia del complejo de monóxido de carbono difiere un poco entre las enzimas P-450 y varía de 447 a 452 nm. Al competir con el oxígeno, el monóxido de carbono inhibe al citocromo P-450. El efecto inhibitor del monóxido de carbono puede revertirse mediante irradiación con luz a 450 nm, lo que fotodisocia el complejo de citocromo P-450-monóxido de carbono.

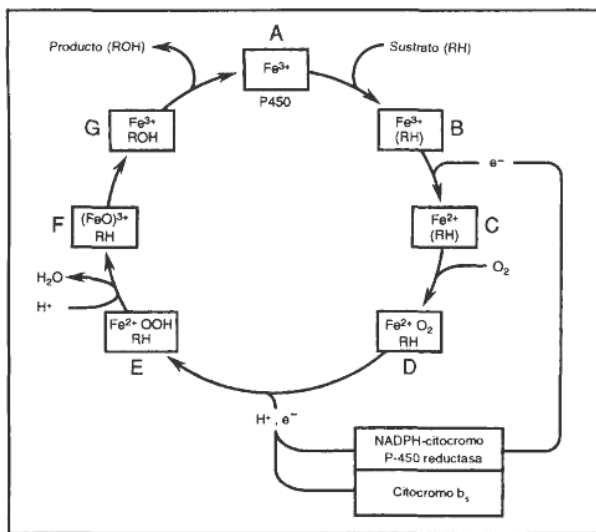
La reacción básica catalizada por el citocromo P-450 es la monooxigenación, en la cual un átomo de oxígeno se incorpora en un sustrato, designado RH, y el otro se reduce hacia agua con equivalentes reductores derivados del NADPH, como sigue:



Aunque el citocromo P-450 funciona como una monooxigenasa, debido a reacciones de reordenamiento, los productos no se limitan a alcoholes y fenoles. Durante catálisis, el citocromo P-450 se une de manera directa al sustrato y el oxígeno molecular, pero no interactúa de modo directo con NADPH o NADH. El mecanismo por el cual el citocromo P-450 recibe electrones desde el NAD(P)H depende de la localización subcelular del citocromo P-450. El citocromo P-450 y la NADPH-citocromo P-450 reductasa están embebidos en la bicapa de fosfolípidos del retículo endoplásmico, lo que facilita su interacción.

El citocromo b_5 puede donar el segundo de dos electrones requeridos por el citocromo P-450. Aunque se esperaría que esto simplemente aumentara la tasa de catálisis del citocromo P-450, el citocromo b_5 también puede aumentar la afinidad aparente con la cual ciertas enzimas P-450 se unen a sus sustratos. Por ende, el citocromo b_5 puede incrementar la $V_{\text{máx}}$ o disminuir la K_m de reacciones de citocromo P-450. En

la figura 6-1 se muestra el ciclo catalítico del citocromo P-450. La primera parte del ciclo comprende la activación de oxígeno, y la parte final, oxidación de sustrato, que supone la sustracción de un átomo de hidrógeno o de un electrón desde el sustrato, seguida por restitución de la unión de oxígeno (recombinación de radical). Después de la unión del sustrato a la enzima P-450, el hierro hem se reduce desde el estado férrico (Fe^{3+}) hacia el ferroso (Fe^{2+}) mediante la visión de un electrón único proveniente de la NADPH-citocromo P-450 reductasa. La reducción de citocromo P-450 se facilita mediante unión a sustrato, quizá porque la unión del sustrato en la vecindad de la porción hem



Otras reacciones

Reducción de un electrón	$\text{C (Fe}^{2+} \text{ RH)}$	$\longrightarrow \text{A (Fe}^{3+}) + \text{RH}^{\cdot}$
Producción de anión superóxido	$\text{D (Fe}^{2+} \text{ O}_2 \text{ RH)}$	$\longrightarrow \text{B (Fe}^{3+} \text{ RH)} + \text{O}_2^{\cdot -}$
Producción de peróxido de hidrógeno	$\text{E (Fe}^{2+} \text{ OOH RH)} + \text{H}^+$	$\longrightarrow \text{B (Fe}^{3+} \text{ RH)} + \text{H}_2\text{O}_2$
Derivación de peróxido	$\text{B (Fe}^{3+} \text{ RH)} + \text{ROOH}$	$\longrightarrow \text{F (FeO)}^{3+} \text{ RH} + \text{ROH}$

Fig. 6-1. Ciclo catalítico del citocromo P-450.

convierte al hierro hem desde un estado de espín bajo hacia uno alto. El oxígeno se une al citocromo P-450 en su estado ferroso, y el complejo de Fe^{2+}O_2 se convierte en un complejo Fe^{2+}OOH mediante la visión de un protón (H^+) y un segundo electrón, que se deriva de la NADPH-citocromo P-450 reductasa o del citocromo b_5 . La introducción de un segundo protón desdobra el complejo de Fe^{2+}OOH para producir agua y un complejo de $(\text{FeO})^{3+}$, que transfiere su átomo de oxígeno al sustrato. La liberación del sustrato oxidado regresa al citocromo P-450 a su estado inicial. Si el ciclo catalítico se interrumpe (desacopla) después que se introduce el primer electrón, el oxígeno se libera como anión superóxido (O_2^-). Si el ciclo se interrumpe después de la introducción del segundo electrón, el oxígeno se libera como peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las especies oxigenantes finales $(\text{FeO})^{3+}$ pueden generarse de manera directa sobre la transferencia de un átomo de oxígeno desde el peróxido y ciertos otros superóxidos, un proceso conocido como la derivación peróxido. Por esta razón, ciertas razones P-450 pueden apoyarse por hidroperóxidos en ausencia de NADPH-citocromo P-450 reductasa y NADPH.

El citocromo P-450 cataliza varios tipos de reacciones de oxidación, entre ellos:

1. Hidroxilación de un carbono alifático o aromático.
2. Epoxidación de un doble enlace.
3. Oxigenación y W-hidroxilación de heteroátomo (S-, N- e I-).
4. Desalquilación de heteroátomo (O-, S- y N-).
5. Transferencia de grupo oxidativo.
6. Desdoblamiento de esteres.
7. Deshidrogenación.

Los microsomas hepáticos de todas las especies de mamíferos contienen muchas enzimas P-450, cada una con el potencial de catalizar los diversos tipos de reacciones. En otras palabras, todas las enzimas P-450 expresadas en microsomas hepáticos tienen el potencial de catalizar hidroxilación, epoxidación, desalquilación, oxigenación, deshidrogenación y otras por el estilo, de xenobióticos. La amplia, y que a menudo se superpone, especificidad de sustrato de las enzimas P-450 microsómicas hepáticas excluye la posibilidad de nombrar a estas enzimas según las reacciones que catalizan. La secuencia de aminoácidos de muchas enzimas P-450 se ha determinado, en gran parte mediante técnicas de DNA recombinante, y esas consecuencias ahora forman la base para la clasificación y la asignación de nombres de las enzimas P-450.

Los microsomas hepáticos humanos pueden contener 15 o más enzimas P-450 diferentes (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 3A7, 4A9 y 4A11) que biotransforman

xenobióticos y sustratos endógenos. Se han encontrado otras enzimas P-450 en microsomas hepáticos humanos, pero parecen ser variedades alélicas de las enzimas mencionadas, más que productos de gen distintos. Lamentablemente, un sistema de nomenclatura basado en la estructura no asegura que proteínas relacionadas desde el punto de vista estructural en especies diferentes realizarán la misma función (más adelante se proporcionan ejemplos de esas diferencias funcionales). Algunas enzimas P-450 tienen el mismo nombre en todas las especies de mamíferos, en tanto otras reciben su nombre de una manera específica para especie.

Sin excepción, se ha demostrado que las concentraciones y la actividad de cada enzima P-450 varían de un individuo a otro, debido a factores ambientales o genéticos. La actividad disminuida de P-450 puede sobrevenir por: 1) una mutación genética que bloquea la síntesis de una enzima P-450 o que da pie a la síntesis de una enzima alterada de manera catalítica, o inactiva; 2) exposición a un factor ambiental (como una enfermedad infecciosa o un xenobiótico) que suprime la expresión de enzima P-450, o 3) exposición a un xenobiótico que inhibe o inactiva una enzima P-450 preexistente. Al inhibir al citocromo P-450, un fármaco puede alterar la biotransformación de otro, lo que posiblemente conduce a una respuesta farmacológica o toxicológica exagerada al segundo compuesto. A este respecto, la inhibición del citocromo P-450 imita los efectos de una deficiencia genética de la expresión de enzima P-450. La actividad de enzima P-450 aumentada puede ser el resultado de: 1) duplicación de gen que conduce a la expresión excesiva de una enzima P-450; 2) exposición a factores ambientales, como xenobióticos, que inducen la síntesis de citocromo P-450, o 3) estimulación de la enzima preexistente por un xenobiótico.

Aunque la activación del citocromo P-450 se ha documentado *in vitro*, sólo parece ocurrir *in vivo* en circunstancias especiales. Aunque se ha documentado la duplicación de genes P-450 funcionales, la inducción del citocromo P-450 por xenobióticos es el mecanismo más frecuente por el cual hay aumento de la actividad de enzima P-450. Al inducir al citocromo P-450, un fármaco puede estimular el metabolismo de un segundo fármaco y, así, disminuir su efecto terapéutico o aumentarlo.

Debido a su amplia especificidad de sustrato, es posible que dos o más enzimas P-450 puedan contribuir al metabolismo de un compuesto único. La observación de que los individuos que tienen deficiencia genética de una enzima P-450 particular metabolizan poco uno o más fármacos, ilustra un principio muy importante: a saber, que la tasa de eliminación de fármacos puede estar determinada en gran parte por una enzima P-450 única. Esta observación parece contradecir el hecho de que las enzimas P-450 tienen especificidades de sustrato am-

plias y que se superponen. La resolución de esta paradoja aparente yace en el hecho de que si bien más de una enzima P-450 humana puede catalizar la biotransformación de un xenobiótico, pueden hacerlo con afinidades muy diferentes. En consecuencia, la biotransformación de xenobióticos in vivo, donde por lo general sólo se alcanzan concentraciones bajas de sustrato, a menudo está determinada por la enzima P-450 que tiene la afinidad más alta (K_m aparente más baja) por el xenobiótico.

Puesto que la biotransformación de un xenobiótico en seres humanos suele estar dominada por una enzima P-450, se ha puesto considerable atención a definir la especificidad de sustrato de las enzimas P-450 expresadas en microsomas hepáticos humanos (proceso que suele denominarse *fenotipificación de reacción*). Se han creado cuatro métodos in vitro para fenotipificación de reacción. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas, y por lo general se requiere una combinación de métodos para identificar qué enzima P-450 humana se encarga de metabolizar a un xenobiótico.

1. *Análisis de correlación*, una medición de la tasa de metabolismo de xenobiótico mediante varias muestras de microsomas hepáticos humanos y una correlación de las tasas de reacción con la variación de las cifras o la actividad de las enzimas P-450 individuales en las mismas muestras microsómicas.
2. *Inhibición química*, una valoración de los efectos de los inhibidores de enzima P-450 conocidos, sobre el metabolismo de un xenobiótico por los microsomas hepáticos humanos.
3. *Inhibición de anticuerpos*, una valoración de los anticuerpos inhibidores contra enzimas P-450 seleccionadas, sobre la biotransformación por un xenobiótico por microsomas hepáticos humanos.
4. *Biotransformación mediante enzimas P-450 humanas purificadas o expresadas por cDNA*, que puede establecer si una enzima P-450 particular puede biotransformar o no a un xenobiótico, aunque no aborda si esa enzima P-450 contribuye de manera sustancial a reacciones catalizadas por microsomas hepáticos humanos.

Cabe recalcar que la fenotipificación de reacción in vitro no siempre se realiza con concentraciones de sustrato importantes desde el punto de vista farmacológico o toxicológico. Como resultado, la enzima P-450 que parece responsable de la biotransformación del fármaco in vitro puede no ser la encargada de dicho proceso in vivo. En el cuadro 6-1 se proporcionan listas de sustratos, inhibidores e inductores de cada isozima P-450.

Además de medir ciertas actividades de enzimas, es posible vigilar cambios de las concentraciones de enzimas P-450 específicas mediante

técnicas inmunoquímicas, como inmunoelectrotransferencia Western. Cuando la inducción de P-450 comprende transcripción aumentada de genes o estabilización de mRNA, el incremento de las cifras mRNA puede medirse mediante electrotransferencia Northern. Estas técnicas son en particular útiles para detectar inducción de P-450 por sustancias químicas que unen de manera estrecha al sitio activo de las enzimas P-450 y, así, enmascaran su detección mediante valoraciones enzimáticas.

REACCIONES DE ENZIMAS FASE II

Las reacciones de biotransformación fase II incluyen glucuronidación, sulfación, acetilación, metilación, conjugación con glutatión (síntesis de ácido mercaptúrico), y conjugación con aminoácidos. Los cofactores para estas reacciones (fig. 6-2) reaccionan con grupos funcionales que están presentes en el xenobiótico o se inducen/exponen durante la biotransformación fase I. Con la excepción de la metilación y la acetilación, las reacciones de biotransformación fase II originan un incremento grande de la hidrofiliidad del xenobiótico, de modo que favorecen mucho la excreción de sustancias químicas extrañas. La glucuronidación, sulfación, acetilación y metilación comprenden reacciones con cofactores activados o de "alta energía", en tanto la conjugación con aminoácidos o glutatión abarca reacciones con xenobióticos activados. Casi todas las enzimas biotransformadoras fase II están localizadas en el citosol; una excepción notable son las UDP-glucuronosiltransferasas, que son enzimas microsómicas. Las reacciones fase II por lo general proceden mucho más rápido que las de la fase I, como las catalizadas por el citocromo P-450. Por ende, la tasa de eliminación de xenobióticos cuya excreción depende de la biotransformación por citocromo P-450 seguida por conjugación fase II, regularmente está determinada por la primera reacción.

Glucuronidación

Es una vía importante de biotransformación de xenobióticos en especies de mamíferos, salvo por miembros de la familia de los gatos. La glucuronidación requiere el cofactor uridindifosfato-ácido glucurónico (UDP-ácido glucurónico), y la reacción es catalizada por UDP-glucuronosiltransferasas, que se localizan en el retículo endoplásmico del hígado y otros tejidos. El sitio de glucuronidación por lo general es un heteroátomo nucleófilo rico en electrones (O, N o S). Por ende, los sustratos para la glucuronidación contienen grupos funcionales como alcoholes y fenoles alifáticos (que forman éteres O-glucurónido), ácidos carboxílicos (que forman ésteres O-glucurónido), aminas aromáticas y alifáticas primarias y secundarias que forman N-glucuróni-

Cuadro 6-1. Ejemplos de sustratos, inhibidores e inductores de las principales enzimas P-450 microsómicas hepáticas humanas activas en la biotransformación de xenobióticos

CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
<i>Sustratos</i>								
Acetaminofén	Cumarina	Ciclofosfamida	Carbamazepina	Diclofenac	Citalopram	Amitriptilina	Acetaminofén	Acetaminofén
Acetanilida	Butadieno	Ifosfamida	Taxol	Fenitoína	Diazepam	Brofaromina	Alcanos	Alfentanil
Aminas aromáticas	Nicotina			Piroxicam	Difenilhidantoina	Bufuralol	halogenados	Amiodarona
Cafeína				Tenoxicam	Hexobarbital	Captopril	Alcoholes	Astemizol
Estradiol				Tetrahidrocannabinol	Imipramina	Citalopram	Anilina	Benzfetamina
Etoirresorufina				Tienílico, ácido	Lansoprazol	Clozapina	Benceno	Carbamazepina
Fenacetina				Tolbutamida	S-Mefenitoína	Codeína	Cafeína	Ciclofosfamida
Imipramina				Torsemida	Mefobarbital	Deprenil	Cloroxazona	Ciclosporina
Metoxirresorufina				Warfarina	Omeprazol	Desipramina	Dapsona	Dapsone
					Pentamidina	Dextrometorfán	Enflurano	Diazepam
Teofilina					Proguanil	Encainida	Estireno	Digitoxina
Warfarina					Propranolol	Flufenazina	Isoflurano	Diltiazem
						Flunarizina	Metilformamida	Eritrina
						Fluoxetina	p-Nitrofenol	Esteroles
						Haloperidol	Nitrosaminas	Ethinil estradiol
						Imipramina	Teofilina	Etoposido
						Indoramina		Flutabida
						Metoprolol		Imipramina
						Metoxianfetamina		Lidocaina
								Lorazepam
								Losartán

Mexiletino
Mianserina
Nortriptilina
Ondansetrón
Paroxetina
Perhexilina
Propafenona
Propranolol
Timolol
Tioridazina
Tomoxetina
Trifluoperidol
Tropisetron

Lovastatina
Midazolam
Nifedipina
Omeprazol
Quinidina
Retinoico, ácido
Tamoxifen
Terfenadina
Teofilina
Triazolam
Verapamil
Warfarina
Zatosetrón

www.rinconmedico.org

(continúa)

Cuadro 6-1. Ejemplos de sustratos, inhibidores e inductores de las principales enzimas P-450 microsómicas hepáticas humanas activas en la biotransformación de xenobióticos (continuación)

CYP1A2	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
<i>Inhibidores</i>								
Furafilina*	Dietildio- carbarnato	Orfenadina*	Quercetina	Sulfatenazol Sulfipirazona	Tranilcipromina	Ajmalicina Chinidina Corinantina Fluoxetina Lobelina Propidina Quinidina Trifluoperidol Yohimbina	3-Amino-1,2,4- triazol*	Clotrimazol Ethinilestradiol* Gestodeno* Ketoconazol Miconazol Naringenina Troleandomicina*
α -Naltroflavona <1>	8-Metoxipso- raleno*							
	Tranilcipro- mina							
<i>Inductores</i>								
Carne asada a la parrilla con carbón	Barbitúricos	No conocido	No conocido	Rifampicina	Rifampicina	Ninguno conocido	Etanol Isoniazida	Carbamazepina Dexametasona Fenobarbital Fenitoína Rifampicina Sulfadimidina Sulfipirazona Troleandomicina
Humo de cigarrillos								
Omeprazol								
Vegetales crucíferos								

*Inhibidor basado en mecanismo

dos), y grupos sulfhidrilo libres (que forman S-glucurónidos). En seres humanos, la amina terciaria tripeleamina también es un sustrato para la N-glucuronidación. Ciertos xenobióticos, como fenilbutazona y la sulfinpirazona, contienen átomos de carbono que son suficientemente nucleófilos para formar C-glucurónidos. Además de muchos xenobióticos, los sustratos para la glucuronidación incluyen varios compuestos endógenos como bilirrubina, hormonas esteroides y hormonas tiroideas. Los conjugados glucurónico de xenobióticos y compuestos endógenos son conjugados polares, hidrosolubles, que se eliminan desde el organismo en la orina o la bilis.

El hecho de si los glucurónidos se excretan del organismo en la bilis o la orina depende del tamaño de la aglicona (compuesto original o metabolito de la fase I). Los límites de peso molecular para la vía preferida de excreción varían entre especies de mamíferos. La porción de ácido carboxílico del ácido glucurónico, que está ionizada a pH fisiológico, favorece la excreción porque: 1) aumenta la solubilidad acuosa del xenobiótico, y 2) es reconocida por los sistemas de transporte aniónicos biliar y renal, lo que permite que los glucurónidos se secreten hacia la orina y la bilis.

El cofactor para la glucuronidación se sintetiza a partir de la glucosa-1-fosfato, y el enlace entre el ácido glucurónico y UDP tiene una configuración α . Esta configuración protege al cofactor contra hidrólisis mediante la β -glucuronidasa. Aun así, los glucurónidos de xenobióticos tienen una configuración β . Esta inversión de la configuración ocurre porque los glucurónidos se forman por ataque nucleófilo por un átomo rico en electrones (regularmente O, N o S) en el UDP-ácido glucurónico, y este ataque ocurre en el lado opuesto del enlace entre el ácido glucurónico y UDP. En contraste con el cofactor UDP-ácido glucurónico, los xenobióticos conjugados con ácido glucurónico son sustratos para la β -glucuronidasa. Aunque se encuentra en los lisosomas de algunos tejidos de mamíferos, la microflora intestinal contribuye con considerable actividad de β -glucuronidasa. La enzima intestinal puede liberar la aglicona, que puede resorberse y entrar a un ciclo llamado *circulación enterohepática*, que retrasa la eliminación de xenobióticos.

El C-terminal de todas las UDP-glucuronosiltransferasas contiene un dominio que abarca la membrana, que fija a la enzima en el retículo endoplásmico. La enzima da hacia la luz del retículo endoplásmico, donde tiene colocación ideal para conjugar xenobióticos lipófilos y sus metabolitos generados por el citocromo P-450 y otras enzimas microsómicas de la fase I. La orientación hacia las UDP-glucuronosiltransferasas hacia la luz plantea un problema porque el UDP-ácido glucurónico es un cofactor hidrosoluble sintetizado en el citoplasma. Se ha postulado que un transportador traslada este cofactor en la luz del retículo endoplásmico, y puede también transportar el UDP (el

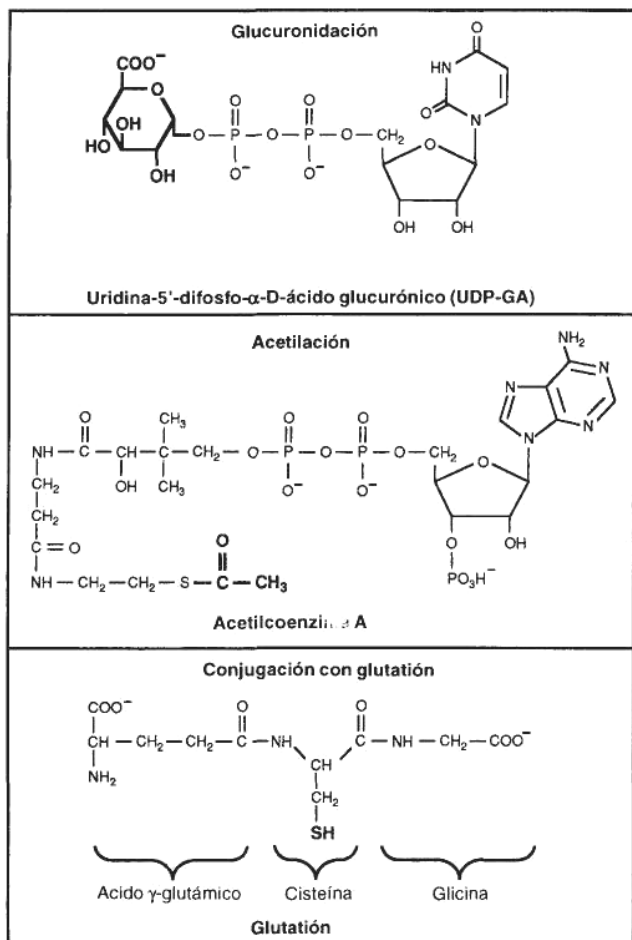


Fig. 6-2. Estructuras de cofactores para la biotransformación fase II. El grupo funcional que reacciona con los xenobióticos o que se transfiere a los mismos se muestra en negritas.

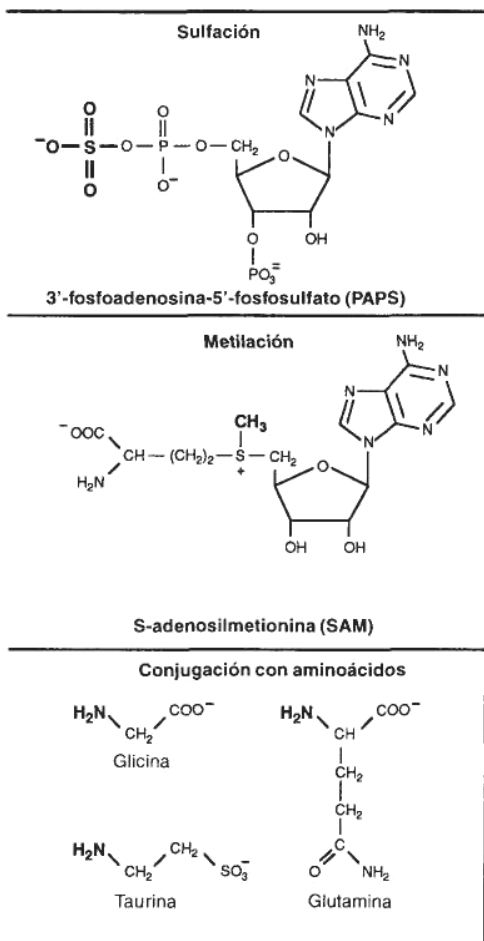


Fig. 6-2 (continuación).

subproducto de la glucuronidación) de regreso hacia el citoplasma para síntesis de UDP-ácido glucurónico. In vitro, la glucuronidación de xenobióticos por los microsomas hepáticos puede estimularse por los detergentes, que alteran la bicapa de lípidos del retículo endoplásmico y permiten que las UDP-glucuronosiltransferasas tengan acceso libre al UDP-ácido glucurónico.

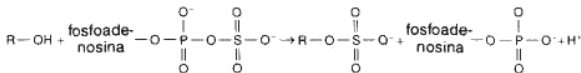
La existencia de muchas formas de UDP-glucuronosiltransferasa es sugerida por vez primera por la observación de que en ratas los cambios de las tasas de glucuronidación vinculados con el desarrollo eran dependientes del sustrato, y la glucuronidación de xenobióticos podría quedar afectada de manera diferencial por el tratamiento de ratas con sustancias químicas que se sabe inducen al citocromo P-450. Ahora está claro que las UDP-glucuronosiltransferasas expresadas en los microsomas de hígado de rata pertenecen a dos familias de genes (UGT1 y UGT2), cada una de las cuales contiene al menos cuatro miembros. Los miembros de la familia I se forman por empalme alternativo de un gen único, en tanto todos los miembros de la familia 2 son productos de genes distintos.

La glucuronidación regularmente produce detoxificación de xenobióticos y de endobióticos en potencia tóxicos, como la bilirrubina, de tal modo que la glucuronidación en general se considera un proceso beneficioso. Sin embargo, las hormonas esteroides glucuronidadas en el anillo D (pero no el anillo A) causan colestasis, y la inducción de la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa ha quedado comprendida como un mecanismo epigenético de formación de neoplasia tiroidea en roedores. Los inductores de UDP-glucuronosiltransferasas producen un decremento de las concentraciones séricas de hormona tiroidea, lo que desencadena un incremento compensador de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Durante la exposición sostenida al agente inductor de la enzima, la estimulación prolongada del tiroides por TSH (> seis meses) da por resultado aparición de neoplasia de células foliculares del tiroides. La glucuronidación seguida por excreción biliar es una importante vía de la biotransformación de la tiroxina en roedores, en tanto la desyodación es la principal vía (hasta 85%) del metabolismo de la tiroxina en seres humanos. En contraste con la situación en roedores, la estimulación prolongada del tiroides por la TSH en seres humanos sólo producirá neoplasias malignas en circunstancias excepcionales, y quizá únicamente junto con alguna anomalía del tiroides. Por ende, las sustancias químicas que producen neoplasias tiroideas en ratas o ratones al inducir la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa tienen pocas probabilidades de causar esas neoplasias en seres humanos. En apoyo a esta conclusión, datos epidemiológicos sugieren que el fenobarbital y otros anticonvulsivos no funcionan como promotores de neoplasias tiroideas en seres humanos.

En algunos casos, la glucuronidación representa un fenómeno importante en la toxicidad de xenobióticos. Por ejemplo, las aminas aromáticas que producen cáncer de la vejiga, como el 2-aminonaftalato y el 4-aminobifenil, sufren *N*-hidroxilación en el hígado, seguida por *N*-glucuronidación de la amina *N*-hidroxiaromática resultante. Los *N*-glucurónidos, que se acumulan en la orina de la vejiga, son inestables en pH ácido y, así, se hidrolizan a la amina *N*-hidroxiaromática tumorigena inestable correspondiente. Varios fármacos, incluso los NSAID diclofenac, diflunisal, etodolac, ketoprofén, suprofén y tolmetín, contienen una porción de ácido carboxílico que es objeto de glucuronidación para formar un acilglucurónido reactivo. Los neoantígenos formados por unión de acilglucurónidos a proteína pueden ser la causa de raros casos de hepatitis inmunitaria inducida por NSAID. La unión de acilglucurónidos a la proteína puede comprender reacciones de isomerización que dan pie a la retención de una porción de glucurónido reordenada. La formación de un neoantígeno frecuente (uno que contiene una porción de ácido glucurónico reordenada) podría explicar las reactividades cruzadas de origen alérgico (sensibilización cruzada) que se observa en diferentes NSAID.

Sulfación

Muchos de los xenobióticos y de los sustratos endógenos que son objeto de *O*-glucuronidación también sufren conjugación con sulfato. Esta última por lo general produce un éster de ácido sulfúrico muy hidrosoluble. La reacción es catalizada por las sulfotransferasas, un grupo de enzimas solubles que se encuentran principalmente en el hígado, riñones, tubo digestivo, pulmones, plaquetas y cerebro. El cofactor para la reacción es el 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS) (fig. 6-2). La conjugación con sulfato, de alcoholes alifáticos y fenoles, R-OH, procede como sigue:



La conjugación con sulfato comprende la transferencia de SO₃ (no de SO₄²⁻) desde el 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato hacia el xenobiótico. La sulfación no se limita a fenoles y alcoholes alifáticos (que suelen ser los productos de la biotransformación fase I), aunque éstos representan los grupos grandes de sustratos para las sulfotransferasas. En todos los casos, la reacción de conjugación supone ataque nucleófilo de oxígeno o nitrógeno sobre el átomo de azufre electrófilo en el 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato, con desdoblamiento del enlace

fosfosulfato. En el cuadro 6-2 se listan algunos ejemplos de xenobióticos y compuestos endógenos que son objeto de sulfación sin biotransformación previa por enzimas fase I. Un número aún mayor de xenobióticos es objeto de sulfación después que un grupo hidroxilo queda expuesto o se introduce durante biotransformación fase II. Los ácidos carboxílicos pueden conjugarse con ácido glucurónico, pero no con sulfato. Empero, varios ácidos carboxílicos (como ácido benzoico, ácido naftoico, ácido naftilacético, ácido salicílico y naproxén) son inhibidores competitivos de las sulfotransferasas.

Los conjugados sulfato de xenobióticos se excretan principalmente en la orina. Los que se excretan en la bilis pueden hidrolizarse por las arilsulfatasas presentes en la microflora intestinal, lo que contribuye a la circulación enterohepática de ciertos xenobióticos. Las sulfatasas también se encuentran en el retículo endoplásmico y los lisosomas, donde hidrolizan de manera primaria sulfatos de compuestos endógenos. Se entiende su participación en la disposición de conjugados sulfato. Algunos conjugados sulfato son sustratos para más biotransformación.

El 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato donador de sulfato se sintetiza a partir de sulfato inorgánico (SO_4^{2-}) y ATP en una reacción de dos pasos: la primera reacción es catalizada por la ATP sulfurilasa, que

Cuadro 6-2. Ejemplos de xenobióticos y compuestos endógenos que son objeto de conjugación con sulfato

<i>Grupo funcional</i>	<i>Ejemplo</i>
Alcohol primario	Cloranfenicol, etanol, hidrocarburos aromáticos policíclicos hidroximetil, polietilenglicoles
Alcohol secundario	Ácidos biliares, 2-butanol, colesterol, dehidroepiandrosterona, doxaminol
Fenol	Acetaminofén, estrona, etinilestradiol, naftol, pentaclorofenol, fenol, pícenadol, salicilamida, trimetrexato
Catecol	Dopamina, ácido elágico, a-metildopa
N-Oxido	Minoxidil
Amina alifática	2-Amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]-quinoxalina (MeIQx),* 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]-quinolina (IQ),* 2-cianoetil-N-hidroxitioacetamida, desipramina
Amina aromática	2-Aminonaftaleno, anilina
Hidroxilamina aromática	N-Hidroxi-2-aminonaftaleno
Hidroxiamida aromática	N-Hidroxi-2-acetilaminofluoreno

*Productos de la pirólisis de aminoácidos.

convierte el ATP y SO_4^{2-} en adenosina-5'-fosfosulfato (APS) y pirofosfato. La segunda reacción está catalizada por la adenosina-5'-fosfosulfato cinasa, que transfiere un grupo fosfato desde el ATP hacia la posición 3' del adenosina-5'-fosfosulfato. La principal fuente de sulfato necesaria para la síntesis de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato parece derivarse a partir de la cisteína por medio de una secuencia de oxidación compleja. Puesto que la concentración de cisteína libre es limitada, las concentraciones celulares de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato ($\sim 75 \mu\text{M}$) son mucho más bajas que las de UDP-ácido glucurónico ($\sim 350 \mu\text{M}$) y glutatión ($\sim 10 \mu\text{M}$). La concentración relativamente baja de 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato limita la capacidad para sulfación de xenobióticos. En general, la sulfación es una vía de alta afinidad pero de baja capacidad de la conjugación de xenobióticos, en tanto la glucuronidación es una vía de baja afinidad pero alta capacidad. El acetaminofén es uno de varios xenobióticos que son sustratos tanto para las sulfotransferasas como para las UDP-glucuronosiltransferasas. La cantidad relativa de conjugados sulfato y glucurónido de acetaminofén depende de la dosis. A dosis bajas, el acetaminofén sulfato es el principal conjugado que se forma, debido a la afinidad alta de sulfotransferasas. Conforme aumenta la dosis, la proporción de acetaminofén conjugado con sulfato disminuye, en tanto la proporción conjugada con ácido glucurónico aumenta. Se ha identificado más de una docena de formas de sulfotransferasa en el citosol del hígado de rata. Se sabe que la actividad de estas enzimas varía mucho con el género de las ratas y la edad de las mismas.

En general, la sulfación es un medio eficaz para disminuir la actividad farmacológica y toxicológica de los xenobióticos. Aun así, hay casos en los cuales la sulfación aumenta la toxicidad de sustancias químicas extrañas porque ciertos conjugados sulfato son inestables desde el punto de vista químico y se desintegran para formar especies electrófilas potentes.

Metilación

Es una vía frecuente pero por lo general menor de biotransformación de xenobióticos. La metilación difiere de casi todas las otras reacciones fase II porque por lo general disminuye la hidrosolubilidad de los xenobióticos y enmascara grupos funcionales que por lo demás podrían ser conjugados por otras enzimas fase II. El cofactor para la metilación es la S-adenosilmetionina (SAM) (fig. 6-2). El grupo metilo enlazado al hierro sulfonio en este último compuesto tiene las características de un ion carbonio, y se transfiere hacia xenobióticos y sustratos endógenos mediante ataque nucleófilo desde un heteroátomo rico en electrones (O, N o S). En consecuencia, los grupos funcionales comprendidos en regiones de metilación son fenoles, catecoles,

aminas alifáticas y aromáticas, *N*-heterocíclicos, y compuestos que contienen sulfhidrilo.

La *O*-metilación de fenoles y catecoles es catalizada por dos enzimas conocidas como fenol *O*-metiltransferasa (POMT) y catecol *O*-metiltransferasa (COMT). La primera es una enzima microsómica que produce metilación de fenoles pero no de catecoles, y la segunda es una enzima citosólica con la especificidad de sustrato opuesta. La catecol *O*-metiltransferasa se encuentra en casi todos los tejidos, incluso los eritrocitos, pero las concentraciones más altas se encuentran en el hígado y los riñones. Los sustratos para la catecol *O*-metiltransferasa incluyen varios neurotransmisores catecolamina. En seres humanos, la catecol *O*-metiltransferasa está codificada por un gen único con alelos para una forma de actividad baja (COMT^L) y alta (COMT^H). En caucásicos, estas variedades alélicas se expresan con igual frecuencia, de modo que 25% de la población es homocigota para la enzima de baja o alta actividad, y 50% es heterocigota y tiene actividad intermedia de catecol *O*-metiltransferasa. La actividad de catecol *O*-metiltransferasa en general es más alta en afroestadounidenses, debido a una frecuencia más alta del alelo COMT^H (~ 0.75 para sujetos de raza negra en contraposición con ~ 0.5 para los de raza blanca).

Se han documentado dos *N*-metiltransferasas en seres humanos. La primera se conoce como histamina *N*-metiltransferasa, que produce metilación de manera específica del anillo imidazol de la histamina y de compuestos estrechamente relacionados. La segunda enzima se conoce como nicotinamida *N*-metiltransferasa, que produce metilación de compuestos que contienen un anillo piridina, como nicotinamida y nicotina, o un anillo indol, como triptófano y serotonina. En seres humanos, la *S*-metilación se caracteriza por dos enzimas, tiopurina metiltransferasa (TPMT) y tiol metiltransferasa (TMT). La TPMT es una enzima citoplásmica que produce metilación de manera preferente de los compuestos aromáticos y heterocíclicos. La TMT es una enzima microsómica que produce metilación de manera preferente de compuestos sulfhidrilo alifáticos.

Acetilación

La *N*-acetilación es una importante vía de biotransformación de xenobióticos que contienen una amina aromática (R-NH₂) o un grupo hidrazina (R-NH-NH₂), que se convierten en amidas aromáticas (R-NH-COCH₃) e hidrazidas (R-NH-NH-COCH₃), respectivamente. Los xenobióticos que contienen aminas alifáticas primarias rara vez son sustratos para *N*-acetilación; los conjugados cisteína, una notable excepción, se forman a partir de conjugados glutatión y se convierten en ácidos mercaptúricos mediante *N*-acetilación en los riñones. Al igual que la metilación, la *N*-acetilación enmascara una amina con un gru-

po no ionizable, de modo que muchos metabolitos *N*-acetilados son menos hidrosolubles que el compuesto original. Con todo, la *N*-acetilación de ciertos xenobióticos facilita su excreción urinaria.

La *N*-acetilación de xenobióticos está catalizada por *N*-acetiltransferasas y requiere el cofactor acetilcoenzima A (acetil-CoA), cuya estructura se muestra en la figura 6-2.

Las *N*-acetiltransferasas son enzimas citosólicas que se encuentran en el hígado y en muchos otros tejidos de casi todas las especies de mamíferos. Los seres humanos, conejos y cricetos sólo expresan dos *N*-acetiltransferasas, conocidos como NAT1 y NAT2, en tanto los ratones expresan tres formas distintas de las enzimas, a saber NAT1, NAT2 y NAT3. La NAT1 y NAT2 también tienen especificidades de sustrato diferentes pero que se superponen, aunque ningún sustrato es *N*-acetilado de manera exclusiva por una enzima o la otra.

Se han documentado polimorfismos genéticos para *N*-acetilación en seres humanos, cricetos, conejos y ratones. Una serie de observaciones clínicas efectuadas durante el decenio de 1950 establecieron la existencia de *acetiladores lentos y rápidos* del antituberculoso isoniazida. La incidencia del fenotipo acetilador lento es de - 70% en egipcios, saudíes y marroquíes, de - 50% en americanos, australianos y europeos, y de < 25% en chinos, japoneses y coreanos. El fenotipo acetilador lento se origina por diversas mutaciones en el gen que codifica para la NAT2 que disminuye la actividad de NAT2 o la estabilidad de la enzima.

Los polimorfismos genéticos en NAT2 tienen diversas consecuencias farmacológicas y toxicológicas para fármacos que son *N*-acetilados por esta enzima. Los efectos farmacológicos del antihipertensor hidralazina son más pronunciados en acetiladores lentos. Estos últimos están predispuestos a varias toxicidades farmacológicas, entre ellas daños de nervios (neuropatía periférica), por isoniazida y dapsona; lupus eritematoso sistémico, por hidralazina y procainamida, y los efectos tóxicos de la coadministración del anticonvulsivo fenitoína (difenilhidantoína) con isoniazida. Los acetiladores lentos que tienen deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa muestran propensión particular a hemólisis por ciertas sulfonamidas. Los acetiladores rápidos están predispuestos a los efectos mielotóxicos de la amonafida porque la *N*-acetilación retrasa la eliminación de este antineoplásico. La posibilidad de que los acetiladores lentos tengan aumento del riesgo de cáncer inducido por aminas aromáticas está apoyada por el dato de que los perros, que son acetiladores inadecuados, están muy propensos a cáncer de vejiga inducido por amina aromática. En comparación, los acetiladores rápidos parecen tener aumento del riesgo de cáncer de colon por aminas aromáticas heterocíclicas.

La *N*-acetilación de aminas aromáticas (una reacción de destoxicación) y la *O*-acetilación de *N*-hidroxiaminas aromáticas (una reacción de activación) pueden revertirse mediante una enzima microsómica lia-

mada arilacetamida desacetilasa. Esta enzima es similar a, pero distinta de, las carboxilesterasas microsómicas que hidrolizan esteres y amidas. Queda por determinar si la arilacetamida desacetilasa altera el equilibrio general entre detoxificación y activación de aminas aromáticas.

Conjugación de aminoácidos

Hay dos vías principales por las cuales los xenobióticos se conjugan con aminoácidos. La primera comprende conjugación de xenobióticos que contienen un grupo ácido carboxílico con el grupo amino de aminoácidos como glicina, glutamina y taurina (fig. 6-2). Esta vía comprende activación del xenobiótico mediante conjugación con COA, que produce un acil-COA tioéter que reacciona con el *grupo amino* de un aminoácido para formar un enlace amida. La segunda vía comprende conjugación de xenobióticos que contienen una hidroxilamina aromática (amina W-hidroxi aromática) con el *grupo ácido carboxílico* de aminoácidos como serina y prolina. Esta vía comprende activación de un aminoácido por la aminoacil-tRNA-sintetasa, que reacciona con una hidroxilamina aromática para formar un *N-éster reactivo*.

La habilidad de los xenobióticos para ser objeto de conjugación con aminoácidos depende del obstáculo esférico alrededor del grupo ácido carboxílico, y por sustituyentes en el anillo aromático o la cadena lateral alifática.

Además de la glicina, glutamina o taurina, los aminoácidos aceptores para conjugación de xenobióticos incluyen ornitina, arginina, histidina, serina, ácido aspártico y varios dipéptidos, como glicilglicina, gliciltaurina y glicilvalina. El aminoácido aceptor usado para conjugación depende tanto de especie como de xenobiótico.

Conjugación con glutatión

La conjugación de xenobióticos con glutatión difiere de manera fundamental de su conjugación con otros aminoácidos y dipéptidos. Los sustratos para la conjugación con glutatión incluyen una enorme gama de xenobióticos electrófilos, o xenobióticos que pueden transformarse en electrófilos. En contraste con las amidas formadas mediante conjugación de xenobióticos a otros aminoácidos, los conjugados con glutatión son tioéteres, que se forman por el ataque nucleófilo del anión glutatión tiolato (GS) con un átomo de carbono electrófilo en el xenobiótico. El glutatión también puede conjugar xenobióticos que contienen heteroátomos electrófilos (O, N y S).

La síntesis de glutatión comprende el enlace péptido entre cisterna y ácido glutámico, seguida por formación de enlace péptido con glicina. La primera reacción es catalizada por la γ -glutamilcisteína sintetasa, y la segunda por la glutatión sintetasa. En cada paso, el ATP

se hidroliza hacia ADP y tosíalo inorgánico. La primera reacción queda inhibida por la butionina S-sulfoximina, que puede usarse in vivo para disminuir las concentraciones de glutatión en animales experimentales. La conjugación de xenobióticos con glutatión es catalizada por una familia de glutatión S-transferasas. Estas enzimas se encuentran en casi todos los tejidos, con cifras altas en el hígado, el intestino, los riñones, los testículos, las suprarrenales y los pulmones, donde se localizan en el citoplasma (> 95%) y el retículo endoplásmico (< 5%).

Los sustratos para glutatión S-transferasa comparten tres características: son hidrófobos, contienen un átomo electrófilo, y reaccionan de manera no enzimática con el glutatión a cierta tasa susceptible de medición. El mecanismo por el cual la glutatión S-transferasa aumenta la tasa de conjugación con glutatión comprende desprotonación de GSH hacia GS mediante un sitio activo tirosinato (Tir-O⁻), que funciona como un catalítico base general. La concentración de glutatión en el hígado es en extremo alta (~ 10 mM); por ende, la conjugación no enzimática de ciertos xenobióticos con glutatión puede ser importante. Sin embargo, algunos xenobióticos se conjugan con el glutatión de manera estereoselectiva, lo que indica que la reacción está catalizada en gran parte por la glutatión S-transferasa. Al igual que el glutatión, las glutatión S-transferasas son en sí componentes celulares abundantes, y explican hasta 10% de la proteína celular total. Estas enzimas se unen a, almacenan, o transportan, o todos o una combinación de los anteriores, diversos compuestos que no son sustratos para la conjugación con glutatión.

Los sustratos para la conjugación con glutatión pueden dividirse en dos grupos: los que son suficientemente electrófilos como para conjugarse de manera directa, y aquellos que primero deben biotransformarse en un metabolito electrófilo. El segundo grupo de sustratos para conjugación con glutatión incluye intermediarios reactivos producidos durante la biotransformación fase I o fase II, e incluyen oxiranos (óxidos areno y epóxidos alqueno), iones mitrenio, iones carbonio y radicales libres. Las reacciones de conjugación en sí pueden dividirse en dos tipos: *reacciones de desplazamiento*, en las cuales el glutatión desplaza a un grupo que suprime un electrón, y *reacciones de adición*, en las cuales el glutatión se agrega a un sistema de doble enlace o de anillo estirado activado.

El desplazamiento de un grupo que extrae electrón por el glutatión típicamente ocurre cuando el sustrato contiene un grupo haloide, sulfato, sulfonato, fosfato o uno nitro (es decir, *grupos de salida* buenos) fijos a un átomo de carbono alílico o benzílico. La adición de glutatión a un doble enlace entre carbono y carbono también se facilita por la presencia de un grupo cercano que extrae electrón. Por ende, los sustratos para esta reacción típicamente contienen un doble enlace fijo a -CN, -CHO, -COOR o -COR.

Los conjugados con glutatión que se forman en el hígado se pueden excretar intactos en la bilis, o convertir en ácidos mercaptúricos en los riñones y excretarse en la orina. La conversión de conjugados con glutatión en ácidos mercaptúricos comprende el desdoblamiento secuencial del ácido glutámico y la glicina desde la porción glutatión, seguido por *N*-acetilación del conjugado con cisteína resultante. Los primeros dos pasos de la síntesis del ácido mercaptúrico son catalizados por la γ -glutamyltranspeptidasa y la aminopeptidasa M.

Las glutatión *S*-transferasas microsómicas son distintas de las enzimas solubles. Se han identificado dos glutatión *S*-transferasas microsómicas: una es una enzima trimérica que conjuga xenobióticos con glutatión, y la otra es una enzima distinta que conjuga el leucotrieno A₄ (un epóxido lípido derivado del ácido araquidónico) con glutatión para formar leucotrieno C₄. Esta última enzima se conoce como leucotrieno C₄ sintasa.

La conjugación con glutatión representa una importante reacción de destoxicación porque los electrófilos son especies en potencia tóxicos que se unen a nucleófilos críticos, como proteínas y ácidos nucleicos, y causan daño celular y mutaciones genéticas. Todas las enzimas que participan en la biotransformación de xenobióticos tienen el potencial de generar intermediarios reactivos, la mayor parte de los cuales se destoxica hasta cierto grado mediante conjugación con glutatión. Este último también es un cofactor para la glutatión peroxidasa, que tiene importancia en la protección de las células contra peroxidación lípida. La resistencia a compuestos tóxicos a menudo se relaciona con una expresión excesiva de glutatión *S*-transferasa.

En algunos casos, la conjugación con glutatión aumenta la toxicidad de un xenobiótico. Se han identificado cuatro mecanismos de activación de xenobióticos dependiente de glutatión: 1) formación de conjugados con glutatión de haloalcanos, tiocianatos orgánicos y nitrosoguanidas que liberan un metabolito tóxico; 2) formación de conjugados con glutatión de dihaloalcanos adyacentes que son inherentemente tóxicos porque pueden mostrar mostazas azufre electro filas; 3) formación de conjugados de glutatión de alquenos halogenados que se desintegran hacia metabolitos tóxicos mediante la beta liasa en los riñones, y 4) formación de conjugados glutatión de quinonas, quinoneiminas, e isotiocianatos, que se desintegran hacia metabolitos tóxicos mediante la γ -glutamyltranspeptidasa y la endopeptidasa M en los riñones.

BIBLIOGRAFÍA

- Gram TE (ed): *Extrahepatic Metabolism of Drugs and Other Foreign Compounds*. New York: Spectrum, 1980.
- Jakoby WB, Bend JR, Caldwell J: *Metabolic Basis of Detoxification: Metabolism of Functional Groups*. New York: Academic, 1982.

- Kalow W (ed): *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York: Pergamon, 1992.
- Kato R, Estabrook RW, Cayen MN (eds): *Xenobiotic Metabolism and Disposition*. London: Taylor and Francis, 1989.
- Mulder GJ (ed): *Sulfation of Drugs and Related Compounds*. Boca Raton, FL: CRC, 1981.
- Nebert D: Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol* 47:25-37, 1994.
- Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names, and nomenclature. *INA Cell Biol* 12:1-51, 1993.
- Pacifici GM, Fracchia GN (eds). *Advances in Drug Metabolism in Man*. Luxembourg: European Commission, 1995.
- Sies H, Ketterer B (eds): *Glutathione Conjugation Mechanisms and Biological Significance*. London: Academic, 1988.
- Spahn-Langguth H, Benet LZ: Acyl glucuronides revisited: Is the glucuronidation process a toxification as well as a detoxification mechanism? *Drug Metab Rev* 24:5-48, 1992.
- Strobl GR, von Krüedener S, Stockigt J, et al: Development of a pharmacophore for inhibition of human liver cytochrome P450-6: Molecular modeling and inhibition studies. *J Med Chem* 36:1136-1145, 1993.
- Subramanyam B, Woolf T, Castagnoli N: Studies on the in vitro conversion of haloperidol to a potentially neurotoxic pyridinium metabolite. *Chem Res Toxicol* 4:123-128, 1991.
- Sundseth SS, Waxman DJ: Sex-dependent expression and clofibrate inducibility of cytochrome P450 4A fatty acid α -hydroxylases. *J Biol Chem* 267:3915-3921, 1991.
- Tucker GT: Clinical implications of genetic polymorphism in drug metabolism. *J Pharm Pharmacol* 46(suppl 1):417-424, 1994.
- Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, et al: Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 5:1-17, 1995.
- Walton MI, Wolf CR, Workman P: The role of cytochrome P450 and cytochrome P450 reductase in the reductive bioactivation of the novel benzotriazine di-N-oxide hypoxic cytotoxin 3-amino-1,2,4-benzotriazine-1,4-dioxide (SR 4233, WIN 59075) by mouse liver. *Biochem Pharmacol* 44:251-259, 1992.
- Waterman MR, Johnson EF (eds): *Cytochrome P450. Methods in Enzymology*. New York: Academic, 1991, vol 206.
- Watkins PB: Noninvasive tests of CYP3A enzymes. *Pharmacogenetics* 4:171-184, 1994.

Toxicocinética se refiere al modelado y la descripción matemática de la evolución temporal de la disposición (absorción, distribución, biotransformación y excreción) de xenobióticos en todo el organismo. En el pasado, el método más frecuente para caracterizar la cinética de fármacos era representar al organismo como constituido como uno o dos compartimientos incluso si estos últimos no tenían realidad anatómica o fisiológica manifiesta. En fecha más reciente, se han creado modelos farmacocinéticos basados en aspectos fisiológicos, en los cuales las ecuaciones de balance de masa permiten modelar cada órgano o tejido con base en consideraciones fisiológicas. Cabe recalcar que no hay contradicción inherente entre los métodos clásico y basado en aspectos fisiológicos. La farmacocinética clásica, como se demostrará, requiere ciertas suposiciones que no exigen los modelos basados en consideraciones fisiológicas. En circunstancias ideales, los modelos farmacocinéticos fisiológicos permiten predecir las concentraciones históricas, no así los clásicos. Empero, los parámetros fisiológicos (p. ej., tasa de flujo sanguíneo, volumen histórico) y bioquímicos (es decir, tasa de biotransformación en un tejido particular) apropiados a menudo se desconocen o son inexactos, lo que obstaculiza el modelado farmacocinético significativo basado en aspectos fisiológicos.

TOXICOCINÉTICA CLÁSICA

Modelo de un compartimiento

El análisis toxicocinético más simple comprende la medición de las concentraciones plasmáticas de un xenobiótico en momentos después de inyección intravenosa rápida. Si los datos obtenidos producen una línea recta cuando se colocan en un gráfico como los logaritmos de las concentraciones plasmáticas contra tiempo (fig. 7-1, arriba), la cinética del xenobiótico puede describirse con un modelo de compartimiento. Este último modelo describe al organismo como una unidad homogénea. Esto no significa que la concentración de un compuesto es la misma en todo el organismo, pero supone que los cambios que ocurren en la concentración plasmática reflejan los de las cifras históricas.

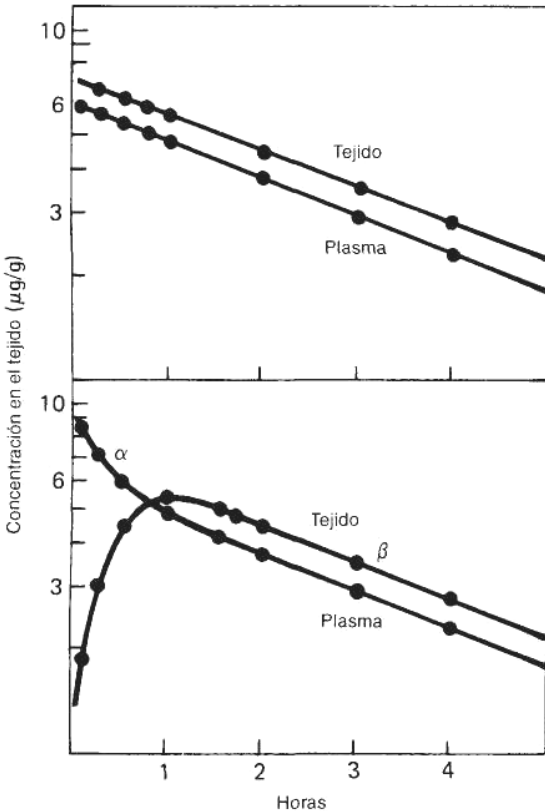


Fig. 7-1. Representación esquemática de la concentración de un xenobiótico en el plasma y tejido con el tiempo en un modelo abierto de un solo compartimiento (panel superior) y uno de dos compartimientos (panel inferior).

La eliminación de una sustancia química desde el organismo, cuya disposición se describe mediante un modelo de un solo compartimiento, por lo general ocurre por medio de un proceso de primer orden; es

decir, la tasa de eliminación en cualquier momento es proporcional a la cantidad de la sustancia química en el organismo en ese momento. La eliminación incluye biotransformación, exhalación y excreción. La constante de tasa de eliminación de primer orden k_{el} tiene unidades de tiempo recíproco (p. ej., min^{-1} y h^{-1}). La tasa de eliminación, o $k_{el} C$, disminuye conforme C lo hace. La expresión matemática de este proceso de primer orden es una ecuación monoexponencial, $C = C_0 \cdot e^{-k_{el}t}$, donde C es la concentración plasmática, k_{el} es la constante de tasa de eliminación de primer orden, y t es el tiempo de muestreo de sangre. La ecuación logarítmica para esta función exponencial tiene la forma general de ecuación que describe una línea recta.

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_{el} \cdot t}{2.303}$$

$\log C_0$ representa la interceptación y $-k_{el}/2.303$ la pendiente de la línea. Así, la constante de tasa de eliminación de primer orden puede depender del gráfico de la pendiente del $\log C$ contra tiempo.

La vida media, o $t_{1/2}$ de eliminación, es el tiempo necesario para que la concentración plasmática de una sustancia química disminuya hacia 50%. Debido a la relación $t_{1/2} = 0.693/k_{el}$, la vida media de un compuesto puede calcularse después que se ha determinado la constante de tasa de eliminación de primer orden a partir de la pendiente de la línea. La vida media también puede determinarse por medio de inspección visual del gráfico de $\log C$ contra tiempo. Al colocar el logaritmo de concentración dividido entre la dosis como una función del tiempo, se obtiene una línea recta independiente de la dosis. Esto se conoce como el *principio de superposición*.

En resumen, las características importantes de la eliminación de primer orden, según un modelo de un compartimiento son como sigue: 1) la tasa a la cual una sustancia química se elimina en cualquier momento es directamente proporcional a la cantidad de esa sustancia química en el organismo en ese momento, 2) un gráfico semilogarítmico de la concentración plasmática contra tiempo produce una línea recta única, 3) la vida media ($t_{1/2}$) es independiente de la dosis, y 4) la concentración de la sustancia química en el plasma y otros tejidos disminuye por alguna fracción constante por unidad de tiempo, la constante de tasa de eliminación (k_{el}).

Modelo de dos compartimientos

Después de la administración rápida de algunas sustancias químicas por vía intravenosa, el gráfico semilogarítmico de la concentración plasmática contra tiempo no produce una línea recta sino una curva.

En esos casos, es necesario un análisis multicompartimental de los resultados. Algunas sustancias químicas exigen un tiempo más prolongado para que su concentración en los tejidos se equilibre con la plasmática (fig. 7-1, panel inferior). Esto da por resultado una eliminación multiexponencial del xenobiótico desde el plasma. Se dice que la disposición de esa sustancia química obedece a un modelo de múltiples compartimientos.

En el caso más simple, una curva de este tipo puede resolverse hacia dos términos monoexponenciales (un modelo de dos compartimientos) y se describe por $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, donde A y B son constantes de proporcionalidad y α y β las constantes de tasa con dimensiones de tiempo recíproco. Durante la fase de distribución (α), las concentraciones de la sustancia química en el plasma disminuyen con mayor rapidez que durante la fase posterior a la distribución (β) (también denominada como la fase de equilibrio o de eliminación).

El equivalente de la constante de tasa de eliminación de primer orden en un modelo de un compartimiento es β en uno de dos compartimientos. Así, la vida media terminal para la eliminación de un compuesto que despliega las características de un modelo de dos compartimientos puede calcularse con la ecuación $\beta = 0.693/t_{1/2}$.

El perfil de concentración plasmática de muchos compuestos no puede describirse de manera satisfactoria mediante una ecuación con dos términos exponenciales. A veces se necesitan tres o cuatro de estos últimos para adaptar una curva para el gráfico de $\log C$ contra tiempo. Se considera que esos compuestos despliegan características de modelos abiertos de tres o cuatro compartimientos. Los principios para manejar esos modelos son los mismos que se utilizan para el modelo abierto de dos compartimientos, pero las matemáticas son más complejas.

Saturación de eliminación

Casi todas las sustancias químicas se eliminan mediante procesos de primer orden. Sin embargo, a medida que la dosis de un compuesto aumenta, su tasa de eliminación puede disminuir. Esto regularmente se denomina saturación o cinética de Michaelis-Menten. La biotransformación, procesos de transporte activos, y unión a proteína tienen capacidades finitas y pueden saturarse. Cuando la concentración de una sustancia química en el organismo es más alta que la K_M (concentración de la sustancia química a 50% de la capacidad máxima), la tasa de eliminación ya no es proporcional a la dosis. La transición desde cinética de primer orden a cinética de saturación es importante en toxicología porque conduce a tiempo de residencia prolongado de un compuesto en el organismo, lo que puede dar por resultado aumento de la toxicidad.

Los criterios que indican farmacocinética no lineal son: 1) la declinación de las cifras de la sustancia química en el organismo no es exponencial, 2) la vida media aumenta con dosis cada vez mayores, 3) el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo (AUC) no es proporcional a la dosis, 4) la composición de los productos excretores cambia de manera cuantitativa o cualitativa con la dosis, 5) ocurre inhibición competitiva por otras sustancias químicas que se biotransforman o se transportan de manera activa por el mismo sistema de enzimas, y 6) las curvas de dosis-respuesta muestran un cambio no proporcional de la respuesta con una dosis cada vez más alta, iniciando a la magnitud de dosis a la cual quedan de manifiesto efectos de saturación.

La eliminación de algunas sustancias químicas del organismo se satura con facilidad. Estos compuestos siguen cinética de orden 0. El etanol es un ejemplo de una sustancia química cuya eliminación sigue dicho tipo de cinética; su transformación es el paso que limita la tasa en su eliminación. Las características importantes de los procesos de orden 0 son: 1) un gráfico aritmético de la concentración plasmática contra tiempo produce una línea recta, 2) la tasa o la cantidad de sustancia química eliminada en cualquier momento es constante e independiente de la cantidad de sustancia química en el organismo y 3) no hay una vida media o constante de tasa de eliminación de primer orden verdadera.

Volumen aparente de distribución (V_d)

Es una constante de proporcionalidad que relaciona la concentración de un xenobiótico en el plasma con la cantidad total de sustancia química en el organismo. El V_d se denomina correctamente el *volumen aparente de distribución* porque no tiene significado fisiológico directo y por lo general no se refiere a un volumen real. Una sustancia química con afinidad alta por los tejidos tendrá un volumen de distribución grande. De hecho, la unión a los tejidos puede ser tan ávida que el V_d de una sustancia química es mucho más grande que el volumen corporal real. El volumen aparente de distribución de una sustancia química que despliega las características de un modelo de un compartimiento se define desde el punto de vista matemático como el cociente entre la cantidad de sustancia química en el organismo y su concentración plasmática. Para estimar el V_d , es necesario extrapolar la curva de desaparición de plasma después de inyección por vía intravenosa hasta el punto de tiempo 0. Esta extrapolación proporciona la concentración plasmática C_0 en el tiempo 0: es decir, antes que haya ocurrido cualquier eliminación. El volumen aparente de distribución puede calcularse mediante la ecuación $V_d = \text{dosis}_{iv}/C_0$ donde dosis_{iv} es la dosis por vía intravenosa y C_0 es la concentración plasmática extrapolada en el tiem-

po 0. Esta ecuación es apropiada para sustancias químicas que muestran características de un modelo de un compartimiento, pero no es válida para las que requieren dos o más compartimientos para su modelado.

Depuración

Es una proporción que relaciona la *tasa* de transferencia o eliminación de una sustancia química desde un líquido de referencia apropiado, por lo general plasma (en miligramos por minuto), con su *concentración* en ese mismo líquido (en miligramos por mililitro). Así, la depuración tiene las unidades de tasa de flujo (mililitros por minuto). Las sustancias químicas se depuran del organismo mediante varias vías: por ejemplo, por medio de los riñones, hígado o intestino. La *depuración corporal total* se define como la suma de depuraciones por órganos individuales:

$$Cl = Cl_r + Cl_h + Cl_i + \dots$$

Cl_r describe la depuración renal, Cl_h la hepática, y Cl_i la intestinal. La depuración corporal total se define como:

$$Cl = \frac{\text{Dosis}_{iv}}{AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo, desde tiempo = 0 hasta tiempo = ∞ , y dosis_{iv} es la cantidad de sustancia química administrada por vía intravenosa. La depuración también puede definirse como $Cl = V_d \cdot k_{el}$ para un modelo de un compartimiento, y $Cl = V_d \cdot \beta$ para uno de dos compartimientos. La depuración es el índice único de mayor importancia de la capacidad de un organismo para eliminar xenobióticos. La depuración también es el principal determinante de la magnitud a la cual un xenobiótico se acumula durante múltiples regímenes de dosificación. A menudo es más útil definir depuraciones de órgano específico porque proporcionan información importante acerca del funcionamiento apropiado o del estado enfermo de un órgano.

Biodisponibilidad

La magnitud de la absorción sistémica de un xenobiótico puede determinarse experimentalmente al comparar AUC plasmática después de dosificación por vía intravenosa y oral. El índice resultante se denomina *biodisponibilidad*. Esta última puede determinarse mediante

dosis diferentes, con tal que el compuesto no despliegue cinética de la dosis:

$$\text{Biodisponibilidad} = \frac{\text{Dosis}_{\text{iv}} \cdot \text{AUC}_{0 \rightarrow \infty \text{ oral}}}{\text{Dosis}_{\text{oral}} \cdot \text{AUC}_{0 \rightarrow \infty \text{ iv}}}$$

$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo, desde el tiempo = 0 hasta el tiempo = ∞ para administración por vía oral o intravenosa. Los xenobióticos se liberan hacia casi todos los órganos por medio de la circulación sistémica. Por ende, la fracción de una sustancia química que alcanza dicha circulación tiene importancia crítica en la determinación de la toxicidad. Varios factores pueden alterar mucho esta disponibilidad sistémica, entre ellos: 1) absorción limitada después de dosificación por vía oral; 2) efecto de primer paso intestinal; 3) efecto de primer paso hepático, y 4) modo de formulación, que influye, por ejemplo, sobre la tasa de disolución o la incorporación hacia micelas (para compuestos liposolubles).

TOXICOCINETICA FISIOLÓGICA

La diferencia primaria entre modelos compartamentales *fisiológico* y *clásico* yace en la base para las constantes de tasa que describen el transporte de sustancias químicas hacia los compartimientos y hacia afuera de estos últimos. En la cinética clásica, las constantes de tasa se definen mediante los datos; así, estos modelos suelen denominarse *basados en datos*. En modelos fisiológicos, las constantes de tasa representan procesos biológicos conocidos o hipotéticos y estos modelos suelen denominarse *basados en aspectos fisiológicos*.

Las ventajas de los modelos basados en consideraciones fisiológicas sobre la farmacocinética clásica son que: 1) estos modelos pueden proporcionar la evolución temporal de la distribución de xenobióticos hacia cualquier órgano o tejido, 2) permiten estimar los efectos de parámetros fisiológicos cambiantes sobre las concentraciones hísticas, 3) el mismo modelo permite predecir la toxicocinética de sustancias químicas a través de especies mediante determinación de escala alométrica, y 4) es fácil adaptar regímenes de dosificación complejos. Las desventajas son que: 1) se necesita más información para estos modelos que para modelos clásicos, 2) las matemáticas pueden resultar difíciles para muchos toxicólogos, y 3) los parámetros a menudo están poco definidos en diversas especies, cepas y estados morbosos. Aun así, los modelos toxicocinéticos basados en aspectos fisiológicos son razonables desde el punto de vista conceptual y son recursos en potencia útiles para obtener información acerca de la cinética de xenobióticos más allá de lo que puede proporcionar la toxicocinética clásica.

Estructura de modelo básico

Los modelos fisiológicos a menudo tienen el aspecto de diversos modelos de un compartimiento clásicos que están enlazados. La *estructura* de modelo real, o *cómo* los compartimientos están enlazados, depende tanto de la sustancia química como del organismo que se está estudiando. Como se muestra en las figuras 7-2 y 7-3, un modelo para el fenobarbital, que puede administrarse por vía intravenosa, tiene una estructura que difiere de aquella para un modelo para el benceno, una sustancia química volátil para la cual la inhalación es la vía probable de exposición. Tiene importancia percatarse de que no hay modelo fisiológico genérico.

Puesto que las constantes cinéticas en modelos fisiológicos representan procesos biológicos o químicos susceptibles de medición, los modelos fisiológicos resultantes tienen el potencial de extrapolación desde los datos observados hacia situaciones predichas.

Compartimientos

La unidad básica del modelo fisiológico es el compartimiento unido, que suele describirse como un cuadro (fig. 7-4). Un *compartimiento* es una región única del organismo con una concentración *uniforme* de xenobiótico. Puede ser una porción funcional o anatómica particular de un órgano, un vaso sanguíneo único con tejido circunvecino, un órgano separado entero, como el hígado o el riñón, o un tipo de tejido ampliamente distribuido como la grasa o la piel. Los compartimientos constan de tres fases individuales, o *subcompartimientos*, bien mezclados, que corresponden a porciones fisiológicas específicas del órgano o el tejido. Estos subcompartimientos son: 1) el espacio *vascular* a través del cual el compartimiento se perfunde con sangre, 2) el espacio *intersticial* que forma la matriz para las células y 3) el espacio *intracelular* que consta de las células en el tejido.

El xenobiótico entra al subcompartimiento vascular a una cierta tasa en masa por unidad de tiempo (p. ej., miligramos por hora) (fig. 7-4). La tasa de entrada es un producto de la tasa de flujo sanguíneo hacia el tejido (Q , en litros por hora) y la concentración del xenobiótico en la sangre que entra (in) al tejido (C_{in} , en miligramos por litro). Dentro del compartimiento, el xenobiótico se mueve desde el espacio vascular hacia el intersticial a una cierta tasa neta (Flujo_1) y desde el espacio intersticial hasta el celular a una tasa neta diferente (Flujo_2). Algunos xenobióticos pueden unirse a componentes de la célula; de este modo, dentro de un compartimiento debe haber xenobiótico tanto libre como unido. El xenobiótico sale (out) del espacio vascular a una cierta concentración venosa (C_{out}).

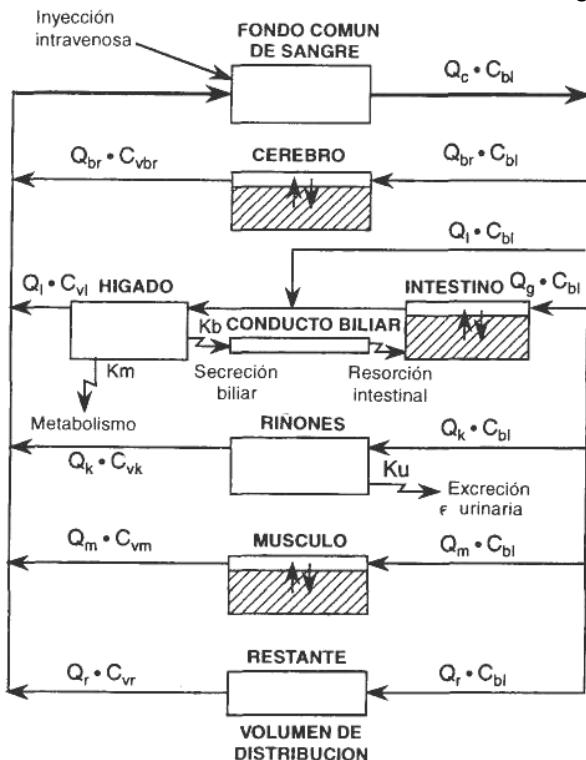


Fig. 7-2. Modelo fisiológico para el fenobarbital. Véase el significado de las siglas en el texto.

Parámetros

Los tipos de parámetros, o la información necesaria, de uso más frecuente en modelos fisiológicos son: *anatómicos*, *fisiológicos*, *termodinámicos* y de *transporte*.

Anatómicos

Es necesario conocer cada uno de los tamaños de compartimientos en el modelo fisiológico. El tamaño por lo general se especifica como un

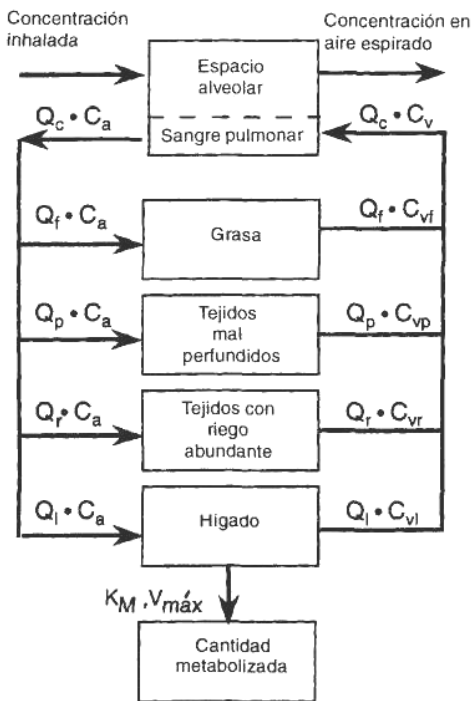


Fig. 7-3. Modelo fisiológico para la sustancia química orgánica volátil benceno. Véase el significado de las siglas en el texto.

volumen (mililitros o litros) porque se asume una unidad de densidad aun cuando los pesos se obtienen con mayor frecuencia experimentalmente. Si un compartimento contiene subcompartimentos como los que se ilustran en la figura 7-4, esos volúmenes también deben conocerse. Los volúmenes de compartimento con frecuencia pueden obtenerse a partir de la literatura o de experimentos de toxicocinética específicos.

Fisiológicos

Es necesario conocer la tasa de flujo sanguíneo (Q_b , en volumen por unidad de tiempo, como ml/min o L/h) hacia compartimentos indivi-

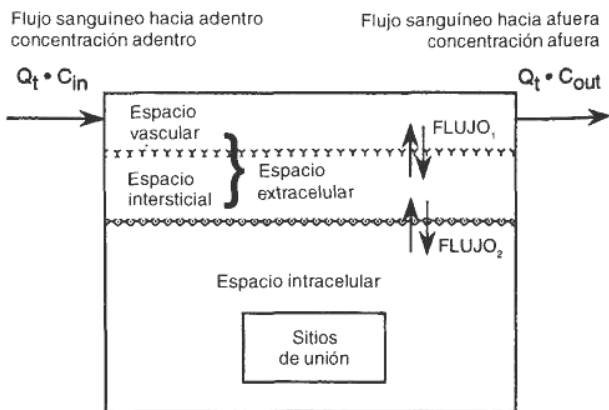


Fig. 7-4. Representación esquemática de un compartimiento unido en un modelo fisiológico. Véase el significado de las siglas en el texto.

duales. Además, se requiere información acerca de la tasa de flujo sanguíneo total o *gasto cardíaco* (Q_c). Si la inhalación es la vía de exposición al xenobiótico o es una vía de eliminación, también debe conocerse la tasa de ventilación alveolar.

Termodinámicas

Estos parámetros relacionan la concentración *total* de un xenobiótico en un tejido (C) con la *libre* (free) en ese tejido (C_f). Dos suposiciones importantes son que: 1) las concentraciones total y libre están en equilibrio entre sí y 2) únicamente los xenobióticos libres pueden entrar y salir del tejido. Más a menudo, la concentración total se mide experimentalmente; sin embargo, es la concentración libre la que está disponible para unión, metabolismo o eliminación desde el tejido por la sangre. Diversas expresiones matemáticas describen la relación entre estas dos entidades. En la situación más simple, el xenobiótico es una sustancia química hidrosoluble libremente difusible que no se une a molécula alguna. En este caso, la concentración libre del xenobiótico es exactamente igual a la concentración del xenobiótico; total = libre o $C = C_f$.

El grado al cual un xenobiótico se divide en un tejido depende de manera directa de la composición del tejido y es independiente de la concentración del xenobiótico. De este modo, la relación entre con-

concentración libre y total se hace de proporcionalidad; $\text{total} = \text{libre} \cdot \text{coeficiente de partición}$, o $C = C_f \cdot P$. En este caso, P se denomina un coeficiente de *partición o distribución*. El conocimiento del valor de P permite un cálculo indirecto de la concentración libre de xenobiótico o C_f . Así, $C_f = C/P$.

También es posible una relación más compleja entre la concentración libre y la concentración total de una sustancia química en los tejidos. Por ejemplo, la sustancia química puede unirse a sitios de unión saturables en componentes de tejido. En estos casos, se requieren funciones no lineales que relacionan la concentración libre en el tejido con la total.

Transporte

El paso de un xenobiótico a través de una membrana biológica es complejo y puede ocurrir mediante difusión pasiva, transporte mediado por acarreador, transporte facilitado, o una combinación de procesos. El más simple de estos procesos, la difusión pasiva, es un proceso de primer orden descrito mediante la ley de difusión, de Fick. La difusión de xenobióticos puede ocurrir a través de la membrana capilar sanguínea (FlujOj en la figura 7-4) o a través de la membrana celular (Flujo, en la figura 7-4). *Flujo* se refiere a la tasa de transferencia de un xenobiótico a través de una frontera. Para difusión simple, el flujo neto (en miligramos por hora) desde un lado de una membrana hacia el otro, se describe como $\text{flujo} = \text{coeficiente de permeabilidad} \cdot \text{fuerza impulsora}$, o

$$\text{Flujo} = [\text{PA}] \cdot (C_1 - C_2) = [\text{PA}] \cdot C_1 - [\text{PA}] \cdot C_2$$

El coeficiente de permeabilidad $[\text{PA}]$ a menudo se denomina el *producto transversal de permeabilidad-área* para la membrana (en litros por hora), y es un producto de la constante de permeabilidad de la membrana celular (P , en micrómetros por hora) para el xenobiótico, y el área de membrana total (A , en micrómetros al cuadrado). La constante de permeabilidad de membrana celular toma en cuenta la tasa de difusión del xenobiótico específico y el grosor de la membrana celular. C_1 y C_2 son las concentraciones *libres* de xenobiótico en cada lado de la membrana. Para cualquier xenobiótico dado, las membranas delgadas, las áreas de superficies grandes y las diferencias de concentración grandes mejoran la difusión.

Hay dos *condiciones limitantes* para el transporte de un xenobiótico a través de membranas: *limitado por perfusión* y *limitado por difusión*. Es trascendental entender las suposiciones que fundamentan las condiciones limitantes, porque las suposiciones cambian el modo en el cual se escriben las ecuaciones diferenciales para describir el compartimiento.

Compartimientos limitados por perfusión

También se denominan *limitados por flujo sanguíneo*, o simplemente *limitados por flujo*. Pueden crearse si el coeficiente de permeabilidad de membrana celular $[PA]$ para un xenobiótico particular es mucho mayor que la tasa de flujo sanguíneo hacia el tejido (Q_t) o $[PA] \gg Q_t$. En este caso, la tasa de captación de xenobiótico por los subcompartimientos hísticos está limitada por la tasa a la cual la sangre que contiene un xenobiótico llega al tejido, no por la tasa a la cual el xenobiótico cruza las membranas celulares. En casi todos los tejidos, la tasa de entrada de un xenobiótico hacia el espacio intersticial desde el espacio vascular no está limitada por la tasa de transporte xenobiótico a través de las membranas de las células vasculares, y por ende está limitada por la tasa de perfusión. La sangre vascular está en equilibrio con el subcompartimiento intersticial, y los dos subcompartimientos por lo general se juntan como un compartimiento único que suele denominarse el *espacio extracelular*. Una excepción importante a esta relación de equilibrio vascular-intersticial es el cerebro, donde las paredes de los capilares sanguíneos unidas estrechamente forman una barrera entre el espacio vascular y el intersticial.

La membrana celular separa el compartimiento extracelular del intracelular (fig. 7-4); es la barrera más importante para la difusión en un tejido. Aun así, para moléculas muy pequeñas (peso molecular < 100) o lipófilas, la permeabilidad celular por lo general no limita la tasa a la cual una molécula se mueve a través de las membranas celulares. Para estas moléculas, el flujo a través de la membrana celular es rápido en comparación con la tasa de riego hístico ($[PA] \gg Q_t$), y se distribuyen con rapidez a través de los compartimientos. En este caso, el compartimiento intracelular está en equilibrio con el extracelular, y estos subcompartimientos hísticos por lo general se juntan como un compartimiento único. El movimiento hacia adentro y afuera de todo el compartimiento hístico puede describirse mediante una ecuación única:

$$V_t dC/dt = Q_t \cdot (C_{in} - C_{out})$$

V_t es el compartimiento de tejido, C es la concentración de xenobiótico libre en el compartimiento ($V_t \cdot C$ es igual a la cantidad de xenobiótico en el compartimiento), $V_t dC/dt$ es el cambio de la cantidad de xenobiótico en el compartimiento, con el tiempo expresado como masa por unidad de tiempo, Q_t es el flujo sanguíneo hacia el tejido, C_{in} es la concentración de xenobiótico que entra al compartimiento y C_{out} la que sale.

En el caso limitado por riego, C_{out} es igual a la concentración libre de xenobiótico en el tejido, C_f . Como se notó, si C_f (o C_{out}) puede relacionarse con la concentración total de xenobiótico en el tejido por

medio de un coeficiente de partición lineal simple, entonces $C_{out} = C_f = C/P$. En este caso, la ecuación diferencial que describe la tasa de cambio de la cantidad de un xenobiótico en un tejido, se convierte en:

$$V_t dC/dt = Q_t \cdot (C_m - C/P)$$

Con un modelo limitado por flujo, no se requieren estimados del flujo para crear la ecuación diferencial de balance de masa para el compartimiento. Dada la información necesaria para estimar el flujo, esto es una suposición simplificante que reduce mucho el número de parámetros necesarios en el modelo fisiológico.

Compartimientos limitados por difusión

Cuando la captación hacia un compartimiento está regida por permeabilidad de membrana celular y área total, se dice que el modelo está *limitado por difusión o limitado por membrana*. El transporte limitado por difusión ocurre cuando el flujo de un xenobiótico a través de membranas celulares es lento en comparación con el flujo sanguíneo hacia el tejido. En este caso, el producto transversal de permeabilidad-área [PA] es pequeño en comparación con el flujo sanguíneo, Q_t , o $[PA] \gg Q_t$. La distribución de moléculas polares grandes hacia células hísticas probablemente está limitada por la tasa a la cual las moléculas pasan a través de membranas celulares. En contraste, la entrada al espacio intersticial del tejido a través de los capilares del espacio vascular que muestran escape por lo general está limitado por flujo incluso para moléculas grandes. Las concentraciones de xenobiótico en los espacios intersticial y vascular están en equilibrio y conforman el subcompartimiento extracelular donde la captación desde la sangre que llega está limitada por flujo. La tasa de captación de xenobiótico a través de la membrana celular (hacia el espacio intracelular desde el extracelular) está limitada por la permeabilidad de la membrana celular y, así, por difusión. Dos ecuaciones diferenciales de balance de masa describen este compartimiento.

$$\text{Espacio extracelular: } V_{t1} dC_1/dt = Q_t \cdot (C_m - C_{out}) - [PA] \cdot C_1 + [PA] \cdot C_2$$

$$\text{Espacio intracelular: } V_{t2} dC_2/dt = [PA] \cdot C_1 - [PA] \cdot C_2$$

Q_t es el flujo sanguíneo, y C es la concentración de xenobiótico *libre* en la sangre entrante (in), sangre saliente (out), espacio extracelular (1), o espacio intracelular (2). Ambas ecuaciones contienen términos para flujo, o transferencia a través de la membrana celular, $[PA] \cdot (C_1 - C_2)$.

Compartimientos especializados

Pulmones

La inclusión de un compartimiento pulmonar en un modelo fisiológico es una consideración importante porque la inhalación es una vía de exposición frecuente a muchas sustancias químicas tóxicas. Las suposiciones inherentes en esta descripción de compartimientos son como sigue: 1) la ventilación es continua, no cíclica; 2) las vías aéreas de conducción (vías nasales, laringe, tráquea y bronquiolos) funcionan como tubos inertes, y llevan el vapor a la región pulmonar o de intercambio de gases; 3) la difusión de vapor a través de las células y de las paredes capilares pulmonares es rápida en comparación con el flujo sanguíneo a través de los pulmones; 4) todo el xenobiótico que desaparece del aire inspirado aparece en la sangre arterial (es decir, no hay almacenamiento de xenobiótico en el tejido pulmonar, y masa pulmonar insignificante), y 5) el vapor en el aire alveolar y la sangre arterial dentro del compartimiento pulmonar están en equilibrio rápido y se relacionan por el P_b , el coeficiente de partición entre sangre y aire (p. ej., $C_{\text{alc}} = C_{\text{art}}/P_b$). El P_b es un parámetro termodinámico que cuantifica la distribución o la división de un xenobiótico hacia la sangre en comparación con el aire.

La tasa de inhalación de un xenobiótico está controlada por la tasa de ventilación (Q_p) y por la concentración inhalada (C_{inh}). La tasa de exhalación de un xenobiótico es un producto de la tasa de ventilación y la concentración de xenobiótico en los alveolos (C_{alv}). Los xenobióticos también pueden entrar al compartimiento pulmonar en la sangre venosa que regresa desde el corazón, representada por el producto del gasto cardíaco (Q_c) y la concentración de xenobiótico en la sangre venosa (C_{ven}). La salida del xenobiótico desde los pulmones en la sangre está en función tanto del gasto cardíaco como de la concentración de xenobiótico en la sangre arterial (C_{art}). Al colocar estos cuatro procesos juntos, es posible escribir una ecuación diferencial de balance de masa para la tasa de cambio de la cantidad de xenobiótico en el compartimiento pulmonar (L):

$$dL/dt = Q_p \cdot (C_{\text{inh}} - C_{\text{alv}}) + Q_c \cdot (C_{\text{ven}} - C_{\text{art}})$$

Debido a alguna de estas suposiciones, la tasa de cambio de la cantidad de xenobiótico en el compartimiento pulmonar se hace igual a 0 ($dL/dt = 0$). C_{alv} puede reemplazarse por C_{art}/P_b , y la ecuación diferencial puede resolverse para la concentración en sangre arterial:

$$C_{\text{art}} = (Q_p \cdot Q_{\text{inh}} + Q_c \cdot C_{\text{ven}})/(Q_c + Q_p/Q_b)$$

Puesto que los pulmones se consideran aquí como una puerta de entrada y no como un órgano blanco, la concentración de un xenobiótico

liberada hacia otros órganos por la sangre, por la concentración arterial de ese xenobiótico, despierta interés primario. Las suposiciones de ventilación continua, espacio muerto, equilibrio rápido con la sangre arterial, y almacenamiento nulo de vapor en los tejidos pulmonares han funcionado en extremo bien con muchos compuestos orgánicos volátiles, en especial sustancias químicas relativamente lipófilas.

Conforme aumenta el P_b la concentración máxima del xenobiótico en la sangre también lo hace. Además, el tiempo hasta alcanzar la concentración de estado estable y el tiempo hasta la depuración del xenobiótico también aumentan con el P_b cada vez mayor. Afortunadamente, el P_b se mide con facilidad con técnicas *in vitro*, en las cuales una sustancia química volátil en el aire se equilibra con la sangre en un sistema cerrado, como un frasco ampulla sellado.

Hígado

A menudo se representa como un compartimiento en modelos fisiológicos porque la biotransformación hepática es un aspecto importante de la toxicocinética de muchos xenobióticos. Los efectos de diversos factores, como concentración, tasa de dosis y especie, sobre el metabolismo de xenobióticos tienen importancia en la valoración del riesgo. El compartimiento hepático contiene un proceso adicional para la eliminación metabólica. Una de las expresiones más simples para este proceso es la eliminación de primer orden, que se escribe:

$$R = C_f \cdot V_1 \cdot K_t$$

R es la tasa de metabolismo (mg/h), C_f la concentración libre de xenobiótico en el hígado (mg/L), V_1 el volumen hepático (litros), y K_t la constante de tasa de primer orden para el metabolismo en unidades de h^{-1} . Otra expresión ampliamente usada para el metabolismo en modelos fisiológicos es la expresión de Michaelis-Menten para *metabolismo saturable*. Las reacciones de segundo orden de dos sustratos, o reacciones que comprenden la destrucción de enzimas, la inhibición de enzimas o el agotamiento de cofactores, se han simulado con la ayuda de modelos fisiológicos. Además, el metabolismo puede incluirse en otros compartimientos en gran parte de la misma manera.

Sangre

En un modelo fisiológico, como en un organismo vivo, los compartimientos hísticos están enlazados por la sangre. Las figuras 7-2 y 7-3 representan diferentes métodos hacia la descripción de la sangre en modelos fisiológicos. En general, un tejido recibe un xenobiótico en la sangre arterial sistémica. Las excepciones son el hígado, que recibe sangre arterial y portal, y los pulmones, que reciben sangre venosa

mixta. En el organismo, la sangre venosa que drena desde los compartimientos hísticos a la postre se combina en los vasos sanguíneos de gran calibre y las cavidades cardiacas para formar sangre venosa mixta. En la figura 7-2 se crea un compartimiento de sangre en el cual la entrada es la suma del eflujo de xenobiótico desde cada compartimiento ($Q_1 \cdot C_{v1}$). El eflujo desde el compartimiento sanguíneo es un producto de la concentración sanguínea en el compartimiento y el gasto cardiaco total ($Q_c \cdot C_{hl}$). La ecuación diferencial para el compartimiento sanguíneo en la figura 7-2 tiene el aspecto que sigue:

$$dV_{hl} C_{hl}/dt = Q_r \cdot C_{vr} + Q_m \cdot C_{vm} + Q_k \cdot C_{vk} + Q_l \cdot C_{vl} + Q_{lr} \cdot C_{vlr} - Q_c \cdot C_{hl}$$

En contraste, el modelo fisiológico que aparece en la figura 7-3 no tiene un compartimiento sanguíneo. A favor de la sencillez, los volúmenes sanguíneos del corazón y de los vasos sanguíneos principales que no están dentro de órganos se supone que son insignificantes. La concentración venosa de xenobiótico que regresa a los pulmones es simplemente el promedio ponderado de las concentraciones de xenobiótico en la sangre venosa que sale desde los tejidos:

$$C_v = (Q_l \cdot C_{vl} + Q_r \cdot C_{vr} + Q_p \cdot C_{vp} + Q_t \cdot C_{vt})/Q_c$$

La concentración sanguínea que va hacia los compartimientos hísticos es la concentración arterial (C_{art}) que se calculó antes para el compartimiento pulmonar. La decisión de usar una formulación en contraposición con otra para describir la sangre en un modelo fisiológico depende de la función que desempeña la sangre en la disposición.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen ME: Physiological modeling of organic compounds. *Ann Occup Hyg* 35:309-321, 1991.
- Engasser JM, Sarhan F, Falcoz C: Distribution, metabolism, and elimination of phenobarbital in rats: Physiologically based pharmacokinetic model. *J Pharmacol Sci* 70:1233-1238, 1981.
- Gerlowski LE, Jain RK: Physiologically based pharmacokinetic modeling: Principles and applications. *J Pharm Sci* 72:1103-1127, 1983.
- Medinsky MA, Sabourin PJ, Lucier G, et al: A physiological model for simulation of benzene metabolism by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 99:193-206, 1989.

UNIDAD 3

TOXICIDAD NO DIRIGIDA
A ORGANOS

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

El cáncer describe un subgrupo de lesiones de la enfermedad neoplasia. *Neoplasia* o la lesión constitutiva, un *neoplasma*, se define como un crecimiento de tejido con alteraciones hereditarias, relativamente autónomo. Los puntos críticos de esta definición son: 1) los aspectos hereditarios de la neoplasia al nivel de célula somática o germinal, y 2) la autonomía relativa de las células neoplásicas, que reflejan su regulación anormal de expresión genética, que es inherente en la célula neoplásica u ocurre en respuesta a estímulos ambientales. Las neoplasias pueden ser *benignas* o *malignas*. La distinción crítica entre estas clases se relaciona con la característica de crecimiento *metastásico* exitoso de neoplasias malignas, pero no de benignas. Las *metástasis* son crecimientos secundarios de células que provienen de la neoplasia primaria. Los cánceres son neoplasias malignas, en tanto el término "tumor" describe lesiones ocupadoras de espacio que pueden ser neoplásicas o no.

La nomenclatura de neoplasia depende principalmente de si la neoplasia es benigna o maligna y, en este último caso, si se deriva de tejido epitelial o mesenquimatoso. Para casi todas las neoplasias benignas, el tejido de origen va seguido por el sufijo *-orna*: fibroma, lipoma, adenoma, y así sucesivamente. Para neoplasias malignas de tejidos de origen mesenquimatoso, se agrega el término "sarcoma" al descriptor del tejido: fibrosarcoma, osteosarcoma, liposarcoma, etcétera. Las neoplasias malignas derivadas de tejidos de origen ectodérmico o endodérmico (epitelial) se denominan carcinomas con un descriptor de tejido que lo precede: carcinoma epidermoide (piel), carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma gástrico y otros por el estilo.

En general, un *carcinógeno* es un agente que produce neoplasia o la induce. De manera más específica, es un agente cuya administración a animales previamente no tratados conduce a un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de neoplasias de uno o más tipos histogénéticos, en comparación con la incidencia en animales apropiados no tratados.

CARCINOGENESIS POR SUSTANCIAS QUÍMICAS**Carcinógenos químicos orgánicos**

Durante principios del decenio de 1930, se aislaron varios hidrocarburos aromáticos policíclicos a partir de fracciones de alquitrán crudo activo. En 1930, se demostró que el primer hidrocarburo aromático policíclico carcinógeno sintético, dibenz(*a,h*)antraceno, es un potente carcinógeno después de pintado repetido sobre piel de ratones. Los hidrocarburos policíclicos varían en sus potencias carcinógenas; por ejemplo, el compuesto dibenz(*a,c*)antraceno tiene muy poca actividad carcinógena, en tanto el isómero *a,h* es carcinógeno. Los carcinógenos hidrocarburos aromáticos policíclicos más potentes son el 3-metilcolantreno y el 7,12-dimetilbenz(*a*)antraceno. El dibenzo(*c,q*)carbazol carcinógeno, que tiene un nitrógeno en su anillo central, también se considera que figura en esta clase de compuestos. Según se informa, el benzo(*e*)pireno es inactivo en la inducción de cáncer cutáneo en ratones, pero puede "iniciar" el proceso carcinógeno.

La alimentación de ratas con el colorante azo *o*-aminoazotolueno (2', 3-dimetil-4-aminoazobenceno) da por resultado la aparición de neoplasias hepáticas. De modo similar, la administración de 4-dimetil-aminoazobenceno en la dieta también produce neoplasias en el hígado. Al igual que los hidrocarburos aromáticos policíclicos, los colorantes azo por lo general no actúan en el sitio de primer contacto del compuesto con el organismo, sino en un sitio remoto, el hígado.

Otro carcinógeno importante que actúa en sitios remotos es el 2-acetilaminofluoreno, que induce neoplasias de la glándula mamaria, el conducto auditivo y el hígado en ratas, y neoplasias de la vejiga en ratones. La amina aromática 2-naftilamina, y varias otras aminas aromáticas son carcinógenas para la vejiga en seres humanos. La benzidina (4,4'-diaminobifenil) también es un carcinógeno de la vejiga en seres humanos, y sirve como un intermediario en la producción de diversos colorantes en Estados Unidos, varios de los cuales se han etiquetado como carcinógenos para seres humanos. La sustancia química carcinógena etilcarbamato parece ser un "agente iniciador" general en ratones. A partir de 1950, el etilcarbamato estuvo en uso en Japón como un cosolvente para disolver analgésicos insolubles en agua, pero esta práctica se detuvo en 1975. Además, ciertos alquilantes citocidas, como las mostazas nitrogenadas, se han utilizado para tratar cáncer en seres humanos y se sabe también que son carcinógenos potentes tanto en animales como en seres humanos. El bis(clorometil)éter, un popular intermediario en reacciones sintéticas orgánicas, se ha clasificado como carcinógeno para seres humanos con base en estudios epidemiológicos y en animales.

La dimetilnitrosamina es la menor de la clase de dialquilnitrosaminas, en la cual los sustitutivos alquilo en el nitrógeno enlazado al

grupo nitroso pueden variar mucho o fusionarse para producir un sustitutivo alifático cíclico. La dimetilnitrosamina es muy carcinógena para el hígado y los riñones en casi todas las especies de mamíferos probadas. Hay pruebas epidemiológicas sustanciales para una participación de los compuestos nitrosos en la inducción de cáncer en seres humanos. La nitrosamina NNK, producida en el humo de tabaco proveniente de la nicotina, es un carcinógeno en extremo potente que puede participar en la inducción de cánceres relacionados con el consumo de tabaco en seres humanos. El metapireno se creó como un antihistamínico pero es un potente carcinógeno en ratas. Ciertos componentes de la dieta, especialmente en presencia de cifras altas de nitrito, pueden dar lugar a cifras bajas de nitrosaminas o nitrosamidas e inducir neoplasia del tubo digestivo en animales de experimentación. La acción de la flora bacteriana en el intestino puede aumentar la formación de estos compuestos. Cada vez hay más pruebas de una participación causal para los compuestos *N*-nitroso formados de manera endógena en la aparición de ciertos cánceres en seres humanos.

Otro agente hepatocarcinógeno ambiental y experimental importante es la aflatoxina B₁, producida por ciertas cepas del moho *Aspergillus flavus*. La aflatoxina B₁ es uno de los hepatocarcinógenos más potentes conocidos, y ha producido neoplasias en roedores, peces, aves y primates. Este compuesto es un contaminante potencial en muchos productos de granja (p. ej., granos y cacahuates [maní]) que se almacenan durante cierto tiempo en condiciones calientes y húmedas. La aflatoxina B₁ y los compuestos relacionados pueden causar algunas de las hepatitis tóxicas y de las neoplasias hepáticas observadas en diversas partes de África y del Lejano Oriente.

La administración de etionina, un antimetabolito del aminoácido metionina, en la dieta durante periodos prolongados puede originar cáncer hepático en ratas. Este fue el primer ejemplo de interferencia directa con un componente metabólico normal, lo que da por resultado la aparición de cáncer.

Carcinogénesis por sustancias químicas inorgánicas

Además de los compuestos inorgánicos, se ha demostrado que diversos elementos inorgánicos y sus compuestos son carcinógenos tanto en animales como en seres humanos. En el cuadro 8-1 se listan los metales que son carcinógenos de alguna manera para seres humanos (parte A) y animales de experimentación (parte B). Los compuestos de cadmio, cromo y níquel han inducido neoplasias malignas en seres humanos principalmente en situaciones industriales y de refinado (cuadro 8-1A). La exposición a varios metales y sus compuestos, incluso plomo y berilio, ha quedado comprendida como una causa de cáncer en seres humanos, pero los datos son insuficientes para demostrar de ma-

Cuadro 8-1 Inducción de cáncer por exposición a metales específicos

A. Metales relacionados causalmente con cáncer en seres humanos

<i>Metal y fuente</i>	<i>Enfermedad maligna</i>
Arsénico	
Refinería de Cu	Carcinoma pulmonar
Como plaguicidas	Linfoma, leucemia
Plantas químicas	Carcinoma dérmico
Agua para beber (oral)	Angiosarcoma hepático
Humo de cigarrillo	
Cadmio	
Refinería de Cd	Carcinoma pulmonar
	Carcinoma prostático
Cromo	
Refinería de Cr	Carcinoma pulmonar
Chapado con cromo	Carcinoma gastrointestinal
Pigmentos de cromato	
Níquel	
Refinería de Ni	Carcinoma pulmonar
	Carcinoma nasofaríngeo
	Carcinoma gástrico y renal
	Sarcoma (?)

B. Carcinogenicidad de metales en animales de experimentación

Metales	Animales	Neoplasia	Sitio	Vía
Berilio	Ratones, ratas, monos	Osteosarcoma	Hueso	IV, INH
		Carcinoma	Pulmón	
Cadmio	Ratones, ratas, pollos	Sarcoma	Sitio de inyección	IM, SC, ITS
		Teratoma	Testículos	
Cobalto	Ratas, conejos	Sarcoma	Sitio de inyección	IM, SC
Cromo	Ratones, ratas, conejos	Sarcoma	Sitio de inyección	IM, SC, IP
		Carcinoma	Pulmón	INH
Hierro	Cricetos, ratones, ratas, conejos,	Sarcoma	Sitio de inyección	IM, IP, SC
Níquel	Ratones, ratas, gatos, cricetos, conejos	Sarcoma	Sitio de inyección	IM, ITS, SC
	Cobayos, ratas	Carcinoma	Pulmón	INH, IP, IR
		Carcinoma	Riñón	
Plomo	Ratones, ratas	Carcinoma	Riñón	IP, PO, SC
Titanio	Ratas	Sarcoma	Sitio de inyección	IM
Zinc	Pollos, ratas, cricetos	Carcinoma	Testículos	ITS
		Teratoma	Testículos	

IV = intravenosa; INH = inhalación; IM = intramuscular; SC = subcutánea; ITS = intratesticular; IP = intraperitoneal; IR = intrarrenal; PO = oral.
 FUENTE: Tomado de Squi-Peck (1986).

ñera inequívoca una relación de ese tipo. En contraste, el arsénico y sus derivados presentan una interesante paradoja por cuanto en esencia no hay pruebas experimentales para corroborar la carcinogenicidad de este elemento y sus compuestos en animales inferiores, en tanto las pruebas de su carcinogenicidad en seres humanos son bastante claras.

Carcinogénesis por películas y fibras

Una clase de carcinógenos químicos diferentes de los descritos hasta ahora es el grupo de películas de plástico y metal inertes o formas similares que producen sarcomas en el sitio de implantación en algunos roedores. El sitio de implantación por lo general es subcutáneo. La naturaleza química del implante no es el factor crítico en su habilidad para transformar células normales en células neoplásicas. Durante toda la fase preneoplásica ocurre síntesis de DNA en la población de células fijas a la película, y pueden identificarse células preneoplásicas bastante antes que aparezcan neoplasias. Esas células preneoplásicas pueden estar presentes en tejido normal antes de la implantación, y el implante parece crear las condiciones necesarias para la carcinogénesis de estas células.

Aunque no hay pruebas epidemiológicas sustanciales de que las prótesis en seres humanos, como las usadas para reparar hernias y reemplazar articulaciones, inducen sarcomas, se han emitido varios informes aislados de neoplasias que surgen en relación con esos cuerpos extraños. Tiene más importancia la inducción de mesotelioma maligno y carcinógeno broncógeno en seres humanos por exposición a fibras de asbestos. En este caso, la inducción de mesotelioma maligno parece depender de la estructura cristalina más que de la composición de los asbestos tanto en animales de experimentación como en seres humanos.

Carcinogénesis hormonal

Las hormonas constan de aminas, esteroides y polipéptidos. Algunos cánceres pueden sobrevenir por producción interna anormal de hormonas específicas. De manera alternativa, la producción excesiva o la alteración de los mecanismos homeostáticos de un organismo pueden dar por resultado transformación neoplásica. La alteración de la relación cibernética entre glándulas endocrinas periféricas y la parte anterior de la hipófisis puede culminar en neoplasia de una de las glándulas afectadas.

Es probable que funcione un mecanismo similar en la producción de neoplasias tiroideas sea por la administración de bociógenos (sustancias químicas que inhiben la síntesis o la secreción de hormona

tiroidea normal) o por un incremento notorio de las concentraciones circulantes de tirotropina secretada por neoplasias hipofisarias que la secretan, trasplantadas hacia el huésped. En seres humanos, hay pruebas sustanciales de que este puede ser el mecanismo de la aparición de muchos cánceres tiroideos. En este caso, las concentraciones altas de tirotropina circulante dependen de la producción no regulada de esta hormona por la neoplasia trasplantada. La tiroidectomía y la gonadectomía neonatal dan por resultado la aparición de neoplasias de la hipófisis, quizá debido a la falta de inhibición por la hormona proveniente del órgano final blanco.

Además de desencadenar carcinogénesis en los ovarios, las gonadotropinas endógenas están comprendidas en la aparición de neoplasias de células adrenocorticales e intersticiales (de Leydig) en ratones y ratas, respectivamente. La gasolina sin plomo actúa como un antiestrógeno, y elimina la protección que por lo general proporcionan los estrógenos contra la aparición de neoplasias hepáticas en ratones, y da pie a un número aumentado de neoplasias hepáticas en hembras. El fenobarbital actúa para disminuir las concentraciones séricas de hormona tiroidea (T_3) al estimular enzimas que metabolizan y eliminan la hormona antes que pueda reciclarse hacia el hipotálamo. Este mecanismo es muy similar a los efectos de los bociógenos, que evitan la formación de T_3 y la liberación del tiroides. La inducción de adenomas hipofisarios, que en sí producen grandes cantidades de prolactina, se debe a una inhibición de la formación de dopamina en el hipotálamo. La dopamina actúa como un inhibidor de la síntesis de prolactina y de la liberación de la misma por la hipófisis. Cuando esta inhibición queda eliminada por inhibición (por estrógenos) de la formación de dopamina, las células hipofisarias productoras de prolactina se replican a una tasa muy alta. Además, producen cantidades excesivas de prolactina, que, a su vez, en presencia de estrógenos, da pie a neoplasia mamaria.

Además de hormona del crecimiento, el factor del crecimiento transformador- α , que se expresa en el intestino delgado, las glándulas salivares principales y otros tejidos, y el factor del crecimiento parecido a la insulina-II, que se expresa en el procencéfalo, útero, riñones, corazón, músculo estriado y en un grado muy pequeño en el hígado, pueden considerarse carcinógenos químicos.

La administración de hormonas sexuales esteroides pueden inducir neoplasias de la hipófisis y de los órganos endocrinos periféricos. Aunque los riñones por lo general no se consideran un órgano endocrino periférico, sus células producen eritropoyetina. La administración de estrógenos sintéticos o naturales puede inducir carcinomas de la corteza renal en cricetos machos, y el estradiol produce neoplasias de células de Leydig de los testículos en ratones. A últimas fechas, se encontró que el antiestrógeno tamoxifén también induce carcinomas

del hígado en ratas. Las pruebas de que las hormonas masculinas son carcinógenas por sí mismas no son tan fuertes como los datos para la carcinogenicidad de las hormonas femeninas. Las concentraciones séricas altas de testosterona se relacionan con aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular en seres humanos. Diversos informes han indicado una relación causal entre la administración de andrógenos sintéticos, como oximetolona, para diversos padecimientos clínicos, y la aparición de neoplasias hepatocelulares, predominantemente benignas.

Además de inducción al parecer directa de neoplasia por estímulos hormonales, las hormonas actúan en concierto con agentes carcinógenos conocidos para inducir neoplasia. Uno de los ejemplos mejor estudiado de este fenómeno es la inducción de adenocarcinomas mamarios en roedores. Tres factores son esenciales para la producción de carcinoma mamario en ratones: susceptibilidad genética, influencia hormonal y un virus transmitido mediante la leche. La importancia de los primeros dos factores se ha demostrado repetidas veces en diversas especies, incluso en seres humanos, pero sólo en ratones se han obtenido pruebas incontrovertibles de la participación de un virus en la carcinogénesis mamaria. En ratas, las concentraciones altas de prolactina endógena aumentan la inducción de carcinomas mamarios por el dimetilbenz(a)antraceno. El tratamiento crónico con estrógenos sintéticos o naturales puede inducir carcinomas mamarios en roedores.

También se ha demostrado que las hormonas esteroides sexuales tanto masculinas como femeninas actúan en conjunto con carcinógenos conocidos para aumentar la incidencia de neoplasia. Diversos estrógenos sintéticos administrados de manera crónica a ratas, dosificados con un carcinógeno conocido, aumentan de modo notorio la aparición de carcinomas hepatocelulares. Tanto la testosterona como los andrógenos sintéticos administrados con carcinógenos químicos o después de los mismos incrementan la inducción de adenocarcinomas de la próstata y de otros órganos sexuales accesorios del macho. Una combinación de testosterona y estradiol-17 β después del tratamiento con metilnitrosourea también origina la aparición de adenocarcinoma de la próstata.

Carcinogénesis química por mezclas: definida y no definida

Los estudios acerca del efecto carcinógeno de mezclas definidas de sustancias químicas regularmente se efectúan con un conocimiento del efecto carcinógeno de las sustancias químicas comprendidas. Las cifras en extremo bajas de benzo[a]pireno, que no producen neoplasias cutáneas con la aplicación repetida, generan neoplasias cuando se aplican en presencia de cinco hidrocarburos aromáticos policíclicos no carcinógenos. La administración de dos colorantes aminoazo no carcinógenos en la dieta de ratas durante un año suscita la aparición de diversas neoplasias. La administración de tres a cinco *N*-nitroso-

minas produce un efecto carcinógeno aditivo o sinérgico de las combinaciones de los compuestos administrados a tasas de dosis bajas. El estudio toxicológico de mezclas complejas, no sólo en el área de la carcinogénesis, es un campo crítico en la salud de seres humanos, según queda de manifiesto por enfermedad originada por humo de tabaco, gases de combustión de máquinas, y otros componentes de la contaminación del aire.

Carcinogénesis química por la dieta

Hay pruebas sustanciales en seres humanos que indican que muchos componentes de la dieta, incluso la ingestión calórica excesiva y la ingestión excesiva de alcohol, así como diversos contaminantes químicos de la dieta, incluso la aflatoxina B₁ son carcinógenos. Las pruebas para la relación entre factores de la dieta e incidencia de cáncer en animales son más sólidas y apoyan gran parte de la prueba que relacionan factores ambientales con aumento de la incidencia de cáncer en seres humanos.

Aunque la falta relativa de "micronutrientes antioxidantes", como carotenoides, selenio y las vitaminas A, C y E, ha quedado comprendida como un factor en la incidencia en la aparición de neoplasia, se requieren más estudios antes que pueda establecerse la eficacia de estos compuestos en la prevención de cáncer. En contraste, hay pruebas experimentales bien documentadas de que la falta de fuentes disponibles de grupos metilo en realidad puede inducir cáncer hepático en ratas.

MECANISMOS DE CARCINOGENESIS QUÍMICA

Metabolismo de carcinógenos químicos en relación con carcinogénesis

Los metabolitos excretados de hidrocarburos policíclicos son derivados hidroxilados, que regularmente tienen actividad carcinógena baja o nula. De modo similar, la hidroxilación de los anillos de carcinógenos amina aromáticos, como el 2-acetilaminofluoreno (AAF) y el 4-dimetilaminoazobenceno a menudo ocasiona pérdida completa de la actividad. La producción enzimática de estos metabolitos más polares facilita el metabolismo y la excreción adicionales del compuesto original. El inicio de la comprensión de este dilema fue informado por Elizabeth y James Miller quienes demostraron por vez primera que los colorantes azo quedan enlazados de manera covalente a proteínas del hígado pero no a proteínas de las neoplasias resultantes. Estos estudios iniciales condujeron a los Miller a sugerir que la unión de carcinógenos a proteínas podría dar pie a pérdida o delección de proteínas críticas para el control del crecimiento.

Un paso crítico en la inducción de cáncer por sustancias químicas es la interacción covalente de alguna forma de la sustancia química con macromoléculas. Dado que el compuesto original fue incapaz de tener unión covalente directa con macromoléculas, la conclusión lógica fue que la interacción de la sustancia química con la macromolécula fue un resultado de la activación metabólica del compuesto original.

Aunque diversos estudios efectuados durante el decenio de 1950 demostraron que la hidroxilación de anillo es una importante vía en el metabolismo del 2-acetilaminofluoreno, también ocurre hidroxilación del nitrógeno del grupo acetilamino. Además, el *N*-hidroxi-2-acetilaminofluoreno indujo neoplasias que no observaron con el compuesto original, como sarcomas subcutáneos en el sitio de inyección. En animales, como los cobayos, que convierten poco del 2-acetilaminofluoreno en su derivado *N*-hidroxi, no se produjo cáncer del hígado al incluir el compuesto original en la alimentación. Estos datos apoyaron fuertemente la sugerencia de que el compuesto original podría no ser el carcinógeno directo; en su lugar, ciertos derivados metabólicos son activos en la inducción de neoplasia.

Hay diversas reacciones metabólicas en la activación de sustancias químicas hasta sus formas carcinógenas finales. Las del metabolismo fase I ocurren dentro del retículo endoplásmico. Estas reacciones comprenden metabolismo por oxidasas de función mixta del citocromo P-450 y su reductasa, así como la aminooxidasa de función mixta. En general, estas reacciones metabólicas inducen biotransformación al convertir un sustrato en un compuesto más polar por medio de la introducción de oxígeno molecular. Las reacciones metabólicas fase II son reacciones biosintéticas que comprenden conjugación y ocurren de manera primaria en el citosol.

Los carcinógenos químicos son reactivos electrófilos (sustancias químicas con sitios con deficiencia de electrón), o pueden convertirse en estos últimos. Estos agentes electrófilos ejercen sus efectos carcinógenos por medio de interacción covalente con macromoléculas celulares. Los carcinógenos químicos que requieren metabolismo para ejercer su efecto carcinógeno se denominan procarcinógenos, en tanto sus metabolitos muy reactivos se llaman carcinógenos finales. Los metabolitos intermediarios entre los procarcinógenos y los carcinógenos finales se llaman carcinógenos "ceranos".

La región en "bahía" es la zona obstaculizada desde el punto de vista estérico, formada por el anillo benzo angular. Aunque el concepto de región en "bahía" no se ha probado con todos los hidrocarburos policíclicos carcinógenos conocidos, parece ser aplicable en general. La epoxidación del anillo benzo angular dihidro que forma parte de la región en "bahía" del hidrocarburo policíclico suele crear el carcinógeno final. Además, la oxidación puede dar por resultado oxidación metabólica de diversos procarcinógenos.

Aunque la administración de hormonas polipéptidas y factores del crecimiento puede dar por resultado neoplasia, estos compuestos no tienen las formas carcinógenas "finales". Los estrógenos sintéticos se convierten en metabolitos catecol en cantidades importantes. Esos metabolitos pueden actuar como las formas carcinógenas finales de los estrógenos sintéticos.

Aunque las reacciones de conjugación regularmente inactivan a los carcinógenos químicos y permiten la excreción rápida en la orina como resultado de aumento de la hidrosolubilidad, se ha demostrado una excepción a esto. Tanto los haloalcanos como los haloalquenos reaccionan con el glutatión en una reacción de conjugación catalizada por la glutatión S-transferasa. Los alifáticos halogenados pueden inducir neoplasias en varios órganos; los riñones constituyen el sitio blanco predominante.

Además de los intermediarios electrófilos que constituyen muchas de las formas finales de los carcinógenos químicos, pruebas sustanciales también implican la participación de derivados radicales libres de sustancias químicas en su acción carcinógena. Los radicales libres pueden tener carga positiva o negativa, o ser neutrales, pero todos poseen un electrón no apareado único. Aunque se conoce una amplia gama de estabilidades para diferentes especies, casi todos los radicales son en extremo reactivos. Dos líneas de pruebas sugieren que los radicales libres pueden tener importancia en la inducción de transformación neoplásica por sustancias químicas. Varias moléculas que inhiben la formación de radicales libres, incluso antioxidantes, tienen la capacidad para inhibir la acción carcinógena de muchos carcinógenos químicos. Además, durante el metabolismo de dichos carcinógenos a veces se forman intermediarios radicales libres, y las reacciones metabólicas de diversos carcinógenos químicos pueden proceder a través de dichos intermediarios. Los carcinógenos químicos, entre ellos nitrosaminas, compuestos nitro y dietilestilbestrol, pueden poseer formas finales que son radicales libres. La formación de estos últimos tiene importancia en los efectos carcinógenos de la radiación ionizante.

Muchos tejidos que tienen una expresión baja de monooxigenasas contienen prostaglandina H sintasa. En estos tejidos, los compuestos pueden activarse hacia formas reactivas mediante la prostaglandina H sintasa, puesto que la oxidación por la actividad de peroxidasa a menudo da por resultado un producto radical libre. Esta vía de activación metabólica de los carcinógenos, aunque no es omnipresente, tiene importancia en algunos tejidos extrahepáticos.

Estructura química y carcinogénesis química

La relación entre la estructura química y la actividad carcinógena tiene importancia en la identificación y el mecanismo potenciales de

www.rinconmedico.org

carcinógenos químicos potenciales. Se han creado bancos de datos computadorizados de sustancias químicas carcinógenas y no carcinógenas con el fin de relacionar la estructura con la actividad carcinógena en diversos carcinógenos. Estas "alertas estructurales" significan que una sustancia química que tiene esas estructuras debe someterse a un examen estrecho en cuanto a su potencial carcinógeno. El banco de datos sustancial usado para generar estas alertas estructurales indica la utilidad de esta información para la identificación de carcinógenos potenciales y los mecanismos de su acción en tejidos específicos.

Mutagénesis y carcinogénesis

Casi todos los carcinógenos químicos deben metabolizarse en la célula antes que ejerzan su actividad carcinógena. A este respecto, el metabolismo de algunas sustancias químicas da por resultado bioactivación en lugar de eliminación. De este modo, las capacidades metabólicas pueden fundamentar el modo en el cual una sustancia que no es carcinógena para una especie puede serlo para otra. Esto adquiere importancia para práctica de pruebas de carcinógenos en animales enteros tanto para identificación de peligro como para valoración de riesgo. Esas consideraciones influyen de manera directa sobre la elección de casi todas las especies sensibles o de las especies más similares a los seres humanos para estas valoraciones.

Los estudios acerca de la inducción de neoplasias hepáticas por el colorante de alimentos *N,N*-dimetil-4-aminoazobenceno (DAB) proporcionaron la primera prueba de que los metabolitos de carcinógenos pueden unirse a macromoléculas. Se encontró que este colorante, conocido como amarillo mantequilla, se enlaza de manera covalente a proteínas. Puesto que, *in vitro*, el DAB no se unió a proteína purificada y, aun así, fue imposible extraerlo de la proteína después de administración *in vivo*, se dedujo que el DAB se metaboliza *in vivo* hacia una forma reactiva que se une de manera covalente a macromoléculas celulares. Puesto que los carcinógenos son reactivos en sí o se activan por metabolismo hacia intermediarios reactivos que se unen a componentes celulares, incluso en DNA, estos derivados electrófilos, que se unen a diversas porciones nucleófilas (densas en cuanto a electrones) en el DNA, RNA y proteína, se consideran la forma carcinógena de los compuestos de interés. Varias líneas de pruebas indican que el DNA es el blanco crítico para la carcinogénesis.

La inducción de mutaciones se debe principalmente a alteraciones químicas o físicas en la estructura del DNA, que dan por resultado replicación inexacta de una región particular del genoma. El proceso de mutagénesis consta de alteración estructural del DNA, proliferación de células que fijan el daño del DNA, y reparación del DNA que repara en forma directa la base alquilada u origina la eliminación de segmen-

tos mayores de DNA. Los compuestos electrófilos pueden interactuar con los nitrógenos del anillo, los grupos amino exocíclicos, oxígenos carbonilo, y la estructura principal fosfodiéster. La reacción de electrofilos con DNA da por resultado productos de alquilación que son derivados covalentes de la especie química reactiva con DNA. Los agentes de alquilación de acción directa inducen unión preferente a centros muy nucleófilos, como la posición N^7 de la guanina. Las especies menos reactivas, como la forma activa de la dietilnitrosamina, también reaccionan con los oxígenos nucleófilos en el DNA. Los carcinógenos que producen la formación de aductos voluminosos a menudo reaccionan de manera específica con sitios en el anillo purina. La posición de un aducto en el DNA, y sus propiedades físicas y químicas en ese contexto dictan los tipos de mutaciones inducidas. Diferentes aductos pueden inducir una gama bien determinada de mutaciones, y cualquier aducto dado puede originar muchísimas lesiones diferentes del DNA.

Las mutaciones de punto, las mutaciones de desplazamiento de estructura, las aberraciones cromosómicas, la aneuploidia y la poliploidización pueden ser inducidas por sustancias químicas con grados variables de especificidad que dependen en parte de la dosis. La mutagénesis puede suscitar varias alteraciones de la naturaleza física y química del DNA. En tanto la alquilación del DNA con grupos alquilo pequeños o aductos voluminosos grandes llega a originar mutación, también pueden quedar comprendidos otros procesos. La conformación del DNA tiene un impacto importante sobre la actividad mutágena potencial de un compuesto. Los agentes planares que logran intercalarse entre los pares de bases en el DNA pueden inducir con eficacia mutaciones de desplazamiento de estructura al exacerbar el apareado erróneo por deslizamiento en secuencias repetitivas. Además, los agentes que yacen dentro del surco mayor o menor del DNA suelen perturbar la formación de nucleosoma, y alterar la replicación del DNA. Algunos de estos agentes son quimioterápicos potenciales. Los agentes como la radiación y los inhibidores de la topoisomerasa que ocasionan rompimientos de doble filamento también pueden aumentar la mutagénesis.

Hay varios mecanismos de mutagénesis. Los agentes mediante y etilantes generan mutaciones como resultado de apareado erróneo de bases. Los metabolitos activos de muchos compuestos pueden formar aductos de DNA voluminosos que bloquean la síntesis de DNA, lo que suscita una lesión no codificante.

No todos los carcinógenos químicos requieren metabolismo intracelular para convertirse en carcinógenos finales. Los carcinógenos de acción directa típicamente son carcinógenos en diversos sitios y todas las especies examinadas. Diversos alquilantes de acción directa, incluso algunos usados en quimioterapia, son carcinógenos para seres humanos.

Aductos macromoleculares originados por reacción con carcinógenos finales

Uno de los problemas más interesantes en la carcinogénesis química es la caracterización química de compuestos covalentes derivados de reacciones entre el metabolito final de un carcinógeno químico y una macromolécula. El sitio más nucleófilo del DNA es la posición N^7 de la guanina, y muchos carcinógenos forman aductos covalentes en ese sitio. Los aductos formados con DNA muestran configuraciones estereoespecíficas.

Varios carcinógenos que forman aductos con el DNA mediante metilación directa, etilación o alquilaciones más altas tienen considerable importancia experimental y ambiental. El aducto predominante que se observa con agentes metilantes como el sulfonato de metilmetano es la 7-metilguanina. En contraste, la etilación del DNA ocurre de manera predominante en la estructura principal fosfato. El aducto carcinógeno fundamental es la O^6 -alquilguanina. La O^4 -alquiltimina puede ser un aducto más importante para la carcinogénesis porque este aducto del DNA se retiene en el DNA durante periodos más prolongados que el aducto O^6 -alquilguanina.

Otro cambio estructural frecuente en el DNA es la hidroxilación de bases de DNA. Esos cambios se han encontrado en las cuatro bases que conforman el DNA. Estas bases hidroxiladas se han encontrado en el DNA de órganos blanco en animales a los cuales se administraron carcinógenos químicos, pero también se encuentran en el DNA de organismos no sujetos a carcinógeno conocido alguno. La fuente de ese daño oxidativo quizá son reacciones de radicales libres que ocurren de manera endógena en la célula, que son capaces de producir radicales de oxígeno activados. Esas reacciones oxidativas, que ocurren como resultado de un fenómeno oxidativo endógeno o por la administración de carcinógenos químicos y por radiación exógenos, quizá se reparan con rapidez mediante los mecanismos que se comentan más adelante. De este modo, las mutaciones endógenas se conservan a un mínimo.

La modificación endógena del DNA mejor estudiada es la metilación de residuos de desoxicitidina mediante la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina por medio de la DNA metiltransferasa. Esa metilación produce la expresión o represión hereditaria de genes específicos en células eucarióticas. Los genes que se transcriben de manera activa están hipometilados, en tanto los que están hipermetilados rara vez tienden a transcribirse. Cuando esa metilación ocurre durante el desarrollo, la expresión o represión de genes específicos puede "marcarse" mediante metilación del DNA en diversas etapas durante el desarrollo. Los carcinógenos químicos pueden inhibir la metilación del DNA por medio de varios mecanismos, incluso la formación de aductos covalentes, roturas de filamento único en el

DNA, alteración de los fondos comunes de metionina, y la inactivación directa de la enzima DNA S-adenosilmetionina metiltransferasa, que se encarga de la metilación.

Por último, se han informado cambios estructurales del DNA, de carácter en gran parte desconocido, con la valoración ^{32}P después de etiquetado. Aunque esta técnica se ha usado para demostrar aducción de DNA por diversos carcinógenos químicos conocidos, despierta igual interés que en células vivas se han descubierto diversos aductos de estructura desconocida. Algunos de estos aductos del DNA cuya estructura no se conoce, denominados compuestos I, cambian con las modificaciones de la dieta o la administración de fármacos, y muestran diferencias de especie y de tejido. Los compuestos I ocurren en tejidos fetales humanos, aumentan con la edad y con la restricción calórica, pero disminuyen durante la hepatocarcinogénesis.

Así, la participación de los aductos estructurales del DNA en la carcinogénesis no es una simple cuestión de aducto = mutación = carcinogénesis. Los aductos de carcinógenos conocidos pueden tener gran importancia en la carcinogénesis inducida por sus formas procarcinógenas, pero no está clara la función de aductos producidos de manera endógena, cuya estructura no está definida, como los compuestos I, en el proceso carcinógeno. No hay pruebas sustanciales de que los aductos formados de manera endógena conduzcan a mutación. El hecho de si un aducto del DNA da por resultado la formación de mutaciones es una consecuencia de su persistencia durante todo un periodo de proliferación celular, lo que a su vez es en parte una función del proceso de reparación del DNA.

REPARACIÓN DEL DNA Y CARCINOGENESIS QUÍMICA

Persistencias de aductos del DNA y reparación del DNA

El grado al cual ocurren aductos del DNA después de la administración de carcinógenos químicos depende del metabolismo general del agente químico y de la reactividad química del metabolito final. Una vez que se forma el aducto, su presencia continua en el DNA de la célula depende principalmente de la habilidad de la maquinaria celular para reparar la alteración estructural del DNA.

Se ha postulado que la magnitud de formación de aductos del DNA, y la persistencia de los aductos en el DNA deben correlacionarse con el efecto biológico del agente. La mera presencia de aductos del DNA quizá no basta para que proceda el proceso carcinógeno; tiene igual importancia o más la persistencia de los aductos del DNA de células viables. Las diferencias de la susceptibilidad a carcinogénesis sin duda son el resultado de diversos factores, entre ellos la replicación de las células blanco y la reparación del carcinógeno-aducto del DNA.

A pesar de excepciones en las hipótesis de trabajo, el conocimiento en cuanto a la persistencia de aductos covalentes del DNA en los tejidos se ha utilizado para cuantificar la exposición de seres humanos a sustancias químicas carcinógenas y relacionar el riesgo potencial de aparición de neoplasias con esa exposición. Se han utilizado tecnologías inmunitarias y cromatográficas muy sensibles para demostrar la presencia de aductos de varias especies carcinógenas. Además de detección de aductos del DNA estructurales específicos, la valoración de ³²P después de etiquetado se ha aprovechado para determinar la presencia de aductos del DNA en tejidos humanos. Como es de esperarse, diversos aductos se encuentran tanto en individuos normales como en los potencialmente expuestos a carcinógenos específicos. Además de aductos del DNA, los carcinógenos específicos también se unen de manera covalente a las proteínas séricas.

Mecanismos de reparación del DNA

La persistencia de aductos del DNA sobreviene de manera predominante por fracaso de la reparación del DNA. Los tipos de alteraciones estructurales que pueden ocurrir en la molécula de DNA como resultado de la interacción de especies químicas reactivas, o directamente con la radiación, son considerables. Varios de los cambios estructurales que se observan con mayor frecuencia en el DNA se representan de manera esquemática en la figura 8-1. La reacción del DNA, con especies químicas produce aductos o bases, azúcares, y la estructura principal fosfato. Además, las sustancias químicas reactivas bifuncionales pueden causar el entrecruzamiento de filamentos de DNA por medio de una reacción con dos bases opuestas. Otros cambios estructurales, como la formación de dímero pirimidina, son específicos para radiación ultravioleta, en tanto las roturas del DNA de doble filamento se aprecian más a menudo con la radiación ionizante. Casi todas las otras lesiones representadas en la figura 8-1 pueden ocurrir como un resultado de los efectos químicos o de la radiación sobre la molécula de DNA. Para afrontar los muchos tipos de daño del DNA, distintos desde el punto de vista estructural, diversos mecanismos reparan con eficacia cada tipo de daño. Se ha estimado que más de 100 genes están dedicados a la reparación del DNA, lo que recalca la naturaleza esencial de la información genética. En el cuadro 8-2 se resumen los tipos de reparación del DNA que se encuentran con mayor frecuencia en sistemas de mamíferos.

Hay dos tipos de vías de respuesta al daño: vías de reparación y un mecanismo de tolerancia. En los mecanismos de reparación el daño del DNA se elimina, en tanto los mecanismos de tolerancia sortean el daño sin arreglarlo. Los mecanismos de tolerancia están, por definición, propensos a error. Ciertos mecanismos de reparación revierten

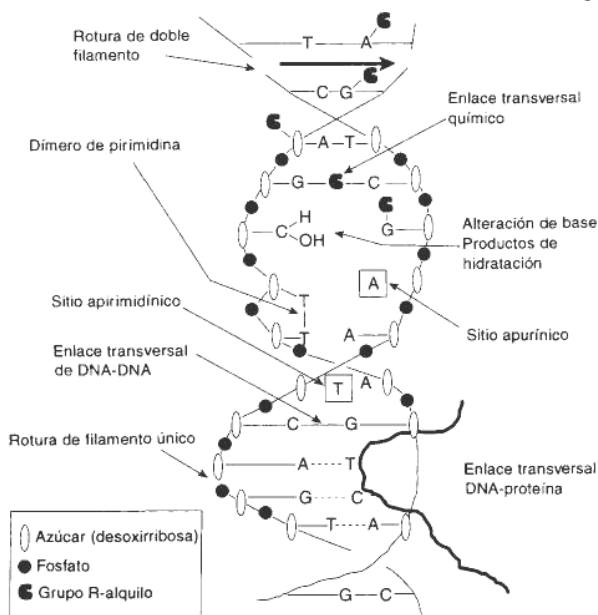


Fig. 8-1. Representación esquemática de lesiones del DNA inducidas por sustancias químicas y radiación.

el daño del DNA, por ejemplo, eliminación de aductos desde las bases, e inserción de bases en sitiosapurínicos/apirimidínicos (AP). En

Cuadro 8-2 Tipos de reparación de DN

1. Reversión directa del daño del DNA
Alquiltransferasas
2. Reparación de excisión de bases
Glucosilasa y endonucleasaapurínica/apirimidínica
3. Reparación de excisión de nucleótidos
Reparación de dímeros de pirimidina
Reparación de aductos "voluminosos"
4. Recombinación: reparación posreplicación
5. Reparación de desproporción
Reparación de desaminación de la 5-metilcitosina

microorganismos, la concentración intracelular de las proteínas alquiltransferasa está regulada por factores ambientales, incluso la concentración de los alquilantes. Puede ocurrir una adaptación similar en ciertos tejidos de mamíferos en respuesta a agentes que producen daño del DNA y tratamientos que causan un aumento de la proliferación celular. En tejidos de mamíferos, la concentración de la proteína alquiltransferasa es un importante factor en la resistencia de algunas células cancerosas a ciertos quimioterápicos. Al menos para la reacción de alquiltransferasa, la reversión directa de las lesiones premutacionales restituye la especificidad normal del pareado de bases.

La reparación excisional del DNA puede comprender la eliminación de bases dañadas, bases con pareado erróneo, o regiones de daño del DNA. Se utilizan vías bien determinadas en la eliminación de una base alterada única con un aducto de peso molecular relativamente bajo (parche pequeño), y la eliminación de una base con un grupo voluminoso muy grande que forma un aducto con la misma (parche grande). Las pirimidinas dimerizadas por la luz ultravioleta también pueden eliminarse mediante esta última vía. Sin embargo, puesto que las DNA polimerasas no son absolutamente exactas en su replicación del filamento que sirve como plantilla, hay potencial de que ocurra una mutación en forma de una base con pareado erróneo. Esta posibilidad es aun mayor en el mecanismo de reparación con extirpación de nucleótidos (parche grande), en el cual por lo general se elimina una secuencia de bases mucho mayor, de más de 20 nucleótidos, después del reconocimiento de la lesión de DNA y la demarcación de la misma. Luego de eliminación de la base o el dímero alterado, y de los nucleótidos relacionados, las DNA polimerasas sintetizan el DNA complementario para cerrar la brecha en el filamento, y la ligasa completa la formación del DNA de doble filamento. La eficacia de la reparación excisional está influida tanto por las secuencias de DNA en la proximidad inmediata al daño de DNA (contexto de secuencia) como por la actividad transcripcional del gen en el cual ocurre la mutación.

En tanto la reparación de aductos se emplean varias vías posibles, la reparación de roturas del filamento de DNA únicas o dobles es más difícil, y como resultado está más propensa a error que la vía excisional o de la eliminación directa. Las roturas de filamento único pueden sobrevenir por diversos agentes y durante el proceso de reparación en sí. Las roturas de doble filamento en el DNA sobrevienen en gran parte por radiación ionizante, aunque incluso en condiciones normales, sobrevienen roturas de dicho tipo, transitorias, como resultado de la función normal de topoisomerasas en el desenrollado del DNA. Las roturas de doble filamento pueden ocurrir en sitios de DNA de filamento único que aparecen por intentos de reparación de aducción con moléculas voluminosas. Los aductos voluminosos logran evitar la acción adicional de la polimerasa, con desdoblamiento subsiguientes.

te de endonucleasa, lo que suscita roturas de doble filamento y el potencial de inducción de aberraciones cromosómicas. Las roturas de doble filamento, y algunas de filamento único, se reparan después de la síntesis del DNA mediante un proceso denominado reparación después de replicación. No se han esclarecido por completo los mecanismos exactos de esa reparación. La recombinación y el templado de filamentos únicos son pasos que se sabe ocurren durante este proceso. Un método alternativo supone recombinación por medio de pareado homólogo entre el segmento dañado de DNA y la secuencia duplicada de la segunda copia de este tramo del DNA genómico. Estos dos fenómenos están bastante propensos a errores que dan pie tanto a mutaciones por delección como a anomalías cromosómicas. Varios procesos pueden inducir desproporciones de bases, entre ellos infidelidad de la DNA polimerasa, formación de sitios AP o reparación de los mismos, o modificación de bases.

Reparación del DNA, replicación celular y carcinogénesis química

La eliminación de radicales metilo, etilo y alquilo pequeños similares de bases individuales depende en gran parte de la presencia de alquiltransferasas. Aunque en algunos tejidos, como el hígado, puede ser posible aumentar la concentración de esas enzimas en respuesta a daño e influencias hormonales y de otros tipos, muchos tejidos no tienen mecanismos de reparación inducibles. Además, es en extremo difícil, si no es que imposible, que la célula repare algunos aductos.

Tiene igual importancia el daño continuo del DNA que ocurre en las células como resultado de mutágenos ambientales, radiación y procesos endógenos, entre ellos oxidación, metilación, desaminación y despurinación. El daño del DNA inducido por reacciones oxidativas (estrés oxidativo) quizás es la fuente de casi todo el daño endógeno del DNA. Esas reacciones llegan a producir alquilación por medio de reacciones peroxidativas o hidroxilación de bases, y roturas de filamento único. El producto final del daño oxidativo del DNA también pueden ser enlaces cruzados interfilamento y roturas de doble filamento, con el potencial de daño genético importante subsiguiente.

Estudios experimentales en mamíferos han demostrado que los radicales de oxígeno activos logran contribuir a la clastogénesis de manera directa, y de modo indirecto por medio de la producción de peróxidos lípidos. Aunque existen métodos para reparar algunos tipos de daño oxidativo, incluso hidroxilación de bases y roturas de filamento único, esa reparación requiere tiempo y puede depender de muchos otros factores intracelulares. Puesto que una mutación se forma durante la síntesis de un nuevo filamento de DNA por medio de la plantilla dañada, la replicación celular se convierte en un factor de impor-

tancia en la "fijación" de una mutación. En tanto muchos mecanismos de reparación del DNA pueden no ser anormales en células neoplásicas en comparación con su homólogo normal, una tasa alta de división celular tiende a aumentar tanto la magnitud espontánea como la inducida de mutación por la inhabilidad al azar de una célula para reparar el daño antes de la síntesis de DNA. Una importante vía de reparación del DNA que tiene defectos genéticos en diversas neoplasias hereditarias y espontáneas en seres humanos es el mecanismo de reparación de desproporción que corrige alteraciones de bases espontáneas y después de replicación y, así, es una importante vía para la evitación de la mutación en células normales. La mitogénesis también puede desencadenar alteraciones genéticas más notorias, incluso recombinación mitótica, conversión de genes y no disyunción. Estos cambios genéticos suscitan otras alteraciones genéticas progresivas, que tienen una alta probabilidad de dar por resultado cáncer.

CARCINÓGENOS QUÍMICOS Y LA EVOLUCIÓN NATURAL DE LA APARICIÓN DE NEOPLASIA

Patogenia de la neoplasia: aspectos biológicos

Se cree que la patogenia de la neoplasia consta de al menos tres etapas definidas de manera operativa; empieza con el inicio y va seguida por una etapa intermedia de promoción, a partir de la cual evoluciona la etapa de progresión. En el cuadro 8-3 se listan las características biológicas de las etapas de comienzo, promoción y progresión. Es durante la primera y la última etapas de la aparición de neoplasias (inicio y progresión) que pueden observarse cambios estructurales en el genoma (DNA). Los cambios estructurales comentados tienen más probabilidades de ser la causa de la inducción de estas etapas, en especial la etapa de comienzo. La etapa intermedia de promoción no parece comprender cambios estructurales directos en el genoma de la célula, sino que, en su lugar, depende de una expresión alterada de genes.

Comienzo

Al igual que con los fenómenos mutacionales, el inicio requiere una o más rondas de división de células para la "fijación" del proceso. Los parámetros cuantitativos del comienzo, notados en el cuadro 8-3 (respuesta a la dosis y potencia relativa) se han demostrado en diversos sistemas experimentales; sin embargo, estos parámetros pueden estar regulados por alteración del metabolismo de xenobióticos y por hormonas tróficas. El metabolismo de los agentes iniciantes hacia formas no reactivas, y la alta eficiencia de la reparación de DNA de los tejidos pueden alterar el proceso de inicio.

Cuadro 8-3. Características morfológicas y biológicas de las etapas de inicio, promoción y progresión durante carcinogénesis

<i>Inicio</i>	<i>Promoción</i>	<i>Progresión</i>
Irreversible	Reversible tanto en la expresión del gen como a niveles celulares	Irreversible
"Célula madre" iniciada no identificable morfológicamente	Población de células promotoras dependiente de la administración continua del agente promotor	Alteración discernible morfológicamente en la estructura genómica celular, originada por inestabilidad del cariotipo
Eficiencia sensible a xenobióticos y otros factores químicos	Eficiencia sensible a envejecimiento y factores de la dieta y hormonales	Crecimiento de células alteradas sensible a factores ambientales durante la fase temprana de esta etapa
Aparición espontánea de células iniciadas Requiere división celular para "fijación"	Los agentes promotores endógenos pueden efectuar promoción "espontánea"	
Respuesta a la dosis que no muestra un umbral fácilmente mensurable	La respuesta a la dosis muestra umbral y efecto máximo mensurables	En esta etapa se observan neoplasias benignas o malignas
Potencia relativa de iniciadores dependiente de la cuantificación de lesiones preneoplásicas después de un periodo definido de promoción	La potencia relativa de promotores medida por su eficacia para causar expansión de la población de células iniciadas	Los agentes "progresores" hacen avanzar a las células promovidas hacia esta etapa

Una de las características de la etapa de comienzo es su irreversibilidad en el sentido de que el genotipo, o el fenotipo, o ambos de la célula iniciada se establece en el momento de comienzo. Hay pruebas que se están acumulando de que no todas las células iniciadas sobreviven durante todo el lapso de vida del organismo o el periodo de un experimento. Su muerte parece deberse al proceso normal de la muer-

te celular programada, o apoptosis. El inicio espontáneo o fortuito de células en diversos tejidos es muy frecuente. Si esto es cierto, la aparición de neoplasia puede estar en función únicamente del efecto de los agentes en las etapas de promoción o progresión.

Promoción

Se ha demostrado que diversas sustancias químicas inducen promoción. Empero, al contrario de las sustancias químicas que inducen la etapa de comienzo, los agentes promotores o sus metabolitos probablemente no actúan de manera directa con el DNA, ni se requiere metabolismo para su eficacia. La sacarina es un agente promotor eficaz para la carcinogénesis de la vejiga, y el fenobarbital lo es para la hepatocarcinogénesis. Tanto los andrógenos como los estrógenos, naturales y sintéticos, son agentes promotores eficaces en sus órganos finales blanco, así como en el hígado.

La característica distintiva de la promoción, en contraposición con el comienzo o la progresión, es la naturaleza reversible de esta etapa. La regresión de lesiones preneoplásicas luego de supresión de los agentes promotores puede deberse a apoptosis. Este mecanismo propuesto recibe apoyo por la demostración de que muchos agentes promotores inhiben la apoptosis en lesiones preneoplásicas.

Otra característica de la etapa de promoción es su susceptibilidad a la regulación por factores fisiológicos. La promoción puede regularse por el proceso de envejecimiento y por factores de la dieta y hormonales. Muchos factores reguladores son en sí agentes promotores. Varias hormonas suelen ser carcinógenas. Estas hormonas son agentes promotores eficaces; así, llegan a servir como una fuente exógena o endógena para la regulación de la proliferación celular durante la carcinogénesis. Esos agentes fisiológicos pueden ser un componente de la promoción endógena de células iniciadas.

Las relaciones entre dosis y respuesta de agentes promotores muestran curvas parecidas a sigmoide, con un umbral observable y un efecto máximo. El efecto umbral de los agentes promotores puede considerarse una consecuencia de la naturaleza reversible de sus efectos al nivel celular. El efecto máximo se debe a una saturación de unión a ligando en el primer caso, y a la promoción de todas células iniciadas en el segundo. Aunque es imposible equiparar de manera directa las variables en los dos procesos, la similitud de las formas de las curvas es sorprendente. La potencia relativa de los agentes promotores puede determinarse en función de su habilidad para inducir el crecimiento clonal de células iniciadas. De este modo, la tasa neta de crecimiento de lesiones preneoplásicas puede emplearse para determinar las potencias relativas de los agentes promotores.

Progresión

La transición desde la progenie temprana de células iniciadas hasta la población de células malignas desde el punto de vista biológico, constituye la principal parte de la evolución natural de la aparición de neoplasias. Las características de la progresión maligna (tasa de crecimiento, invasividad, frecuencia de metástasis, capacidad de respuesta a hormonas y características morfológicas) varían de manera independiente a medida que aparece la enfermedad. Estas características se han atribuido a la inestabilidad del cariotipo durante la etapa de progresión irreversible. Las alteraciones ambientales pueden influir sobre la etapa de progresión. Por ejemplo, la exposición a agentes promotores logra alterar la expresión de genes e inducir proliferación celular. Con todo, conforme el crecimiento de la neoplasia continúa y aparece inestabilidad cariotípica, las respuestas a los factores ambientales se pueden alterar o perder. Los agentes que sólo actúan para suscitar la transición de una célula desde la etapa de promoción hasta la de progresión suelen denominarse de manera apropiada *agentes progresares*. Esos agentes tal vez tienen la característica de inducir aberraciones cromosómicas, pueden no tener por necesidad capacidades de comienzo, y en algunos casos aumentar la clastogénesis relacionada con la inestabilidad cariotípica en evolución. Los mecanismos durante la progresión que llegan a contribuir a la inestabilidad cariotípica que está surgiendo incluyen la inhibición de la actividad de topoisomerasa para reparación del DNA, amplificación de genes e integridad alterada del telómero. Al igual que las dos etapas de inicio y progresión, también llega a ocurrir progresión espontánea. De hecho, la replicación celular incrementada fomentaría mucho la progresión espontánea.

Mecanismos celulares y moleculares de las etapas de carcinogénesis

Inicio

Al menos tres procesos son importantes en el inicio: metabolismo, reparación del DNA y proliferación celular. La perturbación de cualesquiera de estas vías repercutirá sobre el comienzo. Las células iniciadas son difíciles de distinguir desde el punto de vista morfológico y fenotípico de sus homologas normales, y las alteraciones moleculares de las cuales depende el inicio pueden ser igualmente sutiles. En el cuadro 8-4 se listan varias de las características mecánicas moleculares de las etapas de comienzo, promoción y progresión. Los cambios genéticos necesarios para inducir la etapa de inicio no deben ser por necesidad los que producen alteraciones cromosómicas estructurales

Cuadro 8-4. Algunos mecanismos celulares y moleculares en la carcinogénesis de múltiples etapas

<i>Inicio</i>	<i>Promoción</i>	<i>Progresión</i>
Mutaciones simples (transiciones, transversiones, deleciones pequeñas, y otras) que afectan el genoma celular	Aumento o represión reversible de la expresión de gen mediado por receptores específicos para el agente promotor individual	Alteraciones genéticas complejas (translocaciones cromosómicas, deleciones, amplificación de gen, recombinación y otros) originadas por inestabilidad cariotípica en evolución
En algunas especies y tejidos, mutaciones de punto en protooncogenes u oncogenes celulares potenciales	Inhibición de la apoptosis por el agente promotor	Cambios irreversibles de la expresión de gen, incluso expresión de gen fetal, expresión alterada del gen del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC), y producción ectópica de hormona
Mutaciones en genes de vías de transducción de señal que pueden producir un fenotipo alterado	Ninguna alteración estructural directa en el DNA por acción o metabolismo del agente promotor	Selección de células neoplásicas para crecimiento óptimo del fenotipo/genotipo en respuesta al ambiente celular e incluso la evolución de inestabilidad del cariotipo

obvias o flagrantes. La variabilidad individual, las diferencias de especies y el organotropismo de la etapa de comienzo comprenden un equilibrio del metabolismo del carcinógeno, proliferación celular y reparación del DNA.

Blancos genéticos moleculares de carcinógenos que dañan el DNA

Tres clases de genes tienen importancia en el proceso neoplásico (cuadro 8-5). Aunque otros genes operativos en la reparación del DNA, metabolismo de carcinógenos y anormalidades del sistema inmunitario

Cuadro 8-5. Características de protooncogenes, oncogenes celulares y genes supresores tumorales

<i>Protooncogenes</i>	<i>Oncogenes celulares</i>	<i>Genes supresores tumorales</i>
Dominante	Dominante	Recesiva
Especificidad de tejido amplia para aparición de cáncer	Especificidad de tejido amplia para aparición de cáncer	Considerable especificidad de tejido para aparición de cáncer
La herencia de línea germinal rara vez está comprendida en la aparición de cáncer	La herencia de línea germinal rara vez está comprendida en la aparición de cáncer	La herencia de línea germinal suele quedar comprendida en la aparición de cáncer
Análogo a ciertos oncogenes virales	No hay análogos conocidos en virus oncógenos	No hay análogos conocidos en virus oncógenos
Mutaciones somáticas activadas durante todas las etapas de desarrollo neoplásico	Mutaciones somáticas activadas durante todas las etapas de desarrollo neoplásico	Las mutaciones de la línea germinal pueden iniciar, pero la mutación hacia neoplasia sólo ocurre durante la etapa de progresión

generan predisposición hereditaria a neoplasia, son los productos de los protooncogenes, los oncogenes celulares y los genes supresores tumorales los que se han relacionado de manera más estrecha con la transformación neoplásica.

Los oncogenes tienen actividad de manera primaria en el crecimiento celular, transducción de señales y transcripción nuclear. Se atribuyen funciones similares a genes supresores tumorales conocidos, pero, además, al menos dos genes supresores tumorales participan en la regulación del ciclo celular.

Las mutaciones en protooncogenes pueden depender de su activación, con transformación neoplásica subsiguiente similar a la que se observa después de expresión alterada de oncogenes celulares. Únicamente las mutaciones de punto, las inserciones y deleciones pequeñas, y posiblemente el estado de metilación alterado son fenómenos que pueden originar iniciación. Las alteraciones más complejas en el genoma serían características de la etapa de progresión.

La activación de protooncogenes y oncogenes celulares por mutaciones base específicas, deleciones pequeñas y mutaciones por desplazamiento de estructura depende de la síntesis de DNA en presen-

cia de daño del DNA, incluso la presencia de aductos. El análisis de mutaciones en genes específicos en potencia comprendidos en la transformación neoplásica es posible a partir de muestras muy pequeñas mediante diversas técnicas moleculares.

Así, aunque varias clases de genes parecen ser apropiadas como blancos para carcinógenos que dañan el DNA, no está por completo clara la función real de las mutaciones de protooncogén y de oncogén celular en el establecimiento de carcinogénesis. Entre las lesiones preneoplásicas más tempranas estudiadas, sólo alrededor de 33% muestra mutaciones en la familia del gen *ras*, pero es bastante posible que otros protooncogenes y oncogenes celulares sean blancos. Las pruebas de que los genes supresores tumorales pueden ser blanco para el inicio de aparición de enfermedad maligna temprana provienen principalmente de estudios de neoplasia hereditaria por mecanismos genéticos. En estos raros cánceres hereditarios, uno de los alelos de un gen supresor tumoral contiene una mutación de línea germinal en todas las células del organismo.

Promoción

Los agentes promotores ejercen sus efectos sobre la expresión de genes principalmente por medio de perturbación de las vías de transducción de señal. El mecanismo de acción de agentes promotores en la alteración de la expresión de genes puede estar mediado por receptores específicos. Esta hipótesis proporciona una explicación parcial de la especificidad histórica demostrada por muchos agentes promotores. El concepto de receptor-ligando de la acción de estos últimos se basa en las relaciones entre dosis y respuesta que comprenden agentes farmacológicos. Las suposiciones básicas de esas interacciones arguyen que el efecto del agente es directamente proporcional al número de receptores ocupados por el ligando. La actividad intrínseca de la sustancia química, y las vías de transducción de señal disponibles en el tejido son factores importantes en la determinación del tipo de respuesta observada y del grado de la misma.

Varios agentes promotores hepáticos, incluso el fenobarbital, ciertos esteroides, y proliferadores de peroxisoma, aumentan de manera selectiva la proliferación de células dentro de lesiones preneoplásicas en el hígado de rata. La habilidad de los agentes promotores a los niveles celular y molecular para aumentar de modo selectivo la proliferación celular de poblaciones de células preneoplásicas, más que la de sus homólogos normales, puede depender de mecanismos alterados de control del ciclo celular en las células preneoplásicas. El parámetro celular que se opone a la mitosis es la muerte celular programada, o apoptosis. Este proceso queda inhibido de manera notoria por muchos agentes promotores, pero no se entienden bien sus mecanis-

mos. Varios genes específicos parecen estar comprendidos en este proceso, incluso el protooncogén *c-myc*, el oncogén celular *bcl-2*, el TGF- β , y el gen supresor tumoral *p53*.

Regulación del ciclo celular

En la figura 8-2 se presenta un diagrama de la integración del ciclo celular y la apoptosis con las vías de transducción de señal. Los enlaces conectivos entre la transducción de señal y el ciclo celular aún son un poco indeterminados. Un mecanismo crítico para la regulación de todas las fases del ciclo celular es la fosforilación de proteína. Diversas cinasas con diferentes especificidades de aminoácido y proteína controlan la activación e inactivación de genes dependientes del ciclo celular. El mecanismo molecular principal que relaciona la transducción de señal al ciclo celular es la fosforilación de diversos factores de transcripción. Una vía de proliferación celular está mediada por proteincinasas activadas por mitógeno (MAPK), que a su vez son activadas por fosforilación mediada por las vías de transducción de señal. La fosforilación de ciclinas (proteínas que son críticas en el paso de una célula por el ciclo celular) por medio de diversas cinasas dependientes de ciclina (CDK) da por resultado diferentes niveles de fosforilación durante distintas partes del ciclo celular. Esto, junto con la síntesis y desintegración rápidas de ciclinas y otras proteínas dependientes del ciclo celular, durante el ciclo, permite que este último ocurra de una manera reproducible. La producción excesiva de cualquier ciclina o cinasa dependiente de la misma, o una falta de la producción de uno de estos factores, conduce a inestabilidad cariotípica, que es característica de la progresión (véase más adelante). Otro gen supresor tumoral, el *p53*, también participa como un factor de transcripción, lo que evita la continuación del ciclo celular cuando hay daño del DNA. Esta pausa permite a las células reparar ese daño o, si el daño es excesivo, sufrir apoptosis. Si el gen *p53* muestra una mutación, o falta, la pausa no ocurre, y el ciclo continúa la replicación a pesar de la presencia de daño que produce mutaciones o clastogénesis. Es obvio que el enlace mecánico faltante es una clara comprensión del aumento selectivo del ciclo celular en células preneoplásicas por agentes promotores. Hay varias posibilidades, entre ellas aumento de las concentraciones de receptores o de cualesquiera de los componentes de la vía de transducción de señal, y mutaciones de factores de transcripción, ciclinas, cinasas dependientes de ciclina y otros componentes del ciclo celular.

Progresión

Esta etapa por lo general aparece a partir de células en la etapa de promoción, pero también de manera directa a partir de células norma-

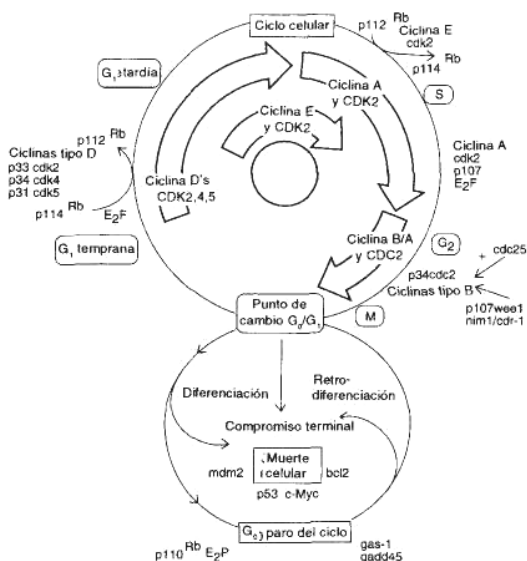
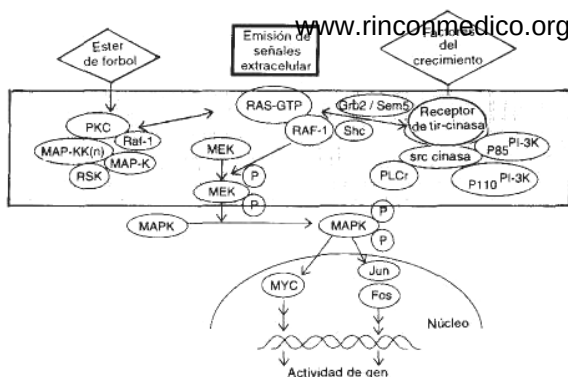


Fig. 8-2. Diagrama de componentes de vías de transducción de señales y el ciclo celular. Como se indica en el texto y la figura, no hay interacción directa conocida entre las vías de transducción de señales y regulación del ciclo celular, aunque se conocen muchas vías potenciales principalmente por medio de fosforilación de proteína. La porción inferior de la figura indica la extensión de la célula hacia la fase G_0 a partir de la cual ocurre la apoptosis (muerte celular).

les. como resultado de la administración de dosis relativamente altas, a menudo citotóxicas, de carcinógenos completos que tienen capacidad de inducir tanto inicio como progresión. Además, la incorporación hacia el genoma, de información genética como virus oncógenos, latransfección estable de material genético, o las alteraciones cromosómicas espontáneas, pueden inducir la etapa de progresión. El principal dato característico de la etapa de progresión es la inestabilidad cariotípica en evolución. Las células en la etapa de progresión pueden evolucionar de tal manera que las características de invasión, crecimiento metastásico y anaplasia, así como la tasa de crecimiento y las respuestas a influencias hormonales cambian hacia grados cada vez mayores de enfermedad maligna. Puede entenderse que esas "características independientes" sobrevienen por cambios cariotípicos que están apareciendo de modo constante en las células durante la etapa de progresión. Estas "características" pueden incluir aspectos como la expresión de genes fetales, la expresión de las proteínas de superficie clases I y II del complejo de histocompatibilidad mayor (NHC), y la producción ectópica por células derivadas de tejidos no productores de hormonas. Puesto que la actividad cariotípica tiene pocas probabilidades de conducir directamente a mutaciones de punto en oncogenes y genes supresores tumorales, es más probable que su aparición refleje la selección de células más idóneas para el ambiente de crecimiento de una neoplasia.

La inestabilidad genética propia de esta etapa es principalmente un reflejo de los cambios cariotípicos observados, más que un reflejo de las mutaciones de punto o de la amplificación de genes. Muchos mecanismos pueden conducir a inestabilidad cariotípica, entre ellos alteración del aparato mitótico y de la función de telómero, hipometilación de DNA, recombinación, así como amplificación de genes y transposición de los mismos.

Mecanismos genéticos y no genéticos de carcinogénesis química en relación con la evolución natural de la aparición de cáncer

La carcinogénesis química es mucho más compleja que la mera formación de aductos de DNA que sobrevienen por la reacción de carcinógenos finales con el DNA. En vista de la naturaleza de múltiples etapas de la carcinogénesis, incluso la aparición de efectores endógenos en cada etapa, es razonable clasificar a los agentes químicos respecto a su acción primaria durante una o más etapas de la carcinogénesis. Los agentes que sólo tienen la capacidad de inicio y, así, son carcinógenos incompletos verdaderos, son muy raros, si es que existen. Sin embargo, como se ha observado a partir de la base experimental para una distinción entre comienzo y promoción, las

dosis muy bajas de carcinógenos completos actúan para iniciar a las células, pero no pueden sostener el resto del proceso carcinógeno. La lista de agentes promotores conocidos y putativos, al igual que la de los carcinógenos completos, está creciendo constantemente. No se han identificado agentes progresores en el sentido estricto. Algunos agentes, en especial los iniciadores y los progresores, tienen como un aspecto primario de su mecanismo carcinógeno la habilidad para alterar la estructura del DNA y los cromosomas. Esos efectos "genotóxicos" de estos agentes se han enlazado de manera directa con la inducción de neoplasia. Empero, diversas sustancias químicas, cuando se administran de manera crónica a animales, inducen neoplasia, aunque no hay pruebas de su efecto "genotóxico" directo sobre las células blanco. Al considerar los efectos de las sustancias químicas sobre la aparición de neoplasia por un proceso de múltiples etapas, es posible clasificar con rapidez a esos agentes como promotores que actúan para expandir clonas de células iniciadas de manera espontánea. El aumento selectivo consecuente de la replicación celular en estas clonas de células iniciadas crea el marco para la transición espontánea de una célula ocasional hacia la etapa de progresión.

Los proliferadores peroxisoma, denominados así porque al administrarlos a roedores inducen un incremento del número de peroxisomas principalmente en el hígado, en general no son genotóxicos, pero muchos son hepatocarcinógenos y son agentes promotores para la hepatocarcinogénesis en ratas. Debido a la función peroxidativa de muchas de las enzimas en los peroxisomas, se ha propuesto que la acción carcinógena de estas sustancias químicas puede estar mediada por aumento del potencial oxidativo para daño del DNA en células tratadas con esos agentes.

Los agentes que no son mutágenos ni genotóxicos pueden inducir toxicidad directa con daño hístico sostenido y proliferación celular subsiguiente. Tanto la toxicidad directa del DNA como la proliferación aumentada pueden conducir a clastogénesis o daño genético del DNA de manera indirecta por medio de mecanismos oxidativos. Por último, la proliferación celular que sobreviene por toxicidad suele inducir de manera selectiva aumento de la replicación de un genoma ya dañado en la población de células iniciadas. En tanto la toxicidad celular no produce de manera directa carcinogénesis, suele aumentar el proceso. Dado que muchos agentes que se prueban a dosis crónicas inducen al menos una toxicidad leve, se ha argüido que el formato del sistema de práctica de pruebas conduce a la inducción de neoplasia. De este modo, la aparición de neoplasia que se observa con la administración de un compuesto bajo prueba suele ocurrir como resultado de la toxicidad y de la proliferación celular relacionadas con las dosis altas crónicas que se utilizan, más que de un efecto carcinógeno del agente.

CARCINOGENESIS QUÍMICA EN SERES HUMANOS

Estudios epidemiológicos y en animales como bases para la identificación de carcinógenos químicos en seres humanos

La epidemiología se ha definido como el estudio de la distribución de la enfermedad y los determinantes de la misma. Los métodos epidemiológicos comprenden datos obtenidos mediante observación, más que por medio de experimentación controlada. Estudios de carcinogénesis en animales proporcionan datos provenientes de experimentos controlados in vivo e in vitro. Las observaciones epidemiológicas pueden adoptar diversas formas, entre ellas las que siguen:

1. *Observaciones episódicas.* Las observaciones de casos aislados de cáncer en relación con uno o varios factores ambientales específicos deben valorarse con sumo cuidado en estudios diseñados de manera apropiada.
2. *Estudios retrospectivos.* Las investigaciones de los antecedentes y los hábitos y grupos de individuos que han presentado una enfermedad se comparan con casos y testigos o individuos no expuestos a la variable bajo estudio. En muchas circunstancias, la designación adecuada de esos testigos es el componente crítico en el estudio.
3. *Estudios prospectivos.* En las investigaciones prospectivas se emplean análisis de la aparición continua y futura de cánceres en individuos que tienen hábitos sociales específicos, exposiciones ocupacionales, y otros por el estilo. Esas investigaciones exigen poblaciones grandes y periodos de vigilancia prolongados (por lo general 10 a 30 años); un porcentaje grande de los grupos tanto testigo como bajo prueba continua durante toda la duración del estudio.

Rara vez es posible identificar una sustancia química única como el único factor causal en la aparición de un tipo específico de cáncer en seres humanos, debido a las muchas variables ambientales a las cuales está expuesta la población o cohorte de seres humanos (grupo bajo estudio). Además, los factores ambientales en el origen de cáncer en seres humanos, entre ellos la exposición a sustancias químicas, infección por diversos parásitos, radiación ultravioleta y ionizante, y antecedentes genéticos individuales, suelen ser aditivos, sinérgicos o antagonistas entre sí. Como un factor desorientador, un agente puede actuar a la misma etapa o en etapas diferentes de la carcinogénesis.

Los estudios epidemiológicos identifican factores que difieren entre dos poblaciones y tienen suficiente importancia en el origen del padecimiento en estudio como para que tengan una participación determinante en las condiciones de exposición. Regularmente es muy difícil saber si una sustancia química específica es carcinógena para

seres humanos debido al periodo prolongado entre la primera exposición y la aparición clínica de la neoplasia, la alta incidencia de fondo de muchos cánceres en la población general, el conocimiento relativamente impreciso de la naturaleza de la exposición en casi todas las circunstancias, y otras variables desorientadoras. Se han empleado estudios de laboratorio in vivo en animales, e in vitro en células, para complementar o en algunos casos suplantar a las observaciones epidemiológicas donde existen.

Con el uso de datos tanto epidemiológicos como en animales de experimentación, varias agencias de todo el mundo han propuesto una clasificación de agentes con base en las pruebas de su carcinogenicidad en seres humanos. El primer sistema que se reconoció en general fue elaborado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) (cuadro 8-6).

1. *Prueba suficiente* de carcinogenicidad; indica que hay una relación causal entre el o los agentes y el cáncer en seres humanos.

Cuadro 8-6. Clasificación de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la valoración de carcinogenicidad para seres humanos

<i>Grupo</i>	<i>Pruebas</i>	<i>Ejemplos</i>
1. El agente es carcinógeno	Suficientes (en seres humanos)	Arsénico, aflatoxina, benceno, estrógenos, cloruro de vinilo
2A. El agente probablemente es carcinógeno	Limitadas (en seres humanos) Suficientes (en animales)	Benz[a]antraceno, dietilnitrosamina (DEN), bifeniles policlorados (PCB), óxido de estireno
2B. El agente posiblemente es carcinógeno	Limitadas (en seres humanos) Inadecuadas (en seres humanos) Suficientes (en animales)	TCDD, estireno, uretano
3. El agente no es clasificable respecto a carcinogenicidad		5-azacitidina, diazepam
4. El agente probablemente no es carcinógeno	Inadecuadas (en seres humanos) Inadecuadas (en animales)	Caprolactam

2. *Pruebas limitadas* de carcinogenicidad; indican que una interpretación causal es creíble pero que no podrían excluirse por completo explicaciones alternativas, como el azar, el sesgo y variables desorientadoras.
3. *Pruebas inadecuadas*; indican que predominó una de tres condiciones: a) hubo pocos datos pertinentes; b) los estudios disponibles, en tanto muestran datos de relación, no excluyeron el azar, sesgo o variables desorientadoras, y c) hubo estudios disponibles que no mostraron datos de carcinogenicidad.

Carcinogénesis por el estilo de vida

Los factores químicos en la aparición de cáncer por prácticas del estilo de vida pueden relacionarse con mezclas químicas complejas o en algunas circunstancias con sustancias químicas ambientales externas o internas. En el cuadro 8-7 se listan los carcinógenos químicos relacionados con el estilo de vida. Entre los agentes listados, tres (bebidas alcohólicas, aflatoxinas, e ingestión en la dieta) se relacionan con el estado de nutrición de un individuo.

Se sabe menos acerca de los mecanismos de inducción del cáncer por los factores del estilo de vida, pero los cánceres originados por

Cuadro 8-7. Factores carcinógenos relacionados con el estilo de vida

<i>Sustancia química, estado fisiológico o proceso natural</i>	<i>Neoplasia relacionada</i>	<i>Pruebas de carcinogenicidad</i>
Aflatoxinas	Hígado	Suficientes
Antecedentes de la reproducción		
Edad avanzada en el momento del primer embarazo	Mama	Suficientes
Paridad de cero o baja	Ovario	Suficientes
Bebidas alcohólicas	Esófago, hígado, bucofaringe, laringe	Suficientes
Ingestión en la dieta (grasa, proteína, calorías)	Mama, colon, endometrio, vesícula	Suficientes
Mascado de betel	Boca	Suficientes
Tabaquismo	Boca, faringe, laringe, pulmón, esófago, vejiga	Suficientes

este último explican 66% o más de la inducción química de esta enfermedad de seres humanos. La etapa comprendida en el cáncer de seres humanos inducido por el estilo de vida es principalmente la de promoción.

Carcinogénesis química relacionada con ocupaciones

En el cuadro 8-8 se listan diversos procesos químicos para los cuales hay una cantidad de datos establecidos (suficientes) para indicar que los agentes son carcinógenos para seres humanos. En el mismo cuadro se designan algunas sustancias químicas que tienen pruebas limitadas de carcinogenicidad en seres humanos (International Agency for Research on Cancer [IARC]) y algunas que sólo tienen actividad carcinógena establecida en animales.

En lo que se refiere a la relación causal general entre exposición a sustancias químicas en el lugar de trabajo y la aparición de cáncer en seres humanos, hay un argumento convincente de que sólo alrededor de 4% de las muertes por cáncer en Estados Unidos puede atribuirse a circunstancias ocupacionales. Con la regulación gubernamental estricta de los peligros para la salud industrial reales y potenciales durante los dos últimos dos decenios, es probable que esta cifra disminuirá aún más.

Carcinogénesis química originada por tratamiento y diagnóstico médicos

En tanto hay consideraciones de riesgo-beneficio del uso de diversos fármacos y hormonas en seres humanos, la más notoria es el uso de carcinógenos conocidos en quimioterapia para neoplasia. Como se observa en el cuadro 8-9, los alquilantes utilizados en el tratamiento de diversas neoplasias son carcinógenos. La aparición de segundas neoplasias después de quimioterapia y radioterapia ha sido más notoria con las modalidades más tempranas usadas para tratar enfermedad de Hodgkin. Una de las neoplasias secundarias más frecuentes después del tratamiento con varios quimioterápicos es la leucemia mielógena aguda, que ocurre en el transcurso del primer decenio después del tratamiento curativo. Ha ocurrido un fenómeno similar después de tratamiento con una nueva clase de fármacos que inhibe las topoisomerasas del DNA, las epipodofilotoxinas.

La inmunosupresión como un resultado de anormalidades genéticas, inmunosupresión terapéutica (como para trasplantes), e inmunosupresión originada por enfermedades como cáncer avanzado y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se relacionan con aumento de la incidencia de diversos cánceres. En estas circunstancias, la aparición de neoplasias sobreviene por una pérdida de la resistencia

Cuadro 8-8. Exposiciones a carcinógenos químicos en el lugar de trabajo

<i>Establecido</i>		
<i>Agente</i>	<i>Industrias y ocupaciones con cánceres y exposición excesivos demostrados en los trabajadores</i>	<i>Sitio primario afectado</i>
Paraaminodifenil	Fabricación de sustancias químicas	Vejiga
Asbesto	Construcción, minería y molido de asbestos y producción de fricción y cemento	Pleura, peritoneo, bronquios
Arsénico	Minería y fundido de cobre	Piel, bronquios, hígado
Alquilantes (clorhidrato de mecloroetamina y bis[clorometil]éter)	Elaboración de sustancias químicas	Bronquios
Benceno	Fabricación de sustancias químicas y caucho, refinación de petróleo	Médula ósea
Benzidina, β-naftilamina y colorantes derivados	Producción de colorantes y textil	Vejiga
Cromo y cromatos	Curtido, fabricación de pigmentos	Senos paranasales, bronquios
Fabricación de alcohol isopropílico	Elaboración de sustancias químicas	Cáncer de senos paranasales
Níquel	Refinación de níquel	Senos paranasales, bronquios
Hidrocarburos aromáticos polinucleares del coque, el alquitrán de hulla, esquisto, aceites minerales, y creosota	Fabricación de acero y de techados, limpieza de chimeneas	Piel, escroto, bronquios
Monómero de cloruro de vinilo	Fabricación de sustancias químicas	Hígado
Polvo de madera	Ebanistería, carpintería	Senos paranasales

(continúa)

Cuadro 8-8. Exposiciones a carcinógenos químicos en el lugar de trabajo (continuación)

<i>Agente</i>	<i>Sospechado</i>	
	<i>Industrias y ocupaciones</i>	<i>Sitios humanos sospechados</i>
Acrilonitrilo	Sustancias químicas y plásticos	Pulmón, colon, próstata
Berilio	Procesamiento de berilio, fabricación de aeronaves, electrónica	Bronquios
Cadmio	Fundición, fabricación de baterías, soldadura	Bronquios
Oxido de etileno	Hospitales, producción de artículos para hospitales	Médula ósea
Formaldehido	Plástico, textiles, y producción de sustancias químicas; cuidado de la salud	Senos paranasales, bronquios
Fibras minerales sintéticas (p. ej., fibra de vidrio)	Elaboración de aislamientos	Bronquios
Acido fenoxiacético	Industria agropecuaria, aplicación de herbicidas	Sarcoma de tejidos blandos
Bifenilos policlorados	Producción y mantenimiento de equipo eléctrico	Hígado
Plaguicidas organoclorados (p. ej., clordano, dieldrin)	Elaboración y aplicación de plaguicidas, agricultura	Médula ósea
Sílice	Vaciado, minería, fabricación de refractarios	Bronquios

del huésped al crecimiento de células neoplásicas, en especial las infectadas por virus como el de Epstein-Barr y uno de los virus del herpes simple.

Cuadro 8-9. Riesgos carcinógenos de agentes químicos relacionados con tratamiento y diagnóstico médicos

<i>Sustancia química o fármaco</i>	<i>Neoplasias relacionadas</i>	<i>Pruebas de carcinogenicidad</i>
Alquilantes (ciclofosfamida, melfalán)	Vejiga, leucemia	Suficientes
Arsenicales inorgánicos	Piel, hígado	Suficientes
Azatioprina (un inmunosupresor)	Linfoma, sarcoma de células reticulares, piel, sarcoma de Kaposi (?)	Suficientes
Cloranfenicol	Vejiga	Suficientes
Clornafazina	Leucemia	Limitadas
Dietilestilbestrol	Vagina (carcinoma de células claras)	Suficientes
Estrógenos Premenopáusicos	Adenoma de células hepáticas	Suficientes
Posmenopáusicos	Endometrio	Limitadas
Fenacetina	Piel	Suficientes
Fenitoína (difenilhidantoína)	Hígado	Limitadas
Metoxipsoraleno con luz ultravioleta	Pelvis renal (carcinoma)	Suficientes
Oximetolona	Linfoma, neuroblastoma,	Limitadas
Torotrast	Hígado (angiosarcoma)	Suficientes

PREVENCIÓN DE CANCER HUMANO INDUCIDO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

La prevención pasiva de cáncer exige el cese de hábitos como tabaquismo, restricciones de la dieta y modificación de otros hábitos personales, como los de naturaleza sexual. La prevención activa de aparición de cáncer significó la administración de un agente para prevenir infección por virus carcinógenos u otros microorganismos, o la ingestión de sustancias químicas, nutrientes u otros factores que pueden modificar la acción de carcinógenos o evitarla. En teoría, la prevención pasiva de cáncer o la alteración de los hábitos "carcinógenos" propios pueden ser el método de prevención de cáncer más eficaz y sin entrometimiento. De cualquier modo, para muchas personas la prevención pasiva exige persuasión externa, como regulación gubernamental o

presión por parte de compañeros para forzar una alteración de sus hábitos. Es obvio que en muchas circunstancias esos métodos están destinados a fracasar. La prevención activa de cáncer, que muchos consideran una forma de "tratamiento" preventivo, probablemente es el método más eficaz en esta área.

Identificación de carcinógenos potenciales

Los factores primarios en la determinación del potencial carcinógeno son la identificación de peligro y la estimación de riesgo, que también constituyen la base de la valoración del riesgo de cáncer y de gran parte de la legislación al respecto. En la actualidad, se utilizan animales como sustitutivos para la exposición de seres humanos con el fin de identificar agentes que plantean un riesgo potencial para la inducción de cáncer en seres humanos. La dosis tolerada máxima (MTD) de un compuesto se administra durante la mayor parte del lapso de vida del animal para asegurar que si hay cualquier peligro carcinógeno, se detectará. Puesto que el interés primario yace en si un compuesto dado es carcinógeno en las condiciones de exposición probables que existen para seres humanos, esta valoración requiere varios otros factores, entre ellos un conocimiento de la dosis, duración y frecuencia de exposición. Además, la similitud de las respuestas biológicas al compuesto en el organismo sustitutivo y en seres humanos es importante, al igual que un conocimiento de la fisiología comparativa, farmacocinética, sistemas de reparación y mecanismos de acción. La base de cualquier valoración de riesgo debe ser la relación entre dosis y respuesta, comparativa, para el punto terminal de cáncer. Al igual que con la valoración de riesgo toxicológico que no comprende cáncer, los conceptos de respuesta a la dosis, así como duración y frecuencia de la exposición, en concierto con la similitud de la capacidad de respuesta del sistema bajo prueba a la acción humana, al mecanismo subyacente para la acción carcinógena del compuesto probado, tienen importancia trascendental en la estimación del riesgo de cáncer.

Sistemas de clasificación para compuestos como carcinógenos

Puesto que la mayor parte de los estudios epidemiológicos se efectúa después que ha ocurrido exposición a un compuesto, no son protectores de la salud de seres humanos. De este modo, se utilizan estudios en animales, sobre todo en roedores, junto con pruebas de genotoxicidad a corto plazo, para proporcionar peso al argumento para el riesgo potencial por exposición a un compuesto, con la estipulación de que el punto terminal sea principalmente la identificación de peligro. Se obtienen muchas ventajas con el uso de estudios en animales, in-

Cuadro 8-9. Riesgos carcinógenos de agentes químicos relacionados con tratamiento y diagnóstico médicos

<i>Sustancia química o fármaco</i>	<i>Neoplasias relacionadas</i>	<i>Pruebas de carcinogenicidad</i>
Alquilantes (ciclofosfamida, melfalán)	Vejiga, leucemia	Suficientes
Arsenicales inorgánicos	Piel, hígado	Suficientes
Azatioprina (un inmunosupresor)	Linfoma, sarcoma de células reticulares, piel, sarcoma de Kaposi (?)	Suficientes
Cloranfenicol	Vejiga	Suficientes
Clornafazina	Leucemia	Limitadas
Dietilestilbestrol	Vagina (carcinoma de células claras)	Suficientes
Estrógenos Premenopáusicos	Adenoma de células hepáticas	Suficientes
Posmenopáusicos	Endometrio	Limitadas
Fenacetina	Piel	Suficientes
Fenitoína (difenhidantoína)	Hígado	Limitadas
Metoxipsoraleno con luz ultravioleta	Pelvis renal (carcinoma)	Suficientes
Oximetolona	Linfoma, neuroblastoma,	Limitadas
Torotrast	Hígado (angiosarcoma)	Suficientes

PREVENCIÓN DE CANCER HUMANO INDUCIDO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

La prevención pasiva de cáncer exige el cese de hábitos como tabaquismo, restricciones de la dieta y modificación de otros hábitos personales, como los de naturaleza sexual. La prevención activa de aparición de cáncer significó la administración de un agente para prevenir infección por virus carcinógenos u otros microorganismos, o la ingestión de sustancias químicas, nutrimentos u otros factores que pueden modificar la acción de carcinógenos o evitarla. En teoría, la prevención pasiva de cáncer o la alteración de los hábitos "carcinógenos" propios pueden ser el método de prevención de cáncer más eficaz y sin entrometimiento. De cualquier modo, para muchas personas la prevención pasiva exige persuasión externa, como regulación gubernamental o

presión por parte de compañeros para forzar una alteración de sus hábitos. Es obvio que en muchas circunstancias esos métodos están destinados a fracasar. La prevención activa de cáncer, que muchos consideran una forma de "tratamiento" preventivo, probablemente es el método más eficaz en esta área.

Identificación de carcinógenos potenciales

Los factores primarios en la determinación del potencial carcinógeno son la identificación de peligro y la estimación de riesgo, que también constituyen la base de la valoración del riesgo de cáncer y de gran parte de la legislación al respecto. En la actualidad, se utilizan animales como sustitutivos para la exposición de seres humanos con el fin de identificar agentes que plantean un riesgo potencial para la inducción de cáncer en seres humanos. La dosis tolerada máxima (MTD) de un compuesto se administra durante la mayor parte del lapso de vida del animal para asegurar que si hay cualquier peligro carcinógeno, se detectará. Puesto que el interés primario yace en si un compuesto dado es carcinógeno en las condiciones de exposición probables que existen para seres humanos, esta valoración requiere varios otros factores, entre ellos un conocimiento de la dosis, duración y frecuencia de exposición. Además, la similitud de las respuestas biológicas al compuesto en el organismo sustitutivo y en seres humanos es importante, al igual que un conocimiento de la fisiología comparativa, farmacocinética, sistemas de reparación y mecanismos de acción. La base de cualquier valoración de riesgo debe ser la relación entre dosis y respuesta, comparativa, para el punto terminal de cáncer. Al igual que con la valoración de riesgo toxicológico que no comprende cáncer, los conceptos de respuesta a la dosis, así como duración y frecuencia de la exposición, en concierto con la similitud de la capacidad de respuesta del sistema bajo prueba a la acción humana, al mecanismo subyacente para la acción carcinógena del compuesto probado, tienen importancia trascendental en la estimación del riesgo de cáncer.

Sistemas de clasificación para compuestos como carcinógenos

Puesto que la mayor parte de los estudios epidemiológicos se efectúa después que ha ocurrido exposición a un compuesto, no son protectores de la salud de seres humanos. De este modo, se utilizan estudios en animales, sobre todo en roedores, junto con pruebas de genotoxicidad a corto plazo, para proporcionar peso al argumento para el riesgo potencial por exposición a un compuesto, con la estipulación de que el punto terminal sea principalmente la identificación de peligro. Se obtienen muchas ventajas con el uso de estudios en animales, in-

cluso la habilidad para abordar múltiples puntos terminales, características del huésped y condiciones de exposición.

Biovaloración de dos años

El factor primario que se utiliza en la valoración del riesgo para el punto terminal de cáncer es la incidencia de neoplasias a partir de biovaloraciones en dos años en roedores. Esta prueba se usa para definir un carcinógeno. La biovaloración de dos años en roedores se efectúa al administrar de manera crónica un compuesto y valorar la incidencia de neoplasias en todos los sitios. La dosis del compuesto es la dosis tolerada máxima y 50% de la misma. Además, regularmente se incluyen tanto un testigo tratado con solvente como uno no tratado. Para administrar el compuesto por lo general se utiliza la vía por medio de la cual se cree que ocurre u ocurrirá la exposición en seres humanos. Esto suele ser por vía oral por medio de sobrealimentación forzada mediante sonda esofágica o administración en la dieta. Los animales con una incidencia baja de neoplasia espontánea representan el trasfondo más bajo en el cual puede detectarse una incidencia aumentada de neoplasia. Los animales deben ser susceptibles pero no hipersensibles al efecto probado. Sin embargo, las dos cepas que típicamente se utilizan en estos estudios (el ratón B6C3F1 y la rata F344) tienen tasas espontáneas altas de ciertos tipos de neoplasias, lo que limita su valor predictivo y utilidad en la estimación del riesgo para estos sitios. Para aproximarse a la importancia estadística para los datos de dosis-respuesta necesarios cuyo uso es necesario en la valoración del riesgo, el número de animales se establece como mínimo a 50 por dosis por sexo por especie.

Es esencial que se conozcan la identidad y la pureza del compuesto bajo prueba y cualesquier contaminantes. La homogeneidad y las propiedades físicas del compuesto que se está probando deben ser uniformes, y es necesario conocer la estabilidad química de la sustancia química en diversas condiciones de almacenamiento, y en diversas matrices. Además, la formulación ha de ser la que va a administrarse a seres humanos o la que permite biodisponibilidad en el organismo bajo prueba. Es preciso optimar la solubilidad, estabilidad y disponibilidad del compuesto bajo prueba en el solvente. Se deben detallar procedimientos de mezcla apropiados, y verificarlos, porque, por ejemplo, el método de dilución y el volumen pueden tener efectos sobre el resultado final. Diversos factores repercuten sobre cada uno de estos parámetros y, como resultado de la falta de atención a cada parámetro, se han notado problemas en el uso de los datos para la estimación de riesgo y sumisión a las agencias reguladoras. El ambiente del roedor también tiene importancia, y es necesario tener cuidado de controlar fuentes de variabilidad en los animales, su dieta y su alojamiento.

Aunque la comparación más apropiada en estudios en animales es el control concurrente para algunas situaciones, como neoplasias raras, pueden ser más apropiados los testigos históricos.

La base fundamental para la extrapolación de riesgo desde animales hacia seres humanos yace en que el animal sea un modelo adecuado para la aparición de cáncer de seres humanos. Casi todos los carcinógenos químicos de seres humanos, conocidos, tienen un potencial carcinógeno en animales que apoya los resultados de estudios epidemiológicos. Las únicas excepciones son el arsénico y el benceno. Las cepas de animales que tienen una incidencia espontánea alta de formación de neoplasias en un sitio particular, como las neoplasias hepáticas en ratones, son modelos inadecuados para estimar el riesgo para la inducción de cáncer en seres humanos. En tanto sólo se ha examinado un número limitado de compuestos, la dosis total por unidad de peso corporal necesaria para inducir carcinogenicidad es bastante similar (dentro de un orden o dos de magnitud) a través de las especies. El uso de una dosis tolerada máxima puede originar diversos resultados desorientadores que crean dificultades para extrapolación a través de especies, incluso extrapolación desde escenarios de exposición a dosis altas hacia escenarios de exposición a dosis bajas. De manera específica, es posible que sobrevenga toxicidad

Cuadro 8-10. Pruebas a corto plazo para identificación de carcinógenos

Valoración de mutación de gen
Valoración Bacterial-Ames (valoración de reversión de histidina en <i>Salmonella</i>)
Valoración de timidincinasa en linfoma de ratón, de mamífero
Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa en ovario de criceto chino
Aberración cromosómica
Valoración in vitro en líneas celulares
Micronúcleos en ratón
Estudios citogenéticos en médula ósea de rata
Daño primario del DNA
Aductos de DNA: luego de etiquetado con ^{32}P
Rotura de filamento
Inducción de reparación de DNA
Bacterias: respuesta SOS
Hígado de la rata: inducción de síntesis no programada de DNA (UDS)
Intercambio de cromátides hermanas (SCE)
Transformación morfológica
Embrión de criceto sirio (SHE)
Balb/c 3T3

manifiesta por la administración de dosis altas de compuestos que conducen a enfermedades que no se aluden a una administración de dosis más baja. Además, las vías metabólica y de reparación pueden quedar abrumadas a dosis más altas en comparación con más bajas.

Pruebas a corto plazo para mutagenicidad in vitro

Se utilizan muchas pruebas a corto plazo para ayudar a identificar los carcinógenos potenciales (cuadro 8-10). Además, varias líneas de células y cepas de animales han sido objeto de procedimientos de ingeniería genética para aumentar su sensibilidad a clases específicas de carcinógenos. Todas estas técnicas pueden ser útiles en la identificación de carcinógenos, pero plantean problemas para la estimación de riesgo. Casi todas las pruebas a corto plazo son pruebas de detección in vitro para mutagenicidad y dependen de la suposición de que todos los carcinógenos son mutágenos. Aunque casi 50% de los agentes que se sabe son carcinógenos en seres humanos también son mutágenos, no todos los compuestos que generan pruebas con resultados positivos en una biovaloración de dos años son mutágenos sea de manera directa o después de activación metabólica.

Inducción de aneuploidia

La aneuploidia se ha definido clásicamente como una desviación del número de cromosomas desde un múltiple exacto del estado haploide. Así, la presencia de un cromosoma adicional, o la pérdida de uno que en circunstancias normales está presente, se consideró aneuploidia, no así la poliploidización. Los cambios tanto estructurales como numéricos en los cromosomas pueden tener un efecto adverso. Dos mecanismos que funcionan en la distribución ordenada entre células hijas son la formación de un huso bipolar y la fijación apropiada de los cromosomas al huso. Esto se logra en parte mediante alargamiento de los microtúbulos desde los centrómeros. Las fuentes de aneuploidia incluyen fracaso para la formación de un huso bipolar, la falta de un cinetócoro funcional, y errores durante la función del ciclo celular.

Aunque no se conocen los mecanismos celulares de inducción de aneuploidia, muchos blancos celulares que no son el DNA tienen clara importancia. Estos blancos son: tubulina, centrómeros/cinetócoros, centriolos/centrosomas, así como proteínas relacionadas con microtúbulo y moléculas reguladoras. Los factores que pueden dar por resultado aneuploidia incluyen daño de cromosomas, como aumento de la pegajosidad, alteraciones de la condensación de cromosomas, pareado, y pérdida de la región telomérica. Diversos agentes inducen aneuploidia en al menos dos pruebas, entre ellos plaguicidas, solventes, anestésicos y anticancerosos, ansiolíticos y antimicóticos.

Carcinógenos no genotóxicos

Algunos agentes pueden ser mutágenos in vitro, pero no muestran acción carcinógena in vivo debido a una vida media química breve, excreción rápida in vivo de la sustancia química bajo prueba, destoxicación metabólica del carcinógeno final, o aumento de la destoxicación en comparación con la activación in vivo. También puede haber especificidad para especie para la respuesta observada. Las pruebas para compuestos no genotóxicos se han perfeccionado menos bien que aquellas para agentes genotóxicos. Los efectos de los compuestos no genotóxicos a menudo son específicos para órgano, o dependiente de especie, o ambos, lo que da pie a dificultades a la práctica de pruebas. Por ende, se utilizan pruebas específicas para valorar de manera indirecta mecanismos de toxicidad.

La proliferación de células es otro punto terminal de uso frecuente que puede detectarse por medio de valoración del efecto de la administración del compuesto sobre la incorporación del análogo de la timidina bromodesoxiuridina (BrdU) hacia el DNA en comparación con la que se observa en testigos apropiados que no reciben el compuesto bajo prueba. Se ha valorado la inducción del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) en roedores tratados con sustancias químicas. Este marcador se expresa en grados variables en todas las células que muestran ciclos, y es necesario tener cuidado al determinar la síntesis de fase S en contraposición con la fracción de crecimiento.

La alteración de la comunicación entre una célula y otra también se ha sugerido como un componente de importancia en la progresión hacia neoplasia manifiesta, y se están creando valoraciones para evaluar este parámetro en varios órganos, principalmente en hígado de roedor.

Valoración y regulación del potencial carcinógeno

Las controversias respecto a las disimilitudes entre ciencia y política son más evidentes en la regulación de carcinógeno. Contribuyen a estas controversias las disimilitudes en las suposiciones adyacentes respecto al proceso de aparición de cáncer y al significado de la extrapolación desde datos obtenidos con dosis altas en animales, hasta las dosis más bajas típicas de la exposición de seres humanos. Además, la creencia original de que es alcanzable un riesgo cero para carcinógenos se ha puesto en duda por la mejoría de las capacidades analíticas que dan por resultado límites de detección aún más bajos y la presencia de carcinógenos naturales en el abasto de alimentos.

Para análisis de riesgo, se supone que la inducción de cáncer difiere de todos los otros fenómenos toxicológicos en que la inducción de cáncer es un fenómeno sin umbral o una acumulación de muchos de esos fenómenos irreversibles. Aun así, se sabe que hay métodos

compensadores para todos los procesos homeostáticos y que la redundancia funcional y los procesos de reparación limitan los efectos de la exposición a carcinógenos potenciales. Al menos una etapa en el proceso de carcinogénesis, la promoción, se caracteriza por una curva de dosis-repuesta con umbral por debajo del cual no hay efecto promotor discernible. De este modo, en tanto para todos los otros fenómenos toxicológicos se utiliza para calcular el riesgo un método umbral que emplea el procedimiento de ingestión diaria aceptable, a los carcinógenos potenciales se aplica un método sin umbral.

Valoración del riesgo de cáncer a partir de modelos biomatemáticos

Se han ideado muchas relaciones matemáticas con el fin de proporcionar un método estadístico para extrapolar datos de biovaloraciones en animales enteros a exposición de seres humanos y, hasta donde es posible, cuantificar el riesgo potencial para seres humanos. Casi todos estos modelos matemáticos tienen como un principio básico la suposición de que los carcinógenos carecen de un umbral, actúan de manera irreversible, y tienen efectos aditivos. La hipótesis de un solo golpe o el modelo lineal de la aparición de cáncer se basa en el paradigma de que una molécula única puede inducir una neoplasia por medio de interacción con un blanco celular. El modelo de múltiples golpes supone que se requiere más de un golpe para la aparición de neoplasia manifiesta. El modelo de logaritmo de probit hace las suposiciones de que todo agente es carcinógeno, pero que podría calcularse una dosis segura mediante la cual el riesgo aceptable se estableciera a una cifra muy baja, por ejemplo, uno por millón. El modelo de múltiples etapas lineal incorpora las ideas de múltiples pasos hacia un método estadístico para el análisis de riesgo, y es el uso más frecuente. A una dosis baja, el modelo de múltiples etapas se utiliza para adaptar los datos de la incidencia de neoplasia observada a un polinomio de la dosis mediante el cual se calcula el riesgo por dosis en función del ql^* , donde el estimado de esta potencia está en unidades inversas de dosis. El ql^* define el componente lineal del riesgo excesivo de neoplasia a esas dosis bajas a una unión de confianza superior de 95% en el término ql . El cálculo de ql^* es una característica de la especie para la cual se determinó el cálculo, y supone una exposición constante durante todo el lapso de vida.

El modelo de múltiples etapas lineal es inapropiado para estimar la potencia carcinógena de dosis bajas para muchas sustancias químicas. En la mayor parte de los casos, la respuesta a la dosis a dosis altas de prueba difiere de modo sustancial de las dosis mucho más bajas para exposición. Los modelos farmacocinético y farmacodinámico proporcionan información que puede ayudar a colmar el vacío entre

los escenarios de dosis altas y de dosis bajas. Un segundo problema se relaciona con la extrapolación de la exposición durante toda la vida de animales a la dosis tolerada máxima de un compuesto, a la exposición menor que durante todo el lapso de vida frecuente para seres humanos. El modelo de Weibull supone que el riesgo es mayor cuando se encuentra a una edad más joven y que una vez que ocurre exposición, el riesgo continúa acumulándose a pesar del cese de la exposición. No obstante, observaciones en seres humanos y animales de experimentación han demostrado que en muchos casos el riesgo disminuye después que cesa la exposición.

El modelado biomatemático de la valoración del riesgo de cáncer se relaciona de manera estrecha con las características de la patogenicidad de la neoplasia. El modelo de MVK reproduce bastante bien las características de múltiples etapas de la aparición de neoplasia con μ_1 , la tasa a la cual las células normales se convierten en células "intermedias" (células iniciadas), y μ_2 , la tasa a la cual las células intermedias se convierten en células neoplásicas (N). Estas tasas modelan las tasas de inicio y de progresión en la carcinogénesis de múltiples etapas, en tanto la etapa de promoción representa la expansión de la población de células intermedias, que está en función de α_2 , la tasa de división de "células intermedias", y β_2 , la tasa de diferenciación o muerte de dichas células. Otros factores en el modelo que también son ciertos en biología son la tasa de replicación y la muerte celular de células normales o células madre. La integración de datos biológicos, incluso parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, debe ayudar a crear un modelo de valoración del riesgo más basado en parámetros biológicos.

Consideraciones prácticas en la extrapolación del riesgo desde animales hasta seres humanos

Tanto en animales como en seres humanos se observan diversas formas de la curva de dosis-respuesta para la acción de carcinógenos. Además, ninguna de estas curvas de respuesta indican las dosis que dan por resultado un riesgo durante todo el lapso de vida de uno en un millón. Hay varias clases de carcinógenos químicos, cada una con un mecanismo de acción singular y, así, una curva de dosis-respuesta única. La linealidad de la curva de dosis-respuesta también puede quedar afectada por la incidencia de fondo de neoplasia en la especie y el órgano blanco de interés. Además, el mecanismo de acción de un carcinógeno y el impacto farmacocinético y farmacodinámico de la formulación probada puede dar por resultado cinética no lineal con dosis umbral aparentes para acción carcinógena.

La aceptación de la presencia de un umbral o al menos un umbral práctico permite el uso de un método de factor de seguridad. El método

lie dosis de referencia o de dosis que sirve como punto de referencia utiliza el nivel de dosis con efecto nulo o bajo en función de diversos factores de incertidumbre. Estos últimos factores se pueden restringir en magnitud o definir mediante legislación, que incluyen factores para tanto variabilidad como incertidumbre. Los factores de incertidumbre de uso frecuente incluyen los que intentan explicar la heterogeneidad en la población humana (10x), extrapolación de animales a seres humanos (10x), progresión de subcrónico a crónico (10x), uso de una dosis de bajo efecto en lugar de una de efecto nulo (10x), adecuado del banco de datos (10x) y otros factores modificantes (10x).

Varios temas son importantes para la extrapolación a través de especies, entre ellos diferencias del metabolismo entre especies. Típicamente, los sistemas metabólicos son similares desde el punto de vista cualitativo a través de especies, aunque pueden diferir de modo notorio en el aspecto cuantitativo. Hay una diferencia del índice metabólico, lo que se debe en parte a la cinética de eliminación. La estimación de exposición suele basarse en la dosis diaria administrada o en la concentración plasmática como un sustitutivo para la concentración hística. La extrapolación a través de especies por medio de la concentración plasmática supone que cada especie responde de la misma manera a una dosis dada de un compuesto. Sin embargo, la escala alostérica sólo es apropiada en condiciones en las cuales el proceso por el cual ocurre la toxicidad es susceptible de análisis de escala de una manera dependiente del tiempo y de la concentración, el mecanismo de toxicidad es el mismo en las especies que se están comparando y las diferencias de las respuestas biológicas entre especies sólo depende de la diferencia de tamaño de la especie y, así, es independiente de otros factores de susceptibilidad. La escala alométrica se ha sugerido como el mejor indicador de la toxicidad de compuestos contra el cáncer en seres humanos en comparación con animales. Quizá miligramos por kilogramo es la mejor base para comparación a través de especies porque predice mejor los efectos de la respuesta a la concentración en los tejidos después de administración crónica.

El otro punto comprende el uso de la dosis tolerada máxima, que está justificada con base en que si un compuesto es negativo para carcinogenicidad después de exposición a la dosis más alta tolerada, es dudoso que sea un carcinógeno para seres humanos. Esto proporciona un método muy conservador para la identificación de peligro. Varios factores pueden indicar que la exposición ha excedido la dosis tolerada máxima, entre ellos mitogénesis compensadora después de daño hístico, que puede medirse de manera rudimentaria por un incremento de la proliferación celular. La otra medida aproximada que indica que se ha excedido la dosis tolerada máxima es un cambio de los modelos de excreción con una dosis aumentada.

BIBLIOGRAFÍA

- Butterworth BE et al (eds): *Chemically Induced Cell Proliferation: Implications for Risk Assessment*. New York: Wiley-Liss, 1991.
- Cheng KC, Loeb LA: Genomic instability and tumor progression: Mechanistic considerations. *Adv Cancer Res* 60:121-156, 1993.
- Cullen MR, Cherniack MG, Rosenstock L: Occupational medicine. *N Engl J Med* 322:675-682, 1990.
- Doll R, Peto R: *The Causes of Cancer*. Oxford: Oxford University Press, 1981.
- Fry RJM, Ley RD, Grube D, Staffeldt E: Studies on the multistage nature of radiation carcinogenesis, in Hecker E, Fusenig NE, Kunz W, et al (eds): *Carcinogenesis—A Comprehensive Survey: Cocarcinogenesis and Biological Effects of Tumor Promoters*. New York: Raven, 1982, vol 7, pp 155-165.
- Furth J: Hormones as etiological agents in neoplasia, in Becker FF (ed): *Cancer—A Comprehensive Treatise*. New York: Plenum, 1975, vol 1, pp 75-120.
- Gonzalez F, Crespi C, Gelboin H: cDNA-expressed human cytochrome P450s: A new age of molecular toxicology and human risk assessment. *Mutat Res* 247:113-127, 1991.
- Hanes B, Wedel T: A selected review of risk models: One hit, multihit, multistage, probit, Weibull, and pharmacokinetic. *J Am Coll Toxicol* 4:271-278, 1985.
- Hartwell LH, Kastan MB: Cell cycle control and cancer. *Science* 266:1821-1828, 1994.
- Levine AJ: The tumor suppressor genes. *Annu Rev Biochem* 62:623-651, 1993.
- Li AP, Aaron CS, Auletta AE, et al: An evaluation of the roles of mammalian cell mutation assays in the testing of chemical genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 14:24-40, 1991.
- Majno G, Joris I: Apoptosis, oncosis, and necrosis: An overview of cell death. *AmJ Pathol* 146:3-15, 1995.
- Mayer EA: Signal transduction and intercellular communication, in Walsh JH, Dockray GJ (eds): *Gut Peptides: Biochemistry and Physiology*. New York: Raven, 1994, pp 33-73.
- Mirsalis JC, Monforte JA, Winegar RA: Transgenic animal models for measuring mutations in vivo. *Crit Rev Toxicol* 24:255-280, 1994.
- Myles GM, Sanear A: DNA repair. *Chem Res Toxicol* 2:197-226, 1989.
- National Academy of Science: Biological significance of DNA adducts and protein adducts, in *Drinking Water and Health*. Washington, DC: National Academy Press, 1989, vol 9, pp 6-37.
- Pitot HC: *Fundamentals of Oncology*, 3d ed. New York: Marcel Dekker, 1986.
- Pitot HC: The dynamics of carcinogenesis: Implications for human risk. *CUT Activities* 13:1-6, 1993.
- Pitot HC: The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72:962-970, 1993.
- Sky-Peck HH: Trace metals and neoplasia. *Clin Physiol Biochem* 4:99-111, 1986.
- Tennant RW, Ashby J: Classification according to chemical structure, mutagenicity to Salmonella and level of carcinogenicity of a further 39 chemicals tested for carcinogenicity by the U.S. National Toxicology Program. *Mutat Res* 257:209-227, 1991.
- Vainio H, Coleman M, Wilbourn J: Carcinogenicity evaluations and ongoing studies: The IARC databases. *Environ Health Perspect* 96:5-9, 1991.
- Vainio H, Wilbourn J: Cancer etiology: Agents causally associated with human cancer. *Pharmacol Toxicol* 72:4-11, 1993.

ALCANCE DE LA TOXICOLOGIA GENÉTICA

La toxicología genética estudia los efectos mutágenos de sustancias químicas y radiación, y las consecuencias para la salud de los seres humanos debido a la exposición a mutágenos. Los toxicólogos genéticos investigan acerca de los mecanismos de mutagénesis, aplican sistemas de prueba para detectar mutágenos y caracterizarlos, y formulan medios para valorar los riesgos para la salud planteados por mutágenos. Definida ampliamente, la mutagénesis incluye la inducción del daño del DNA y alteraciones genéticas que varían desde cambios en uno o algunos pares de bases del DNA (mutaciones de gen) hasta cambios graves de la estructura de cromosomas (aberraciones cromosómicas) o del número de los mismos (aneuploidia y poliploidia). Cualquier agente que produce mutaciones es un mutágeno. Los términos más especializados "clastógeno" y "aneúgeno" se utilizan para agentes que producen aberraciones cromosómicas y aneuploidia, respectivamente.

Hay dos motivos principales de preocupación acerca de la exposición de seres humanos a mutágenos. En primer lugar, un aumento de la tasa de mutaciones en las células germinales humanas (p. ej., óvulos, espermatozoides y sus precursores) pueden causar un aumento de la incidencia de enfermedad genética en generaciones futuras. En segundo lugar, las mutaciones en células somáticas pueden contribuir a diversos trastornos, más notablemente cáncer, en individuos expuestos. Las mutaciones de genes, aberraciones cromosómicas y aneuploidia contribuyen a la enfermedad genética, y diversas alteraciones genéticas han quedado comprendidas en la carcinogénesis.

CLASES DE DAÑO GENÉTICO

Mutaciones de genes

También denominadas mutaciones de punto, son cambios en la secuencia del DNA en un gen; típicamente se detectan con base en los

cambios que producen en el fenotipo. Las mutaciones tradicionalmente se han caracterizado al sujetar a los mutantes a análisis genético, pero también se están caracterizando mediante análisis directo de las secuencias de DNA. Las dos clases principales de mutaciones de genes son sustituciones de pares de bases y mutaciones por desplazamiento de marco.

En una sustitución de par de bases, un par de bases en el DNA (p. ej., G:C) queda reemplazado por otro (p. ej., A:T). Las sustituciones de par de bases se denominan transiciones si la orientación de purina a pirimidina del par de bases permanece igual. En contraste, una sustitución de par de bases en la cual una purina queda reemplazada por una pirimidina (y viceversa) se denomina una transversión. En una mutación de sentido erróneo, hay un cambio de codificación en el cual un aminoácido reemplaza a otro en el producto de gen. La mutación puede inactivar al producto del gen, tener sólo un efecto leve sobre la función (esto es, una mutación "con un escape"), o virtualmente no tener efectos, dependiendo de la sustitución de aminoácido específica y su posición en la proteína. En una mutación sin sentido, el producto de gen es incompleto y no funcional debido a terminación prematura de la síntesis de proteína. Una mutación también puede evitar la formación de un producto de gen funcional al impedir la transcripción o el empalme normal del DNA.

Las mutaciones que alteran el marco de lectura del código genético durante la traducción del RNA hacia proteína se denominan mutaciones por desplazamiento de marco. Con mayor frecuencia, los desplazamientos de marco comprenden la ganancia o la pérdida de uno o dos pares de bases en un gen. En una mutación por desplazamiento de marco, el producto de gen queda gravemente alterado porque cada tripleta se cambia en el RNA mensajero después del punto de la mutación. El producto del gen también tiene probabilidades de ser incompleto porque es probable que el nuevo marco de lectura incluya un codón sin sentido (UAA, UAG o UGA), que no especifica un aminoácido en absoluto, en algún sitio en el mensaje alterado. Por ende, las mutaciones por desplazamiento de marco dan pie a productos de gen no funcionales. El efecto fenotípico de una mutación por desplazamiento de marco depende de cómo la falta de esa función de gen específica afecta la viabilidad y el metabolismo de la célula u organismo.

Las repeticiones de tripleta asemejan mutaciones de gen por cuanto son alteraciones al nivel de la secuencia de DNA en genes individuales. En una mutación por repetición de tripletas, se amplifica un trinucleótido particular (p. ej., CTG/CTG/CTG/CTG). Las repeticiones de tripleta quedan comprendidas en varias enfermedades genéticas, entre ellas la distrofia miotónica, enfermedad de Huntington y síndrome de X frágil.

Aberraciones de cromosomas

Son cambios de la estructura de cromosomas. La alteración grave del material genético por lo general se detecta mediante microscopía óptica de los cromosomas en metafase en células preparadas de manera apropiada. El daño detectado en estudios citológicos incluye rompimiento de cromosoma y diversas reordenaciones cromosómicas que sobrevienen por rotura de cromosomas. Las aberraciones que sólo afectan una de las dos cromátides en un cromosoma replicado se denominan aberraciones tipo cromátide, en tanto las que afectan ambas cromátides se llaman aberraciones tipo cromosoma. La radiación ionizante induce aberraciones tipo cromosoma cuando las células se tratan antes de la replicación del DNA, y aberraciones tipo cromátide luego de la replicación del DNA. Al contrario de la radiación ionizante, casi todos los clastógenos químicos sólo inducen aberraciones de cromátide, porque las aberraciones sobrevienen por síntesis de DNA en una plantilla de DNA dañada durante el periodo S del ciclo celular.

Algunas aberraciones son estables por cuanto pueden transmitirse por medio de divisiones celulares repetidas y, así, persisten en la población celular. Las deleciones, duplicaciones, inversiones y las translocaciones equilibradas son reordenamientos cromosómicos que pueden transmitirse en poblaciones de células u organismos. Además de las aberraciones estables, las roturas de cromosoma dan lugar a fragmentos acéntricos (esto es, fragmentos rotos de cromosomas sin centrómero), cromosomas dicéntricos, cromosomas en anillo y varios otros reordenamientos asimétricos que son inestables por cuanto regularmente causan muerte de la célula por pérdida del material genético vital u obstáculo mecánico de la mitosis. Los reordenamientos estables pueden detectarse con técnicas de coloración que revelan modelos de bandas en los cromosomas pero se detectan con mayor facilidad con análisis citogenético sistemático de cromosomas sin bandas. Las deleciones pequeñas dentro de un gen asemejan mutaciones de gen por cuanto se confinan a un sitio localizado pero pueden surgir por los mismos mecanismos que producen reordenamientos cromosómicos graves. Esas deleciones son demasiado pequeñas como para detectarse mediante microscopia, aunque suelen detectarse por la pérdida de la función de gen que imparten.

Aneuploidia y poliploidia

Las células aneuploides y poliploides tienen números de cromosomas que difieren del número normal para la especie. Aneuploidia se refiere a la ganancia o la pérdida de uno o algunos cromosomas, en tanto la poliploidia comprende juegos completos de cromosomas. Se dice que los aneuploides que carecen de un cromosoma son monosómicos, en tanto aquellos con un cromosoma adicional se llaman trisómicos.

IMPACTO DE LAS MUTACIONES SOBRE LA SALUD**Mutaciones en células germinales**

Muchos trastornos se heredan como características mendelianas simples. Alrededor de 1.3% de los recién nacidos padece enfermedades genéticas autosómicas dominantes (1%), autosómicas recesivas (0.25%), o ligadas al sexo (0.05%). El análisis molecular de las mutaciones de las cuales dependen las enfermedades mendelianas ha revelado que casi 50% de estas mutaciones son sustituciones de par de bases; la mayor parte de las restantes son deleciones pequeñas. Entre las sustituciones de pares de bases, son en especial prevalecientes las transiciones en sitios de nucleótidos citosina y guanina adyacentes (o sea, en dinucleótidos CpG), y constituyen alrededor de 33% del total. Estas transiciones sobrevienen de manera primaria por la desanimación espontánea de la base metilada que ocurre de manera natural, 5-metilcitosina.

Muchos trastornos genéticos (p. ej., fibrosis quística, fenilcetonuria, enfermedad de Tay-Sachs) causados por la expresión de mutaciones recesivas, que heredan principalmente desde generaciones previas y se expresan cuando un individuo hereda el gen mutante desde ambos progenitores. Las mutaciones nuevas hacen una contribución mayor a la incidencia de enfermedades dominantes que a la de enfermedades recesivas, porque sólo se requiere una mutación dominante única para la expresión. De este modo, las mutaciones dominantes nuevas se expresan en la primera generación. Si un trastorno dominante es grave, su transmisión entre generaciones es poco probable debido a capacidad reducida. Sin embargo, para dominantes con un efecto leve, penetrancia reducida o edad avanzada en el momento del inicio, la contribución por parte de generaciones previas tiene probabilidades de ser mayor que por parte de mutaciones nuevas.

Además de causar enfermedades que muestran herencia mendeliana, las mutaciones de gen sin duda contribuyen a la enfermedad de seres humanos. Alrededor de 3 a 6% de los lactantes están afectados por anomalías congénitas; si se incluyen trastornos multifactoriales que suelen tener un inicio tardío, como cardiopatía, hipertensión y diabetes, la proporción de la población afectada aumenta a más de 60%.

Aproximadamente cuatro lactantes por cada 1 000 tienen síndromes relacionados con anomalías cromosómicas, incluso translocaciones y aneuploidia. Gran parte del efecto de las anomalías cromosómicas ocurre durante el periodo prenatal. Se ha estimado que 5% de los embarazos comprende anomalías cromosómicas, al igual que alrededor de 6% de las muertes de lactantes y 30% de las muertes embrionarias y fetales espontáneas. Entre las anomalías, la aneuploidia es la más frecuente, seguida por la poliploidia. Las aberraciones estructurales constituyen cerca de 5% del total. Al contrario de

las mutaciones de genes, muchas de las cuales se heredan desde la generación previa, alrededor de 85% de las anormalidades cromosómicas detectadas en recién nacidos surge de novo en las células germinales de los progenitores.

Mutaciones en células somáticas

Desde hace mucho tiempo, una relación entre mutación y cáncer ha sido evidente de manera indirecta, como una correlación entre la mutagenicidad y la carcinogenicidad de sustancias químicas, especialmente en sistemas biológicos que tienen las capacidades de activación metabólica que son un requisito. Más aún, los síndromes de inestabilidad de cromosomas y las deficiencias de reparación del DNA, de seres humanos, se relacionan con el riesgo del aumento del cáncer. La citogenética del cáncer ha consolidado mucho la relación, por cuanto alteraciones cromosómicas específicas, incluso deleciones, translocaciones e inversiones, han quedado comprendidas en muchas leucemias y linfomas, así como en algunas neoplasias sólidas, de seres humanos.

Pruebas críticas de que la mutación tiene una participación central en el cáncer han provenido de estudios moleculares de oncogenes y genes supresores tumorales. Los oncogenes son genes que estimulan la transformación de células normales en células cancerosas. Se originan cuando los protooncogenes, que participan en el crecimiento y desarrollo celulares normales, quedan alterados desde el punto de vista genético. La alteración mutacional de protooncogenes puede conducir a la expresión excesiva de su actividad estimuladora del crecimiento, en tanto las mutaciones que activan a genes supresores tumorales, que en circunstancias normales restringen la proliferación celular, liberan a las células de su influencia inhibidora.

La acción de genes es dominante desde el punto de vista genético, por cuanto un oncogén activo único se expresa aun cuando su alelo normal está presente en la misma célula. Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes activos por mutaciones de punto o alteraciones cromosómicas. Al contrario de los oncogenes, los alelos que producen cáncer que surgen a partir de genes supresores tumorales típicamente son recesivos por cuanto no se expresan cuando son heterozigotos. Con todo, varios mecanismos genéticos, entre ellos mutación, deleción, pérdida de cromosoma y recombinación mitótica, pueden activar el alelo dominante normal o eliminarlo, lo que da pie a la expresión del gen que codifica para cáncer recesivo en una célula anteriormente heterozigota. Las mutaciones de genes en un gen supresor tumoral en el cromosoma 17 llamado *p53* ocurren en muchos cánceres humanos diferentes, y la caracterización molecular de mutaciones *p53* ha enlazado cánceres humanos específicos con exposiciones a mutágenos.

En el modelo más simple para la acción de genes supresores tumorales, se requieren dos fenómenos para la aparición de cáncer, puesto que ambos alelos normales deben estar inactivados o perderse. En formas esporádicas del cáncer (es decir, sin antecedentes familiares), los dos fenómenos genéticos ocurren de manera independiente, pero en formas familiares (p. ej., retinoblastoma familiar), la primera mutación es hereditaria, lo que deja la necesidad de sólo un fenómeno adicional para la expresión. El modelo simple no puede explicar todas las observaciones respecto a genes supresores tumorales, porque muchos cánceres comprenden más de un gen supresor tumoral, o tanto activación de oncogenes como inactivación de genes supresores tumorales. La observación de múltiples cambios genéticos apoya la opinión de que el cáncer sobreviene por una acumulación de alteraciones genéticas y de que la carcinogénesis es un proceso de múltiples pasos.

Las mutaciones de gen, las aberraciones cromosómicas y la aneuploidia quedan comprendidas en la aparición de cáncer. Los mutágenos y los clastógenos contribuyen a la carcinogénesis como iniciadores. Aun así, su función no tiene que restringirse al inicio, por cuanto los mutágenos, clastógenos y aneúgenos pueden contribuir a las muchas alteraciones genéticas que caracterizan a la progresión. Otros agentes que contribuyen a la carcinogénesis, como los promotores, no necesitan ser mutágenos.

MUTAGENESIS Y REPARACIÓN DEL DNA

Alteraciones del DNA que producen mutación

La base subyacente para mutagénesis es una alteración química o física en la estructura del DNA. Puesto que los mutágenos difieren respecto a las posiciones y las propiedades de la sustancia química y las alteraciones físicas que generan en el DNA, también pueden diferir en las clases de mutaciones que inducen.

Las bases alquiladas pueden mostrar la misma especificidad de apareado que las bases normales, o mostrar alteraciones del apareado. Por ejemplo, la guanina alquilada en el nitrógeno en su posición 7 forma pares normalmente, pero la guanina alquilada en el oxígeno en su posición 6 tiene probabilidades de formar pares erróneos con timidina. El apareado erróneo de la O⁶-alquilguanina conduce a transiciones G:C → A:T.

El apareado erróneo no es el único mecanismo por el cual los agentes alquilantes inducen mutaciones. Algunas bases alquiladas conducen a alteraciones secundarias en el DNA. Por ejemplo, el grupo alquilo en la N¹-alquilguanina, que es el principal aducto formado por muchos agentes alquilantes, hace lábil el enlace que conecta la base con la desoxirribosa y, así, estimula la pérdida de bases. La pérdida de bases del DNA deja un sitio apurínico y apirimidínico que suele

denominarse un sitio AP, y la inserción de bases incorrectas en sitios AP causa mutaciones, en especial tranversiones. La alquilación de sitios nitrógeno en el DNA también suscita aberraciones cromosómicas. En general, la inducción de mutaciones de punto se correlaciona mejor con la formación de O"-alquilguanina, en tanto la inducción de aberraciones cromosómicas lo hace con la alquilación de sitios nitrógeno.

Casi toda la mutagénesis química exige reacción covalente del mutágeno con DNA. Sin embargo, algunas moléculas planares, como la 9-aminoacridina, se intercalan entre los pares de bases del DNA. Esas interacciones no covalentes pueden estimular la delección de pares de bases o la inserción de pares de bases adicionales cuando se replica el DNA. En consecuencia, la 9-aminoacridina es un mutágeno por desplazamiento de marco. Un modelo ampliamente aceptado que puede explicar muchas mutaciones por desplazamiento de marco comprende desplazamiento, o pareado localizado fuera de registro, en sitios de bases repetitivas en el DNA. Los agentes como la 9-aminoacridina inducen de modo preferente mutaciones en secuencias repetitivas (p. ej., GGGGG), y pueden operar al aumentar el pareado erróneo desplazado o estabilizarlo.

Las lesiones premutacionales importantes en el DNA irradiado con luz UV son el dímero pirimidina ciclobutano y el (6-4)-fotoproducto. Estas lesiones voluminosas pueden bloquear la replicación y causar la muerte de la célula. Más aún, el procesamiento intracelular del DNA dañado conduce a mutaciones. Los aductos voluminosos de mutágenos químicos inducen la replicación, y las mutaciones se producen conforme los procesos celulares esquivan las lesiones. Por ende, la mutagenicidad de la luz UV y de muchas sustancias químicas muestra la complejidad de la mutación como un proceso celular que comprende no sólo la especificidad de pareado de bases alteradas, sino también sus interacciones con los mecanismos celulares de replicación y reparación.

Reparación del DNA

El DNA está sujeto a desintegración química espontánea que, de no corregirse, interferiría con su funcionamiento como el material genético. Por ende, no sorprende que los organismos tengan diversos mecanismos para afrontar la hidrólisis, oxidación y metilación no enzimática del DNA espontáneas, así como daño inducido por mutágenos químicos y radiación que ocurre de manera natural. Los mecanismos por los cuales los organismos afrontan el daño del DNA caen en dos categorías amplias.

1. *Tolerancia de daño.* Esto comprende esquivar una lesión en el DNA que podría bloquear la replicación. Por ejemplo, en la reparación recombinacional en bacterias, el mecanismo de replicación

esquiva un dímero pirimidina reparado o un aducto químico voluminoso, lo que deja una brecha en el nuevo filamento opuesto al daño; la brecha se llena entonces con el segmento de DNA desde el filamento original opuesto por medio de un proceso de recombinación. Esquivar lesiones en potencia letales favorece la supervivencia, y el daño puede eliminarse más tarde por medio de mecanismos de reparación del DNA.

2. *Mecanismos de reparación del DNA*

- a) La *reversión directa* incluye la fotorreparación del daño por luz UV, la eliminación de aductos de bases de DNA, la inserción de purinas en sitios de pérdida de bases, y el sellado de rotura de filamento único mediante la DNA ligasa.
- b) Los *mecanismos de excisión-reparación eliminan* bases dañadas, bases con apareado erróneo, o un segmento de DNA que contiene daño. Las dos vías principales de reparación por excisión, excisión de nucleótido y excisión de base, se muestran en la figura 9-1.

La reparación mediante excisión de nucleótido es el mecanismo de reparación más general en todos los organismos. Repara en esencia todas las clases de daño de DNA, incluso fotoproductos de luz UV, aductos químicos voluminosos que no se eliminan mediante otros mecanismos, y enlaces cruzados interfilamento. Los dímeros pirimidina y algunos aductos químicos en filamentos de DNA transcritos de manera activa se eliminan de preferencia en lugar de aquellos en el filamento complementario no transcrito o en secuencias inactivas. La investigación de esa heterogeneidad de reparación está revelando relaciones imprevistas entre transcripción, reparación y mutagénesis, y estas relaciones pueden tener inferencias para la valoración del riesgo mutacional.

En la excisión de bases (fig. 9-1), una DNA glucosilasa actúa sobre el daño del DNA. La glucosilasa libera la base dañada al partir la unión que la enlaza a la desoxirribosa, lo que crea un sitio AP. A continuación, una AP endonucleasa desdobla la estructura principal del DNA y elimina la desoxirribosa a la cual se ha unido la base dañada. En comparación con la excisión de nucleótidos, la zona reparada es corta, por lo general un nucleótido único. Los pasos de polimerasa y ligasa completan en proceso de reparación como en la excisión de nucleótidos, aunque las enzimas particulares pueden diferir. Las DNA glucosilasas son mucho más específicas que la endonucleasa de excisión de nucleótido, pero en conjunto eliminan: dímeros pirimidina causados por luz UV; el daño no voluminoso causado por agentes, como radiación ionizante, agentes alquilantes y peróxido de hidrógeno, y el daño espontáneo, como el causado por la desaminación de citocina hacia uracilo.

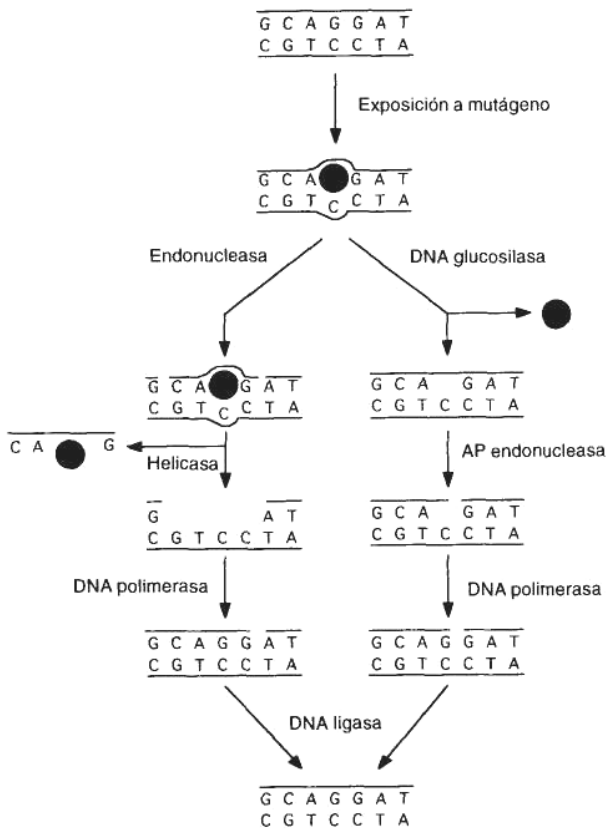


Fig 9-1. Reparación por excisión de daño del DNA. Los fotoproductos o aductos químicos (•) se forman en el DNA como una consecuencia de la exposición a luz ultravioleta o un mutágeno químico. Las vías de reparación llamadas *excisión de nucleótido [izquierda]* y *excisión de base [derecha]* eliminan la región dañada y restituyen DNA intacto. Los segmentos extirpados en la excisión de nucleótidos son más largos que los que se muestran en este esquema generalizado.

La reparación de desproporción es una clase distinta de excisión mediante la cual las células reconocen pares de bases incorrectos, como G:T y A:C, y los eliminan. Esos pares de bases pueden surgir por la replicación, como intermediarios en recombinación, o por modificación química de bases. La reparación no proporciona protección completa contra mutagénesis porque los procesos de reparación pueden quedar saturados o reparar de manera ineficiente algunas clases de daño. Ciertas lesiones en el DNA pueden fijarse como mutaciones antes de la reparación, y es posible que se generen mutaciones durante el procesamiento celular de daño del DNA. La aparición de mutaciones como una consecuencia de la reparación o el esquivamiento de daño a veces se denomina reparación propensa a error.

Los sistemas genéticos que se inactivan en respuesta al daño de DNA en bacterias incluyen el sistema SOS, una respuesta al estrés oxidativo, y la respuesta de adaptación, en la cual se eliminan grupos metilo de la posición O^6 de la guanina. El análisis de las respuestas celulares al daño del DNA indica que las mutaciones, la reparación y el metabolismo no pueden considerarse de manera aislada, porque la mutagénesis es un proceso celular complejo de muchas interacciones entre estos elementos.

Inducción de aneuploidia y poliploidia

Las células aneuploides pueden surgir a partir de una célula normal por no disyunción: el fracaso de cromosomas homólogos para separarse de manera apropiada en la meiosis I o de cromátides hermanas para hacerlo en la meiosis II o mitosis. El resultado de la no disyunción es que un polo del huso recibe ambos homólogos o cromátides en tanto el otro no recibe uno ni otro. Suponiendo que sólo hay afección de un cromosoma o de un par de cromosomas, los núcleos hijos tendrán un cromosoma de más o de menos.

Al contrario de la aneuploidia, la poliploidia se aplica a todo el juego de cromosomas. El número de cromosomas puede duplicarse, por ejemplo, si los cromosomas se duplican de manera normal en la interfase, pero las cromátides no se separan hacia células hijas cuando sus centrosomos se dividen en la división mitótica subsiguiente. Ese error mitótico en una célula diploide da lugar a una célula tetraploide. Las células poliploides suelen observarse en algunos tejidos y órganos (p. ej., hígado de mamífero y epitelio bronquial). Del mismo modo en que los errores mitóticos llegan a ocasionar células poliploides, los errores meióticos llegan a dar lugar a gametos que son diploides más que ser haploides normales.

La inducción de aneuploidia y poliploidia es distinta de otros aspectos de la mutagénesis porque tiene blancos celulares. Por ejemplo, la colquicina (colchicina) bloquea la polimerización de la tubulina, la

principal proteína de las fibras del huso. El tratamiento de células en división con colquicina altera la formación del huso y causa poliploidia si hay bloqueo completo, o aneuploidia si hay una alteración menor. Los agentes que dañan los cinetocoros que son las estructuras mediante las cuales los cromosomas se fijan a un huso, también pueden causar aneuploidia. Los agentes que dañan el complejo sinaptolémico logran alterar el pareado o la segregación de cromosomas homólogos durante la meiosis I. En principio, un agente que produce cualesquiera de los fenómenos que siguen logran causar aneuploidia meiótica: replicación de cromosoma adicional, división prematura del centrómero, pareado inapropiado de cromosomas homólogos en la profase I, y no disyunción o pérdida de cromosomas en la fase I o II. Además de los componentes estructurales del aparato meiótico, el sistema de recombinación genética debe considerarse un blanco potencial para la inducción de aneuploidia porque el entrecruzamiento y la formación de quiasma quedan comprendidos en la disyunción normal en la meiosis.

Efectos recombinágenos

La recombinación genética entre secuencias de DNA homologas es una parte normal de la meiosis y es fundamental para la variación genética de poblaciones. La recombinación también ocurre en la mitosis, aunque a una frecuencia mucho menor. Muchos mutágenos y carcinógenos aumentan la frecuencia de recombinación mitótica en organismos tan diversos como hongos, plantas, insectos y mamíferos. Esos agentes se denominan *recombinágenos*, y sus efectos incluyen la inducción de recombinación mitótica recíproca, también denominada entrecruzamiento mitótico, y recombinación mitótica no recíproca, también llamada conversión mitótica de genes. Los efectos recombinágenos de mutágenos se han usado durante muchos años como un indicador general de daño del DNA.

RELACIONES ENTRE ESTRUCTURA Y ACTIVIDAD

La primera indicación de que una sustancia química es un mutágeno a menudo yace en su estructura química. Casi todos los mutágenos contienen grupos sustituyentes que pueden servir como "alertas estructurales" respecto a su mutagenicidad y posible carcinogenicidad. Los sitios electrófilos potenciales en estructuras químicas sugieren mutagenicidad, porque esos sitios indican reactividad con sitios nucleófilos en el DNA. Los grupos químicos que siguen se han identificado como alertas estructurales para mutagenicidad: alquil esterés de ácidos fosfónico o sulfónico, grupos nitro alifáticos o aromáticos, grupos azo aromáticos, *N*-óxidos de anillo aromático, grupos alquila-

mino o dialquilamino aromáticos, alquil hidrazinas, alquil aldehidos, derivados *N*-metilol, monohaloalquenos, mostazas nitrógeno y azufre, *N*-cloraminas, propioiactonas, propiosulfonas, aziridinas alifáticas y aromáticas, alquil haloides primarios sustituidos aromáticos y alifáticos, carbamatos, alquil *N*-nitrosaminas, aminas aromáticas, derivados *N*-hidroxi y éster de aminas aromáticas, epóxidos alifáticos y óxidos aromáticos.

Las alertas estructurales no pueden eliminar la necesidad de datos biológicos, y deben usarse con conocimiento de otros factores que pueden influir sobre los efectos de una sustancia química. Los factores que logran reducir la probabilidad de mutagenicidad o carcinogenicidad en un compuesto que es una alerta estructural son obstáculo esférico de sustitutivos reactivos o en potencia reactivos, metabolismo, toxicidad y sustitutivos que aumentan la excreción de la sustancia química. Además, algunos agentes que carecen de alertas estructurales pueden estimular la mutagénesis de manera indirecta por mecanismos como la generación de radicales que producen daño del DNA de origen oxidativo, incluso roturas de filamento y bases modificadas.

VALORACIONES DE LA MUTAGENICIDAD

Se utilizan valoraciones genéticas para identificar mutágenos de células germinales, mutágenos de células somáticas y carcinógenos potenciales, y para abarcar diversas clases de alteraciones genéticas que son importantes para la salud de seres humanos. Las valoraciones para mutaciones de genes, aberraciones cromosómicas y otros indicadores de daño del DNA se han utilizado para estudiar los efectos genéticos de cientos de sustancias químicas. Aunque las valoraciones para aneuploidia no se definen como aquellas para mutaciones de genes y aberraciones cromosómicas, se están creando métodos promisorios.

Visión de conjunto de las valoraciones

En el cuadro 9-1 se listan algunas de las valoraciones de uso más difundido. Entre ellas, la valoración de microsoma de *Salmonella*/mamífero (es decir, la prueba de Ames) y las valoraciones citogenéticas in vivo de mamíferos han llegado a ocupar un lugar central en las pruebas de toxicología genética. Para complementar los datos de la prueba de Ames en la valoración de una sustancia química para mutagenicidad, a menudo se desea un sistema que incluya metabolismo in vivo de mamíferos y valore el daño al nivel cromosómico. Las valoraciones citogenéticas en roedores se utilizan con mayor frecuencia para este propósito.

Cuadro 9-1. Principales valoraciones en toxicología genética

-
- I. Valoraciones centrales
 - A. Una valoración para mutaciones de genes
 - Valoración de microsomas de Salmonella/mamíferos (prueba de Ames)
 - B. Una valoración de mamíferos para daño de cromosomas in vivo
 - Análisis de metafase o valoración de micronúcleos en médula ósea de roedor
 - II. Otras valoraciones que ofrecen un banco de datos extenso o un punto terminal singular
 - A. Valoraciones para mutaciones de genes
 - Valoración de reversión de triptófano WP2 de *E. coli*
 - Mutación anterógrada de TK o HPRT en células de mamífero, en cultivo
 - Valoración letal recesiva ligada al sexo, en *Drosophila*
 - B. Análisis citogenético en células de criceto chino o ser humano, en cultivo
 - Valoraciones para aberraciones de cromosomas y micronúcleos
 - Valoraciones para aneuploidia
 - C. Otros indicadores de daño genético
 - Valoraciones para recombinación mitótica en levaduras y *Drosophila*
 - Valoraciones para síntesis no programada de DNA en hepatocitos en cultivo y roedores
 - D. Valoraciones de células germinales de mamífero
 - Pruebas visibles en ratón o de locus específicas para electroforesis
 - Valoraciones para mutaciones del esqueleto o de cataratas
 - Análisis citogenético y valoraciones de translocación hereditaria
 - Daño y reparación del DNA en células germinales de roedor
 - Valoración letal dominante
-

Diseño de la valoración*Valoraciones para mutaciones de genes*

Dos categorías de valoraciones de mutación de genes son las que detectan mutaciones anterógradas y las que detectan reversión. Las anterógradas alteran un gen tipo salvaje, y la inactivación del gen da por resultado un cambio detectable del fenotipo. En contraste, una mutación retrógrada o reversión es aquella que restituye la función del gen en un mutante y, así, desencadena un regreso hacia el fenotipo tipo salvaje.

Las valoraciones microbianas han figurado de manera notoria en toxicología genética debido a su rapidez y costo bajo, así como a la facilidad para detectar los fenómenos que ocurren a frecuencias bajas (esto es, mutaciones). El medio de uso más frecuente para detectar

mutaciones en microorganismos es seleccionar reversión en cepas que tienen un requisito de nutrición específico que difiere del de los miembros tipo salvaje de la especie; esas cepas se denominan *auxótrofos*.

Las valoraciones de mutagenicidad en células en cultivo, de mamífero, tienen algunas de las ventajas de las valoraciones microbianas y utilizan métodos similares. Las valoraciones de uso más frecuente para mutaciones de genes en células de mamíferos detectan mutaciones anterógradas que confieren resistencia a una sustancia química tóxica. En las pruebas de mutagenicidad, es necesario conocer muchas fuentes posibles de error. Los factores por considerar en la aplicación de valoraciones de mutagenicidad incluyen: la elección de organismos y condiciones de crecimiento idóneos; vigilancia apropiada de genotipos; diseño experimental y condiciones de tratamiento, eficaces; inclusión de testigos positivos y negativos apropiados, y métodos razonables para el análisis de los datos. Incluso las valoraciones cuyo diseño y aplicación son simples, pueden efectuarse de manera incorrecta.

Las valoraciones genéticas in vivo requieren tratamiento de animales intactos y puntuación de efectos específicos en tejidos apropiados. La elección de dosis, procedimientos de tratamiento, testigos y tamaños de muestras idóneos, es trascendental cuando se realizan pruebas in vivo. El diseño de las pruebas debe compensar por el hecho de que la mutación ocurre a una frecuencia baja, e incluso los sistemas de animales más simples encaran un problema de números; es posible investigar con facilidad millones de bacterias o células cultivadas mediante técnicas de selección, pero la investigación de gran cantidad de moscas de la fruta o ratones tiene limitaciones prácticas. Por ende, las valoraciones en animales deben ofrecer una identificación sencilla e inequívoca de mutantes, con trabajo mínimo.

Una virtud de la prueba letal recesiva ligada al sexo (SLRL) en *Drosophila* es que permite la detección de mutaciones letales recesivas en 600 a 800 loci en el cromosoma X al investigar la presencia o ausencia de machos tipo salvaje en la descendencia de cruces diseñados de manera específica. Aunque se requiere investigar grandes números de frascos de moscas de la fruta, la prueba de SLRL proporciona información acerca de la mutagénesis en células germinales que no se encuentran en todos los sistemas de cultivo de microbios y células. Sin embargo, los medios de exposición, medición de las dosis, metabolismo y gametogénesis en *Drosophila* difieren de los que se utilizan en toxicología de mamíferos. Por ende, las valoraciones en mamíferos proporcionan la mejor base para valorar los riesgos para las células germinales humanas, y conservan un lugar central en la toxicología genética a pesar de su costo.

La prueba específica para locus en ratones detecta mutaciones recesivas que producen fenotipos visibles fáciles de calificar (p. ej., el

color del pelaje) conferidos por siete genes definidos. Los minantes pueden clasificarse como con mutaciones de punto o alteraciones cromosómicas con base tanto en criterios fenotípicos como en el análisis molecular. Esta valoración ha sido importante en la evaluación de los riesgos genéticos que plantea la radiación ionizante, y se ha utilizado para estudiar diversos mutágenos químicos. Otras valoraciones de mutación de genes en células germinales de ratones detectan mutaciones recesivas que producen cambios electroforéticos en proteínas, y mutaciones dominantes que generan anomalías del esqueleto o cataratas.

Las valoraciones en mamíferos permiten medir la mutagénesis en diferentes etapas de las células germinales. A menudo se encuentra que las etapas tardías de la espermatogénesis son sensibles a la mutagénesis; sin embargo, los espermatocitos, espermátides y espermatozoides son transitorios. La mutagénesis en espermatogonias de células madre y de oocitos en reposo despierta especial interés en la valoración del riesgo genético debido a la persistencia de estas etapas durante toda la vida reproductiva. Los mutágenos químicos muestran considerable especificidad respecto a las etapas de las células germinales.

Valoraciones para aberraciones cromosómicas

Las valoraciones genéticas son indirectas por cuanto se observa un fenotipo y se llega a conclusiones acerca de los genes. En contraste, en las valoraciones citogenéticas se utiliza microscopía para observación directa del efecto de interés. En la citogenética tradicional, el análisis de metafase se utiliza para detectar anomalías cromosómicas, en especial aberraciones de cromosoma y de cromátide. Un factor clave en el diseño de valoraciones citogenéticas es la obtención de poblaciones de células apropiadas para tratamiento y análisis. Las células que tienen un cariotipo estable, bien definido, un tiempo de generación breve, un número bajo de cromosomas, y cromosomas grandes son ideales para análisis citogenético. Por esta razón, las células de ovario de criceto chino (CHO) se han usado ampliamente en la práctica de pruebas citogenéticas. Otras células también son idóneas, y las células de seres humanos, en especial los linfocitos periféricos, se han utilizado de manera extensa.

Las valoraciones citogenéticas requieren atención cuidadosa a las condiciones de crecimiento, dosis, condiciones de tratamiento y los intervalos entre el tratamiento y el muestreo de células para análisis. En tanto las dosis excesivamente altas pueden conducir a respuestas positivas a artefacto, el fracaso para probar dosis lo bastante altas también socava la utilidad de una prueba; por ende, la práctica de pruebas debe extenderse a una dosis a la cual se observa cierta citotoxicidad, como una reducción del índice mitótico (la proporción de

células en división) o hasta un límite arbitrario de alrededor de 10 mM si la sustancia química no es tóxica.

Las valoraciones in vivo de aberraciones cromosómicas suponen el tratamiento de animales intactos y la recolección posterior de células para análisis citogenético. La principal ventaja de las valoraciones in vivo es que incluyen metabolismo, reparación de DNA y farmacodinámica de mamíferos. El blanco debe ser un tejido a partir del cual puedan prepararse con facilidad grandes cantidades de células en división para análisis; de este modo, se utiliza con mayor frecuencia la médula ósea de ratas, ratones, o cricetos chinos. La práctica de pruebas eficaz exige dosificaciones y vías de administración que aseguren la exposición adecuada de las células blanco, intervalos apropiados entre el tratamiento de células y la recolección de las mismas, y puntuación de números suficientes de animales y células.

El análisis de la metafase consume tiempo y exige considerable habilidad, de modo que hay interés en la posibilidad de crear valoraciones citogenéticas más simples. Dos avances promisorios son el refinamiento de valoraciones de micronúcleo, y la detección de anomalías cromosómicas mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Los micronúcleos son cuerpos que contienen cromatina, que representan fragmentos de cromosomas o cromosomas enteros que no se incorporaron en un grupo durante la mitosis. Puesto que los micronúcleos por lo general representan fragmentos, se utilizan como indicadores simples de daño cromosómico. Las valoraciones de micronúcleos pueden efectuarse in vivo o en células en cultivo.

La FISH comprende hibridación de una sonda de ácido nucleico a secuencias complementarias en el DNA cromosómico. Sí la sonda se etiqueta con un colorante fluorescente, la ubicación cromosómica a la cual se une, se hace fluorescente, y puede detectarse visualmente mediante microscopía de fluorescencia. Se han creado sondas compuestas a partir de secuencias singulares para cromosomas humanos específicos, de modo que la FISH proporciona una etiqueta fluorescente uniforme sobre un cromosoma entero.

Valoraciones para aneuploidia

Se han creado valoraciones para detectar la inducción de aneuploidia en hongos, plantas, *Drosophila*, células (de mamífero) en cultivo, y mamíferos. Algunos métodos se restringen a blancos específicos, como el huso mitótico en una valoración para buscar efectos sobre la polimerización de tubulina in vitro. Aun así, la mayor parte mide la aneuploidia en sí, y por ende, debe abarcar todos los blancos celulares importantes. Las valoraciones promisorias incluyen el recuento de cromosomas, la detección de micronúcleos que contienen cinetocoros (centrómeros), y el examen macroscópico para buscar husos anorma-

les y relaciones entre huso y cromosoma en células en las cuales los husos y los cromosomas se han coloreado de manera diferente.

Valoraciones para otros efectos sobre el material genético

El daño del DNA, como aductos o roturas de filamento, puede medirse de manera directa más que mediante medición de las consecuencias mutacionales del daño. También es posible determinar que ha ocurrido daño con base en la reparación del DNA. Por ejemplo, la síntesis no programada del DNA (UDS) es una medida de la reparación de excisión, y su aparición indica que ha habido daño del DNA.

Las valoraciones para efectos recombinágenos ofrecen otra indicación de daño del DNA. Las valoraciones mejor caracterizadas para recombinágenos son las que detectan entrecruzamiento mitótico y conversión de gen mitótico en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Se han probado cientos de sustancias químicas en cuanto a efectos recombinágenos en valoraciones sencillas con levaduras. También se han creado estrategias para detectar efectos recombinágenos en bacterias, hongos miceliales, células (de mamífero) en cultivo, plantas y ratones, y al menos 350 sustancias químicas se han evaluado en valoraciones de células somáticas de *Drosophila*.

El intercambio de cromátide hermana (SCE), en el cual se han intercambiado segmentos entre las dos cromátides de un cromosoma, es visible en estudios citológicos por medio de coloración diferencial de cromátides. A pesar de la conveniencia y de la capacidad de respuesta de las valoraciones de SCE, los datos acerca de SCE proporcionan menos información que los datos acerca de aberraciones cromosómicas.

Activación metabólica

Muchos compuestos no son mutágenos ni carcinógenos, pero pueden convertirse en tales por el metabolismo de mamíferos. Esos compuestos se denominan *promutágenos* y *procarcinógenos*. Puesto que los cultivos de microorganismos y de células de mamíferos carecen de muchas de las capacidades metabólicas de los animales intactos, es necesario tomar ciertas precauciones para activación metabólica con el fin de detectar promutágenos en muchas valoraciones genéticas.

Un método que se usó mucho en etapas tempranas de la historia de la toxicología genética es la valoración mediada por huésped, en la cual los organismos bajo prueba, por lo general bacterias, se insertan en un animal (p. ej., por medio de inyección intraperitoneal) antes del tratamiento. Los microorganismos bajo prueba más tarde se aíslan del animal y se valoran para mutagenicidad; no sólo se detectan los efectos de la sustancia química en sí, sino también los de los metabolitos del mamífero que llegaron a los organismos bajo prueba en el animal. Aun cuando tiene cierto uso como recurso de investigación,

la valoración mediada por huésped ha quedado suplantada en gran parte por sistemas de activación metabólica *in vitro*. Se ha demostrado que muchos compuestos, incluso los miembros de grupos importantes como los hidrocarburos aromáticos polinucleares (PAH) y aminas aromáticas, se activan hacia mutágenos mediante sistemas de activación metabólica *in vitro*, y la activación metabólica se ha convertido en una parte estándar de las pruebas de mutagenicidad.

A pesar de su utilidad, los sistemas de activación metabólica no imitan a la perfección el metabolismo de mamíferos. Hay diferencias entre tejidos en lo que se refiere a reacciones que activan compuestos extraños o que los inactivan, y los microorganismos de la flora normal del tubo digestivo pueden contribuir al metabolismo en animales intactos. Los agentes que inducen sistemas de enzimas o que por lo demás alteran el estado fisiológico también pueden modificar el metabolismo de tóxicos, y el equilibrio entre reacciones de activación y destoxicación *in vitro* puede diferir del que ocurre *in vivo*.

Sistemas transgénicos

Los animales transgénicos son producto de tecnología del DNA en la cual un animal contiene secuencias de DNA extrañas que se han agregado al genoma y transmitido por medio de la línea germinal. Por ende, el DNA extraño está representado en todas las células somáticas en animal. Las valoraciones de mutagenicidad en animales transgénicos se muestran promisorias para combinar el metabolismo y la farmacodinámica *in vivo* con sistemas de detección microbianos simples, lo que permite análisis refinado de mutaciones inducidas en diversos tejidos de mamíferos.

Los animales transgénicos que han figurado más en toxicología genética son ratones que portan genes *lac* de *E. coli*. Los genes bacterianos se introdujeron a ratones al inyectar un vector que lleva los genes hacia cigotos. Los genes *lac* se recuperan con facilidad desde el animal, se concentran en el fago λ y se transfieren a *E. coli* para análisis mutacional. Las placas mutantes se identifican con base en el fenotipo, y las frecuencias de mutantes pueden calcularse para diferentes tejidos de los animales tratados. Las secuencias de mutantes específicas para tejido llegan a compararse con la distribución de aductos entre los tejidos y la especificidad de sitio de carcinogénesis. Un tema importante que queda por resolver es si las respuestas mutacionales de transgenes son similares a las de genes endógenos.

ANÁLISIS MOLECULAR DE MUTACIÓN

Las mutaciones y deleciones de punto, que no siempre son distinguibles con base en el fenotipo, tradicionalmente se han diferenciado

mediante análisis genético. También pueden caracterizarse de manera directa por medio de sondas para el gen blanco y electrotransferencia Southern. Las mutaciones de punto no alteran el DNA lo suficiente como para que sea detectable en electrotransferencias Southern, en tanto son visibles alteraciones estructurales graves. El análisis Southern de DNA restringido se ha usado para valorar las proporciones de mutantes atribuibles a deleciones y otras alteraciones estructurales en varias valoraciones, incluso la prueba en ratones específica para locus, y mutaciones *hprt*.

Las mutaciones de punto pueden caracterizarse mediante análisis de secuencia de DNA. El secuenciamiento exige tener muchas reproducciones de un fragmento pequeño de DNA que incluya la mutación. Para obtener DNA mutante, es posible dirigir la mutagénesis hacia un fragmento pequeño predeterminado de DNA aislado, o inducir mutaciones al azar y utilizar métodos genéticos y moleculares para localizarlo y aislarlo. Es posible obtener muchas reproducciones de mutación por medio de clonación. Esta última supone la transferencia de la mutación hacia un vector clonante que sirve como un acarreador. Cuando el vector se introduce en células (por lo general bacterias) y se permite que se replique, la mutación se amplifica junto con él. De este modo, la clonación es la amplificación in vivo de la secuencia de interés. Las mutaciones también pueden amplificarse in vivo mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

La PCR es una potente técnica que permite la amplificación de mutaciones de manera directa a partir del DNA genómico o del cDNA. Está encontrando uso cada vez mayor porque evita parte de la complejidad técnica y del tedio de la clonación. Cuando se clonan o amplifican mediante PCR, las mutaciones se secuencian con facilidad mediante variaciones en dos métodos básicos: el método de desintegración química de Maxam-Gilbert, y, con mayor frecuencia, el método de Sanger, también denominado el método enzimático o de terminación de cadena didesoxi.

Se han obtenido datos de secuencia para muchas mutaciones en el gen supresor tumoral *P53* en cánceres de seres humanos. Más de 90% de estas mutaciones son sustituciones de par de bases del tipo de sentido erróneo. Hay diferencias entre cánceres por cuanto las transiciones predominan en linfomas, leucemias y neoplasias del colon y el cerebro, en tanto las transversiones son más frecuentes en cánceres pulmonar y hepático. La gama de mutaciones *p53* es pertinente para la causa de los cánceres por cuanto algunas mutaciones en *p53* se explican con mayor facilidad como mutaciones espontáneas, en tanto otras tienen probabilidades de ser inducidas. Los dinucleótidos CpG en *p53* son situaciones precarias para mutaciones de transición que surgen de manera espontánea por desanimación de la 5-metilcitosina. Las transiciones en sitios dipirimidina en cánceres cutáneos, en espe-

cial una doble transición de pares de bases adyacentes que es en extremo rara salvo entre mutaciones inducidas por luz UV. sugieren causa por exposición a la luz solar. De este modo, los espectros de mutación pueden enlazar cánceres específicos con mutágenos. En el caso del carcinoma hepatocelular, tranversiones C:G $\rightarrow$ T:A en el codón 249 de *p53* enlazan el cáncer con el carcinógeno aflatoxina B₁. Esta transversión es prevaleciente en regiones de China y Africa donde hay exposición alta a la aflatoxina, pero no en áreas donde hay menos exposición a esta última; las pruebas sugieren una participación causal y temprana de la aflatoxina en la hepatocarcinogénesis en las poblaciones expuestas.

POTENCIA PREDICTIVA DE VALORACIONES DE MUTAGENICIDAD

En vista de la clara relación de las mutaciones con enfermedad genética y cáncer, una demostración de mutagenicidad sugiere que un compuesto puede ser peligroso para seres humanos y justifica más investigación si se conocen exposiciones de seres humanos o se anticipan.

Predicción de la carcinogenicidad

Las valoraciones de mutagenicidad suelen utilizarse en los esfuerzos por investigar qué sustancias químicas son carcinógenos. Al predecir la carcinogenicidad, debe considerarse tanto la sensibilidad como la especificidad de una valoración. Sensibilidad se refiere a la proporción de carcinógenos que resultan positivos en una valoración, en tanto especificidad se refiere a la proporción de no carcinógenos que son negativos. La palabra "sensibilidad" también puede utilizarse para denotar la habilidad de una valoración para detectar a un mutágeno a una concentración baja o un cambio pequeño de la frecuencia de mutación, de modo que deben reconocerse los usos alternativos a partir del contexto.

Hace algunos años, se afirmaba con frecuencia que 90% de los carcinógenos podía detectarse como mutaciones. Aunque era razonable en esa época, esas declaraciones son demasiado simplistas porque la carcinogenicidad no es una entidad única sino un tipo complejo de respuestas con mecanismos subyacentes diversos, y porque los cálculos de la sensibilidad de las valoraciones genéticas para predecir la totalidad de las respuestas carcinógenas pueden ser desorientadores. La prevalencia de diferentes clases de sustancias químicas en el análisis puede influir mucho sobre el resultado. En un análisis de 301 compuestos, *Salmonella* detectó 93% de los compuestos amino o nitro aromáticos que se encontró eran carcinógenos en ratones o ratas, y 100% de los que fueron carcinógenos en ambas especies, pero no

detectó alguno de los carcinógenos que son compuestos halógeno no reactivos, entre ellos dioxinas, bifeniles polibrominados y clordano. Algunas sustancias químicas ejercen sus efectos carcinógenos por mecanismos que no comprenden daño del DNA, y no debe esperarse que las pruebas de mutagenicidad los detecten. Esos carcinógenos se llaman no genotóxicos o epigenéticos. Los enlaces entre mutagenicidad, alertas estructurales y carcinogenicidad indican que una respuesta mutágena reproducible debe tomarse con seriedad como un indicador de la mutagenicidad inherente de un compuesto, y como prueba sugere de carcinogenicidad. Si se encuentra que una sustancia química es mutágena en la valoración de Ames o en estudios de citogenética in vivo, esa respuesta es en sí un efecto biológico que requiere análisis más minucioso. Si una sustancia química es mutágena en ambas valoraciones, hay una probabilidad alta de que plantee un peligro genotóxico para seres humanos.

Predicción de la mutagenicidad para células germinales

La evaluación de la habilidad de una valoración a corto plazo para determinar mutagenicidad para las células germinales de mamíferos no es más simple que la medición de su capacidad para detectar carcinogenicidad, porque se han probado demasiado pocos compuestos en cuanto a mutagenicidad en células germinales de mamíferos. Sin embargo, una prueba con resultados positivos para mutagenicidad en una valoración para mutación de gen bien caracterizada en células de mamíferos, como la prueba de locus específica para ratón, proporciona una fuerte sugerencia de que la sustancia química sería mutágena en células germinales de seres humanos. La inducción de translocaciones hereditarias, aberraciones cromosómicas detectables con estudios citogenéticos, o micronúcleos en células germinales de roedor indica de manera similar que hay probabilidades de que el agente sea clastógeno en células germinales de seres humanos. Lamentablemente, los resultados negativos son más difíciles de interpretar porque las condiciones de valoración podrían no haber sido óptimas, o la escala del estudio podría haber sido insuficiente para descubrir un pequeño aumento de la frecuencia de mutación.

PRUEBAS DE DETECCIÓN PARA MUTAGENOS

La preocupación acerca de los efectos adversos de la mutación sobre la salud de seres humanos ha proporcionado el ímpetu para identificar mutágenos ambientales. Lamentablemente, no es factible efectuar pruebas a fondo de todas las sustancias químicas a las cuales las personas quedan expuestas. Más de 50 000 sustancias distintas están registradas en la Environmental Protection Agency (EPA) y la U.S. Food

and Drug Administration, y siguen introduciéndose nuevas sustancias químicas. Además de las sustancias químicas comerciales, muchos compuestos que ocurren de manera natural y contaminantes generados que se encuentran en el ambiente tienen efectos toxicológicos importantes. La incapacidad para probar todos los compuestos exige el establecimiento de prioridades para la práctica de pruebas. Los factores como los volúmenes de producción, los usos pretendidos, magnitud de la exposición de los seres humanos, distribución ambiental y los efectos que pueden anticiparse a partir de la estructura química o de pruebas toxicológicas previas deben considerarse para asegurar que los compuestos con mayor potencial de efectos adversos sean objeto del estudio más profundo.

El uso más obvio de valoraciones de toxicología genética yace en las pruebas en sustancias químicas para detectar mutágenos. Los datos provenientes de la investigación se utilizan en el establecimiento de prioridades para la práctica adicional, y contribuyen a decisiones respecto a la creación de productos químicos y procesos reguladores.

Además de investigar sustancias químicas puras, las pruebas ambientales han recibido mucha atención porque hay muchos mutágenos en mezclas complejas. Se utilizan dos métodos: práctica de pruebas en muestras ambientales para mutagenicidad en el laboratorio y para detectar efectos mutágenos en organismos indicadores en el ambiente de interés. Casi todos los estudios se han fundamentado en el primer método, con el uso de muestras ambientales concentradas. Incluso bajo condiciones de laboratorio controladas, las mezclas complejas plantean problemas difíciles debido a su composición variable y al hecho de que los procedimientos que se utilizan en la recolección, extracción, concentración, fraccionamiento y otros tipos de procesamiento de las muestras pueden influir sobre el resultado de la prueba.

Las pruebas de mutagenicidad de mezclas complejas pueden usarse en el control de calidad y la vigilancia ambiental. La valoración de Ames se ha utilizado en el estudio de mezclas complejas porque su rapidez y simpleza permiten la práctica de pruebas en muchas muestras. Las mezclas complejas que se han analizado para buscar mutagenicidad incluyen aire; agua para bebida; otras fuentes de agua; emisiones y efluentes industriales; emisiones de automóviles; emisiones a partir de madera, carbón y aceite en combustión; diversos aceites y combustibles; "toner" para fotocopadoras; alimentos y bebidas, así como humo de tabaco. Ese tipo de pruebas es más eficaz cuando se combina con química analítica, de modo que se caracterizan las clases de sustancias químicas y se identifican algunos componentes mutágenos importantes.

En la vigilancia in situ, se buscan pruebas de efectos mutágenos en organismos que crecen u ocurren de manera natural en el ambiente de interés. Las valoraciones de plantas se han utilizado con mayor fre-

cuencia para este propósito. También pueden examinarse poblaciones naturales de organismos para buscar datos de daño genético. Aunque los estudios de poblaciones naturales despiertan interés obvio, exigen precaución extrema al caracterizar los ambientes que se están comparando y al definir poblaciones testigo apropiadas.

Un principio toxicológico general, que tiene especial importancia en el estudio de mezclas complejas, es que los efectos de sustancias químicas no son por necesidad aditivos. Pueden ocurrir efectos sinérgicos y antagonísticos entre mutágenos, y los no mutágenos pueden mostrar efectos comutágenos y antimutágenos.

VIGILANCIA DE POBLACIONES DE SERES HUMANOS

Las pruebas de detección en personas que tuvieron contacto conocido o sospechado con mutágenos pueden ser útiles para cuantificar exposiciones y valorar los riesgos. En algunas exposiciones a mutágenos, como la radioterapia, los datos recolectados a partir de los mismos individuos antes de la exposición pueden servir como una basal para comparación. Sin embargo, la población de estudio por lo general debe compararse con una población testigo apropiada que se define con el conocimiento de factores como edad, género, tabaquismo y antecedentes personales.

Mutagénesis de células germinales

No hay pruebas claras para la inducción de alteraciones hereditarias por radiación o sustancias químicas en células germinales de seres humanos. Incluso los niños de poblaciones obviamente expuestas, como pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia en el tratamiento de cáncer, trabajadores expuestos a gas mostaza, personas expuestas accidentalmente a radiación ionizante, y sobrevivientes de las explosiones atómicas en Hiroshima y Nagasaki, no han proporcionado pruebas claras de mutagénesis de células germinales. La falta de pruebas convincentes se deriva de la dificultad técnica para medir fenómenos que ocurren a una frecuencia baja en las poblaciones humanas; esto no indica que no haya inducción de mutación en las células germinales de seres humanos.

Aunque se carece de pruebas de mutaciones transmisibles inducidas en células germinales de seres humanos, no hay una duda real de que estas células estén sujetas a mutagénesis. La radiación ionizante y diversas sustancias químicas inducen mutaciones y aberraciones cromosómicas transmisibles en animales de laboratorio. Más aún, hay pruebas provenientes de biopsias testiculares, de que los rayos X inducen aberraciones cromosómicas en espermatoцитos de seres humanos.

Los métodos de biología molecular ofrecen la posibilidad de idear nuevas estrategias para medir las tasas de mutación y detectar mutaciones inducidas en poblaciones de seres humanos. Los métodos que se han sugerido son electroforesis de gradiente de desnaturalización en gel, o análisis de polimorfismo de conformación de filamento único para descubrir mutaciones de punto en fragmentos de DNA que se han amplificado mediante PCR, detectar deleciones y reordenamiento por medio de electrotransferencia Southern, uso de cromatografía de alto rendimiento en líquido para hallar deleciones y duplicaciones en segmentos de DNA amplificados mediante PCR, identificar diferencias de secuencia por medio de hibridación con oligonucleótidos, y hacer análisis para buscar alteraciones en secuencias de DNA minisatélite o hipervariables.

Mutagénesis de células somáticas

Los métodos para detectar efectos mutágenos en células somáticas de seres humanos están más avanzados que aquellos para señalar mutagénesis en células germinales. Las aberraciones cromosómicas incluso rotura de cromátides, intercambios de cromátides, fragmentos acéntricos, cromosomas bicéntricos, cromosomas en anillo y algunas inversiones y translocaciones, pueden calificarse en linfocitos periféricos provenientes de personas que han quedado expuestas a mutágenos. Se han detectado frecuencias altas de aberraciones luego de exposiciones a radiación ionizante y diversas sustancias químicas, entre ellas benceno, alquitrán de hulla, ciclofosfamida, óxido de etileno, compuestos de níquel, cloruro de vinilo y estireno. En el caso de exposiciones grandes a radiación, es posible estimar las dosis a partir de las frecuencias de aberraciones en los linfocitos. Las valoraciones de micronúcleos han encontrado uso como un sustitutivo para el análisis de la metafase en la vigilancia de seres humanos, al igual que en pruebas e investigación de mutagenicidad.

Al igual que todos los métodos toxicológicos, la vigilancia citogenética tiene limitaciones. Las frecuencias de aberración antes de la exposición se desconocen en casi todas las exposiciones accidentales y muchas exposiciones médicas. Por ende, es necesario comparar las frecuencias de aberraciones con las que se encuentran en testigos apareados. La falta de frecuencias basales y la variabilidad en los testigos restan valor a la habilidad de los métodos citogenéticos para detectar aumentos pequeños de la frecuencia de aberraciones.

Interpretar el riesgo al nivel individual es incierto, y por ende es difícil definir qué significa en realidad una frecuencia alta de aberraciones. Un estudio de cohorte prospectivo efectuado entre 1970 y 1988, de 1 979 sujetos cuyos linfocitos fueron objeto de análisis para buscar aberraciones cromosómicas, sugirió que los individuos con una fre-

cuencia de aberración clasificada como alta tienen riesgo muy aumentado de aparición de cáncer.

La coloración de cromosomas mediante FISH promete facilitar la medición de daño cromosómico en seres humanos, porque la puntuación de las laminillas es rápida, y pueden observarse todas las clases de aberraciones. Además de las aberraciones inestables que se cuantifican en el análisis de metafase tradicional, es posible detectar con facilidad aberraciones estables. Estas últimas, como las translocaciones, tienen más probabilidades de persistir en una población de células y por ende pueden ser indicadores idóneos de daño en exposiciones crónicas o tiempo después de la exposición.

El intercambio de cromátide hermana (SCE) se vigila con facilidad en personas. No se entiende bien el mecanismo del SCE, pero muchos mutágenos lo inducen, y las valoraciones de SCE tienen capacidad de respuesta a dosis bajas. Más aún, la puntuación de SCE es menos subjetiva que la de aberraciones. Sin embargo, el SCE puede servir como un indicador de exposición aun cuando no esté clara la importancia del efecto.

Las mutaciones de genes en células somáticas de seres humanos in vivo pueden estudiarse por medio de valoraciones que detectan linfocitos o eritrocitos mutantes. Estos análisis se encuentran menos avanzados como técnicas de vigilancia que las valoraciones citogenéticas, pero han producido información útil acerca de las clases de mutaciones que ocurren en seres humanos.

La valoración más refinada para mutaciones de genes de seres humanos in vivo detecta linfocitos resistentes a la 6-tioguanina debido a que una mutación del gen *hprt* en el cromosoma X ha eliminado su actividad de HPRT. Los mutantes que surgen in vivo pueden cultivarse in vitro, y es posible confirmar que se originaron como fenómenos independientes por la heterogeneidad de sus receptores de células T. Por ende, es posible calcular frecuencias con base en las mutaciones independientes confirmadas. La clonación de los mutantes permite el análisis molecular de las mutaciones de *hprt*. Las frecuencias aumentadas de estas últimas se han relacionado con quimioterapia para cáncer, radioterapia, tratamiento con radioinmunoglobulina, tabaquismo y exposiciones ocupacionales a mostaza nor-nitrogenada y óxido de etileno. En comparación con las mutaciones espontáneas de *hprt*, las mutaciones inducidas por radiación incluyen más delecciones y otros cambios estructurales macroscópicos.

Otras valoraciones in vivo en linfocitos de seres humanos se basan en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad mayor o el complejo de CD3/receptor de célula T. Los biomarcadores no genéticos pueden proporcionar indicadores útiles de exposición a mutágenos. Los metabolitos y los productos de la reparación del DNA suelen detectarse en orina, y los aductos en el DNA o en proteínas pueden medirse en la

sangre y otros tejidos. Los aduetos del DNA pueden descubrirse mediante posetiquetado con ^{32}P , métodos inmunitarios con el uso de anticuerpos contra aduetos específicos, y métodos fluorométricos en el caso de compuestos fluorescentes como hidrocarburos aromáticos polinucleares (PAH) y aflatoxina. Las pruebas de mutagenicidad de orina concentrada también pueden indicar exposición a mutágenos, y los mutágenos urinarios se han relacionado con tabaquismo de cigarrillos, exposiciones ocupacionales, consumo de carnes fritas y tratamiento con quimioterapia para cáncer o antiparasitarios.

VALORACIÓN DE PELIGROS MUTÁGENOS

Se desconoce el grado al cual los mutágenos contribuyen a la carga total de enfermedad genética y cáncer. Un aspecto problemático de la exposición de seres humanos a mutágenos es que transcurre un periodo prolongado entre la exposición y el efecto, sea el periodo de latencia en la carcinogénesis o, aún más, la separación entre mutagénesis de células germinales y efectos en generaciones subsiguientes. En consecuencia, en seres humanos los efectos adversos pueden no observarse sino hasta después que han ocurrido más exposiciones, e incluso entonces puede ser imposible relacionar un efecto con su causa. Por ende, los principales objetivos de la toxicología genética son identificar mutágenos en organismos de experimentación, valorar los riesgos que plantean, y prevenir exposiciones innecesarias de seres humanos.

El hecho de que el DNA es el material hereditario en todos los organismos proporciona una base para extrapolación entre especies respecto a mutagénesis. Por lo general se encuentra que las sustancias químicas mutágenas en una especie lo son en otras; por ende, un resultado positivo en cualquier valoración bien caracterizada de mutagenicidad sugiere que el agente puede ser mutágeno en seres humanos. Ese dato demanda pruebas de vigilancia para caracterizar el efecto mutágeno y valorar su generalidad. Más aún, un dato de mutagenicidad reproducible sugiere que una sustancia química puede ser un carcinógeno, sugiriendo que, para ser definitiva, exige evaluación en una valoración de carcinogénesis. A pesar de la generalidad de que el DNA es el principal blanco para la mutagénesis, hay diferencias entre especies, al igual que en otras áreas de la toxicología. Los microorganismos y las células en cultivo difieren de los mamíferos intactos en cuanto a vías de exposición, dosimetría, distribución de tóxicos, metabolismo y procesos de reparación. La interpretación de datos de pruebas respecto al riesgo en seres humanos exige extrapolación en muchos niveles, y las pruebas en mamíferos deben tener una participación central. Por ende, la toxicología genética se fundamenta en valoraciones a corto plazo para investigar muchas sustancias quími-

cas y valoraciones en mamíferos con el Un de valorar el riesgo y estudiar en detalle mutágenos seleccionados.

En intentos por predecir los riesgos para generaciones futuras, los blancos de interés son las células germinales. En consecuencia, las valoraciones para mutaciones en dichas células conservan importancia especial en toxicología genética. Las valoraciones no de mamíferos no pueden extrapolarse con facilidad a las células germinales de mamíferos, puesto que incluso las células germinales de *Drosophila* no predicen de manera adecuada la sensibilidad de diferentes etapas de las células germinales de mamíferos a la mutagénesis. Lamentablemente, las mejores valoraciones de células germinales para evaluación del riesgo, como una prueba de locus específica para ratón, son demasiado caras como para aplicarse a grandes números de sustancias químicas. Por ende, las decisiones de qué compuestos justifiquen análisis en valoraciones costosas de células germinales deben tomarse con base en valoraciones genéticas más simples y otros datos toxicológicos. Los indicadores del daño de DNA en testículos de mamíferos, como síntesis no programada del DNA (UDS) y las valoraciones de elución alcalina, pueden facilitar este proceso al identificar agentes que llegan al tejido germinal y lo afectan.

La valoración del riesgo genético busca predecir el aumento de mutaciones y enfermedad genética en seres humanos, que sobrevendrían por una exposición por un mutágeno particular. Este tipo de predicción es en extremo complejo. La inducción de mutaciones predominantes es una preocupación más inmediata que la de recesivas, porque esta última no se expresaría para muchas generaciones. Aun así, las mutaciones recesivas en el cromosoma X son como las dominantes por cuanto están sujetas a expresión temprana en varones. Debido a sus efectos en heterozigotos, las mutaciones recesivas no deben excluirse como irrelevantes para el riesgo genético. De cualquier modo, las consideraciones prácticas demandan un hincapié en las mutaciones dominantes y ligada al sexo cuando se está tratando de cuantificar el impacto de la mutagénesis de células germinales sobre la salud de seres humanos.

La extensión del concepto del análisis de riesgo a sustancias químicas introduce muchas complejidades relacionadas con el metabolismo y la farmacodinámica de los compuestos, y la falta de un banco de datos suficiente respecto a la inducción de mutaciones en células germinales de mamíferos. Los esfuerzos en la valoración del riesgo por radiación proporcionan un lugar de inicio útil para analizar sustancias químicas, y las variaciones de los métodos de duplicación de dosis y de los métodos directos han ayudado a conformar el pensamiento acerca de cómo valorar los riesgos genéticos por mutágenos químicos. También han surgido otras estrategias, entre ellas extrapolación directa desde especies no de mamíferos bajo diversas suposi-

www.rinconmedico.org

ciones de proporcionalidad entre las tasas de mutación, cálculo de riesgos mutágenos de sustancias químicas en cuanto a equivalencia de radiación, y extrapolaciones basadas en dosimetría molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- Ehling UH: Genetic risk assessment. *Annu Rev Genet* 25:255-280, 1991.
- Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, et al: *An Introduction to Genetic Analysis*, 5th ed. New York: Freeman, 1993.
- Kirkland DJ, Gatehouse DG, Scott D, et al (eds): *Basic Mutagenicity Tests: UKEMS Recommended Procedures*. New York: Cambridge University Press, 1990.
- Li AP, Heflich RH (eds): *Genetic Toxicology*. Boca Ratón, FL: CRC, 1991.

HISTORIA

Jim Wilson propuso los principios de la teratología en su monografía que constituyó un punto decisivo, publicada en 1973, *Environment and Birth Defects* (cuadro 10-1). Durante los años transcurridos desde la publicación de la monografía de Wilson, se han identificado diversos tóxicos que afectan el desarrollo de seres humanos y la experimentación en animales ha conducido a mayor comprensión de los mecanismos y de la patogenia de los defectos congénitos. Durante este tiempo ha surgido el estudio de déficit funcionales vinculados con el desarrollo, incluso efectos neuroconductuales. Además, de la elucidación continua de cómo los genes dirigen el desarrollo, hay interesantes oportunidades para aplicar nuevos recursos potentes a la tarea de comprender los mecanismos del desarrollo anormal.

ALCANCE DEL PROBLEMA: LA EXPERIENCIA HUMANA

Las pruebas acumuladas sugieren que el resultado satisfactorio del embarazo en la población general ocurre a una frecuencia sorprendentemente baja. Los estimados de resultados adversos incluyen pérdida del embarazo después de la implantación, 31%; defectos congénitos importantes, 4% en el momento del nacimiento y aumenta a 6 a 7% al año conforme se diagnostican más manifestaciones; defectos congénitos menores, 14%; peso bajo al nacer, 7%; mortalidad de lactantes (antes de un año de edad), 1.4%; y función neurológica anormal 16 a 17%. De este modo, menos de 50% de los embarazos humanos culmina en el nacimiento de un lactante saludable, por completo normal. Las razones de estos resultados adversos se desconocen en gran parte. Sin importar la causa, la suma total representa una importante carga para la salud a la luz de los dos millones de nacimientos al año en Estados Unidos.

Se ha estimado que más de 3 300 sustancias químicas han sido objeto de pruebas para teratogenicidad, y se ha demostrado que alrededor de 63% no es teratogénica, 7% es teratogénica en más de una especie, 21% lo es en casi todas las especies probadas, y 9% produce resultados ex-

Cuadro 10-1. Principios generales de teratología, de Wilson

1. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del producto de la concepción y de la manera con la cual interactúa con factores ambientales adversos.
2. La susceptibilidad a la teratogénesis varía con la etapa del desarrollo en el momento de la exposición a una influencia adversa.
3. Los teratógenos actúan de maneras (mecanismos) específicas sobre las células y los tejidos en desarrollo para iniciar secuencias de fenómenos anormales vinculados con el desarrollo (patogenia).
4. El acceso de influencias adversas a tejidos en desarrollo depende de la naturaleza de la influencia (agente).
5. Las cuatro manifestaciones de desarrollo anormal son muerte, malformación, retraso del crecimiento y déficit funcional.
6. Las manifestaciones del desarrollo anormal aumentan de frecuencia y grado conforme la dosis aumenta desde efecto nulo hasta la magnitud por completo letal.

FUENTE: Wilson (1973).

perimentales dudosos. En contraste, sólo se ha documentado que alrededor de 35 sustancias químicas, clases de estas últimas o padecimientos (cuadro 10-2) alteran el desarrollo prenatal en seres humanos.

Talidomida

En 1960, se registró un gran aumento de malformaciones raras de las extremidades en recién nacidos en Alemania Occidental. Los individuos afectados tuvieron amelia (falta de las extremidades) o diversos grados de focomelia (reducción de los huesos largos de las extremidades) que por lo general afectó a los brazos más que a las piernas, y los lados tanto izquierdo como derecho, aunque a grados variables. También se observaron cardiopatía congénita; anomalías oculares, intestinales y renales, y malformaciones del oído externo, pero los defectos de las extremidades fueron el defecto característico. Las anomalías de reducción de las extremidades de esta naturaleza son en extremo raras. Por ejemplo, en Hamburgo, en la clínica universitaria no se informaron casos de focomelia entre 1940 y 1959. En 1959 hubo un caso único; en 1960, 30 casos, y en 1961, 154 casos. La naturaleza poco común de las malformaciones fue una clave para desenmarañar la epidemia. En 1961, Lenz y McBride, al trabajar de manera independiente en Alemania y Australia, identificaron al sedante talidomida como el agente causal. En 1956, Chemie Grunenthal introdujo la talidomida como un sedante/hipnótico, y se utilizó en todo el mundo como un auxiliar para dormir y para aliviar náuseas y vómitos durante el embarazo. No tuvo toxicidad ni propiedades adictivas aparentes en seres humanos o animales adultos a cifras de exposición terapéuticas, de 50 a 200 mg/día por vía oral. Hubo pocos informes de neuritis perifé-

Cuadro 10-2. Tóxicos para el desarrollo de seres humanos

Radiación
Terapéutica
Yodo radiactivo
Precipitación radiactiva atómica
Infecciones
Virus de la rubéola
Citomegalovirus
Herpesvirus hominis
Toxoplasmosis
Virus de la encefalitis equina venezolana
Sífilis
Parvovirus B-19
Desequilibrios metabólicos maternos
Alcoholismo
Cretinismo
Diabetes
Deficiencia de ácido fólico
Hipertermia
Fenilcetonuria
Enfermedad reumática
Neoplasias virilizantes
Fármacos y sustancias químicas
Sustancias químicas andrógenas
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Captopril, enalapril
Antibióticos
Tetraciclina
Fármacos contra el cáncer
Aminopterina, metilaminopterina, ciclofosfamida, busulfán
Anticonvulsivos
Fenitoína, trimetadiona, ácido valproico
Fármacos antitiroideos
Metimazol
Quelantes
Penicilamina
Clorobifeniles
Humo de cigarrillos
Cocaína
Anticoagulantes cumarina
Warfarina
Dietilestilbestrol
Etanol
Oxido del etileno
Yoduros
Litio
Metales
Mercurio (orgánico)
Plomo
Retinoides
Acido 13-cis-retinoico
Etretinato
Talidomida

rica atribuibles a la talidomida, pero sólo en pacientes que habían usado el fármaco durante hasta 18 meses. La talidomida se retiró del mercado a finales de 1961, y los informes de caso finalizaron a mediados de 1962 conforme se completaron los embarazos expuestos. Se estima que en todo el mundo nació un total de 5 850 lactantes con malformaciones. Ha resultado difícil compilar resultados de riesgo de malformación por exposición, pero se cree que están dentro del límite de uno en 10 a uno en dos.

Como resultado de esta catástrofe, las agencias reguladoras en muchos países empezaron a crear requisitos de práctica de pruebas en animales para valorar los efectos de fármacos sobre los resultados del embarazo, que estuvieron separados de los estudios de toxicidad crónica.

Dietilestilbestrol (DES)

Es un estrógeno no esteroide sintético que se usó ampliamente en Estados Unidos, del decenio de 1940 al de 1970, para evitar aborto espontáneo al estimular la síntesis de estrógenos y progesterona en la placenta. Entre 1966 y 1969, en el Massachusetts General Hospital se atendió a siete mujeres, de 15 a 22 años de edad, con adenoma de células claras de la vagina. Esta neoplasia nunca antes se había observado en pacientes de menos de 30 años de edad. Después, en un estudio epidemiológico de casos y testigos se encontró una relación con exposición a DES durante el primer trimestre. La inducción de anomalías de las vías genitales en la descendencia pareció requerir el uso materno de DES antes de las 18 semanas de gestación. La incidencia de neoplasias de las vías genitales alcanzó un máximo a los 19 años de edad y declinó hasta los 22 años de edad; se estimó que el riesgo absoluto de adenocarcinoma de células claras de la vagina y el cuello uterino era de 0.14 a 1.4 por 1 000 embarazos expuestos. Sin embargo, la incidencia general de alteraciones benignas en la vagina y el cuello uterino se estimó de hasta 75%. En la descendencia masculina de embarazos expuestos, se observó una incidencia alta de quistes del epidídimo, hipotrofia testicular e induración capsular, junto con volumen bajo de semen eyaculado y calidad inadecuada de éste. El reconocimiento de las manifestaciones latentes y devastadoras de la toxicidad sobre el desarrollo por exposición prenatal a DES ha ampliado el concepto de la magnitud y el alcance de los resultados adversos potenciales de exposiciones intrauterinas, y ha anunciado el interés actual por "alteradores endocrinos".

Etanol

La preocupación acerca de la toxicidad del etanol sobre el desarrollo ha sido recurrente durante toda la historia, y puede rastrearse hasta los

tiempos bíblicos (p. ej.. Jueces, 13:3-4). Sólo desde la descripción del síndrome de alcoholismo fetal (FAS) a principios del decenio de 1970, ha habido un reconocimiento y aceptación claros de la toxicidad del alcohol sobre el desarrollo. Desde esa época, se han efectuado cientos de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales acerca de los efectos de la exposición a etanol durante la gestación.

El FAS comprende dismorfismo craneofacial, retraso del crecimiento intrauterino y posnatal, retraso del desarrollo y psicomotor, y otras anormalidades mayores y menores inespecíficas. Se ha informado que el IQ promedio de los niños con FAS es de 68, y cambia poco con el tiempo. Únicamente se ha observado FAS verdadero en niños hijos de madres alcohólicas, y entre alcohólicos la incidencia de FAS se ha estimado en 25 por 1 000. Hay muchas dificultades metodológicas en los intentos por estimar la magnitud del consumo materno de etanol relacionado con FAS, pero se han hecho estimados de un mínimo de 90 a 120 ml (3 a 4 onzas) de alcohol al día.

La exposición in útero a concentraciones más bajas de etanol se ha relacionado con un amplio continuo de efectos, entre ellos componentes aislados del FAS y formas más leves de trastornos neurológicos y conductuales. Estas expresiones más sutiles de la toxicidad de la exposición prenatal a alcohol se han denominado efectos del alcohol sobre el feto (FAS). El consumo de alcohol puede influir sobre el peso en el momento del nacimiento, de una manera relacionada con la dosis, incluso si la madre no es alcohólica. No se entienden los mecanismos por los cuales el etanol ejerce sus efectos teratógenos, pero la muerte celular excesiva en poblaciones de células sensibles parece ser un dato frecuente.

Cocaína

La cocaína, un derivado alcaloide vegetal de la coca, es un anestésico local con propiedades vasoconstrictoras. Desde el punto de vista farmacológico, la cocaína altera la transmisión neural al bloquear los canales del sodio rápidos, y bloquea la captación neuronal de catecolaminas y 5-hidroxitriptamina. Los efectos sobre el feto son complicados y controvertidos, y demuestran la dificultad para vigilar a la población humana para buscar resultados adversos sobre la reproducción. Es difícil verificar la exposición exacta, y no hay un biomarcador simple de la exposición, y es posible que participen muchos factores desorientadores, entre ellos el estado socioeconómico y el consumo concurrente de cigarrillos, alcohol y otras drogas. Además, los efectos informados sobre el feto y el lactante (cambios neurológicos y conductuales) son difíciles de identificar y cuantificar. Sin embargo, muchísimos efectos adversos parecen relacionarse de manera confiable con la exposición a cocaína en seres humanos, entre ellos

desprendimiento prematuro de placenta; trabajo de parto y parto prematuro; microcefalia; alteraciones del desarrollo del prosencéfalo; peso disminuido al nacer; un síndrome neurológico neonatal que consta de sueño anormal, temblores, consumo inadecuado de alimento, irritabilidad o crisis convulsivas ocasionales, así como síndrome de muerte súbita del lactante. También se han informado malformaciones congénitas de las vías genitourinarias.

Retinoides

La capacidad de la vitamina A (retinol) excesiva para inducir malformaciones se ha conocido durante al menos 40 años. Los efectos sobre el embrión en desarrollo son difundidos; predominan las malformaciones de la cara, extremidades, corazón, sistema nervioso central y esqueleto. A partir de 1982, se comercializó un retinoide, el ácido 13-*cis*-retinoico (isotretinoína o Accutane), como un tratamiento eficaz para acné quística recalcitrante. A pesar de advertencias claras contra el uso durante el embarazo en la etiqueta de este fármaco de prescripción (categoría 10 para embarazo, de la FDA), un extenso programa de educación de médicos y pacientes, y requisitos restrictivos para la prescripción a mujeres con potencial de procreación, a partir de 1983 empezaron a informarse lactantes con malformaciones patognomónicas de los oídos, corazón, cerebro y timo. Entre 115 embarazos expuestos que no se terminaron de manera electiva, 18% terminó en aborto espontáneo, y 28% de los lactantes nacidos vivos tuvo al menos una malformación importante. En otro estudio prospectivo, casi se duplicó el riesgo de parto prematuro después de exposición durante el primer trimestre, y en alrededor de 50% de los niños expuestos hubo puntuaciones de IQ de escala completa por debajo de 85 a los cinco años de edad. Han surgido considerables controversias respecto a la comercialización de este potente teratógeno de seres humanos. Los adolescentes constituyen un segmento grande de la población de pacientes, y se reconoce la posibilidad de que esta población tenga actividad sexual sin apego estricto a medidas anticonceptivas.

Acido valproico

El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) es un anticonvulsivo. Se ha estimado que el riesgo de que las mujeres expuestas a valproato tengan un hijo con espina bífida es de alrededor de 1.2%, un riesgo similar al que se observa en mujeres que tienen un hijo previo con un defecto del tubo neural. Aunque estos datos estimularon mucha investigación acerca de los efectos del valproato en múltiples especies, incluso resultados interesantes acerca de los efectos de los enantiómeros de análogos del valproato, el mecanismo de acción, al igual

que para casi todos los tóxicos que generan alteraciones del desarrollo, ha eludido a los investigadores.

PRINCIPIOS DE TOXICOLOGIA DEL DESARROLLO

Periodos críticos de susceptibilidad y puntos terminales de toxicidad

El requisito para una comprensión del desarrollo anormal es un firme entendimiento del desarrollo normal. El desarrollo se caracteriza por cambios de tamaño, bioquímica y fisiología, así como forma y funcionalidad. Estos cambios están dirigidos por una cascada de factores que regulan la transcripción de genes, los primeros de los cuales se heredan de la madre y se encuentran en el óvulo antes de la fecundación. A su vez, estos factores activan genes reguladores en el genoma embrionario, y la activación secuencial de genes continúa durante todo el desarrollo. Una familia de factores de transcripción (los *genes de homeocaja*, que están ampliamente conservados en el reino animal y controlan el establecimiento de modelo básico del embrión) ha recibido mucha atención en la literatura biológica y es ilustrativa de la participación de la activación selectiva de genes en el desarrollo (véase más adelante).

Debido a los cambios rápidos que ocurren durante el desarrollo, la naturaleza del embrión/feto como un blanco para la toxicidad también está cambiando. En tanto los principios básicos de la toxicología que se comentaron en otro capítulo de este libro se aplican durante el desarrollo, el principio de periodos críticos de sensibilidad basados en la etapa del desarrollo del producto de la concepción es por necesidad una consideración primaria y singular. En el cuadro 10-3 se presenta la cronología de algunos fenómenos clave vinculados con el desarrollo en seres humanos y especies de animales de experimentación.

El desarrollo del organismo humano es un ciclo que dura toda la vida. Como un punto de inicio lógico, la *gametogénesis* es el proceso de formación de células germinales haploides: el óvulo y el espermatozoide. Estos gametos se fusionan en el proceso de *fecundación* para formar el *zigoto* diploide, o embrión de una sola célula. El proceso de *marcado* ocurre durante la gametogénesis, y confiere a ciertos genes alélicos una expresividad diferencial, dependiendo de si son de origen materno o paterno.

Se ha demostrado que la exposición a tóxicos durante un periodo breve (~ 6 horas) inmediatamente después de la fecundación da por resultado fetos malformados por diversas sustancias químicas. No se han elucidado los mecanismos que fundamentan estos datos inesperados, pero tal vez no comprenden mutaciones de punto.

Cuadro 10-3. Cronología de fenómenos clave del desarrollo en algunas especies de mamíferos

	Ratas	Conejos	Monos	Seres humanos
Formación de blastocisto	3 a 5	2.6 a 6	4 a 9	4 a 6
Implantación	5 a 6	6	9	6 a 7
Organogénesis	6 a 17	6 a 18	20 a 45	21 a 56
Línea primitiva	9	6.5	18 a 20	16 a 18
Placa neural	9.5	-	19 a 21	18 a 20
Primera somita	10	-	-	20 a 21
Primer arco faríngeo	10	-	-	20
Diez somitas	10 a 11	9	23 a 24	25 a 26
Primordios de las extremidades superiores	10.5	10.5	25 a 26	29 a 30
Primordios de las extremidades inferiores	11.2	11	26 a 27	31 a 32
Rayos de las patas	13.4	14.5	34	35
Diferenciación de los testículos	14.5	20	-	43
Tabicación del corazón	15.5	-	-	46 a 47
Cierre del paladar	16 a 17	19 a 20	45 a 47	56 a 58
Duración de la gestación	22	32	165	267

Las edades de desarrollo están en días de gestación.

FUENTE: Shepard (1992).

Después de la fecundación, el embrión se mueve por la trompa de Falopio y queda implantado en la pared del útero. El periodo *preimplantación* consta sobre todo de un aumento del número de células por medio de una serie rápida de divisiones celulares con poco crecimiento de tamaño (*división* del cigoto) y cavitación del embrión para formar un blastocelo lleno de líquido. Esta etapa, llamada *blastocisto*, compuesta de alrededor de 1 000 células, puede contener apenas tres células destinadas a dar lugar al embrión verdadero; estas células se encuentran en una región denominada *masa de células interna*. El resto de las células del blastocisto da lugar a membranas extraembrionarias y apoyan estructuras (p. ej., trofoblasto y placenta). Sin embargo, los destinos de las células en el embrión temprano no están determinados por completo a esta etapa. El embrión preimplantación relativamente indiferenciado tiene mucho potencial de crecimiento reconstituyente (regulador); células únicas de embriones de conejo de ocho células tienen la capacidad de producir descendencia normal.

Se cree en gran parte que la toxicidad durante la preimplantación origina efecto nulo o leve sobre el crecimiento (debido a crecimiento regulador) o la muerte (por daño abrumador o fracaso de la implantación). Empero, también hay ejemplos de exposición a tóxicos durante el periodo preimplantación que conducen a malformaciones fetales.

Debido a las mitosis rápidas que ocurren durante el periodo preimplantación, se esperaría que las sustancias químicas que afectan la síntesis del DNA o la integridad del mismo, y las que afectan la ensambladura de microtúbulos son en particular tóxicas si tienen acceso al embrión.

Después de la implantación el embrión sufre *gastrulación*, el proceso de la formación de las tres capas germinales primarias: el *ectodermo*, *mesodermo* y *endodermo*. Durante la gastrulación, las células emigran a través de una estructura llamada *línea primitiva* y por medio de estos movimientos establecen campos morfogenéticos básicos en el embrión. Un preludio para la organogénesis, el periodo de gastrulación parece ser muy susceptible a la teratogénesis. Diversos tóxicos administrados durante la gastrulación producen malformaciones de los ojos, cerebro y cara, indicativos de daño de la placa neural anterior, una de las regiones definidas por los movimientos celulares propios de la gastrulación.

La formación de la placa neural en el ectodermo marca el inicio de la *organogénesis*, durante la cual se establecen los rudimentos de casi todas las estructuras corporales. Este es un periodo de susceptibilidad aumentada a malformaciones, y se extiende desde alrededor de la tercera a octava semana de gestación en seres humanos. Durante este periodo breve, el embrión sufre cambios rápidos y notorios. Los cambios rápidos propios de la organogénesis exigen proliferación de las células, emigración de las mismas, interacciones entre una célula y otra, y remodelado de tejido morfogenético. No se entiende la manera en la cual se controlan los tipos de emigración, pero pueden comprender en parte expresión de genes de homeocaja (Hox). La familia de genes Hox se encarga del establecimiento del modelo axial del embrión, y se cree que funciona en diversas estructuras, entre ellas el esqueleto, extremidades y sistema nervioso.

Con la organogénesis, hay periodos de susceptibilidad máxima para cada estructura que está formando. La incidencia máxima de malformaciones coincide con la cronología de los fenómenos del desarrollo clave en estas estructuras. Así, la especificación de los campos de desarrollo para los ojos se establece en etapas bastante tempranas, y la microftalmía tiene un periodo crítico temprano. El establecimiento de los rudimentos de los huesos largos de las extremidades ocurre más tarde, al igual que la susceptibilidad a extremidades acortadas. El paladar tiene un modelo interesante, con dos máximos de susceptibilidad separados. El primero corresponde al establecimiento temprano de los pliegues palatinos, y el segundo, a los fenómenos más tardíos que dan pie al cierre del paladar. Un tóxico dado puede afectar uno o varios fenómenos vinculados con el desarrollo, de modo que el modelo de sensibilidad de una estructura puede cambiar dependiendo de la naturaleza del fenómeno adverso tóxico. La detección de periodos

críticos inesperados como aquel para la inducción de paladar hendido por metanol puede proporcionar indicios respecto a los procesos del desarrollo normales que en la actualidad no se entiende.

El final de la organogénesis marca el inicio del *periodo fetal* (desde el día 56 a 58 hasta el nacimiento en seres humanos), que se caracteriza principalmente por diferenciación, crecimiento y maduración fisiológica de tejidos. Esto no significa que la formación de órganos esté completa, pero casi todos los órganos están presentes y son a grandes rasgos identificables. El desarrollo adicional de los órganos procede durante el periodo fetal para alcanzar la funcionalidad necesaria antes del nacimiento, incluso la morfogénesis estructural fina (p. ej., crecimiento y desarrollo neurales, así como sinaptogénesis; morfogénesis ramificante del árbol bronquial y de los túbulos corticales renales), así como maduración bioquímica (p. ej., inducción de enzimas y proteínas estructurales específicas para tejido).

La exposición durante el periodo fetal tiene más probabilidades de originar efectos sobre el crecimiento y la maduración funcional. Las anomalías funcionales del sistema nervioso central y de los órganos de la reproducción (incluso déficit conductuales, mentales y motores, y decrementos de la fecundidad) figuran entre los posibles resultados adversos. Estas manifestaciones no quedan de manifiesto durante el periodo prenatal, y requieren observación posnatal cuidadosa, así como práctica de pruebas en la descendencia que tuvo exposición prenatal. Durante el periodo fetal pueden ocurrir alteraciones estructurales importantes, pero estos cambios por lo general sobrevienen por *deformaciones* (deformación de estructuras previamente normales), no de malformaciones. Las extremidades suelen quedar afectadas por bandas amnióticas, envoltura por el cordón umbilical, o alteraciones vasculares, lo que da pie a pérdida de las estructuras distales.

Hay escasez de datos acerca de los efectos a largo plazo de la exposición a tóxicos durante el periodo fetal. Algunos efectos podrían requerir años para quedar de manifiesto, y otros pueden suscitar inicio prematuro de senescencia o insuficiencia de órganos en etapas más avanzadas de la vida. La aparición potencial de esos efectos no se ha estudiado de manera sistemática.

Modelos de dosis-respuesta y el concepto de umbral

Los principales efectos de la exposición prenatal observados en el momento del nacimiento en estudios de toxicidad sobre el desarrollo son embrioletalidad, malformaciones y retraso del crecimiento. La embrioletalidad impide las mediciones del retraso del crecimiento o de malformación, porque esos dos fenómenos sólo se advierten en fetos vivos. La relación entre embrioletalidad, malformaciones y retraso del crecimiento es compleja y varía con el tipo de agente, la cronología

de la exposición y la dosis. Para algunos agentes, estos puntos terminales pueden representar un continuo de toxicidad cada vez mayor; las dosis bajas producen retraso del crecimiento, y las dosis cada vez mayores generan malformaciones y después letalidad. También llegan a ocurrir malformaciones o muerte en ausencia de efecto alguno sobre el crecimiento intrauterino, pero esto es raro. De modo similar, el retraso del crecimiento y la embrioletalidad pueden ocurrir sin malformaciones. Los agentes que producen este último tipo de respuesta se considerarían embriotóxicos o embrioteles, pero no teratógenos, a menos que después se haya establecido que la muerte se debió a una malformación estructural.

Otro elemento clave de la relación entre dosis y respuesta es la forma de la curva de dosis-respuesta a magnitudes de exposición bajas. Debido al alto potencial reconstituyente del embrión de mamífero, los mecanismos homeostáticos celulares y las defensas metabólicas maternas, la toxicidad sobre el desarrollo de mamíferos en general se ha considerado un fenómeno umbral. La suposición de un umbral significa que hay una dosis materna por debajo de la cual no se desencadena una respuesta adversa. Aunque se conocen relativamente pocos mecanismos con cualquier certidumbre para la toxicidad sobre el desarrollo, está claro que los mecanismos de reparación celulares y embrionarios, y la cinética dependiente de la dosis podrían contribuir a la plausibilidad de un umbral mecánico. La falta de umbral indica que la exposición a cualquier cantidad de una sustancia química tóxica, incluso una molécula, tiene el potencial de causar toxicidad sobre el desarrollo. Un mecanismo de desarrollo anormal para el cual este podría ser el caso es la mutación de genes. En teoría podría inducirse una mutación de punto en un gen crítico por un golpe único o una molécula única, lo que da pie a un cambio nocivo en un producto de gen y desarrollo anormal consecuente. Esto por supuesto conlleva a la suposición de que la molécula podría cruzar el sistema materno y la placenta, y entrar en una célula progenitura crítica, en el embrión. Un efecto de una célula única podría culminar en desarrollo anormal en la etapa de cigoto (una célula), en la etapa de blastocisto (cuando sólo algunas células en la masa de células internas son progenitoras del embrión), o durante la organogénesis, cuando el primordio de órganos puede constar de sólo algunas células. Sin embargo, incluso en el caso de las mutaciones de punto, el embrión tiene mecanismos de reparación eficientes.

En el contexto de la valoración del riesgo para la salud de seres humanos, tiene importancia considerar la distinción entre umbrales individuales y umbrales de la población. Hay una amplia variabilidad en la población humana, y un umbral para una población se define por el umbral del sujeto más sensible en esa población. De hecho, aun cuando el blanco biológico de un tóxico del desarrollo puede ser un

fenómeno umbral, los factores de fondo, como el estado de salud y las exposiciones concomitantes pueden llevar a un individuo al umbral, o incluso más allá del mismo, a causa de fracaso de ese proceso biológico. Se esperaría que cualquier impacto tóxico adicional sobre ese proceso, incluso una molécula, aumentara el riesgo.

MECANISMOS Y PATOGENIA DE LA TOXICIDAD SOBRE EL DESARROLLO

El término "mecanismos" se utiliza aquí para referirse a fenómenos al nivel celular que inician un proceso que da pie a desarrollo anormal. La *patogenia* incluye las secuelas consiguientes al nivel celular, de tejido y de órgano, que finalmente se manifiestan por una anormalidad. Los mecanismos de teratogénesis incluyen mutaciones, roturas cromosómicas, mitosis afectadas, integridad o función alterada del ácido nucleico, aporte disminuido de precursores o sustratos, decremento del aporte de energía, alteraciones de las características de membrana, desequilibrio osmolar, e inhibición de enzimas. Aunque estos fenómenos adversos celulares no son singulares para el desarrollo, pueden desencadenar con rapidez respuestas patogenéticas singulares en el embrión, como proliferación celular reducida, muerte celular, alteraciones de las interacciones entre una célula y otra, reducción de la biosíntesis, inhibición de los movimientos morfogénéticos, y alteración mecánica de estructuras en desarrollo.

Mecanismos

Los estudios experimentales acerca de la ciclofosfamida (CP), un quimioterápico teratígeno, proporcionan un ejemplo de los métodos actuales para entender los mecanismos teratogénos. Gran parte de este trabajo mecánico, y de otros, se hizo posible por el advenimiento de técnicas de cultivo de embrión entero de roedor, mediante el cual se extraen embriones de roedor del útero al principio de la organogénesis y se hacen crecer en un medio de cultivo que contiene suero. La habilidad para hacer crecer embriones en aislamiento permite la exposición, manipulación y observación directas del embrión en etapa de organogénesis.

Para desencadenar desarrollo anormal mediante la ciclofosfamida se necesitan las fracciones y los cofactores S9 hepáticos, lo que demuestra que la ciclofosfamida debe ser objeto de activación metabólica para ser teratogénica. La activación de la ciclofosfamida queda inhibida por la metirapona o el monóxido de carbono, lo que indica participación de las monooxigenasas P-450. Los metabolitos de la ciclofosfamida 4-hidroxíciclofosfamida (4OHCP) y aldofosfamida (AP) son inesta-

bles. Un derivado estable de la 4OHCP, Ia4-hidroperoxiciclofosfamida (4OOHCP), se probó in vivo y en cultivos de embrión entero, y la morfología de los embriones tratados fue indistinguible de la de embriones cultivados con ciclofosfamida y un sistema activador. Tanto la mostaza fosforamida (PM) como la acroleína (AC) parecer ser metabolitos teratógenos de la ciclofosfamida.

¿Cuáles son los blancos celular y molecular de la ciclofosfamida activada, y cuál es la naturaleza de la interacción? La ciclofosfamida y la mostaza fosforamida producen roturas de DNA de filamento único y enlace cruzado DNA-DNA y DNA-proteína. La acroleína se une de manera preferente a proteína y muestra incorporación alta hacia el saco vitelino, en tanto la mostaza fosforamida se une de preferencia al DNA. La mostaza fosforamida y la acroleína tienen efectos muy diferentes sobre brotes de extremidades en cultivo. Estos resultados indican que la mostaza fosforamida y la acroleína tienen diferentes blancos en el embrión, y que la mostaza fosforamida es responsable del daño del DNA inducido por ciclofosfamida.

Patogenia

Para ilustrarla, se considerará la inhibición de perturbaciones del ciclo celular, y muerte celular, y se continuará con ejemplo de la ciclofosfamida. La muerte celular tiene una participación trascendental en la morfogénesis normal. El término "muerte celular programada" (PCD) se refiere a un tipo específico de muerte celular, apoptosis, bajo control genético en el embrión. La muerte celular programada es necesaria para esculpir los dedos a partir de la placa de la mano, por ejemplo, y para asegurar conectividad funcional apropiada entre el sistema nervioso central y estructuras distales. La proliferación celular es obviamente esencial para el desarrollo. Las tasas de proliferación celular cambian de manera tanto espacial como temporal durante la ontogénesis. Hay un delicado equilibrio entre la proliferación celular, la diferenciación celular, y la apoptosis en el embrión, y uno de los mecanismos moleculares comentados (daño del DNA) puede conducir a perturbaciones del ciclo celular y muerte celular inducidos por ciclofosfamida en poblaciones celulares específicas.

El tratamiento de la madre con ciclofosfamida el décimo día de la gestación en ratas causa un bloqueo del ciclo celular en fase S, así como muerte celular difundida en el embrión. Según el bloqueo del ciclo celular en fase S, se observa muerte celular en áreas de proliferación celular rápida. El neuroepitelio embrionario es bastante sensible a muerte celular inducida por ciclofosfamida, en tanto el corazón es resistente. Las diferencias de la duración del ciclo celular pueden fundamentar esa sensibilidad diferencial.

El daño del DNA puede inhibir la progresión del ciclo celular en la transición G₁-S, por la fase S, y en la transición G₂-M. Si se repara el daño del DNA, el ciclo celular puede volver a lo normal, pero si el daño es demasiado extenso, o el paro del ciclo celular es demasiado prolongado, puede desencadenarse apoptosis. El gen *p53*, que suele funcionar como un supresor tumoral, logra favorecer la apoptosis o el paro del crecimiento. La muerte celular programada que ocurre durante el desarrollo normal no requiere este gen, porque los embriones con deficiencia de *p53* muestran desarrollo normal. De cualquier modo, *p53* puede ser crítico para la inducción de paro del crecimiento o apoptosis en respuesta a daño del DNA. Los factores del crecimiento y algunas citocinas (interleucina-3 [IL-3], interleucina-6 [IL-6]) pueden evitar la apoptosis dependiente de *p53*. La expresión de *c-myc* produce síntesis continua de DNA, lo que suele precipitar apoptosis en presencia de daño del DNA. *Bcl-2* funciona con un receptor de la apoptosis, y funciona junto con *Box*. El producto de gen de *Box* puede dimerizarse por sí mismo o con el producto de gen *Bcl-2*. Los homodímeros *Bax* favorecen la muerte celular, en tanto los heterodímeros *Bcl-2/Bax* inhiben la muerte celular.

A la luz de los muchos controles y factores que regulan el ciclo celular y la vía de la apoptosis, está claro que diferentes poblaciones de células pueden mostrar de manera distinta a un estímulo similar, debido en parte a que la predisposición celular a la apoptosis llega a variar. En lo que se refiere a la inducción de muerte celular en el neuroepitelio pero no en el corazón por la ciclofosfamida, puede ser importante que en circunstancias normales una proporción de las células del neuroepitelio sufre apoptosis durante esta etapa del desarrollo, lo que indica competencia para responder a una señal apropiada.

Además de proliferación y viabilidad celular, los fenómenos adversos moleculares y celulares pueden afectar procesos esenciales como la emigración de células, las interacciones entre una célula y otra, la diferenciación, morfogénesis y metabolismo de energía. Aunque el embrión tiene mecanismos compensadores para compensar esos efectos, la producción de una descendencia normal o malformada depende del equilibrio entre daño y la reparación en cada paso en la vía patogenética.

Avance en la base molecular de la dismorfogénesis

Los avances rápidos en biología molecular y técnicas relacionadas están abriendo nuevas perspectivas para entender mecanismos de desarrollo normal y anormal. Los métodos para producir ablación de la función de genes específicos han sido clave a este respecto. Estos denominados "knockouts" (deleciones) de genes, se lograron por vez primera mediante mutagénesis insercional al azar.

Un método ingenioso para dirigir el procedimiento hacia genes específicos para deleción, llamado *recombinación homóloga*, aprovecha la recombinación cromosómica, normalmente un fenómeno meiótico, para reemplazar alelos funcionales con alelos nulos micro-inyectados en células madre embrionarias. Las células madre que son objeto de procedimientos de ingeniería genética se colocan en la masa celular interna de un embrión en etapa de blástula, lo que forma una quimera. La descendencia quimérica se reproduce para producir delecciones homocigóticas, y pueden observarse los efectos de una pérdida de función de gen, incluso malformaciones.

La mutagénesis insercional y la recombinación homóloga dan por resultado la pérdida de una función de gen en el embrión durante la duración del desarrollo. El uso de oligonucleótidos antisentido permite la restricción temporal y espacial de la ablación de genes. En esta técnica, se sintetizan 15-25-mer oligonucleótidos que son complementarios al mRNA del gen por alterar. Estas sondas pueden entrar a células embrionarias, y la hibridación con mRNA celular causa alteración del mensaje natural. De esta manera, la función del gen puede inactivarse en momentos específicos. Otras ventajas del método de antisentido son la habilidad para producir ablación de múltiples miembros de familias de genes (al hacer las sondas antisentido para regiones de homología de secuencia), y el marco temporal mucho más breve para los experimentos.

La ganancia de función de genes también puede estudiarse mediante procedimientos de ingeniería de montajes genéticos con un promotor inducible fijo al gen de interés. La expresión ectópica de gen suele lograrse en sitios específicos si se utiliza un promotor para un gen cuya expresión es específica para sitio; de manera alternativa, la expresión puede hacerse omnipresente.

Los transgenes informadores contienen un gen cuyo producto es detectable con facilidad fusionado torrente abajo de una región reguladora seleccionada. El gen *lacZ* de *Escherichia coli* (p"-galactosidasa) suele utilizarse para este propósito. Los estudios de línea de células pueden llevarse a cabo al fusionar el *lacZ* a una secuencia reguladora constitutiva e introducir el montaje hacia una célula somática en etapas tempranas de la ontogénesis. El gen informador se expresará entonces en toda la progenie de la célula que fue objeto de transfección, y la marcará.

FARMACOCINETICA Y METABOLISMO DURANTE EL EMBARAZO

La manera en la cual las sustancias químicas se absorben durante el embarazo, el grado al cual llegan al producto de la concepción, y la

forma en la cual lo hacen son determinantes de importancia de si un agente puede afectar el desarrollo. Los compartimientos materno, placentario y embrionario constituyen sistemas independientes, aunque con interacción, que sufren profundos cambios de principio a fin del embarazo. Los cambios de la fisiología materna durante la gestación comprenden el tubo digestivo, así como los sistemas (aparatos) cardiovascular, excretor y respiratorio. Aunque estos cambios fisiológicos son necesarios para apoyar las necesidades de crecimiento del producto de la concepción en cuanto a aporte de energía y eliminación de desechos, pueden tener un impacto importante sobre la captación, distribución, metabolismo y eliminación de xenobióticos. Por ejemplo, las disminuciones de la motilidad intestinal y los aumentos de vaciamiento gástrico dan por resultado retención más prolongada de las sustancias químicas ingeridas en la parte alta del tubo digestivo. El gasto cardiaco aumenta hacia 50% durante el primer trimestre en seres humanos y permanece alto durante todo el embarazo, en tanto el volumen sanguíneo aumenta y la concentración de proteínas plasmáticas y la resistencia vascular periférica disminuyen. El aumento relativo del volumen sanguíneo sobre el volumen eritrocítico conduce a anemia limítrofe y un edema generalizado que consta de un aumento de 70% del espacio extracelular. De este modo, el volumen de distribución de una sustancia química y la cantidad unida por proteínas plasmáticas pueden cambiar considerablemente en el transcurso del embarazo. El flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular también están aumentados en muchas especies durante la gestación. Por último, los incrementos del volumen de ventilación pulmonar, ventilación por minuto y captación de O_2 por minuto pueden originar aumento de la distribución pulmonar de gases y decrementos del tiempo para alcanzar un estado estable alveolar.

Las pruebas limitadas disponibles sugieren que, además de cambios de la fisiología materna, las tasas relativas de enzimas que metabolizan fármacos cambian durante la gestación. El hígado aumenta de peso hacia 40% en ratas durante la preñez, pero no ocurre un cambio similar en seres humanos. Aun así, este incremento de la masa queda casi equilibrado por una actividad específica disminuida, de modo que la capacidad metabólica hepática total de un roedor gestante es comparable con la de una mujer no embarazada. Parece haber una disminución general de la biotransformación de xenobióticos en el hígado durante la gestación. Está claro que el manejo materno de una sustancia química tiene considerable peso en la determinación de la magnitud de la embriotoxicidad.

La placenta tiene una participación central en la influencia de la exposición embrionaria al ayudar a regular el flujo sanguíneo, ofrecer una barrera para el transporte y, lo que es más importante,

metabolizar sustancias químicas. Desde el punto de vista funcional, la placenta actúa como una membrana lipídica que permite la transferencia bidireccional de sustancias entre los compartimientos materno y fetal. La transferencia depende de tres elementos principales: el tipo de placentación, las propiedades fisicoquímicas de la sustancia química, y las tasas de metabolismo placentario. Hay dos placentas muy diferentes en casi todas las especies de mamíferos durante la organogénesis. En roedores, la placenta de saco vitelino predomina en etapas tempranas durante la organogénesis, en tanto en especies de primates predomina la placenta corioalantoica. Aunque hay notorias diferencias de especies en los tipos de placentas, la orientación de los vasos sanguíneos y los números de capas de intercambio, estas diferencias no parecen tener gran importancia en la transferencia placentaria de casi todas las sustancias químicas. Tiene importancia notar que casi cualquier sustancia presente en el plasma materno se transporta hasta cierto grado por la placenta. El paso de casi todos los fármacos a través de la placenta parece ocurrir por difusión pasiva simple, cuya tasa está regida principalmente por factores fisicoquímicos según la ley de Fick. La tasa es proporcional a la constante de difusión del fármaco, el gradiente de concentración entre el plasma materno y embrionario, el área de intercambio, y la inversa del grosor de membrana. Los factores importantes que modifican la tasa y la magnitud de la transferencia son: liposolubilidad, peso molecular, unión a proteínas, tipo de transferencia (difusión pasiva, transporte facilitado o activo), grado de ionización, y enzimas metabolizantes placentarias. Los ácidos débiles parecen transferirse con rapidez a través de la placenta, en parte como resultado del gradiente de pH entre el plasma materno y embrionario, que puede atrapar formas ionizadas del fármaco en el compartimiento embrionario un poco más ácido. El flujo sanguíneo quizá constituye el principal paso limitador de la tasa para compuestos más liposolubles.

La cuantificación de la forma, cantidad y cronología del aporte de sustancias químicas al compartimiento embrionario respecto a los procesos del desarrollo simultáneos es un componente de importancia de una comprensión de los mecanismos de embriotoxicidad y de las diferencias de especie en la sensibilidad embrionaria. El pequeño tamaño del producto de la concepción durante la organogénesis, y el hecho de que el embrión está cambiando a una tasa rápida durante este periodo dificultan la valoración de la toxicocinética.

Los modelos farmacocinéticos basados en procesos fisiológicos proporcionan un marco para integrar lo que se sabe acerca de los cambios fisiológicos durante el embarazo, tanto dentro de especies como entre las mismas, con los aspectos del metabolismo de fármacos y el desarrollo embrionario, hacia una descripción cuantitativa de estos fenómenos.

RELACIONES ENTRE TOXICIDAD MATERNA Y SOBRE EL DESARROLLO

Aunque toda la toxicidad sobre el desarrollo debe depender finalmente de un fenómeno adverso para el producto de la concepción al nivel celular, el fenómeno adverso puede ocurrir por medio de un efecto directo sobre el embrión o el feto, de manera indirecta por toxicidad del agente para la madre y la placenta, o por una combinación de efectos directos e indirectos. Los estados maternos que pueden influir de manera adversa sobre el organismo en desarrollo son: flujo sanguíneo uterino disminuido, anemia materna, estado nutricional alterado, toxemia, alteraciones de la función de órganos, estados autoinmunitarios, diabetes, alteraciones de electrolitos y acidobásicas, decremento de la cantidad o calidad de la leche, y conducta anormal. La inducción o exacerbación de esos padecimientos maternos por agentes tóxicos, y el grado al cual se manifiestan en desarrollo anormal dependen del trasfondo genético materno, edad, paridad, tamaño, nutrición, enfermedad, estrés, y otros parámetros de la salud y exposiciones.

Al interpretar pruebas para valorar la seguridad en animales gestantes es importante distinguir entre toxicidad directa o indirecta sobre el desarrollo, puesto que la magnitud de dosificación más alta en estos experimentos se elige con base en su habilidad para producir alguna toxicidad materna (p. ej., decremento de la ingestión de alimentos o agua, pérdida de peso, signos clínicos). Cuando la toxicidad sobre el desarrollo sólo se observa en presencia de toxicidad materna, los efectos sobre el desarrollo pueden ser indirectos; empero, antes de poder empezar a abordar la importancia de estas observaciones para la valoración de la seguridad de seres humanos, es necesario comprender los cambios fisiológicos que fundamentan la toxicidad materna observada, y elucidar el vínculo con efectos sobre el desarrollo. Muchos tóxicos para el desarrollo de seres humanos, incluso el etanol y la cocaína, influyen de manera adversa sobre el embrión o el feto predominantemente a cifras tóxicas para la madre, y parte de su toxicidad sobre el desarrollo puede atribuirse a los efectos secundarios de las alteraciones fisiológicas maternas.

Factores maternos que influyen sobre el desarrollo

Genética

La composición genética de la gestante se ha documentado como un determinante del resultado del desarrollo tanto en seres humanos como en animales. La incidencia de labio leporino, o paladar hendido, o ambos (CL[P]), que ocurre con mayor frecuencia en sujetos de raza blanca que en los de raza negra, se ha investigado en la descendencia de parejas interraciales en Estados Unidos. La descendencia de ma-

dres de raza blanca tuvo una incidencia más alta de CL(P) que la de madres de raza negra después de corrección para la raza paterna, en tanto la descendencia de padres de raza blanca no tuvo una incidencia más alta de CL(P) que la de padres de raza negra después de corrección para la raza materna.

Enfermedad

La hipertensión crónica es un factor en riesgo para la aparición de preeclampsia, eclampsia y toxemia del embarazo, y la hipertensión es una causa importante de muerte materna relacionada con el embarazo. La diabetes sacarina materna no controlada es una causa relevante de morbilidad prenatal. Ciertas infecciones maternas pueden influir de manera adversa sobre el producto de la concepción por alteraciones maternas indirectas relacionadas con enfermedad, o infección transplacentaria directa. La infección por citomegalovirus se vincula con muerte fetal, hidrocefalia, retraso mental, ceguera y sordera, y se sabe que la infección materna por *Toxoplasma gondii* induce hidrocefalia y coriorretinitis en lactantes.

Un factor común a muchos estados morbosos es la hipertermia, que es un potente teratógeno en animales de experimentación, y hay muchas pruebas que relacionan a las enfermedades febriles maternas durante el tercer trimestre de embarazo con defectos en seres humanos, entre los que destacan malformaciones del sistema nervioso central.

Nutrición

Se sabe que una amplia gama de insuficiencias de la dieta, que varían desde desnutrición proteinicocalórica hasta deficiencias de vitaminas, oligoelementos o cofactores de enzimas, tiene un efecto adverso sobre el embarazo. Entre los datos más importantes relacionados con la nutrición humana y el resultado del embarazo durante los últimos años están los resultados de estudios en los cuales embarazadas en riesgo de tener hijos con defecto del tubo neural recibieron complementos de folato.

Estrés

Diversas formas de toxicidad materna pueden tener en común la inducción de una respuesta de estrés fisiológica. Una comprensión de los efectos potenciales del estrés materno sobre el desarrollo logra ayudar a interpretar la toxicidad sobre el desarrollo que se observa en animales de experimentación a dosis tóxicas para la madre. Diversas formas de estrés físico se han aplicado a animales gestantes en un intento por aislar los efectos del estrés sobre el desarrollo.

Sujetar a ratones o ratas preñadas al estrés por ruido durante toda la gestación puede producir toxicidad sobre el desarrollo. El estrés por sujeción origina aumento de la muerte fetal en ratas y paladar hendido, costillas fusionadas y supernumerarias, así como encefalocelos en ratones.

Es difícil obtener datos objetivos acerca de los efectos del estrés en seres humanos. Aun así, estudios en los que se investiga la relación entre estrés materno y resultado del embarazo han indicado una correlación positiva entre estrés y efectos adversos vinculados con el desarrollo, incluso peso bajo al nacer y malformaciones congénitas.

Toxicidad placentaria

La placenta es la interfaz entre la madre y el producto de la concepción; proporciona fijación, nutrición, intercambio de gases y eliminación de desechos. La placenta también produce hormonas transcendentales para el mantenimiento del embarazo y puede metabolizar xenobióticos y almacenarlos. La toxicidad placentaria suele afectar estas funciones y originar efectos adversos sobre el producto de la concepción o contribuir a los mismos. Se sabe que muchos agentes son tóxicos para el saco vitelino o la placenta corioalantoica, entre ellos metales como el cadmio (Cd), arsénico y mercurio; humo de cigarrillos; etanol; cocaína; endotoxinas, y salicilato de sodio. El cadmio está entre los mejor estudiados de estos tóxicos, y parece ser que su toxicidad vinculada con el desarrollo durante mediados a finales de la gestación incluye tanto toxicidad placentaria (necrosis, flujo sanguíneo reducido) como inhibición del transporte de nutrientes a través de la placenta. La inyección materna de cadmio al final de la gestación suscita muerte fetal en ratas aun cuando entra poco cadmio al feto.

El cadmio es un metal de transición con propiedades fisicoquímicas similares a las del metal esencial zinc (Zn). El cadmio interfiere con la transferencia de zinc a través de la placenta, quizá por medio de metalotioneína (MT), una proteína de unión a metal inducida en la placenta por el cadmio. Debido a su alta afinidad por el zinc, la metalotioneína puede secuestrar zinc en la placenta lo que obstaculiza la transferencia hacia el producto de la concepción. (La inducción de metalotioneína hepática materna por el cadmio u otros agentes también puede inducir deficiencia fetal de zinc.) El cadmio también suele competir de manera directa con el zinc por el transporte de membrana, e inhibir de manera competitiva otros procesos dependientes del zinc en la placenta. La coadministración de zinc alivia la toxicidad del cadmio administrado sobre el desarrollo, lo que indica que más que la interferencia del cadmio con el metabolismo del zinc es una clave para la toxicidad (vinculada con el desarrollo) del cadmio.

Toxicidad materna

Se han realizado varios estudios en los que se relacionan de manera indirecta formas de toxicidad materna con toxicidad sobre el desarrollo, incluso aquellos en los cuales la sustancia química bajo prueba causa efectos maternos que exacerban la toxicidad del agente vinculada con el desarrollo, y casos en los cuales se cree que la toxicidad sobre el desarrollo es un resultado directo de los efectos maternos adversos. Con todo, es difícil definir con claridad las participaciones relativas de la toxicidad materna indirecta y de la embrionaria o fetal directa.

La acetazolamida inhibe la anhidrasa carbónica y es teratogena en ratones. Aunque la pérdida de peso materno no se correlaciona con la frecuencia de malformaciones, la hipercapnia materna potencia la teratogenicidad de la acetazolamida.

El diflunisal, un analgésico y antiinflamatorio, causa defectos del esqueleto axil en conejos. Las dosis tóxicas para el desarrollo dieron por resultado anemia materna grave y disminución de las cifras de ATP en los eritrocitos. La teratogenicidad, la anemia y el agotamiento de ATP fueron singulares para el conejo entre las especies estudiadas. La teratogenicidad del diflunisal en conejos probablemente se debe a hipoxia originada por anemia materna.

La fenitoína, un anticonvulsivo, llega a influir sobre el metabolismo materno de folato en animales de experimentación, y estas alteraciones pueden participar en la teratogenicidad de este fármaco. Se propuso un mecanismo de teratogénesis que relacionó la frecuencia cardíaca materna deprimida e hipoxia embrionaria. Estudios de apoyo han demostrado que la hiperoxia reduce la teratogenicidad de la fenitoína en ratones.

La síntesis de metalotioneína (MT) puede inducirse por una amplia variedad de sustancias químicas y agentes físicos, entre ellos alcoholes, uretano, endotoxina, alquilantes, hipertermia, hipotermia, radiación ionizante, glucocorticoides y ciertas citocinas. Un mecanismo común para la toxicidad (sobre el desarrollo) de estos diversos agentes puede ser la deficiencia de zinc en el producto de la concepción consecutiva a inducción de metalotioneína materna. La inducción de la síntesis de ésta suele producir concentraciones hepáticas de la misma en un orden de magnitud más alto de lo normal, lo que origina secuestro sustancial de zinc circulante en el hígado materno, concentraciones plasmáticas disminuidas de zinc, y reducción de la disponibilidad de este último para el producto de la concepción. La deficiencia embrionaria o fetal de zinc consecutiva a inducción de metalotioneína hepática materna se ha demostrado para diversas sustancias químicas, entre ellas ácido valproico, 6-mercaptopurina, uretano, etanol y rxhederina.

Comparaciones cuantitativas de la toxicidad materna y sobre el desarrollo

Las curvas de dosis-respuesta maternas y vinculadas con el desarrollo casi nunca son paralelas, lo que significa que ningún índice puede describir la relación entre ambas. Además, estudios de simulación con computadora han mostrado que esos índices derivados de diseño de estudio estándar son muy variables, y son inadecuados para predecir las respuestas del adulto y vinculadas con el desarrollo, relativas, a dosis más bajas que las que se utilizan para calcular el índice. Es indiscutible que la toxicidad materna que se observa que es concomitante con la toxicidad sobre el desarrollo en protocolos de práctica de pruebas complica la interpretación de los resultados para valoración de riesgo. Así, no hay un método simple para descomponer en factores la variable de toxicidad materna, y pocos toxicólogos del desarrollo consideran que esas proporciones sean útiles.

VALORACIÓN MODERNA DE LA SEGURIDAD

La experiencia con sustancias químicas que tienen el potencial de inducir toxicidad sobre el desarrollo indica que para proporcionar protección adecuada de salud pública se requieren tanto pruebas en animales de laboratorio como vigilancia de la población humana (esto es, estudios epidemiológicos). Las investigaciones en animales de laboratorio están guiadas tanto por los requisitos reguladores para la comercialización de fármacos y sustancias químicas, como por el deseo básico de entender los mecanismos de toxicidad.

Pautas reguladoras in vivo

Varios factores, entre ellos la experiencia histórica de probar miles de sustancias químicas, aumento del conocimiento de los procesos de reproducción básicos, costo de la práctica de pruebas, redundancia y superposición reconocidas de los procedimientos requeridos, una divergencia cada vez mayor de los requisitos de diseño de estudios en diferentes países, y la presencia internacional y en expansión de la industria farmacéutica, han conducido al establecimiento de nuevos y racionalizados métodos de práctica de pruebas que se han aceptado internacionalmente. Estas pautas, que son el resultado de la International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, incluye de manera específica considerable flexibilidad en la puesta en práctica, dependiendo de las circunstancias bajo el agente de valoración. Más que especificar detalles del estudio y técnicos, estas pautas confían en el investigador para satisfacer el objetivo primario de detectar y sacar a

la luz cualquier indicación de toxicidad para la reproducción (cuadro 10-4). En cada protocolo, se proporciona guía acerca de la selección de especie o cepa, vía de administración, número y espacio de las magnitudes de dosis, duración de la exposición, tamaño de la muestra experimental, técnicas de observación, análisis estadísticos y requisitos de emisión de informes.

El objetivo general de estos estudios reguladores es identificar la magnitud del efecto adverso no observado (NOAEL) en la magnitud de dosificación más alta que no produce un incremento importante de los efectos adversos en la descendencia. Estas NOAEL se han utilizado en el proceso de valoración de riesgo (véase más adelante) para evaluar la probabilidad de efectos en seres humanos en ciertas condiciones de exposición.

Pruebas en múltiples generaciones

La información respecto a la toxicidad sobre el desarrollo también puede obtenerse a partir de estudios en los cuales los animales quedan expuestos a una sustancia prueba de manera continua durante una o más generaciones.

Estrategias de práctica de pruebas alternativas

Se han propuesto diversos sistemas de pruebas alternativas para refinar, reducir o reemplazar la dependencia de las pautas reguladoras estándar para valorar la toxicidad prenatal (cuadro 10-5). Aunque al principio se esperaba que los métodos alternativos se harían en general aplicables a todas las sustancias químicas y ayudarían a establecer prioridades para la práctica de pruebas a escala completa, esto no se ha logrado. En realidad, dada la complejidad de la embriogénesis y los muchos mecanismos y sitios blanco de los teratógenos potenciales, quizá no fue realista haber esperado una prueba única o incluso una pequeña serie de pruebas para investigar de antemano y con exactitud la actividad de sustancias químicas en general. Hasta la fecha, el éxito primario de estas pruebas ha provenido de la valoración de la potencia relativa de series de congéneres cuando la sustancia química prototipo ha demostrado concordancia apropiada con el resultado in vivo.

La excepción importante para la aceptación inadecuada de las pruebas alternativas para investigar de antemano toxicidad sobre el desarrollo es la prueba in vivo creada por Chernoff y Kavlock. En esta prueba, hembras preñadas quedan expuestas durante la organogénesis importante a un número limitado de magnitudes de dosificación cercanas a las que inducen toxicidad materna, y se valora a la descendencia durante un periodo neonatal breve para buscar malformaciones externas, crecimiento y viabilidad. La prueba ha resultado confiable en un gran número de agentes químicos y clases de los mismos.

Cuadro 10-4. Resumen de pautas de protocolo reguladoras in vivo para la valoración de toxicidad sobre el desarrollo

<i>Estudio</i>	<i>Exposición</i>	<i>Puntos terminales cubiertos</i>	<i>Comentarios</i>
<i>Segmento I</i> Estudio de fecundidad y reproducción general	Machos: 10 semanas antes del apareamiento	Desarrollo de gametos, fecundidad, viabilidad antes de la implantación y después, parto, lactación	Valora las capacidades reproductivas de machos y hembras después de la exposición durante un ciclo espermatogénico completo o varios ciclos de estró
<i>Segmento II</i> Prueba de teratogenicidad	Hembras: dos semanas antes del apareamiento	Viabilidad y morfología (externa, visceral y del esqueleto) del producto de la concepción justo antes del nacimiento	Exposición limitada para editar la adaptación metabólica materna y proporcionar exposición alta al embrión durante la vulnerabilidad aumentada de se relaciona con la gastrulación y la organogénesis
<i>Segmento III</i> Estudio perinatal	Implantación hasta el final de la organogénesis	Supervivencia, crecimiento y morfología externa posnatales	Tiene como propósito observar efectos sobre el desarrollo de la competencia funcional de los órganos importantes, durante el período perinatal; de este modo, puede ser relativamente más sensible a efectos adversos en este período

ICH* 4.1.1

Protocolo de fecundidad

Machos: cuatro semanas antes del apareamiento
Hembras: dos semanas antes del apareamiento

Machos: pesos y datos histológicos de los órganos de la reproducción, recuento de espermatozoides y motilidad de los mismos
Hembras: viabilidad del producto de la concepción a la mitad de la gestación o después

Valoración mejorada de puntos terminales de la reproducción masculina; duración más breve del tratamiento que en el segmento I

ICH 4.1.2

Efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal, incluso la función materna

Implantación hasta el final de la lactancia

Toxicidad relativa para la hembra preñada en contraposición con no preñada; viabilidad, crecimiento, desarrollo y déficit funcionales posnatales (incluso conducta, maduración y reproducción)

Similar al estudio de segmento I

ICH 4.1.3

Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal

Implantación hasta el final de la organogénesis

Viabilidad y morfología (externa, visceral y del esqueleto) justo antes del nacimiento

Similar al estudio de segmento II; por lo general se efectúa en los especies (roedor y no roedor)

*ICH = International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Human Use.

Cuadro 10-5. Estudio breve de metodologías de toxicología www.informamedica.org

Valoración	Breve descripción y puntos terminales valorados	Concordancia
Neoplasia ovárica de ratón	Se agregan células tumorales de ovario de ratón etiquetadas, a platos de cultivo con discos cubiertos con concanavalina A durante 20 minutos. El punto terminal es la inhibición de la fijación de las células a los discos.	Sensibilidad: 19/31, 19/30 Especificidad: 7/13, 5/13
Mesénquima del paladar embrionario de seres humanos	Línea de células de mesénquima del paladar embrionario de seres humanos crecida en cultivo fijo. El número de células se valora después de tres días.	Sensibilidad: 21/31; 21/30 Especificidad: 7/13; 5/13
Cultivo de micromasa	Células del primordio del mesencéfalo y de las extremidades, disociadas de embriones de rata al día 13, y crecidas en cultivo de micromasa durante cinco días. Los puntos terminales incluyen proliferación de células y marcadores bioquímicos de diferenciación.	Sensibilidad: 25/27; 20/33; 11/15 Especificidad: 17/19; 18/18; 8/10
Cultivo de células de retina neurales de embrión de pollo	Retinas neurales de embriones de pollo a los 6.5 días, disociadas y crecidas en cultivo de suspensión rotativo durante siete días. Los puntos terminales incluyen agregación, diferenciación y marcadores bioquímicos celulares.	Sensibilidad: 36/41 Especificidad: 14/17
<i>Drosophila</i>	Larvas de moscas crecidas en medios tratados desde el depósito del huevo hasta la salida de adultos. Las moscas adultas se examinan para buscar defectos estructurales específicos (pelos doblados y alas con muescas).	Sensibilidad: 10/13 Especificidad: 4/5
<i>Hydra</i>	Células de <i>Hydra attenuata</i> agregadas para formar un "embrión artificial" y a las cuales se permite regenerarse. La respuesta a la dosis se compara con la que se observa para toxicidad de <i>Hydra</i> adulta.	Exactitud: > 90%

(continúa)

Cuadro 10-5. Estudio breve de metodologías de pruebas alternativas (continuación)

Valoración	Breve descripción y puntos terminales valorados	Concordancia
FETAX	Embriones de <i>Xenopus</i> a la mitad de la etapa de blástula, expuestos durante 36 horas. Los embriones se valoran en lo que se refiere a viabilidad, crecimiento y morfología.	Exactitud: ~ 90%
Valoración de Chernoff/Kavlock	Ratones o ratas preñadas expuestas durante la organogénesis y a las cuales se les permite parir. Se registran el crecimiento posnatal, la viabilidad y la morfología macroscópica de las crías.	Sensibilidad: 49/58 Especificidad: 28/34

Sensibilidad = identificación correcta de sustancias químicas "con resultados positivos"; especificidad = identificación correcta de compuestos "negativos"; exactitud: concordancia con los datos en mamíferos.

Datos epidemiológicos

La epidemiología de la reproducción es el estudio de posibles relaciones estadísticas entre exposiciones específicas del padre o de la embarazada y su hijo, y el resultado del embarazo. En raras situaciones, como en presencia de rubéola, exposición a talidomida y toxicidad por isotretinoína, en las cuales hay un riesgo relativamente alto y el resultado es un fenómeno relativamente raro, pueden no requerirse estudios expresos para identificar causas de resultados anormales del nacimiento. La plausibilidad de enlazar una exposición particular con una serie de informes de caso aumenta con la rareza del defecto, la rareza de la exposición en la población, una población fuente pequeña, un lapso breve para el estudio, y la plausibilidad biológica de la relación. En otras situaciones, como toxicidad por etanol y ácido valproico, se buscan relaciones por medio de un método de casos y testigos o uno de cohorte. Ambos métodos exigen averiguación precisa de los resultados anormales y de la exposición, y un efecto y población bajo estudio suficientemente grandes para detectar un riesgo alto. Otro desafío para los epidemiólogos es el porcentaje alto de pérdidas de embarazos en seres humanos, quizá hasta 31% durante el periodo periimplantación, y otro 15% que se identifica en clínica. De este modo, la incidencia de resultados anormales en el momento del

nacimiento puede no reflejar la tasa verdadera de anormalidades, y se prefiere el término "prevalencia" más que "incidencia", cuando el denominador es el número de nacidos vivos en lugar de los embarazos totales. Otros temas en particular pertinentes para la epidemiología de la reproducción son la homogeneidad, la competencia del registro, y los factores desorientadores.

Los estudios epidemiológicos de los resultados anormales de la reproducción regularmente se emprenden con tres objetivos en mente. El primero es la investigación científica de las causas de resultados anormales del nacimiento, y por lo general comprende un análisis de informes o agrupaciones de caso. El segundo objetivo es la prevención y se dirige a la vigilancia más alta de las tendencias, como los análisis que se efectúan mediante registros de defectos en el momento del nacimiento en todo el mundo. El tercero es informar al público y proporcionar confianza.

Concordancia de datos

La concordancia es más fuerte cuando hay datos positivos provenientes de más de una especie bajo prueba, aunque incluso en este caso los resultados no pueden utilizarse para extrapolar tipos específicos de efectos a través de especies. La capacidad de los datos en animales para predecir posibles tóxicos vinculados con el desarrollo de seres humanos con resultados negativos es menor que para los agentes con resultados positivos. En el sentido cuantitativo, las pocas comparaciones que se han efectuado sugieren que los seres humanos tienden a ser más sensibles a los tóxicos vinculados con el desarrollo que la especie bajo prueba más sensible. En tanto la concordancia es alta entre especies para agentes informados como con resultados positivos, a menudo se toman pasos especiales de manera retrospectiva para producir un modelo en animales que reflejen la naturaleza del resultado en seres humanos.

Elementos de la valoración del riesgo

Para agentes ambientales, el propósito de valoración de riesgo para puntos terminales no relacionados con cáncer, como la toxicidad sobre el desarrollo, por lo general es definir la dosis, vía, cronología y duración de una exposición que induce efectos al nivel más bajo en el modelo de animal de laboratorio más importante. La exposición relacionada con este "efecto crítico" a continuación queda sujeta a diversos factores de seguridad o de incertidumbre para obtener una magnitud de exposición para seres humanos que se supone es relativamente segura (cap. 4). Los principales factores de incertidumbre incluyen

extrapolación interespecie y la posibilidad de subpoblaciones con susceptibilidad singular en la población de seres humanos. El valor por omisión para cada uno de estos factores es de 10. En ausencia de pruebas firmes en las cuales basar decisiones acerca de si se extrapolan datos de pruebas en animales, en general se hacen ciertas suposiciones por omisión. Estas incluyen las siguientes:

1. Un agente que produce un efecto adverso vinculado con el desarrollo en animales de experimentación plantea en potencia un peligro para seres humanos después de exposición suficiente durante el desarrollo.
2. Las cuatro manifestaciones de la toxicidad sobre el desarrollo (muerte, anormalidades estructurales, alteraciones del crecimiento y déficit funcionales) despiertan preocupación.
3. Los tipos de efectos vinculados con el desarrollo que se observan en estudios en animales no son por necesidad los mismos que los que pueden producirse en seres humanos.
4. Cuando se dispone de datos se utiliza la especie más apropiada para estimar el riesgo en seres humanos. (En ausencia de estos datos, es apropiada la especie más sensible.)
5. En general, se supone que hay un umbral para la curva de dosis-respuesta para agentes que producen toxicidad sobre el desarrollo.

Uno de los aspectos más problemáticos y subjetivos de la valoración del riesgo para tóxicos vinculados con el desarrollo es distinguir entre efectos adversos (definidos como un efecto no deseado que se determina es nocivo para la salud) y efectos menores, que, en tanto difieren de los que se observan en grupos testigo, no se consideran importantes para la salud de seres humanos. Las consideraciones pertinentes para este tema pueden clasificarse en dos áreas: 1) la observación del dato y de fenómenos relacionados en el mismo experimento o en experimentos relacionados, y 2) la comprensión de los aspectos biológicos del efecto.

Nuevos métodos: la dosis que sirve como punto de referencia, y el modelado de dosis-respuesta basado en aspectos biológicos

Método de dosis que sirve como punto de referencia

El uso de factores de seguridad o de incertidumbre aplicados a una magnitud del efecto adverso no observado (NOAEL) deducida experimentalmente para llegar a una magnitud segura probable de exposición de seres humanos, se basa en la suposición de valoración de riesgo de que hay un umbral para la toxicidad sobre el desarrollo. El umbral no debe confundirse con la NOAEL, puesto que este valor

depende por completo de la potencia del estudio y se relaciona con riesgos del orden de 5% sobre la incidencia control en estudios típicos. Asimismo, el valor que se obtiene mediante la aplicación de factores de incertidumbre a la NOAEL no debe confundirse con un umbral, puesto que sólo se supone que esta exposición no genera riesgo apreciable.

El uso de magnitud del efecto adverso no observado (NOAEL) en el proceso de valoración del riesgo se ha criticado por varias razones. Por ejemplo, puesto que la NOAEL depende de la potencia estadística para detectar diferencias por pares entre un grupo tratado y uno testigo, el uso de tamaños de muestra mayores y de más grupos de dosis (que podría caracterizar mejor la relación entre dosis y respuesta) sólo puede producir NOAEL más bajas; de este modo, los diseños experimentales mejores en realidad se penalizan mediante este método. Además, la NOAEL se limita a una dosis experimental, y es posible que tenga que repetirse un experimento para crear una NOAEL para valoración del riesgo. Un punto final se relaciona con el hecho de que debido a variabilidad en diseños experimentales y valores control, las NOAEL en realidad representan magnitudes diferentes de riesgo a través de los estudios.

Un modelo matemático para estimar los enlaces de confianza más bajos en una magnitud de riesgo predeterminada (la "dosis que sirve como punto de referencia") es un medio para evitar muchas de las desventajas de la NOAEL.

Modelado de dosis-respuesta basados en aspectos biológicos

La introducción de modelos de dosis-respuesta estadísticos para puntos terminales que no son cáncer es el primer paso en la creación de modelos mecánicos cuantitativos que ayudarán a reducir las principales incertidumbres de la extrapolación de datos experimentales de dosis alta a baja y de una especie a otra. Estos modelos de dosis-respuesta basados en aspectos biológicos integran información acerca de la dosimetría del tejido blanco, con respuestas moleculares/bioquímicas, respuestas celulares/hísticas, y toxicidad sobre el desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kalter H (ed): *Issues and Review in Teratology*. New York: Plenum, 1993.
- Keen CL, Bendich A, Willhite CC (eds): *Maternal Nutrition and Pregnancy Outcome*. *Ann NY Acad Sci* 678:1-372, 1993.
- Kimmel CA, Buelke-Sam J (eds): *Developmental Toxicology*, 2d ed. New York: Raven, 1994.
- Lavin M, Watters D (eds): *Programmed Cell Death: The Cellular and Molecular Biology of Apoptosis*. Chur, Switzerland: Harwood, 1993.
- Lenz W: Das thalidomid-syndrom. *Fortschr Med* 81:148-153, 1963.
- McBride WG: Thalidomide and congenital anomalies. *Lancet* 2:1358, 1961.

www.rinconmedico.org

Nau H, Scott WJ: *Pharmacokinetics in Teratogenesis*, vols 1 and 2. Boca Raton, FL: CRC, 1987.

Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*, 2d ed. New York: Marcel Dekker, 1993.

Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents*, 7th ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 1992.

Sundwall A, Danielsson BR, Hagberg O, et al (eds): *Developmental Toxicology—Preclinical and Clinical Data in Retrospect*. Stockholm: Tryckgruppen, 1992.

Wilson JG: *Environment and Birth Defects*. New York: Academic, 1973.

www.rinconmedico.org

UNIDAD 4

TOXICIDAD DE ÓRGANO
BLANCO www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

HEMATOPOYESIS

En fetos humanos varios órganos quedan comprendidos de manera secuencial en la producción de las células sanguíneas. Durante un periodo breve, el saco vitelino produce eritrocitos nucleados que contienen una hemoglobina embrionaria. Después, el hígado, el bazo y a la postre la médula ósea producen eritrocitos. El hígado también es el primer órgano que produce leucocitos y plaquetas. Los eritrocitos hepáticos no están nucleados pero contienen hemoglobina fetal. La sangre fetal humana tiene mayor afinidad por el oxígeno que la de adultos, y esto ayuda al feto a extraer oxígeno de la circulación materna.

En el momento del nacimiento, únicamente la médula ósea produce eritrocitos. Un "cambio" lento desde la síntesis de hemoglobina fetal hacia la de adulto por lo general se completa hacia el cuarto a sexto meses de edad. Hasta alrededor de los cuatro años de edad, la producción de eritrocitos en el hígado y el bazo puede reactivarse en respuesta a las demandas de origen hipóxico relacionadas con el crecimiento normal, pero más allá de esa edad, esos sitios extramedulares sólo se activan en estados fisiopatológicos.

La médula ósea

Contiene células madre, los precursores inmaduros de los elementos formes de la sangre (fig. 11-1). Este fondo común de células madre pluripotenciales se estimula para diferenciarse hacia células unipotenciales o comprometidas, que luego maduran hacia eritrocitos, plaquetas (trombocitos) o una de varias series de leucocitos. Los números disminuidos de estos elementos de la sangre periférica, según se determina por recuentos reales, se denominan, respectivamente, anemia, trombocitopenia y leucopenia. La estimulación del fondo común de células madre se realiza por factores transmitidos por la sangre llamados *poyetinas* o *factores estimulantes de colonias*. Es probable que cada tipo de célula circulante tenga un factor estimulante o varios.

Eritropoyesis se refiere al proceso por el cual se producen los eritrocitos. El control de la tasa de eritropoyesis se ejerce principal-

mente por medio de la actividad de una hormona plasmática, la *eritropoyetina*. Los riñones tienen una participación trascendental en la producción de eritropoyetina después del nacimiento, pero en el feto la eritropoyetina se produce en el hígado. La síntesis se estimula por hipoxia, y parece ser que el detector de oxígeno es una proteína hem.

En la médula ósea, la eritropoyetina actúa sobre el proceso de diferenciación en la etapa en la cual una célula madre se convierte en un proeritroblasto (fig. 11-1). Por ende, la eritropoyetina puede considerarse como reguladora del tamaño del fondo común de eritrocitos comprometidos. Después de varias otras etapas, se libera un eritrocito inmaduro desde la médula ósea como un reticulocito. Esto ocurre en vasos especializados de la médula ósea (senos de la médula ósea) en los cuales las paredes constan de endotelio atenuado. Extrañamente, el reticulocito pasa a través del citoplasma de una célula endotelial única en lugar de a través del espacio entre células. Si la célula no ha expulsado ya de manera activa su núcleo, éste se elimina durante dicho proceso. La célula aún posee un retículo endoplásmico (de ahí su nombre) y puede sintetizar pequeñas cantidades de hemoglobina. Los sistemas para metabolismo aerobio aún son funcionales en reticulocitos, pero no se encuentran en eritrocitos maduros de mamífero. La

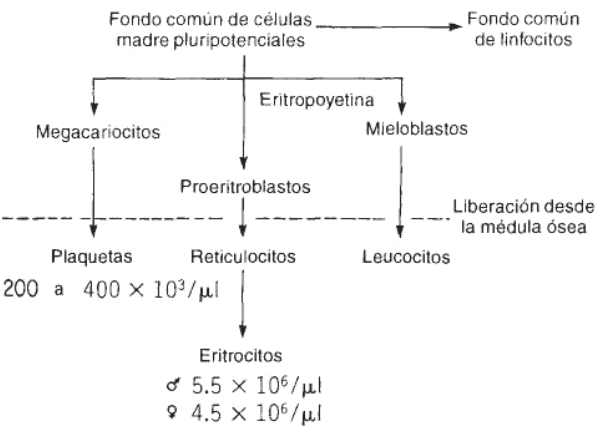


Fig. 11-1. Diferenciación de la médula ósea hacia los elementos formes de la sangre periférica. Véase en la figura 11-2 la diferenciación y clasificación adicionales de linfocitos y leucocitos.

maduración de reticulocitos hacia eritrocitos ocurre durante las primeras 24 a 36 horas en la circulación sistémica.

La presencia de un número anormalmente grande de reticulocitos en la sangre periférica ($> 2\%$ de los eritrocitos en adultos o $> 6\%$ en lactantes) se denomina *reticulocitosis*, e indica una función de reemplazo acelerado de la médula ósea como la que podría ocurrir en presencia de enfermedad hemolítica crónica, después de exposición a hipoxia, o luego de un episodio agudo de hemólisis intravascular.

La presencia de formas "blastos" nucleadas de eritrocitos inmaduros en la sangre periférica puede indicar una demanda aún mayor de reemplazo. La anemia macrocítica megaloblástica con eritrocitos ovoides grandes (macroovalocitos) en la sangre periférica es indicativa de un defecto de la síntesis de DNA en la médula ósea. Este denominado bloqueo de la maduración puede ser un signo de una deficiencia de los cofactores esenciales vitamina B₁₂ y ácido fólico. Los antagonistas del ácido fólico se utilizan en la quimioterapia del cáncer (metotrexato) o como antipalúdicos (pirimetamina, clorguanida) pueden inducir anemia megaloblástica como un efecto secundario debido a su inhibición de la síntesis de DNA en la médula ósea.

En contraste, en la deficiencia de hierro, como ocurre en lactantes y niños durante brotes de crecimiento rápidos o durante pérdida de sangre, embarazo o amamantamiento, o síndromes de malabsorción, se observa una anemia hipocrómica microcítica. La restitución por vía oral con tabletas de sulfato ferroso con cubierta entérica es eficaz en todos estos padecimientos salvo en la malabsorción, en la cual pueden requerirse formas de hierro por vía parenteral.

Las sustancias químicas que son tóxicas pueden dar por resultado un decremento del número circulante de los tres grupos principales de elementos formes, un padecimiento llamado *pancitopenia*. Los agentes que por lo general se relacionan con pancitopenia, si la exposición es suficientemente intensa, incluyen radiación ionizante, benceno, antimetabolitos, lindano o clordano, mostazas nitrogenadas, arsénico, cloranfenicol, trinitrotolueno, sales de oro, derivados de la idantoína y fenilbutazona.

El daño de la médula ósea puede ser tan grave que esta última no prolifera de manera normal, un padecimiento descrito desde el punto de vista morfológico como *anemia aplásica*. Este diagnóstico se efectúa después de examen al microscopio de muestras de biopsia de médula ósea. En contraste, en algunas situaciones la médula ósea puede tener celularidad normal o incluso hiper celularidad, pero aún no producir elementos formes normales o números normales de los mismos. La eritropoyesis ineficaz es una descripción funcional de médula ósea de aspecto normal pero sin capacidad de respuesta. Además de los efectos citotóxicos directos de sustancias químicas como benceno sobre la médula ósea, regularmente mediados por alteraciones de la

función del DNA, el daño de la médula ósea puede tener una base inmunitaria, como a veces parece suceder con el cloranfenicol.

Trombocitos

El proceso de diferenciación hacia trombocitos, los elementos formes más pequeños en la sangre, es singular. Grandes números de trombocitos se producen en remesas y se liberan desde un megacariocito único, el tipo de célula mas grande de la médula ósea. La forma agotada de esta célula gigante a continuación es objeto de fagocitosis.

Las plaquetas constituyen la primera línea de defensa contra la pérdida accidental de sangre. Se acumulan con rapidez en sitios donde la lesión vascular ha expuesto fibras de colágena. En el transcurso de segundos, las plaquetas circulantes, que en circunstancias normales no son pegajosas, se adhieren a estas fibras (adherencia), sufren desgranulación, y liberan adenosindifosfato (ADP), lo que produce más adherencia pero también hace que las plaquetas se peguen entre sí (agregación). Con la pérdida de las membranas individuales, las plaquetas forman una masa viscosa (el tapón plaquetario) que suspende con rapidez la hemorragia, pero el proceso aún es reversible en ese momento. Se torna irreversible cuando los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación se activan para generar fibrina insoluble para reforzar el tapón de plaquetas. A continuación, los fibroblastos infiltran el área, para completar la reparación con formación de cicatriz.

Se cree que el agente agregante primario in vivo es el ADP, pero también puede inducirse agregación por medio de adrenalina, trombina, colágena u otros agentes. La inhibición de la agregación plaquetaria por medio de fármacos puede ser útil para prevenir las complicaciones tromboembólicas de la aterosclerosis. Los efectos de la aspirina sobre la síntesis de prostaglandina son singulares entre los antiinflamatorios no esteroides, porque acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa en las plaquetas. Más aún, estas últimas carecen de la capacidad para sintetizar nueva enzima. Este efecto irreversible sobre las plaquetas circulantes suprime la síntesis de tromboxano A₂, que favorece la agregación plaquetaria.

La agregación plaquetaria también queda inhibida por los denominados vasodilatadores NO, incluso trinitrato de glicerilo y sus familiares químicos, así como nitroprusiato de sodio. Estos fármacos deben su habilidad para relajar el músculo liso vascular e inhibir la agregación plaquetaria a su conversión en óxido nítrico (NO). Se cree que este último activa a la guanilato ciclasa para aumentar la síntesis de cGMP que inicia una cascada de reacciones de cinasa o fosforilasa para producir estos efectos.

La sangre humana normal contiene varios cientos de miles de plaquetas por mililitro (fig. 11-1). El número mínimo necesario para

la hemostasia normal es de alrededor de 50 000/ μ l. La trombocitopenia se define como un recuento $< 20\,000$ plaquetas/ μ l, y puede manifestarse por trastornos hemorrágicos, el más frecuente de los cuales es el escape de sangre desde los capilares después de una lesión menor (púrpura). También son consecuencias las petequias, el tiempo de sangrado prolongado y las alteraciones de la retracción del coágulo. La trombocitopenia acompaña a una desconcertante gama de trastornos congénitos y adquiridos, pero los fármacos son la causa más frecuente.

Leucocitos

Difieren de otras células sanguíneas por cuanto desempeñan funciones importantes fuera del compartimiento vascular. Aunque cada subtipo parece tener funciones singulares, su propósito primario parece ser defender al organismo contra "lo extraño". En la defensa contra microorganismos o materiales extraños se emplean dos mecanismos: 1) fagocitosis y 2) producción de anticuerpos, como lo realiza la serie inmunocítica (fig. 11-2).

Los fagocitos se subdividen en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos/macrófagos. La subdivisión de los granulocitos se logra con base en su reactividad con tinción (coloración) de Wright (fig. 11-2), pero estas distinciones serían más útiles si se entendieran con mayor claridad sus diversas funciones. Los neutrófilos son los fagocitos más activos; los eosinófilos son menos activos. La eosinofilia ocurre en algunas manifestaciones alérgicas e infestaciones por parásitos grandes. Los basófilos parecen relacionarse con las células cebadas hísticas y liberan histamina y otros mediadores en respuesta a estímulos inmunitarios.

Los granulocitos pasan menos de un día en la circulación antes de hacerse marginados (fijarse a las paredes de los vasos sanguíneos); a continuación pasan entre las células endoteliales vasculares por medio de diapédesis, y se eliminan en diversos tejidos. Los mediadores que aumentan la permeabilidad capilar se liberan a partir de lesiones inflamatorias, y factores leucotácticos específicos (leucotrienos) atraen granulocitos hacia el área de lesión. Las partículas o bacterias extrañas son objeto de fagocitosis y se destruyen mediante una intensificación metabólica súbita que desde hace tiempo se ha creído que comprende peróxido de hidrógeno y haloide. En algunos casos, la destrucción de membranas bacterianas, la liberación de enzimas lisosómicas y la formación de pirógenos pueden exacerbar de manera transitoria la reacción inflamatoria local. Las dosis farmacológicas de glucocorticoides tienden a reducir el número de granulocitos que entran a un exudado inflamatorio, debido a su efecto inhibitor sobre la síntesis de leucotrienos, así como de prostaglandinas. Probablemente, este fenómeno explica la bien conocida susceptibilidad de los pacientes que reciben

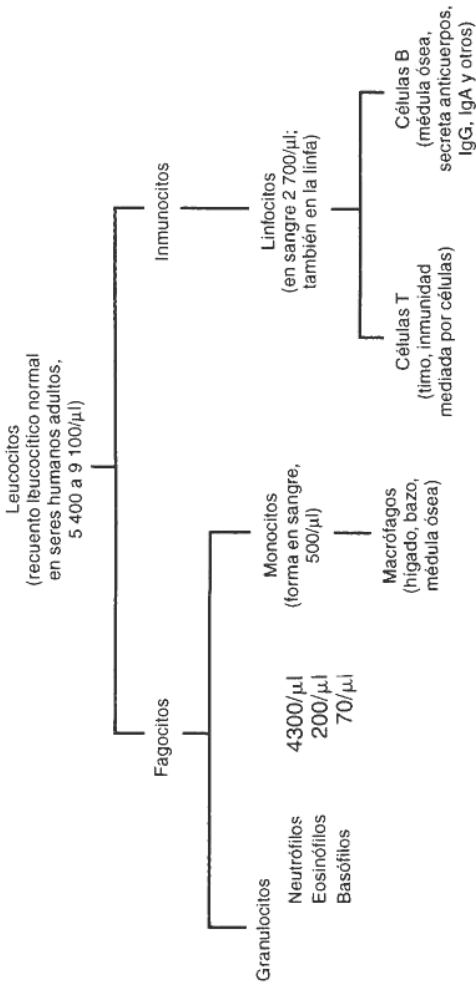


Fig. 11-2. Una clasificación de leucocitos y sus valores normales en seres humanos.

csteroides a las infecciones, porque los esferoides no disminuyen la tasa de producción de granulocitos.

El término "granulocitopenia" se utiliza cuando el recuento total de granulocitos disminuye a 3 000/ μ l (fig. 11-2). Cuando el recuento alcanza 1 000 μ l, el paciente se hace vulnerable a infección, y a los 500/ μ l, el riesgo es muy grave. El término desorientador "agranulocitosis" se refiere a un padecimiento en el cual tanto el fondo común marginado como la médula ósea carecen de neutrófilos (esto también se denomina *neutropenia*).

La granulocitopenia es la manifestación más frecuente del daño de la médula ósea producido por sustancias químicas. La reacción también puede inducirse por radiación ionizante. Los alquilantes y los antimetabolitos por lo general causan granulocitopenia, y las fenotiazinas, antiinflamatorios no esteroides, antitiroideos y ciertos anticonvulsivos a veces desencadenan la reacción.

Luego de la administración de adrenalina, cortisona y algunas endotoxinas ocurre un exceso transitorio del número de granulocitos en sangre periférica, pero no se cree que tenga importancia fisiológica. El término "granulocitosis" se utiliza para recuentos de más de 10 000/ μ l. La leucemia se relaciona con recuentos de más de 30 000/ μ l. Las leucemias agudas son rápidamente letales sin quimioterapia eficaz. El benceno es el único agente que se ha enlazado en definitiva con leucemia aguda en seres humanos, pero el butadieno, el óxido de etileno y los alquilantes la producen en animales de laboratorio.

Los monocitos circulan en la sangre tres o cuatro días. Después, emigran hacia tejidos reticuloendoteliales como el hígado, bazo y médula ósea, se denominan *macrófagos* y sobreviven varios meses en esos sitios. Los macrófagos participan en la respuesta fagocítica a la inflamación y la infección, pero también se encargan de la destrucción activa de células sanguíneas seniles y de la eliminación pinocítica de proteínas y lipoproteínas plasmáticas desnaturalizadas. Los macrófagos también participan en el metabolismo del hierro y tienen actividad inducible de hem oxidasa para la catabolia de la hemoglobina. Ni la monocitosis ni la monocitopenia parecen ser inducidas de manera específica por lesión química, pero una u otra puede formar parte de un síndrome generalizado de daño de la médula ósea.

Eritrocitos

El eritrocito tiene un diámetro de alrededor de 8 μ m, y sus lados cóncavos hacen que sea más de dos veces más grueso en la periferia (aproximadamente 2.4 μ m) que en el centro. Se desconoce la razón de esta forma, pero tendería a disminuir las distancias de difusión intracelulares. Aunque los eritrocitos carecen de organelos intracelulares, técnicas especiales, en combinación con microscopía electróni-

ca de exploración, sugieren que puede haber una estructura interna. Hasta 30% del peso húmedo de los eritrocitos consta de hemoglobina.

Los eritrocitos desempeñan la función esencial de transportar oxígeno desde los alveolos pulmonares hacia el tejido periférico, donde se utiliza para apoyar el metabolismo aerobio. En el viaje de regreso, los eritrocitos transportan dióxido de carbono del desecho para excreción por medio de los pulmones. Una pequeña cantidad de carbono se transporta en solución simple dentro de la célula, pero la mayor parte (75%) se transporta como bicarbonato por medio de la actividad de la anhidrasa carbónica intracelular. Otra fracción pequeña se combina de manera directa con grupos amino libres en la hemoglobina para formar carbaminohemoglobina ($R-NH-COOH$). Puede ocurrir una reacción análoga con cianato (véase más adelante). La hemoglobina también logra aceptar iones hidrógeno, y explica alrededor de 85% de la capacidad amortiguadora de la sangre.

El daño agudo de los eritrocitos o de su contenido de hemoglobina puede dar por resultado deterioro del transporte de oxígeno, e hipoxia periférica secundaria. Los signos y síntomas en esos casos están mediados por el sistema nervioso central, el órgano más sensible a la falta de oxígeno. En circunstancias normales, el eritrocito humano permanece en la sangre un promedio de 120 días antes que finalice su vida en el bazo.

La anemia puede surgir si la tasa de eritrocitos en la periferia excede por cualquier razón la tasa normal de su producción en la médula ósea. Algunas sustancias químicas tienen efectos hemolíticos agudos y directos in vivo: por ejemplo, saponina, fenilhidrazina, arsina y naftaleno. Muchas sustancias químicas, como la primaquina, únicamente producen hemólisis en eritrocitos que tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En otros casos, la destrucción de eritrocitos periféricos puede comprender un mecanismo inmunitario luego de sensibilización por un fármaco como acetanilida. Las pruebas de laboratorio para una tasa acelerada de hemólisis incluyen decrementos del lapso de vida de los eritrocitos, las concentraciones plasmáticas de haptoglobina, hematócrito, y recuentos de eritrocitos, así como aumentos de la hemoglobina (hemoglobinemia) y la bilirrubina en el plasma.

Cuando la hemoglobina se libera hacia el plasma, el hierro de sus grupos hem sufre autooxidación. Toda la estructura porfirínica se labiliza y puede intercambiarse con albúmina, haptoglobina o hemopectina. Estas sustancias transportan el hem hacia tejidos reticuloendoteliales que tienen actividad inducible de hem oxidasa, lo que ayuda a conservar el hierro. Si la tasa de hemólisis basta para saturar estos sistemas acarreadores, puede encontrarse hemoglobina libre en la orina, y la hemoglobinuria en un signo de una crisis hemolítica grave que a la postre puede alterar la función renal.

La policitemia verdadera (vera) puede ser una enfermedad adquirida en la cual hay producción excesiva de eritrocitos en ausencia de un estímulo apropiado (altitud, enfermedad cardiopulmonar, hipoxia de origen anémico). Puede causarse por una sensibilidad extraordinaria del fondo común de células madre a la eritropoyetina. El ion cobalto es un estímulo poco apropiado conocido para la eritropoyesis.

HIPOXIA INDUCIDA POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

Hipoxia se refiere a cualquier padecimiento en el cual hay un aporte disminuido de oxígeno hacia tejidos periféricos, que es una clase de anoxia, pero las hipoxias pueden subdividirse en tres clases con causas fundamentales distintas. La *hipoxia arterial (anóxica)* se caracteriza por P_{O_2} más baja que lo normal en la sangre arterial, cuando la capacidad de oxígeno y la tasa de flujo sanguíneo son normales o incluso están altas. Este tipo de hipoxia sobreviene por exposición a irritantes pulmonares que producen obstrucción de las vías respiratorias que varía desde espasmo o edema de la glotis hasta edema pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria del adulto). Los opioides narcóticos y otros fármacos que deprimen la respiración también producen hipoxia arterial. La *hipoxia de origen anémico* se caracteriza por una capacidad disminuida de oxígeno cuando la P_{O_2} arterial y la tasa de flujo sanguíneo son normales o están altas. Este tipo de hipoxia es el resultado de una concentración disminuida de hemoglobina funcional, un número reducido de eritrocitos, o alteraciones de la hemoglobina inducidas por sustancias químicas. La *hipoxia por estancamiento (hipocinética)* se caracteriza por disminución de la tasa de flujo sanguíneo, como sucede en la insuficiencia cardiaca y en la vasodilatación no corregida. A veces se incluye en la clasificación un cuarto estado, la *hipoxia de origen histotóxico*, aun cuando en este padecimiento la tensión de oxígeno en tejidos periféricos puede ser normal o incluso estar alta, y el defecto yace en la habilidad de la célula para utilizar oxígeno molecular (véase más adelante).

Unión del oxígeno a la hemoglobina

La hemoglobina A de adulto, normal, es una proteína oligomérica con peso molecular de alrededor de 67 000, que contiene cuatro cadenas peptídicas globina separadas: dos cadenas alfa y dos cadenas beta ($\alpha^{2+}\beta^{2+}$). Cada cadena peptídica tiene un grupo hem porfirínico unido de manera no covalente. Las cadenas de globina tienen conformaciones plegadas de modo irregular que encierran el grupo hem en una bolsa hidrofóbica.

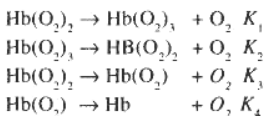
La unión reversible de oxígeno por la hemoglobina se denomina *oxigenación*; se sabe que las estructuras terciarias de las formas oxigenada y desoxigenada de la hemoglobina difieren. Puesto que no ocurren cambios de conformación con la oxigenación de una unidad de globina-hem única, como la mioglobina, se deduce que hay interacciones entre las cuatro subunidades que constituyen una molécula de hemoglobina. Estas interacciones se denominan *cooperatividad*.

Hay dos reguladores fisiológicos de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno: el ion hidrógeno, del cual depende el efecto de Bohr, y el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Las concentraciones cada vez más altas de una u otra sustancia tienden a disminuir la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

Los eritrocitos pueden tanto sintetizar como desintegrar 2,3-DPG, que normalmente se encuentra en los eritrocitos a alrededor de la misma concentración molar que la hemoglobina. Una molécula de 2,3-DPG se une de manera reversible con una molécula de hemoglobina en la unidad central formada por las cuatro subunidades. Este complejo tiende a estabilizar a la hemoglobina en la forma desoxi, de modo que el 2,3-DPG y el oxígeno podrían considerarse ligandos competitivos para la hemoglobina, aunque se unen sitios diferentes para ejercer efectos alostéricos. Una afinidad disminuida de la hemoglobina por el oxígeno desvía la curva de disociación de oxígeno (fig. 11-3) de una manera paralela hacia la derecha (incrementa la P_{50}), en tanto la afinidad aumentada produce una curva de disociación con desviación hacia la izquierda. Se sabe que diversos fármacos, sustancias químicas y manipulaciones, dan por resultado desviaciones en una u otra dirección.

La hemoglobina humana de adulto, normal, se une al 2,3-DPG de manera más estrecha que la hemoglobina fetal, lo que explica la afinidad más alta de la sangre fetal por el oxígeno. La anemia de células falciformes se debe a la herencia de una hemoglobina anormal con una sustitución de aminoácido única en las cadenas de globina β . Las crisis hemolíticas se desencadenan por hipoxia, porque sólo la forma desoxi de la hemoglobina S puede formar las estructuras poliméricas que deforman a los eritrocitos.

La desoxigenación de la hemoglobina ocurre en cuatro pasos separados, cada uno de los cuales tiene una constante de disociación diferente debido a los cambios de cooperatividad que acompañan a la liberación de cada molécula de oxígeno sucesiva:



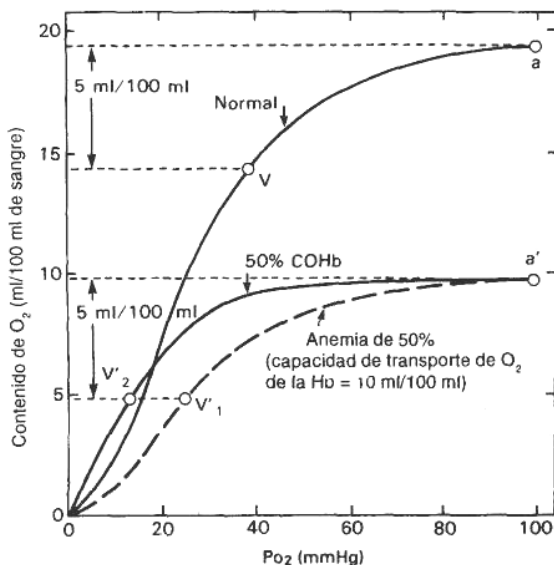


Fig. 11-3. Curva normal de disociación de la oxihemoglobina, y curvas para el caso de una anemia de 50% y el caso de una carboxihemoglobi-
nemia de 50%. La liberación de 25% del volumen total de oxígeno de
sangre arterial por completo oxigenada (5 ml/100 ml de sangre) requiere
una disminución de la P_{O₂} de alrededor de 60 mm Hg (desde el punto a
hasta el punto V en la curva normal). La liberación de un volumen com-
parable de oxígeno en el caso de una anemia de 50% exige un decre-
mento de la P_{O₂} de más de 75 mm Hg (desde el punto a' hasta el punto
V₁), pero se necesita una disminución aún mayor de la P_{O₂} para liberar
el mismo volumen de oxígeno en el caso de la curva alterada por la
presencia de carboxihemoglobina (desde el punto a' hasta el punto V₂).

Se desconocen los valores exactos para las constantes de disocia-
ción listadas, pero representan constantes de equilibrio de la forma

$$K_1 = \frac{[\text{Hb}(\text{O}_2)_3] [\text{O}_2]}{[\text{Hb}(\text{O}_2)_4]}$$

www.rinconmedico.org

con unidades de moles por litro. La constante de asociación comparable sería la expresión recíproca con unidades de litros por mol. Cuando la constante de disociación es menor, el ligando está unido de manera más estrecha y el complejo es más estable.

Cuando la molécula de hemoglobina está saturada por completo, todos los oxígenos podrían considerarse equivalentes, puesto que se desconoce si los dos tipos de cadena de globina participan en el secuenciamento de la desoxigenación. Una disminución de la P_{O_2} ambiental da por resultado la liberación de una molécula de oxígeno. Esta liberación desencadena un cambio de la cooperatividad que facilita mucho la liberación de la segunda molécula de oxígeno: así, K_1 es mucho menor que K_2 . De modo similar, la liberación del segundo oxígeno facilita la liberación del tercero. En condiciones fisiológicas normales no ocurre liberación del cuarto oxígeno.

La secuencia descrita antes es la causa de la forma sigmoide de la curva normal de disociación de oxígeno (fig. 11-3). Puesto que el contenido total de oxígeno en la sangre normal es de alrededor de 20 ml/100 ml, la liberación de 5 ml de O_2 /100 ml de sangre podría considerarse análoga a la liberación de una molécula de oxígeno a partir de un tetrámero de hemoglobina único; en cada caso, es un cuarto de la carga total. Esa liberación exige un decremento de la P_{O_2} de alrededor de 60 mm Hg (desde un punto a hasta un punto V). La liberación de 5 ml adicionales de O_2 /100 ml de sangre (o la segunda molécula de O_2 de un tetrámero) exige una disminución adicional de la P_{O_2} , pero sólo de casi 15 mm Hg (es de alrededor de 40 hasta 25 mm Hg) debido a cooperatividad. La liberación de un tercer incremento de oxígeno puede entonces efectuarse por un decremento de la P_{O_2} de sólo 10 mm Hg. De este modo, la cooperatividad facilita la carga y descarga de grandes cantidades de oxígeno en un límite crítico de P_{O_2} desde el punto de vista fisiológico.

Unión del monóxido de carbono a la hemoglobina

El monóxido de carbono es el agente químico más estudiado que puede producir hipoxia de origen anémico. La denominada ecuación de Haldane define de manera cuantitativa la naturaleza competitiva del oxígeno y el monóxido de carbono por los mismos sitios a hem ferrosos en la hemoglobina:

$$\frac{[\text{Hb}(\text{CO})_4]}{[\text{Hb}(\text{O}_2)_4]} = M \frac{[\text{Pco}]}{[\text{Po}_2]}$$

La constante M tiene el valor de 245 a pH de 7.4 para la sangre humana. Por ende, si la $P_{CO} = 1/245 P_{O_2}$, la sangre en equilibrio estará

saturada al 50% con oxígeno y al 50% con monóxido de carbono. Puesto que el aire contiene 21% de oxígeno por volumen, la exposición a una mezcla de gas de alrededor de 0.1% de monóxido de carbono en el aire podría dar por resultado una carboxihemoglobinemia de 50% en equilibrio y al nivel del mar. Por esta razón, el monóxido de carbono es peligroso a concentraciones muy bajas. Empero, la tasa a la cual la sangre arterial se aproxima al equilibrio con la concentración de gas inspirado depende de factores como la capacidad de difusión de los pulmones y la ventilación alveolar; estas últimas dependen a su vez de la magnitud de ejercicio del sujeto.

Si, en lugar de aire u oxígeno, la hemoglobina queda expuesta a monóxido de carbono puro, un decremento gradual de la P_{50} permite obtener una curva de disociación de carboxihemoglobina de la misma forma que la de oxihemoglobina. De este modo, la cooperatividad es una propiedad del tetrámero de hemoglobina y no está influida por los ligandos que ocupan los sitios de unión a hem ferroso; es decir, la molécula de hemoglobina no tiene un mecanismo intrínseco para distinguir entre O_2 y monóxido de carbono.

Cuando la atmósfera ambiental contiene tanto O_2 como monóxido de carbono, se observa otro fenómeno que tiene profunda importancia fisiológica (fig. 11-3). Si la P_{50} ambiental es de 1/245 de la P_{50} ambiental, en equilibrio, la mitad de los sitios de unión a hem ferroso estará ocupada por monóxido de carbono, y la mitad, por O_2 . La sangre contendrá una distribución de especies híbridas en las cuales casi todos tetrámeros contienen tanto O_2 como monóxido de carbono.

En la figura 11-3 se muestra el efecto de estas especies híbridas sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina en comparación con una anemia simple de 50%. Puesto que 50% del número total de los sitios de unión a hem ferroso siempre va a estar ocupado por monóxido de carbono, la capacidad total de oxígeno es de 50% de lo normal, como en la anemia simple. Aun así, la curva para una anemia simple retiene una forma sigmoide porque la hemoglobina sólo se está uniendo al O_2 . Para cualquier valor dado para la P_{O_2} en la abscisa, el valor para el contenido de O_2 en la ordenada es la mitad de aquel para la curva de disociación normal. En contraste, la curva para una carboxihemoglobinemia de 50% está desviada hacia la izquierda, y pierde la forma sigmoide.

La importancia fisiológica de este fenómeno puede entenderse con los datos que se proporcionan en la figura 11-3, donde se requiere un cambio de 75 mm Hg de la P_{O_2} (desde el punto a' hasta el V'_1) para liberar 5 ml de O_2 /100 ml de sangre hacia los tejidos periféricos en el caso de una anemia de 50%, en tanto en el caso de una carboxihemoglobinemia de 50%, se requiere un cambio de la P_{O_2} de 85 mm Hg (desde el punto a' hasta el V'_2) para liberar la misma cantidad de oxígeno hacia los tejidos periféricos. Es obvio que una persona con una

carboxihemoglobinemia de 50% (¡ve alteraciones más graves que un individuo con una anemia simple de 50%). Como se notó, la cooperatividad permanece normal en especies híbridas en las cuales tanto el O_2 como monóxido de carbono están unidos al mismo tetrámero. Así, la base del efecto sobre la curva de disociación O_2 es simplemente una pérdida del número de oportunidades de cooperatividad para facilitar la disociación del O_2 . En las especies híbridas, que contienen dos O_2 y dos monóxidos de carbono, la cooperatividad facilita la descarga del segundo O_2 , pero después no quedan más oxígenos para descarga. En contraste, en la anemia de 50%, cada tetrámero tiene un complemento completo de cuatro O_2 y la cooperatividad podría facilitar la descarga del tercer O_2 e incluso del cuarto en situaciones de gran demanda. En efecto, en una carboxihemoglobinemia de 50%, sólo la mitad superior de la curva de disociación normal de oxihemoglobina está disponible para uso.

Intoxicación por monóxido de carbono

El modelo descrito ilustra los mecanismos moleculares que funcionan en cuanto a hemoglobina, pero en seres humanos y en animales intactos, otros factores tienen importancia en la fisiopatología de la intoxicación por monóxido de carbono. Se sabe que ocurren cambios del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo regional. Los cambios de la ventilación influyen sobre la tasa a la cual se alcanza el equilibrio entre la concentración de gas inspirado y el contenido en la sangre. La exposición a cifras ambientales muy altas de monóxido de carbono puede dar por resultado saturación de hemoglobina suficiente para producir pérdida del conocimiento o muerte en minutos, con pocos signos premonitorios, si es que aparecen. Con todo, a concentraciones ambientales bajas, puede requerirse considerable tiempo para alcanzar equilibrio con la sangre (p. ej., hasta cuatro horas para una persona sedentaria expuesta a 0.1% por volumen). Por estas razones y otras (véase más adelante), a veces hay sorprendentes discrepancias entre las concentraciones de carboxihemoglobina y los signos en pacientes intoxicados.

Aunque la presencia de carboxihemoglobina puede dar por resultado decrementos importantes de O_2 en la sangre, las concentraciones ambientales rara vez son suficientemente altas como para causar un decremento detectable de la Po_2 de la sangre arterial. En consecuencia, es raro que se desencadenen los mecanismos de quimiorreceptores, y los parámetros de la ventilación regularmente permanecen dentro de límites normales. Hay vasodilatación periférica en respuesta a una hipoxia que aparece con lentitud, lo que exige un aumento del gasto cardíaco. Este mecanismo compensador es limitado, y el desmayo es más frecuente que la disnea en víctimas de intoxicación por monóxido

de carbono. Puede haber pérdida prolongada del conocimiento antes de la muerte. Es posible que se observen taquicardia y cambios electrocardiográficos (ECG) sugerentes de hipoxia a 30% o más de saturación de la carboxihemoglobina. Otros síntomas son cefalalgia, debilidad, náuseas, mareos y visión borrosa. La acidemia láctica indica una limitación del metabolismo aerobio. La pérdida del conocimiento, coma, convulsiones y muerte se relacionan con saturación de 50 a 80%.

El monóxido de carbono no es un veneno acumulativo en el sentido habitual. La carboxihemoglobina es por completo disociable, y una vez que ha terminado la exposición, el pigmento se revierte hacia oxihemoglobina. El monóxido de carbono liberado se elimina por los pulmones. Muchos individuos tienen exposición ocupacional al monóxido de carbono (p. ej., trabajadores de estacionamientos y policías de tránsito) y pueden padecer intoxicaciones recurrentes agudas. Sin un interrogatorio adecuado, un médico incauto puede quedar desconcertado por los síntomas. Como quiera que sea, cualquier fenómeno adverso de origen hipóxico de gravedad suficiente, incluso la intoxicación por monóxido de carbono, puede inducir secuelas neurológicas permanentes si la víctima sobrevive.

La carboxihemoglobina es de color rojo cereza, y su presencia en la sangre sólo puede detectarse con pruebas químicas apropiadas. Su presencia en la circulación venosa logra impartir una coloración roja anormal a la piel y a las mucosas. El monóxido de carbono se combina in vitro con mioglobina y con enzimas hem, pero se desconoce la importancia de estas reacciones en intoxicaciones agudas. Los efectos inhibidores del monóxido de carbono sobre la citocromo c oxidasa contribuyen al síndrome de intoxicación. Lo que es más importante, las alteraciones del metabolismo de energía pueden continuar a pesar de la eliminación de la carboxihemoglobina desde la sangre.

Tratamiento de la intoxicación por monóxido de carbono. El antagonista obvio y específico para el monóxido de carbono es el O_2 . Después que termina la exposición, la respiración debe apoyarse mediante medios artificiales si es necesario. Puede aprovecharse la ley de las masas para acelerar la tasa de conversión de carboxihemoglobina en oxihemoglobina in vivo al aumentar la PO_2 ambiental. Por ejemplo, el tiempo de recuperación medio en cuanto a carboxihemoglobina en sangre en adultos en reposo que respiran aire a 1 atmósfera es de 320 minutos. Cuando en su lugar se suministra oxígeno, el tiempo se disminuye a 80 minutos. Pueden lograrse más reducciones por medio de cámaras hiperbáricas para suministrar oxígeno puro a presiones mayores que las atmosféricas. Las recomendaciones actuales son 2.5 a 3 atmósferas durante 90 a 120 minutos, con uno o más tratamientos de vigilancia si es necesario, en cualquier víctima con deterioro neuroló-

gico independientemente de la concentración sanguínea de carboxihemoglobina.

Monóxido de carbono endógeno y ambiental

Los adultos humanos no fumadores normalmente no tienen más de 1% de la hemoglobina circulante total en forma de carboxihemoglobina, pero quienes fuman mucho pueden mostrar valores de saturación de hasta 5 a 10%. La combustión de carburantes fósiles y los gases de combustión de los automóviles (monóxido de carbono al 4 a 7%) son otras fuentes ambientales clave de exposición. Sin embargo, el monóxido de carbono se genera de manera endógena en seres humanos normales a partir de la catabolia de proteínas hem. La tasa promedio de producción (0.4 ml/hora) aumenta en la enfermedad hemolítica.

Metahemoglobinemia

Los hierros hem de la hemoglobina son susceptibles a oxidación química por pérdida de un electrón con un cambio de valencia de 2^+ a 3^+ . El pigmento resultante es de color pardo verdusco a negro, se denomina metahemoglobina, y no puede combinarse de manera reversible con el O_2 o el monóxido de carbono. Por ende, la metahemoglobinemia es otra causa posible de hipoxia de origen anémico. Al igual que en la oxidación de complejos de coordinación inorgánicos simples de hierro, la oxidación no cambia el número total de enlaces en la estructura de coordinación. La carga positiva adicional en el hierro hem se satisface in vivo mediante hidroxilo o anión cloruro.

Al igual que la carboxihemoglobinemia, la metahemoglobinemia disminuye el contenido de O_2 en la sangre y desvía la curva de disociación de O_2 hacia la izquierda, con pérdida de su forma sigmoide. También se cree que la explicación del efecto de la metahemoglobinemia sobre la disociación del O_2 comprende un decremento del número de oportunidades para que la cooperatividad facilite la descarga de O_2 .

La metahemoglobina tiene una propiedad adicional que despierta interés toxicológico: su habilidad para disociar grupos hem completos como unidades. La hemoglobina libre en el plasma sufre autooxidación con rapidez hacia metahemoglobina, que puede transferir grupos hem a la albúmina plasmática para formar el pigmento metahemalbumina. Esta última se relaciona con crisis hemolíticas agudas, como reacciones de transfusión, paludismo grave, hemoglobinuria nocturna paroxística e intoxicaciones por sustancias químicas, como por sales de clorato. Si una muestra de sangre extraída bajo condiciones anaeróbicas parece ser anormalmente oscura, la oxigenación inadecuada puede distinguirse de oxidación tan sólo al agitarla al aire. Un

cambio de color hacia rojo brillante indica que la muestra en un principio contenía concentraciones anormalmente altas de desoxihemoglobina. La persistencia de un color oscuro puede indicar la presencia de metahemoglobina (un pigmento intraeritrocítico) o metahemalbúmina (un pigmento extracelular). La centrifugación a menudo permite distinguir entre ambas.

Autooxidación de la hemoglobina

Diversas sustancias químicas aumentan mucho la tasa de oxidación de la hemoglobina, pero la oxidación también ocurre de manera espontánea en presencia de O_2 . Esta autooxidación probablemente explica las concentraciones bajas ($< 2\%$) de metahemoglobina que se encuentran en circunstancias normales en la sangre circulante de seres humanos y casi todos los otros mamíferos comunes.

Sustancias químicas que generan metahemoglobina

El nitrito de sodio y el clorhidrato de hidroxilamina son activos tanto in vitro como in vivo; ambos relajan de manera directa el músculo liso vascular y se convierten en NO en suspensiones de eritrocitos y en ratones. Los compuestos orgánicos que tienen actividad tanto in vivo como in vitro incluyen algunos aminofenoles, ciertas *N*-hidroxilaminas, nitrito de amilo y otros ésteres alifáticos del ácido nitroso, así como algunos ésteres alifáticos del ácido nítrico, como el trinitrato de glicerilo.

Los compuestos amino y nitro aromáticos, como la anilina y el nitrobenceno, sólo generan metahemoglobina in vivo. Es obvio que estas sustancias químicas deben bioactivarse, probablemente hacia aminofenoles o hacia *N*-hidroxilaminas, pero aún se desconoce la importancia relativa de estas dos posibilidades para los dos ejemplos citados. En contraste, en varias especies de animales de laboratorio se ha demostrado con certeza que el metabolito activo de la *p*-aminopropiofenona (PAPP), el ejemplo más estudiado de este tipo de agente, es el metabolito *N*-hidroxilo. Esta biotransformación probablemente está mediada por una de las isozimas del citocromo P-450 hepático, pero la bioactivación del nitrobenceno puede estar mediada por nitrorreductasas en la microflora intestinal de la rata.

Algunas aminas aromáticas son carcinógenas para seres humanos, y hay considerable interés por aductos formados entre metabolitos amina y la porción globina de la hemoglobina, como un posible medio para vigilar la bioactivación o la exposición a humo de cigarrillos y otros carcinógenos ambientales. Se encontraron diferencias importantes entre fumadores y no fumadores para varios aductos para aminas que se sabe son carcinógenos de la vejiga de seres humanos.

Tres compuestos raros son activos en gran parte o de manera exclusiva en lisados. El primero de estos compuestos (ferricianuro de potasio) es incapaz de penetrar una membrana entrocítica intacta. Sin embargo, es el reactivo que se utiliza más para estandarizar valoraciones de metahemoglobina. Un mol de ferricianuro media la oxidación de 1 mol de hem reducido, haya O_2 o no. La reacción de ferricianuro con la oxihemoglobina es singular por cuanto el ferricianuro es el único agente que genera metahemoglobina, que se sabe desencadena una liberación cuantitativa del O_2 de hem. El ferrocianuro que se genera se une tenazmente a las cadenas de globina de la metahemoglobina.

El segundo agente es el O_2 molecular, que probablemente es igual de activo en eritrocitos intactos y lisados. Sin embargo, en células intactas, su actividad queda enmascarada debido a los eficientes mecanismos para reducir la metahemoglobina de regreso hacia hemoglobina. Por razones que no se entienden con claridad, la hemólisis casi suprime la actividad de metahemoglobina reductasa, y el pigmento oxidado se acumula hasta que se ha completado la reacción. El colorante redox azul de metileno es un poco similar salvo porque en células intactas puede activar un sistema reductor separado de metahemoglobina que es aditivo a los efectos de la metahemoglobina reductasa.

La hemólisis suprime la actividad reductora de metahemoglobina del azul de metileno, así como la actividad de la metahemoglobina reductasa. En lisados, el azul de metileno en realidad genera metahemoglobina y azul de leucometileno. Este último compuesto es susceptible a la oxidación por oxígeno molecular, de modo que hay un mecanismo cíclico para la oxidación de hemoglobina en lisados en los cuales el azul de metileno es tan potente como la fenilhidroxilamina lo es en células intactas, aunque la reacción procede con mucho mayor lentitud. Se cree que esta reacción también ocurre en células intactas pero queda enmascarada por la actividad reductora de la metahemoglobina del azul de metileno. Aunque en estas circunstancias nunca se acumula metahemoglobina, se infiere que se acelera la tasa de recambio de hemoglobina-metahemoglobina. Esto puede explicar la débil actividad contra cianuro del azul de metileno in vivo.

Susceptibilidad de las hemoglobinas de mamíferos a la oxidación.

Se reconocen pequeñas diferencias entre las hemoglobinas de mamíferos en lo que se refiere a las tasas de su oxidación por diversas sustancias químicas. Esas diferencias sin duda reflejan variaciones de conformación o estructurales. Los tiempos medios de conversión en minutos para las soluciones de hemoglobina expuestas a la misma concentración de nitrito son de alrededor de dos para hemoglobina de ovejas, cabras y de bovinos; tres para la humana; cuatro para la equina,

y hasta siete para la porcina. Estos valores son bajos en comparación con la duración de una metahemoglobinemia por nitrito inducida en cualesquiera de estas especies in vivo, que sería del orden de varias horas.

Fisiopatología de las metahemoglobinemias

Después de una dosis única del agente, las concentraciones de metahemoglobina aumentan de manera repentina y después declinan hacia lo normal a tasas que varían mucho con la especie y dan por resultado variaciones amplias de las tensiones de oxígeno en tejidos periféricos.

Más aún, las sustancias químicas que producen metahemoglobinemias adquiridas tienen efectos adicionales que pueden hacer importantes contribuciones al síndrome tóxico. El nitrito, hidroxilamina, ésteres alifáticos de los ácidos nitroso y nítrico, y el nitroprusiato son vasodilatadores en virtud de su conversión en NO in vivo. Estos compuestos pueden producir hipotensión ortostática, bradicardia refleja, insuficiencia circulatoria y colapso cardiovascular, de modo que la hipoxia de origen anémico se agrava por una hipoxia por estancamiento o de origen hipocinético. Los compuestos amino y nitro aromáticos parecen tener complejos efectos centrales y cardiacos que pueden ser la causa proximal de la muerte en seres humanos y algunas especies de animales. Se induce hemólisis intravascular por sales de clorato, arsina, dosis grandes de hidroxilamina, e incluso p-aminopropiofenona. La metahemoglobinemia puede ser en gran parte extracelular, y confundirse por sulfhemoglobinemia y cuerpos de Heinz. La metahemoglobinemia inducida por paraquat es casi trivial en comparación con los efectos devastadores de este compuesto sobre los pulmones y otros sistemas.

Es dudoso que una sustancia química produzca una metahemoglobinemia pura no complicada por efectos sobre otros órganos o tejidos, pero la p-aminopropiofenona en dosis moderadas genera pocos efectos secundarios, si es que los produce. Hay grandes diferencias entre diversos agentes para las cifras de metahemoglobina en el momento de la muerte, según se mide en una especie única. Por ende, es inapropiado sugerir que hay una concentración letal de metahemoglobina sin explicar el agente ni la especie particular comprendidos.

Recursos metabólicos del eritrocito maduro de mamíferos

La reversión de la carboxihemoglobinemia es espontánea y pasiva, según la presión parcial ambiental del gas y de oxígeno. En contraste, un eritrocito debe gastar energía para revertir una metahemoglobinemia adquirida. De hecho, gran parte del gasto total de energía de los

eritrocitos se dirige hacia ese fin, la conservación de la integridad de la membrana, y la restitución de la forma de la célula después de deformación. Sin embargo, los recursos metabólicos de los eritrocitos son escasos. Sólo se dispone de dos alternativas anaerobias para el metabolismo de glucosa: la secuencia glucolítica de Embden-Meyerhof, y la derivación de pentosa fosfato (hexosa monofosfato).

La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) ocupa una posición clave en el metabolismo de los eritrocitos. Introduce la derivación de pentosa fosfato y media la reducción de NADP. En el paso siguiente, mediado por la 6-fosfogluconato deshidrogenasa, se genera otro mol de NADPH. Estas son las únicas fuentes de NADPH para eritrocitos. Si la glucosa se sustituye por lactato como un combustible metabólico, la célula puede producir NADH por medio de la actividad de la deshidrogenasa láctica, pero no NADPH. En algunos eritrocitos de mamífero, la estereoespecificidad de la G-6-PD evita la utilización de galactosa por la derivación de pentosa fosfato, aunque puede utilizarse mediante glucólisis.

Sistemas reductores de metahemoglobina

Reducción espontánea de metahemoglobina. El principal sistema que se encarga de la reducción de metahemoglobina en eritrocitos de mamífero es la metahemoglobina reductasa, que se ha identificado como el citocromo b₅. Esta enzima intracelular requiere NADH como un cofactor.

La metahemoglobinemia congénita crónica se debe a una deficiencia hereditaria de la metahemoglobina reductasa. Los pacientes pueden tener de manera crónica 10 a 50% de su pigmento sanguíneo circulante en la forma de metahemoglobina. El déficit es principalmente estético, porque tienen una policitemia compensadora y pocos signos o síntomas fisiopatológicos. Puesto que las concentraciones de metahemoglobina se encuentran en una especie de oxidación completa de estado estable, debe haber mecanismos alternativos para la reducción de metahemoglobina en los eritrocitos, pero estas personas son en particular sensibles a sustancias químicas que generan metahemoglobina. Cualquier pigmento adquirido adicional persiste durante periodos anormalmente prolongados. También se dice que los recién nacidos tienen sensibilidad extraordinaria a sustancias químicas que generan metahemoglobina, debido tanto a una deficiencia transitoria de la metahemoglobina reductasa, como a una concentración alta de hemoglobina fetal en sus eritrocitos.

Las metahemoglobinopatías congénitas causadas por sustituciones anormales de aminoácidos en las cadenas de globina constituyen entidades morbosas separadas. Las hemoglobinas anormales M y H al parecer tienen aumento de la habilidad para disociar sus grupos hem,

lo que hace que el hierro sea más susceptible a autooxidación. Los pacientes también son más sensibles a sustancias químicas que generan metahemoglobina por cuanto se producen concentraciones máximas más altas, pero el sistema de metahemoglobina reductasa funciona de manera normal.

La duración de la metahemoglobinemia después de una exposición aguda a una sustancia química, como nitrito de sodio, depende tanto de las concentraciones máximas generadas como de la actividad de metahemoglobina reductasa en los eritrocitos de la especie afectada. Aun así, algunas pruebas sugieren que el nitrito o un producto de la reacción de nitrito-hemoglobina puede inhibir al sistema de reductasa en ratones. Los eritrocitos de estos últimos tienen tasas inhabitualmente altas de actividad de metahemoglobina reductasa, pero el nitrito produce una metahemoglobinemia singularmente prolongada en esa especie en comparación con todos los otros agentes probados. En eritrocitos de seres humanos, la actividad de reductasa es tan lenta que la metahemoglobinemia dura casi lo mismo con todos los agentes probados.

Sistema latente de reductasa enlazado a NADPH. Los eritrocitos de seres humanos y de casi todos los mamíferos tienen un segundo sistema de metahemoglobina reductasa que puede activarse mediante azul de metileno y requiere NADPH como un cofactor. Debido a la necesidad de NADPH, el azul de metileno no aumenta la tasa de reducción de metahemoglobina en células con deficiencia de G-6-PD. Se desconoce la función fisiológica de la enzima que es capaz de reducir al azul de metileno. El azul de metileno reducido, o azul de leucometileno, transfiere su electrón adquirido en sujetos normales para reducir la metahemoglobina de manera no enzimática. La inyección de azul de metileno en pacientes con metahemoglobinemias adquiridas graves puede ser una intervención que salva la vida. También regresa de modo transitorio las concentraciones a lo normal en sujetos con deficiencia de metahemoglobina reductasa, pero no debe utilizarse de manera crónica para ese propósito. El ácido ascórbico en dosis grandes y administrado crónicamente a veces es eficaz para este fin estético.

Tratamiento de las metahemoglobinemias adquiridas

Las sustancias químicas que generan metahemoglobina por lo general tienen otros efectos tóxicos que contribuyen al síndrome de intoxicación. De cualquier modo, una reducción de las concentraciones circulantes de metahemoglobina en pacientes sintomáticos es un objetivo terapéutico deseable. Con agentes que también producen hemólisis, esto sólo puede lograrse por medio de exanguinotransfusión.

Si la metahemoglobina es intracelular y las células son normales, la administración por vía intravenosa de 1 a 2 mg/kg de azul de metileno regularmente origina una respuesta notoria. Aunque el azul de metileno no es igual de eficaz contra todas las metahemoglobinemias inducidas por sustancias químicas, como se prueba in vitro en suspensiones de eritrocitos de seres humanos, proporciona clara protección contra la muerte en animales de laboratorio con todos los agentes que han sido objeto de pruebas.

Una alternativa posible para el azul de metileno que esquivaría la lesión en el transporte de oxígeno podría ser el oxígeno hiperbárico. El oxígeno a 4 atmósferas disminuyó la mortalidad y las concentraciones de metahemoglobina en ratas que recibieron nitrito. No obstante, luego de administración de *p*-aminopropiofenona a ratas, las concentraciones de metahemoglobina en realidad aumentaron. Se desconoce el mecanismo del efecto sobre la intoxicación por nitrito, pero el oxígeno hiperbárico parece inhibir la acetilación de *p*-aminopropiofenona, que es un mecanismo importante para su destoxicación. Lo mismo puede resultar cierto para todos los compuestos amino aromáticos relacionados que generan metahemoglobina. En ratones, el azul de metileno y el oxígeno hiperbárico parecen tener efectos aditivos en la prevención de intoxicación por nitrito.

Hemólisis oxidativa

Sulfahemoglobina

Con los años, la sulfahemoglobina ha llegado a significar uno o varios pigmentos sanguíneos anormales generados in vivo o in vitro en ausencia de azufre exógeno. Quizás este pigmento podría denominarse mejor seudosulfahemoglobina, pero se relaciona con tres padecimientos clínicos: 1) la ingestión de fármacos "oxidantes", como fenacetina, clorato y naftaleno, que también pueden generar concentraciones bajas de metahemoglobina en sujetos normales; 2) la presencia de una hemoglobina anormal como la M o H, y 3) la exposición de los individuos con deficiencia de G-6-PD a ciertos fármacos o sustancias químicas, como primaquina, sulfonamidas y azul de metileno.

Es probable que como se observa en las circunstancias mencionadas, la sulfahemoglobina es una mezcla parcialmente oxidada y desnaturalizada de pigmentos que surgen como resultado de daño oxidativo inespecífico. No hay mecanismos en los eritrocitos para la reversión de la sulfahemoglobinemia, pero nunca se ha encontrado en concentraciones que pongan en peligro la vida. Persiste hasta que el eritrocito que la contiene queda reemplazado por la eritropoyesis, o es parte de una reacción hemolítica más amplia y grave.

Anemia hemolítica por cuerpos de Heinz

Los cuerpos de Heinz son gránulos que se colorean con un tono oscuro, refráctiles, densos, que constan de hemoglobina desnaturalizada, posiblemente sulfahemoglobina. Parecen estar unidos de manera covalente a la superficie interna de las membranas de los eritrocitos, quizá por medio de puentes disulfuro. Puede haber deformaciones graves de la célula, lo que da por resultado fagocitosis prematura en el bazo. El deterioro del transporte activo o pasivo de iones puede causar cambios de la presión osmótica, hiperpermeabilidad y hemolisis intravascular. Así, la sulfahemoglobinemia, la formación de cuerpos de Heinz y la hemolisis representan un continuo de estrés oxidativo para los eritrocitos.

Mecanismos de la formación de cuerpos de Heinz, Los cuerpos de Heinz congénitos se encuentran en individuos con ciertos tipos de hemoglobinas anormales que al parecer facilitan la disociación del grupo hem de las cadenas de globina. La pérdida parcial o total de los grupos hem da por resultado decremento de la hidrosolubilidad, y un aumento de la tendencia a que el pigmento se precipite. El grupo hem puede estabilizarse in vitro en ese tipo de pigmentos con la adición de cianuro o monóxido de carbono. Sin embargo, no se ha demostrado disociación del hem en anemias adquiridas por cuerpos de Heinz.

Ahora se cree que las sustancias químicas oxidantes, como la fenilhidrazina, generan peróxido de hidrogeno en los eritrocitos sea mediante reacción directa con oxígeno molecular o por medio de una reacción acoplada con oxihemoglobina. El peróxido puede detoxificarse mediante la glutatión peroxidasa, lo que da por resultado oxidación del glutatión disminuido. El glutatión oxidado se reduce mediante la actividad de la glutatión reductasa, que también requiere NADPH generado por la G-6-PD. Estas tres enzimas funcionan en concierto, y una deficiencia de cualquiera de ellas conlleva aumento de la sensibilidad de la célula al estrés oxidativo. Los eritrocitos también contienen catalasa, pero los que tienen deficiencia de esta última no son más sensibles al daño inducido por peróxido. Con el descubrimiento reciente de que la catalasa también necesita NADPH para detoxificación máxima de peróxido, parece probable que la deficiencia de G-6-PD afecta la actividad tanto de la glutatión peroxidasa como de la catalasa. No está clara la magnitud de la participación de otras especies de oxígeno activas, como anión superóxido y superóxido dismutasa, que también se encuentran en los eritrocitos. Un fenómeno temprano en esta reacción, sea inducida en eritrocitos normales o en eritrocitos con deficiencia de G-6-PD, es un decremento precipitado de las concentraciones de glutatión. El glutatión oxidado puede formar disulfuros mixtos con grupos sulfhidrilo libres sobre cadenas de globina y, así, contribuir a la inestabilidad y a la desnaturalización.

Agentes que producen cuerpos de Heinz. La anilina, el nitrobenzeno y los homólogos relacionados producen cuerpos de Heinz en muchas especies. Se desconoce si los metabolitos activos son los mismos que los que producen la formación de metahemoglobina. Los cuerpos no nitrogenosos también generan cuerpos de Heinz; los ejemplos incluyen fenoles, propilenglicol, ácido ascórbico, sulfito, dicromato, arsina y estibina. La hidroxilamina y las sales de clorato estuvieron entre los primeros agentes que se reconocieron como desencadenantes de esta respuesta. La ingestión de petróleo crudo ha dado por resultado anemia hemolítica por cuerpos de Heinz en aves marinas, y el dimetilsulfuro produce esta reacción en pollos. Quizá la formación de cuerpos de Heinz es un proceso oxidativo menos específico que la formación de metahemoglobina.

Diferencias de especie. Se dice que los eritrocitos de gatos, ratones, perros y seres humanos tienen susceptibilidad particular a la formación de cuerpos de Heinz, en tanto las células de conejos, monos, pollos y cobayos son relativamente resistentes. La morfología y la ultraestructura de los cuerpos de Heinz también varían entre las especies y los agentes.

Bazo

Aunque los eritrocitos normalmente finalizan su vida en el bazo después de 120 días en la circulación, la esplenectomía en seres humanos no da por resultado un incremento del tiempo de supervivencia de los eritrocitos. La función de destrucción de eritrocitos senescentes es asumida con rapidez por otros segmentos del sistema reticuloendotelial, como el hígado y la médula ósea. Empero, la ultraestructura anatómica del bazo es en particular idónea para esa tarea. Las células que tienen formas raras, como las células falciformes, las células con cuerpos de Heinz, y las células que carecen de energía metabólica para volver a asumir su conformación normal después del paso por los capilares son objeto de fagocitosis, al igual que las células señaladas con inmunoglobulina o complemento. Después de la hemólisis, la hemoglobina se cataboliza y los grupos hem se desintegran hacia bilirrubina. La injurgitación del bazo y el aumento de la actividad de hem oxidasa son signos de enfermedad hemolítica debido a incremento de la demanda de esas funciones.

HIPOXIA HISTOTOXICA

Los puristas semánticos objetan el término "hipoxia histotóxica" porque en este padecimiento la P_{O_2} en los tejidos periféricos es normal o más alta que lo normal. La lesión se caracteriza por su inhabilidad

para utilizar oxígeno molecular al nivel celular. Las sustancias químicas que se sabe tienen esta acción son las sales solubles o ácidos débiles de sulfuro y cianuro. Algunas pruebas sugieren que son los ácidos no disociados los que en realidad interrumpen el transporte de electrones por la cadena, por inhibición en el paso de citocromo a-citocromo a_3 . Dado que estos citocromos se aíslan como una unidad única, se denominan citocromo aa_3 o citocromo c oxidasa. Como resultado de la inhibición por cianuro, hay alteraciones de la fosforilación oxidativa y del metabolismo aerobio. La transferencia de electrones desde la citocromooxidasa hacia el oxígeno molecular queda bloqueada, la PO_2 en los tejidos periféricos empieza a aumentar, y el gradiente de descarga para la oxihemoglobina disminuye. Como resultado, se encuentran concentraciones anormalmente altas de oxihemoglobina en la circulación venosa, lo que imparte un rubor a la piel y las mucosas parecido al que se observa en la intoxicación por monóxido de carbono. La demanda aumentada impuesta sobre la glucólisis da por resultado una acidemia láctica profunda.

El cianuro y el sulfuro estimulan de manera directa a los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico para producir un periodo breve de hiperpnea. Suelen notarse irregularidades cardíacas, pero la función del corazón siempre dura más que las respiraciones. La muerte se debe a paro respiratorio central, que puede ocurrir segundos o minutos luego de la inhalación de concentraciones altas de gas hidrógeno cianuro o sulfuro. Debido a absorción más lenta, la muerte puede retrasarse después de la ingestión de sales de cianuro, pero los fenómenos críticos aún ocurren en el transcurso de la primera hora.

Como un nucleófilo fuerte, el cianuro probablemente tiene muchos efectos. En neuronas conduce a la acumulación de calcio intracelular. El cianuro puede iniciar la liberación de catecolaminas a partir de las suprarrenales y de las terminales nerviosas adrenérgicas. Causa la liberación de neurotransmisores excitadores en el cerebro e inhibe a enzimas que protegen a dicho órgano contra la lesión por oxidación.

Otras fuentes de cianuro han producido envenenamientos en seres humanos, como la amigdalina, un glucósido cianógeno que se encuentra en las almendras dulces y en el albaricoque, melocotones y otras pepitas de frutas. La amigdalina es un complejo de glucosa, benzaldehído y cianuro; este último se libera por la acción de la β -glucosidasa o emulsina. Esas enzimas no se encuentran en tejidos de mamíferos, pero sí en la microflora intestinal de los seres humanos. Por esta razón, la amigdalina es unas 40 veces más tóxica por vía oral que por vía intravenosa.

El antihipertensor nitroprusiato de sodio en dosis excesivas puede causar envenenamiento por cianuro. Su reacción con la hemoglobina da por resultado la formación directa de cianometahemoglobina, pero in vivo la mayor parte del cianuro parece liberarse por su reacción

con el endotelio vascular o el músculo liso. Afortunadamente, el índice terapéutico para el nitroprusiato es bastante alto. Los efectos tóxicos agudos de una serie de nitrilos alifáticos importantes desde el punto de vista comercial también parecen deberse a la liberación metabólica de cianuro libre.

Tratamiento del envenenamiento por cianuro

El tiempo es esencial en la terapéutica del envenenamiento por cianuro, y tradicionalmente se han administrado tres fármacos, de los cuales el más controvertido es el nitrito de amilo, que se administra mediante inhalación. Este último fármaco es un generador inadecuado de metahemoglobina en seres humanos, en especial cuando se administra mediante la vía pulmonar, pero no parece tener otro propósito útil. Esto va seguido por el nitrito de sodio por vía intravenosa en una dosis inicial de 300 mg para un adulto. El nitrito convierte una fracción tolerable de la hemoglobina circulante total en metahemoglobina. Los grupos hem férricos se unen con avidez al cianuro iónico para formar el complejo estable de cianometahemoglobina. Conforme disminuye la concentración sanguínea de cianuro libre, desencadena disociación del complejo de cianuro con citocromooxidasa y una reanudación del metabolismo oxidativo. Hasta este punto, los mismos principios básicos también siguen siendo válidos para el sulfuro.

La destoxicación irreversible permanente del cianuro se logra por medio de tiosulfato de sodio por vía intravenosa. El tiosulfato contiene un sulfano-azufre, un enlace sólo con otro azufre, que puede ser utilizado por la enzima ampliamente distribuida rodanasa (tiosulfato-cianuro azufre transferasa) para convertir el cianuro en tiocianato. Este producto mucho menos tóxico se excreta en la orina. Luego de la disociación de este cianuro para biotransformación, la metahemoglobina se restituye al pigmento sanguíneo funcional mediante la acción de la metahemoglobina reductasa.

Desde hace mucho tiempo se ha creído que la rodanasa hepática desempeña la principal función en la destoxicación de cianuro, en particular cuando se proporciona tiosulfato exógeno, pero la rodanasa en el músculo estriado hace una importante contribución. De hecho, en ausencia de tiosulfato, el músculo estriado elimina más cianuro que el hígado.

Aunque el oxígeno puede no causar daño, parece no servir para un propósito útil. Incluso el oxígeno hiperbárico solo no tuvo efecto sobre el envenenamiento por cianuro por ratones. No obstante, el oxígeno disminuyó más y en grandes proporciones la mortalidad cuando se utilizó en combinación con nitrito y tiosulfato en ratones envenenados con cianuro. Puesto que la rodanasa es insensible al oxígeno, se desconoce el mecanismo de esta potenciación.

Envenenamiento por sulfuro de hidrógeno

El sulfuro de hidrógeno también se ha establecido como un inhibidor de la citocromooxidasa. Los envenenamientos de seres humanos siempre sobrevienen por exposición al gas, pero en animales de laboratorio se utilizan experimentalmente sales solubles mediante la vía parenteral. En uno u otro caso, los signos de intoxicación son similares en casi todos los aspectos a los inducidos por cianuro. Sin embargo, el sulfuro tiene mayor tendencia a producir reacciones hísticas locales, como conjuntivitis (ojo gaseoso) y edema pulmonar.

El anión hidrosulfuro (HS^-) forma un complejo con la metahemoglobina, que se conoce como sulfametahemoglobina, que es análogo a la cianometahemoglobina. La sulfametahemoglobina es una entidad bien caracterizada. La constante de disociación para la sulfametahemoglobina es de casi 6×10^{-6} mol/L, en tanto para la cianometahemoglobina es del orden 2×10^{-8} mol/L. A pesar de la menor afinidad de unión, una metahemoglobinemia inducida por nitrito proporciona protección clara y tiene efectos de antídoto contra envenenamiento por sulfuro en animales de laboratorio y algunas víctimas humanas. Ni el tiosulfato ni el oxígeno tienen efectos importantes solos o en combinación con el nitrito, pero está indicado el oxígeno en presencia de signos de síndrome de dificultad respiratoria del adulto. En condiciones fisiológicas, el sulfuro reacciona con rapidez a puentes disulfuro hendidos; de este modo, el glutatión oxidado y otros disulfuros simples tienen efectos protectores y quizá de antídoto. El sulfuro in vivo se metaboliza hacia sulfito y sulfato.

El sulfuro de hidrógeno puede encontrarse en concentraciones altas en gases naturales y volcánicos, así como en depósitos de petróleo. Los respiraderos hidrotérmicos en ciertas ubicaciones en el piso del océano liberan de manera continua concentraciones altas, y los gusanos que se encuentran en tubos de respiraderos en las inmediaciones pueden tener concentraciones sanguíneas que podrían resultar letales para especies de mamíferos. Una forma primitiva de hemoglobina en su sangre se une al sulfuro por su habilidad para romper enlaces disulfuro y lo transporta hacia una bacteria simbiótica que contiene órganos que lo utilizan como un sustrato productor de energía.

El gas de alcantarillas, un sinónimo para el sulfuro de hidrógeno, se refiere a su presencia en todo lugar donde la sustancia orgánica sufre putrefacción. Se encuentra en las emisiones a partir de plantas de papel industriales en las que se utiliza el proceso de Kraft. La industria del cuero utiliza hidrosulfuro para eliminar el pelo de las pieles antes del curtido, y se han empleado enormes cantidades en instalaciones para la producción de agua pesada para reactores nucleares. El sulfuro de carbonilo, un derivado de la hidrogenación del carbón y gasificación del mismo, se metaboliza in vivo hacia sulfuro de hidró-

www.rinconmedico.org

geno, mediante la anhidrasa carbónica. Las intoxicaciones raras en seres humanos semejan a la intoxicación por sulfuro de hidrógeno salvo por el retraso de la aparición de los signos (quizá como resultado de la necesidad de metabolismo) y periodos muy lábiles de pérdida del conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds): *Williams Hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.

La inmunidad consta de una serie de mecanismos delicadamente equilibrados, complejos, multicelulares y fisiológicos que permiten a un individuo distinguir entre material extraño y "lo propio", así como neutralizar el material extraño o eliminarlo. El sistema inmunitario proporciona el medio para iniciar respuestas rápidas y muy específicas contra muchísimos microorganismos en potencia patógenos; participa en la identificación de neoplasias y en el rechazo de las mismas (vigilancia inmunitaria). La inmunocompetencia disminuida (inmunosupresión) puede dar por resultado infecciones repetidas, más graves o prolongadas, así como la aparición de cáncer. El aumento inmunitario puede conducir a enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, como las respuestas de hipersensibilidad o enfermedad autoinmunitaria.

SISTEMA INMUNITARIO

Está compuesto por muchos órganos linfoides y muchas poblaciones celulares con diversas funciones. La médula ósea y el timo apoyan la producción de linfocitos T y B maduros y células mieloides, como macrófagos y polimorfonucleares a partir de precursores no funcionales (células madre).

La médula ósea es el sitio de origen de la célula madre pluripotencial, una célula que se renueva por sí misma, de la cual se derivan todas las otras células hematopoyéticas. Durante la gestación, esta célula se encuentra en el saco vitelino embrionario y el hígado fetal, y después emigra hacia la médula ósea. Dentro de esta última, las células del sistema inmunitario se "comprometen" desde el punto de vista del desarrollo hacia las líneas linfoides o mieloides. Las células de la línea linfoides posteriormente llegan a convertirse en células T o B. Debido a su participación trascendental en el inicio de las respuestas inmunitarias y la regulación de las mismas, los precursores de células T están programados para abandonar la médula ósea y emigrar hacia el timo, donde reciben "educación tímica" para reconocimiento de lo propio y lo extraño.

Los linfocitos "ingenuos" o maduros (células T y B que nunca han tenido estimulación antigénica) se ponen primero en contacto con antígenos exógenos dentro del microambiente muy organizado del bazo y los ganglios linfáticos, por lo demás conocidos como los órganos linfoides secundarios. Estos órganos pueden considerarse coladores biológicos. El bazo sirve como un filtro para la sangre; elimina tanto antígenos extraños como cualesquier células muertas circulantes y restos celulares. Los ganglios linfáticos forman parte de una red de venas linfáticas que filtran antígenos desde el líquido que rodea a los tejidos. Los fenómenos clave que ocurren dentro de los órganos linfoides secundarios son: 1) reconocimiento de antígenos específicos en el contexto del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase II, 2) expansión (proliferación) clonal de células específicas para antígeno y 3) diferenciación de linfocitos estimulados por antígeno hacia células efectoras y de memoria.

Los tejidos linfoides relacionados con la lámina propia de la piel y las mucosas pueden clasificarse como tejidos linfoides terciarios donde las células de memoria y efectoras ejercen funciones inmunitarias e inmunorreguladoras. Aunque en una interpretación amplia esto incluiría en esencia todos los tejidos del organismo, los tejidos linfoides terciarios se relacionan principalmente con las superficies que recubren los intestinos, vías respiratorias y vías genitourinarias, puesto que estos tejidos tienen acceso directo al ambiente externo.

Inmunidad innata

Consideraciones generales

La inmunidad de mamíferos puede clasificarse en dos divisiones funcionales: inmunidad innata, y adquirida (de adaptación). La inmunidad innata actúa como una línea de defensa contra agentes infecciosos; elimina casi todos los patógenos potenciales antes que ocurra infección importante. Se caracteriza por ser *inespecífica* e incluye barreras físicas y químicas tanto dentro como fuera del organismo, así como células inmunitarias designadas para respuestas específicas. Al contrario de la inmunidad adquirida, la inmunidad innata no tiene memoria inmunitaria relacionada. Por ende, en un adulto saludable normal, la magnitud de la respuesta inmunitaria a un microorganismo extraño es la misma para una exposición secundaria o terciaria que para la primaria.

En el exterior, la piel proporciona una barrera eficaz, puesto que casi ningún microorganismo puede penetrarla cuando está intacta. Casi todos los agentes infecciosos entran al organismo a través del aparato respiratorio, intestino, o aparato genitourinario. Las defensas innatas presentes para combatir infección por patógenos que entran a través

del aparato respiratorio incluyen moco secretado a lo largo de la nasofaringe, presencia de lisozima en casi todas las secreciones, y cilios que recubren la tráquea y los bronquios principales. Los reflejos como la tos, los estornudos y el aumento de la temperatura corporal también forman parte de la inmunidad innata. El tubo digestivo, mediante cambios intensos del pH (ácido) dentro del estómago, y con los muchos microorganismos que viven en los intestinos, hace frente a los patógenos que entran al organismo por dicha vía.

Componentes celulares: células asesinas naturales, polimorfonucleares, monocitos/macrófagos Mφ

Dos tipos generales de células participan en la resistencia del huésped inespecífica (innata): células asesinas naturales (NK) y fagocitos "profesionales" (cuadro 12-1). Al igual que otras células inmunitarias, las asesinas naturales se derivan de las células madre de la médula ósea. Todavía no está claro cómo progresa la línea de células asesinas naturales; sin embargo, estas últimas poseen varios marcadores de superficie que se han utilizado para definir a las células T, lo que sugiere que la célula asesina natural es un derivado de la célula precursora linfoide. Casi todas las células asesinas naturales expresan CD16 (receptor Fe para IgG) en su superficie. Aunque al parecer se derivan del mismo tipo de línea que las células T, las células asesinas naturales no expresan CD3 (complejo de proteína relacionado con receptor de la célula T) en la superficie celular o una u otra cadena del receptor de células T (TCR). Las células asesinas naturales se localizan principalmente en bazo, sangre y exudados perifoneales, aunque en ocasiones también se encuentran en tejido de ganglios linfáticos. Las células asesinas naturales pueden reconocer células infectadas por virus y cambios malignos en la superficie de células, así como la porción Fe de IgG sobre una célula blanco cubierta con anticuerpos. Este último reconocimiento se utiliza en la inmunidad mediada por células. Con el uso de receptores de superficie, la célula asesina natural se une y sufre reorientación citoplásmica, de modo que los granulos citolíticos (perforinas y proteínas enzimáticas) se localizan cerca de la célula blanco. Estos gránulos pueden expulsarse después sobre la superficie de esta última célula. El resultado de este proceso es la inducción de apoptosis (fragmentación del DNA, formación de vesículas en la membrana y desintegración celular) de la célula blanco.

Las células fagocíticas incluyen polimorfonucleares (PMN; neutrófilos) y los monocitos/macrófagos (Mφ). Los precursores de los monocitos/macrófagos y de los polimorfonucleares se desarrollan a partir de células madre pluripotenciales que se han comprometido hacia la línea mieloide. Se dispone de pruebas de que hay precursores reactivos bipotenciales para polimorfonucleares y monocitos/macrófagos, y de

Cuadro 12-1. Características de células inmunitarias seleccionadas

Propiedades	Monocitos/ macrófagos	Células T	Células B	Células NK
Fagocitosis	Sí	No	No	No
Adherencia	Sí	No	No	No
Receptores de superficie:				
Receptores de antígeno	No	Sí	Sí	No
Complemento	Sí	No	Sí	Sí
Región Fc de Ig	Sí	Algunas	Ig	CD16
Marcadores de superficie	CD64 CD11b	CD4 CD8 CD3 Thy-1 (ratón)		Asialo- GM1 (ratón) CD11b
Proliferación en respuesta a:				
Células alógenas (MLR)	No	Sí	No	No
Lipopolisacáridos (LPS)	No	No	Sí	No
Fitohemaglutinina (PHA)	No	Sí	No	No
Concavalina A (Con A)	No	Sí	No	No
Anti-Ig + IL-4	No	No	Sí	No
Anti-CD3 + IL-2	No	Sí	No	No
Funciones efectoras:				
Producción de anticuerpos	No	No	Sí	No
Producción de citocinas	Sí	Sí	Sí	Sí
Actividad bactericida	Sí	No	No	No
Citotoxicidad de células tumoraes	Sí	Sí	No	Sí
Memoria inmunitaria	No	Sí	Sí	No

IL = interleucina, MLR = respuestas de linfocitos mixtas, NK = asesinas naturales.

que la diferenciación hacia unos u otros depende de la interacción con factores estimulantes de colonias (CSF) específicos, por ejemplo, CSF de macrófagos (M-CSF), de granulocitos (G-CSF), y de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), así como interleucina-3 (IL-3), y otros. Dentro de la médula ósea, ambos tipos de célula pasan por varias rondas de replicación antes de entrar al torrente sanguíneo, donde circulan unas 10 horas, y después entran a los tejidos, donde desempeñan funciones efectoras durante alrededor de uno a dos días. Los polimorfonucleares tienen la capacidad para pasar a través de la membrana celular de los vasos sanguíneos y, así, representan una línea de defensa primaria contra agentes infecciosos. Son excelentes células fagocíticas y pueden eliminar casi todos los microorganismos. Su actividad fagocítica aumenta mucho en presencia de complemento y anticuerpos depositados sobre la superficie del blanco extraño. También tienen importancia en la inducción de una reacción inflamatoria.

Los macrófagos son monocitos que tienen diferenciación terminal. Al salir de la médula ósea, los monocitos circulan dentro del torrente sanguíneo alrededor de un día. En ese momento, empiezan a distribuirse hacia diversos tejidos, entre los que destacan el hígado, pulmones, bazo, riñones y cerebro, donde pueden diferenciarse hacia monocitos/macrófagos. Dentro de tejidos diferentes, los monocitos/macrófagos tienen propiedades bien determinadas, y varían en la magnitud de receptores de superficie, metabolismo oxidativo y expresión de complejo de histocompatibilidad mayor clase II. Esto probablemente se debe a los factores que se encuentran dentro del microambiente en el cual el monocito se diferencia. Los monocitos/macrófagos hepáticos, o células de Kupffer, se encargan principalmente de la eliminación de materia particulada y de microorganismos de la sangre. Expresan cifras altas de complejo de histocompatibilidad mayor clase II, muestran actividad fagocítica, y liberan varios mediadores solubles. De este modo, son las células primarias que se encargan de la respuesta de fase aguda. Los monocitos/macrófagos alveolares eliminan materia particulada extraña del espacio alveolar. Se renuevan por sí mismos y tienen un lapso de vida prolongados. Estas células pueden recolectarse por medio de lavado bronquioalveolar y secretan de manera activa proteasas y enzimas bactericidas, como la lisozima. Los monocitos/macrófagos esplénicos también fagocitan material particulado y polisacáridos desde la sangre y los tejidos. Empero, al contrario de otros monocitos/macrófagos hísticos, son más diversos dentro de los tejidos, y su magnitud de expresión de complejo de histocompatibilidad mayor clase II, así como su etapa de diferenciación parecen depender de dónde se localizan dentro de la estructura esplénica. Los fagocitos mononucleares dentro del sistema nervioso central (SNC) se conocen como microglia y son las células de las cuales depende la presentación de antígeno en enfermedades inmunitarias de dicho sistema. La microglia tiene un tiempo de recambio muy lento; de este modo, el reclutamiento de monocitos hacia áreas de inflamación dentro del sistema nervioso central también es lento.

Si los polimorfonucleares fueran incapaces de contener una infección, a continuación se reclutan monocitos/macrófagos hacia el sitio de infección. Aunque estos últimos son fagocíticos por naturaleza, su actividad bactericida puede aumentar mediante linfocinas producidas por células T que reconocen un agente microbiano específico. Los monocitos/macrófagos son células singulares dentro del sistema inmunitario porque desempeñan funciones en el extremo de la inmunidad tanto innato (como células fagocíticas), como adquirido (como células presentadoras de antígeno). Se adhieren bien a vidrio o plástico, se reclutan hacia sitios de inflamación por factores quimiotácticos, pueden activarse por citocinas o hacerse asesinos más eficaces, y producir citocinas, como interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis

tumoral (TNF), que actúan de una manera paracrina y autocrina. Los monocitos/macrófagos tienen funciones críticas como recolectores en el recambio diario de tejidos senescentes, como núcleos de eritrocitos en maduración, polimorfonucleares y células plasmáticas.

Factores solubles: proteínas de fase aguda y complemento

En el momento de infección, los monocitos/macrófagos (en particular las células de Kupffer) se activan y secretan ciertas citocinas, que son transportadas por el torrente sanguíneo hacia sitios distantes. De este modo, la respuesta global a agentes extraños se denomina *respuesta de fase aguda* y consta de fiebre y desviaciones grandes de los tipos de proteínas séricas sintetizadas por los hepatocitos, como amiloides A y P séricos, así como proteína C reactiva. Estas proteínas aumentan con rapidez hasta concentraciones de hasta 100 veces lo normal, y permanecen altas durante toda la evolución de la infección. Estas proteínas pueden unirse a bacterias y facilitar la unión del complemento y la captación subsiguiente de las bacterias por las células fagocíticas. Este proceso de recubrimiento con proteínas para aumentar la fagocitosis se denomina *opsonización*.

El sistema del complemento es una serie de alrededor de 30 proteínas séricas cuyas funciones primarias son la modificación de membranas de agentes infecciosos y la promoción de una reacción inflamatoria. Los componentes de la cascada del complemento interactúan entre sí y con otros elementos de los extremos tanto innato como adquirido de la inmunidad. En la activación del complemento cada componente actúa en secuencia sobre otros, de una manera similar a la cascada de la coagulación de la sangre. Los componentes tempranos de la cascada a menudo son serina proteasas modificadas que activan al sistema pero que tienen especificidad de sustrato limitada. Varios componentes tienen la capacidad para unirse a membranas microbianas y sirven como ligandos para receptores del complemento relacionados con la membrana. Los componentes finales, vinculados desde el punto de vista estructural, también son proteínas de unión a membrana que pueden invadir a esta última y alterar la integridad de la misma (complejo de ataque a membrana). Por último, hay varias proteínas del complemento reguladoras diseñadas para proteger al huésped contra daño inadvertido.

Se han identificado dos vías en la cascada del complemento. La vía clásica queda comprendida cuando los anticuerpos se unen al microorganismo. Puesto que los anticuerpos específicos definen el blanco, este es un mecanismo mediante el cual el complemento ayuda a los efectores del lado adquirido de la inmunidad. La segunda vía, o alternativa, se utiliza para ayudar al extremo innato de la inmunidad. Para esta cascada, no es necesario que el huésped tenga contacto previo con el patógeno.

no, dado que varias proteínas microbianas pueden iniciar solas esta vía. Cualquiera que sea el mecanismo de activación, los resultados son los mismos. El material cubierto con complemento se dirige para eliminación por medio de interacción con receptores del complemento sobre la superficie de células inmunitarias circulantes.

Inmunidad adquirida (adaptativa)

Consideraciones generales

Si las defensas primarias contra la infección (inmunidad innata) fracasan, se activa el extremo adquirido del sistema inmunitario y produce una respuesta inmunitaria específica para cada agente infeccioso, lo que por lo general elimina la infección. Esta rama de la inmunidad también tiene la capacidad para recordar al patógeno, y puede proteger al huésped contra infección futura por el mismo agente. Por ende, las dos características clave que distinguen a la inmunidad adquirida son *especificidad* y *memoria*. Esto significa que en un adulto saludable normal, la rapidez y la magnitud de la respuesta inmunitaria contra un microorganismo extraño son mayores para una exposición secundaria que para la primaria. Este es el principio que se explota en la vacunación.

La inmunidad adquirida puede subdividirse en inmunidad mediada por células (CMI) e inmunidad humoral. La CMI, en su sentido más amplio, incluye toda la actividad inmunitaria en la cual los anticuerpos tienen una participación mínima. La inmunidad humoral depende de manera directa de la producción de anticuerpos específicos para antígeno por células B, y comprende la interacción coordinada de células presentadoras de antígeno, células T y células B. Más adelante se presenta una exposición más detallada de la inmunidad tanto mediada por células como humoral.

El reconocimiento de antígenos y la generación de un anticuerpo que pueda unirse a ellos son esenciales para la aparición de inmunidad específica. Un antígeno (a veces denominado inmunógeno o alérgeno) se define desde el punto de vista funcional como una sustancia que puede desencadenar la producción de un anticuerpo específico que puede unirse de manera específica a la misma. Los antígenos por lo general (pero no de manera absoluta) son moléculas biológicas que se pueden dividir y reordenar para la presentación. Estas pueden ser proteínas, carbohidratos (a menudo bacterianos), lípidos, ácidos nucleicos o sustancias elaboradas por seres humanos mediante procedimientos de ingeniería, y deben ser extraños (no propios) u ocultos (escondidos, secuestrados). Por lo general, los antígenos tienen alrededor de 10 kDa o más. Los antígenos más pequeños se denominan *haptenos* y deben conjugarse con moléculas acarreadoras (antígenos

más grandes) para desencadenar una respuesta específica. Sin embargo, una vez que hay respuesta, el hapteno puede interactuar con el anticuerpo específico en ausencia del acarreador.

Los anticuerpos se producen por células B y se definen también desde el punto de vista funcional por el antígeno con el cual reaccionan (IgM contra eritrocitos de oveja [IgM contra SRBC]). Puesto que el sistema inmunitario genera anticuerpos contra miles de antígenos con los cuales puede, o no, alguna vez entrar en contacto, el anticuerpo general de especificidad desconocida se denomina *inmunoglobulina* (p. ej., inmunoglobulina sérica o IgM sérica) hasta que puede definirse por su antígeno específico (p. ej., IgM contra SRBC). Un método simple para considerar este punto es que un anticuerpo es una inmunoglobulina, pero esta última no es por necesidad un anticuerpo. Hay cinco tipos de inmunoglobulinas relacionados desde el punto de vista estructural: IgM, IgG (y subgrupos), IgE, IgD e IgA. Todas las inmunoglobulinas están conformadas por cadenas pesadas y ligeras, y por regiones constantes y variantes. La región variable es lo que determina la especificidad del anticuerpo. Además, la molécula de inmunoglobulina puede dividirse en los fragmentos Fab [o F(ab)'] y Fe (fig. 12-1). Es la región Fab (de manera específica, la región variable) la que interactúa con el antígeno, en tanto la Fe media funciones efectoras, como fijación de complemento (IgM y algunas subclases de IgG) y la unión de fagocitos (por medio de receptores Fe). Los anticuerpos tienen varias funciones en la inmunidad adquirida: 1) opsonización (recubrimiento de un patógeno con anticuerpos para aumentar la endocitosis [mediada por el receptor Fe] por células fagocíticas); 2) inicio de la vía clásica de la lisis mediada por complemento; 3) neutralización de la infección viral por unión a partículas virales y evitación de más infección, y 4) mejoría de la especificidad de efectores de inmunidad mediada por células por unión a antígenos específicos en las células blanco, que entonces se reconocen y eliminan por células efectoras como asesinas naturales o linfocitos T citotóxicos (CTL).

Durante una respuesta inmunitaria, las células del sistema inmunitario deben ser capaces de comunicarse para coordinar todas las actividades que ocurren durante el reconocimiento de antígenos extraños y la eliminación de los mismos. La conexión de todas las células del sistema inmunitario entre sí, así como con otros tipos de células no inmunitarias dentro del organismo, es una vasta red de mediadores solubles: las citocinas. Casi todas las células inmunitarias secretan citocinas que pueden tener efectos locales o sistémicos. Aunque parecería que muchas citocinas tienen funciones relacionadas, estas funciones no suelen ser idénticas, y una citocina única puede tener muchos efectos sobre diversos tipos de células. Puesto que las citocinas trabajan para regular de manera estrecha las respuestas inmunitarias, algunas indu-

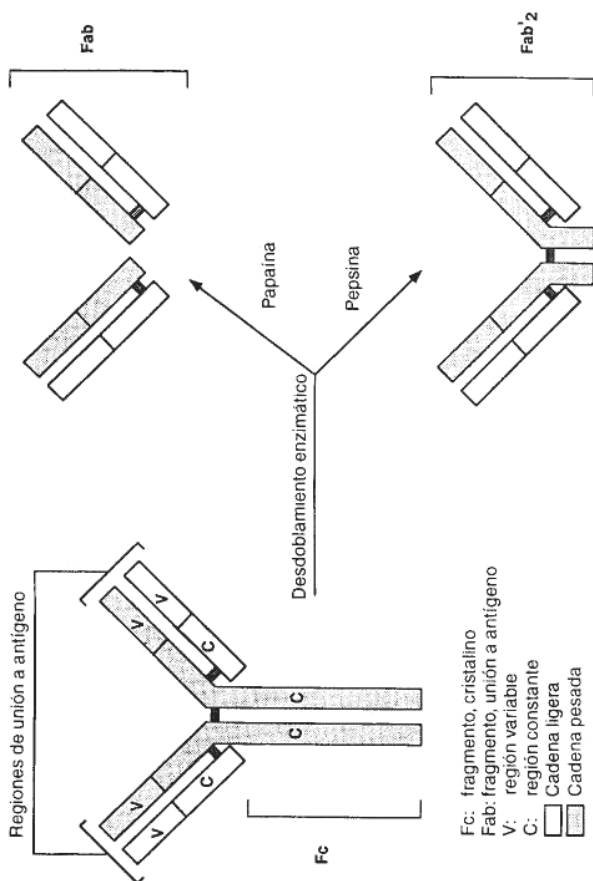


Fig. 12-1. Estructura de inmunoglobulina y productos de desdoblamiento.

cen síntesis de otras citocinas y de otros mediadores inflamatorios, en tanto otras inhiben este proceso. Aunque el número real de citocinas (linfocinas, monocinas, quimocinas, y otras) pueden no ser en conjunto tan grande, la complejidad de la red aumenta varias veces por la multitud de acciones biológicas de cada citocina y la diversidad de las células que secretan cada mediador.

Componentes celulares: células presentadoras de antígeno, T y B

Para desencadenar una respuesta inmunitaria específica contra un antígeno particular, ese antígeno debe ser captado y procesado por células accesorias para presentación a los linfocitos. Las células accesorias que desempeñan esta función se denominan células presentadoras de antígeno (APC) e incluyen los macrófagos (Mφ), células dendríticas foliculares (FDC), células dendríticas de Langerhans, y células B. Las células dendríticas foliculares se encuentran en órganos linfoides secundarios y se unen a complejos de antígeno-anticuerpo, pero no internalizan el antígeno ni lo procesan. En su lugar, la función primaria de dichas células yace en la persistencia del antígeno dentro de los tejidos linfoides secundarios y la presentación de antígeno a las células B. Se cree que esto es trascendental para la conservación de la memoria para las células B y la inducción de clones de células B de alta afinidad. Aunque se les considera más por su habilidad para producir inmunoglobulina, las células B también pueden servir como células presentadoras de antígeno, y en concentraciones bajas de antígeno esta célula es tan competente como los monocitos/macrófagos para desempeñar esta función. La célula dendrítica de Langerhans también se deriva de la médula ósea, pero su línea es distinta de la de monocitos/macrófagos. Se encuentra principalmente en la epidermis, epitelio de mucosas y tejidos linfoides. La célula dendrítica de Langerhans puede emigrar hacia el sistema linfático, donde sirve como célula presentadora de antígeno en los ganglios linfáticos. Esta célula desempeña una función primaria en la sensibilización de contacto.

La interacción de células presentadoras de antígeno y linfocitos es trascendental para que aparezca una respuesta inmunitaria. Con la excepción de las células dendríticas foliculares, las células presentadoras de antígeno internalizan el antígeno mediante fagocitosis, pinocitosis o endocitosis mediada por receptor (por medio de receptores de antígeno, Fe o complemento). Después de la internalización, el antígeno se procesa (desnaturalización y catabolia intracelulares) por medio de varios compartimientos citoplasmáticos, y una pieza del antígeno (fragmentos péptidos de alrededor de 20 aminoácidos de longitud) se relaciona físicamente con el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase II. Este complejo de MHC clase II-péptido

se transporta entonces hacia la superficie de la célula y puede interactuar de una manera específica con linfocitos. En casi todas las células presentadoras de antígeno se expresa un determinante inmunógeno sobre la superficie de las mismas en el transcurso de una hora después de la internalización, aunque esto es un poco más prolongado para las células B (tres a cuatro horas). Además de procesamiento y presentación, es posible que fragmentos del antígeno procesado se expulsen hacia el espacio extracelular. Estos fragmentos de antígeno procesado pueden unirse entonces en el surco péptido de complejo de histocompatibilidad mayor clase II vacío sobre la superficie de otras células presentadoras de antígeno para la presentación de ese fragmento péptido a linfocitos.

Los linfocitos B no sólo tienen la capacidad para servir como células presentadoras de antígeno, sino que también son las células efectoras de la inmunidad humoral; producen diversos isotipos de inmunoglobulina (Ig) con especificidades y afinidades variables. Al igual que otras células inmunitarias, la célula B se desarrolla en la médula ósea a partir de las células madre pluripotenciales, y queda comprometida a la línea de células B cuando empieza a reordenar sus genes que codifican para Ig (fig. 12-2). Si, luego de varios intentos, la célula no logra reordenar sus genes que codifican para Ig, muere. Después de reordenamiento de Ig, estas células expresan cadenas pesadas μ en su citoplasma y se denominan pre-B. La expresión de IgM e IgD de superficie indica una célula B madura. Las células B maduras se encuentran en los ganglios linfáticos, bazo y sangre periférica. En el momento de unión de antígeno a IgG de superficie, la célula B madura queda activada, y después de proliferación, sufre diferenciación hacia una célula B de memoria o una célula formadora de anticuerpos (AFC, o célula plasmática), que secreta de manera activa anticuerpos específicos para antígeno.

En un momento especificado después de su compromiso a la línea de células T, las células pre-T emigran desde la médula ósea hacia el timo, donde empiezan a reordenar su receptor de células T (fig. 12-2). Este receptor consta de dos cadenas (α y β , o γ y δ), y es crítico para el reconocimiento de MHC + péptido sobre células presentadoras de antígeno. En este momento, las células T empiezan a expresar el marcador de superficie CD8. CD8 y CD4 son correceptores expresados por las células T y participan con la interacción de las mismas con las células presentadoras de antígeno. Las células T que portan el receptor de células T γ/δ después pierden expresión de CD8 y proceden hacia la periferia. Las células T, con el receptor de células T α/β ganan expresión de superficie tanto del receptor de células T como del CD4 y deben denominarse *células inmaduras con doble positividad* ($CD4^+/CD8^+$). Estas células inmaduras pueden sufrir selección positiva para eliminar células que no pueden interactuar con el complejo de histocompatibilidad mayor. Después de esta interacción, aumenta la ex-

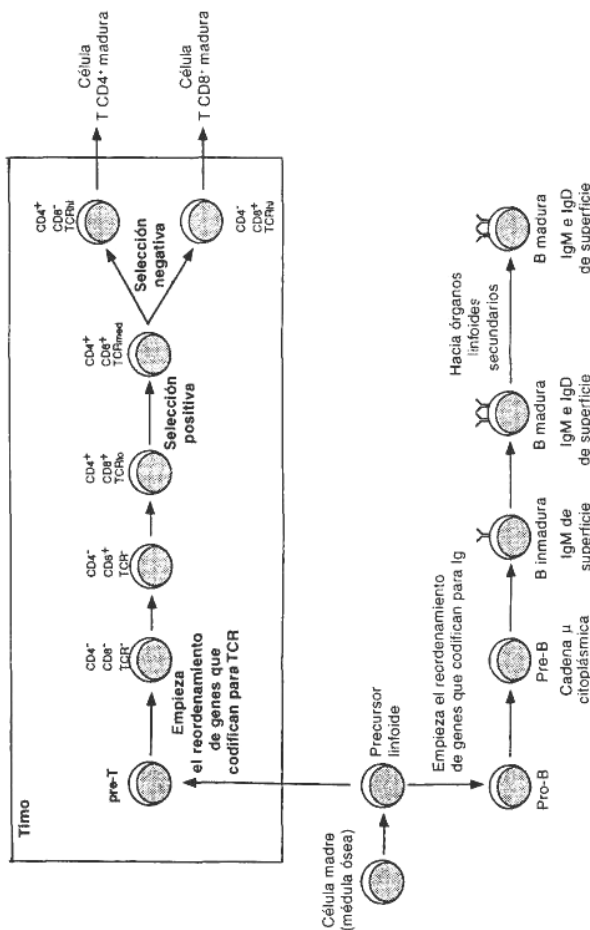


Fig. 12-2. Desarrollo y diferenciación de células T y B. TCR = receptor de células T; Ig = inmunoglobulina.

presión de receptor de células T. Cualquiera de estas células T que interactúan con MHC + péptido propio se eliminan entonces (selección negativa). A continuación, las células con doble positividad sufren otro proceso de selección por el cual pierden la expresión de CD4 o CD8 y entonces proceden a la periferia como células con positividad única ($CD4^+$ o $CD8^+$) con expresión alta de receptor de células T. Este proceso de selección rigurosa produce células T que reconocen MHC + péptidos extraños, y elimina células T autorreactivas. Por lo general, las células T que expresan CD8 median la muerte celular (linfocitos T citotóxicos) o la actividad supresora (células T supresoras). Los linfocitos que participan en la hipersensibilidad tardía, o que "auxilian a células B" en respuestas humores (células T auxiliares; T_H1 y T_H2) expresan CD4 sobre su superficie.

Inmunidad humoral y mediada por células

La activación de células T específicas para antígeno empieza con la interacción del receptor de células T con MHC clase II + péptido. Esta interacción se fortalece con la presencia de correceptores como CD4, LFA-3, CD2, LFA-1 y molécula de adherencia intracelular endotelial-1 (ICAM-1), y comprende el intercambio bilateral de información, lo que desencadena una cascada de fenómenos bioquímicos que finalmente conduce a la activación no sólo de las células T sino también de las células presentadoras de antígeno. Aunque los monocitos/macrófagos o las células dendríticas tradicionalmente se consideran las células presentadoras de antígeno que participan en respuestas humores, las células B también pueden desempeñar esta función. De hecho, muchos creen que, en concentraciones bajas de antígenos, la célula B sirve como la célula presentadora de antígeno primaria debido a la presencia del receptor de Ig de afinidad alta sobre la superficie de la célula B.

Con la activación, y en presencia de interleucina-1 secretada por la célula presentadora de antígeno, las células T empiezan a expresar receptores de alta afinidad para el factor del crecimiento de células T mayor, interleucina-2. Además, las células T empiezan a producir interleucina-2, que puede actuar de una manera autocrina (sobre receptores de interleucina-2 en la misma célula T) o de un modo paracrino (receptores de interleucina-2 sobre otras células T o sobre células B). A medida que las células T empiezan a sufrir expansión (proliferación) clonal, secretan muchas linfocinas (citocinas secretadas por linfocitos) que pueden influir sobre: 1) la fuerza de una respuesta inmunitaria, 2) la regulación descendente de dicha respuesta, 3) el isotipo de anticuerpo secretado por células formadoras de anticuerpos, 4) la activación de células comprendidas en la inmunidad mediada por células, y 5) la regulación de actividades de muchas células inmunitarias y no

inmunitarias. El siguiente paso en la generación de la respuesta humoral es la interacción de células T activadas con células B. Esta puede ser una interacción directa de la célula T con la B (específica para antígeno), o simplemente comprender la producción de linfocinas (como interleucina-2, 4 y 6, así como $\text{TNF-}\alpha$ y β), que conduce a crecimiento de la célula B y diferenciación hacia células formadoras de anticuerpos o células B de memoria. La producción de IgM específica para antígeno requiere tres a cinco días luego de la exposición primaria (inicial) a antígeno. En el momento de la exposición secundaria a antígeno, las células B sufren cambio de isotipo, y producen sobre todo anticuerpos IgG, que tienen afinidad más alta. Además, un título de anticuerpos séricos más alto se relaciona con una respuesta de anticuerpos secundaria.

La inmunidad mediada por células, en su sentido más amplio, incluye toda la actividad inmunitaria en la cual los anticuerpos desempeñan una función mínima. Con todo, para propósitos de exposición aquí, la inmunidad mediada por células se definirá de manera más específica como las respuestas mediadas por células T, como hipersensibilidad tardía o actividad de linfocitos T citotóxicos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por células asesinas naturales, y respuestas citotóxicas de monocitos/macrófagos mediadas por factores solubles. El hecho de si un antígeno desencadenará o no una respuesta principalmente mediada por células o humoral (o una combinación de ambas) depende de muchos factores. Aun así, cabe hacer notar que a menudo hay una interrelación entre estas dos ramas de la inmunidad adquirida. Las células participan en el inicio de respuestas de anticuerpos, y estos últimos suelen ser un componente esencial en las respuestas mediadas por células.

Las respuestas de citotoxicidad mediada por células pueden ocurrir de muchas maneras: 1) reconocimiento (dependiente de complejo de histocompatibilidad mayor clase I) de antígenos específicos (como partículas virales) por linfocitos T citotóxicos, 2) reconocimiento indirecto (específico para antígeno) mediante la unión de células blanco cubiertas por anticuerpos a células asesinas naturales por medio de receptores Fc sobre estas últimas, y 3) reconocimiento (mediado por receptor) de blancos extraños cubiertos por complemento, por monocitos/macrófagos. Considérense las dos primeras juntas, puesto que sus mecanismos de citotoxicidad son similares.

VALORACIÓN DE LA INTEGRIDAD INMUNITARIA

Los xenobióticos pueden tener efectos importantes sobre el sistema inmunitario. Aunque los puntos terminales toxicológicos estándar, como pesos de los órganos, celularidad y enumeración de las subpo-

biaciones de células, son componentes de importancia en la valoración de la lesión inmunitaria, con mucho los indicadores más sensibles de inmunotoxicidad son las pruebas que desafían a las diversas células inmunitarias para que muestren una respuesta funcional a estímulos exógenos.

Métodos para valorar la inmunocompetencia

Valoración general

Cualesquier datos inmunitarios deben interpretarse junto con los efectos observados sobre otros órganos blanco. Los estudios toxicológicos estándar que regularmente se valoran incluyen peso corporal y de órganos seleccionados, observaciones generales de la salud general del animal, químicas séricas seleccionadas, parámetros hematológicos, y estado de la médula ósea (habilidad para generar unidades formadoras de colonias específicas). Además, el estudio citopatológico de órganos linfoides, como bazo, timo y ganglios linfáticos, puede proporcionar información acerca de inmunotóxicos potenciales. Debido a la naturaleza singular del sistema inmunitario, pueden adoptarse varios métodos para valorar la inmunotoxicidad y para evaluar los mecanismos de acción de los xenobióticos.

Mediante anticuerpos monoclonales (marcados con fluorescencia) contra marcadores de superficie celular (cuadro 12-1) junto con un citómetro de flujo, ahora es posible enumerar con precisión subgrupos de linfocitos. Se dispone de anticuerpos para los marcadores de superficie de células Thy-1 (sólo de ratón), CD3, CD4 y CD8. Los fluorocromos con coloración doble permiten colorear las células para dos marcadores al mismo tiempo. De esta manera, el número de células CD4⁺ y CD8⁺ puede determinarse al mismo tiempo en una muestra única de células. En el timo, esta coloración doble también ayuda a determinar el número de células CD4⁺/CD8⁺ (con positividad doble) y CD4⁺/CD8⁻ (con negatividad doble) que residen en dicho órgano. Esto proporciona al investigador información acerca de cuáles subgrupos de células T específicos están dirigidos, y si el xenobiótico puede afectar la maduración de las células T. Los anticuerpos disponibles contra inmunoglobulina de superficie (Ig) y contra B220 (la CD45 fosfatasa sobre las células B) ayudan a determinar los números de células B. Los marcadores de superficie pueden revelar alteraciones importantes de las subpoblaciones de linfocitos; en muchas circunstancias, esto es indicativo de alteraciones de la integridad inmunitaria. De hecho, un indicador del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es el cambio observado en el número de células T CD4⁺.

Valoración funcional

Inmunidad innata. Como se describió, este tipo de inmunidad abarca todas las respuestas que no requieren exposición previa a un antígeno, y que son inespecíficas. Estas respuestas incluyen reconocimiento de células tumorales por células asesinas naturales, fagocitosis de patógenos por monocitos/macrófagos, y la actividad lítica de la cascada del complemento.

Inmunidad adquirida: humoral. La valoración de células formadoras de placa o de anticuerpos (PFC o AFC) es un indicador sensible de la integridad inmunitaria, por varias razones. Es una prueba de la habilidad del huésped para montar una respuesta de anticuerpos a un antígeno específico. Esta respuesta exige la interacción coordinada de varias células inmunitarias diferentes: macrófagos, células T y células B. Por ende, un efecto sobre cualesquiera de estas células (p. ej., procesamiento de antígenos y presentación de los mismos, producción de citocina, proliferación o diferenciación) puede tener profundo impacto sobre la capacidad de las células B para producir anticuerpos específicos para antígeno.

La valoración de células formadoras de placa puede evaluarse in vivo con suero de sangre periférica de ratones inmunizados, y una valoración inmunosorbente ligada a enzimas (ELISA). Aunque la respuesta óptima se retrasa uno a dos días (en comparación con la valoración de células formadoras de placa), esta valoración toma en cuenta anticuerpos específicos para antígeno secretados por células B en el bazo, así como células B que residen en la médula ósea. Las ventajas de la ELISA sobre la valoración de células formadoras de placa yacen en la habilidad para efectuar análisis in vivo y para alcanzar un mayor grado de flexibilidad, puesto que las muestras de suero pueden almacenarse congeladas para análisis en una fecha posterior.

Una valoración final mide la habilidad de las células B para sufrir blastogénesis y proliferación, pasos críticos en la generación de una respuesta de anticuerpos. Esos estudios por lo general se efectúan junto con respuestas proliferativas de células T.

Inmunidad adquirida: mediadas por células. Aunque se utilizan muchas valoraciones para evaluar la inmunidad mediada por células, se usan de manera sistemática tres pruebas primarias: la valoración de linfocitos T citotóxicos (CTL), la respuesta de hipersensibilidad tardía (DHR), y las respuestas proliferativas de células T a antígenos (anti-CD3 + interleucina-2), mitógenos (PHA y Con A), y antígenos de células alogénas (respuestas de linfocitos mixtas [MLR]).

La valoración de linfocitos T citotóxicos mide la habilidad in vitro de las células T esplénicas para reconocer células blanco alogénas al

valorar la capacidad de los linfocitos T citotóxicos para proliferar, y después lisar las células blanco. La respuesta de hipersensibilidad tardía valora la habilidad de las células T de memoria para reconocer antígeno extraño, proliferar y emigrar hacia el sitio del antígeno, así como para secretar citocinas que dan por resultado el flujo hacia adentro, de otras células inflamatorias. Al igual que la respuesta de células formadoras de placa, esta valoración se efectúa por completo in vivo. Las células T tienen una función central en la inmunidad mediada por células, y la habilidad de las células T para sufrir blastogénesis y proliferación es indispensable para esta función. Hay varios mecanismos para valorar la capacidad proliferativa. La respuesta de linfocitos mixta mide la habilidad de las células T para reconocer complejo de histocompatibilidad mayor clase I extraño sobre esplenocitos de un ratón incompatible para complejo de histocompatibilidad mayor (células alógenas) y sufrir proliferación. La proliferación general de células T puede valorarse de una manera similar a la descrita para las B. Estos estudios por lo general se efectúan junto con respuestas proliferativas de células B, descritas antes.

Valoraciones de resistencia del huésped. Representan un método para evaluar el modo en que la exposición a xenobióticos influye sobre la habilidad del huésped para manejar infección por diversos patógenos. En estudios de resistencia del huésped también es importante considerar lo que sigue: 1) cepa, vía de administración y magnitud de la exposición al patógeno; 2) cepa, edad y sexo del huésped; 3) estado fisiológico del huésped y el microorganismo, y 4) el tiempo de exposición al patógeno (antes, durante o después de exposición a xenobiótico). Típicamente se utilizan tres magnitudes de exposición al patógeno (que se aproximan a la LD₂₀, LD₅₀ y LD₈₀) para cada concentración de xenobiótico para detectar tanto aumentos como decrementos de la resistencia. Los análisis de punto terminal son letalidad (para bacterias y virus patógenos), cambios de la carga tumoral y parasitemia aumentada o disminuida.

Método de nivel

Un método de nivel puede utilizarse para valorar inmunotoxicidad. El nivel I proporciona valoración de toxicidad general (inmunopatología, hematología y pesos de cuerpos y órganos), así como valoraciones funcionales de línea terminal (respuestas proliferativas, valoración de células formadoras de placa, y valoración de células asesinas naturales). Se diseñó para detectar compuestos inmunotóxicos potenciales a concentraciones que no producen toxicidad manifiesta. El nivel II se diseñó para definir más un efecto inmunotóxico, e incluye pruebas para inmunidad mediada por células (linfocitos T citotóxicos y respuesta

de hipersensibilidad tardía), respuestas de anticuerpos secundarias, enumeración de poblaciones de linfocitos, y modelos de resistencia del huésped.

Selección de modelos animales

Los ratones han sido el mejor animal para estudiar los efectos de los xenobióticos sobre el sistema inmunitario: 1) porque hay un vasto banco de datos disponible acerca del sistema inmunitario del ratón, 2) la manutención de los ratones es más económica que la de animales muy grandes, y 3) se dispone de una variedad más amplia de reactivos (citocinas, anticuerpos y otros) para el ratón. Con la excepción de algunos estudios funcionales, la rata proporciona un modelo casi igual al ratón para valorar la inmunocompetencia. Además, otros animales de experimentación (entre ellos pollos, cobayos y peces) se están usando para valorar la inmunotoxicidad de los xenobióticos, y muchos reactivos que están disponibles para estudiar el sistema inmunitario humano también pueden usarse en monos Rhesus y cynomolgus. Por último, hay modelos promisorios para valorar los mecanismos de la inmunosupresión inducida por xenobióticos, que incluyen ratones y ratas desnudos (atímicos), ratones transgénicos, y ratones con inmunodeficiencia combinada grave, que pueden injertarse con células inmunitarias humanas.

Valoración de mecanismos de acción

Una cualidad singular del sistema inmunitario es la capacidad de las células inmunitarias para funcionar *in vitro*. Esto tiene importancia particular en la investigación de los mecanismos de acción de xenobióticos. Los compuestos inmunotóxicos que actúan de manera indirecta no tienen efecto sobre una respuesta inmunitaria generada *in vitro*. Los compuestos que requieren metabolismo hacia metabolitos reactivos tampoco tendrán efecto sobre respuestas inmunitarias generadas *in vitro* después de exposición *in vitro*. Sin embargo, este requisito metabólico puede imitarse *in vitro* por medio de incubación de la sustancia química con una preparación microsómica S9 antes de exposición *in vitro* de esplenocitos. El compuesto activado desde el punto de vista metabólico puede ser capaz entonces de suprimir respuestas inmunitarias generadas *in vitro*.

Se dispone de muchos métodos para valorar los mecanismos de acción celulares y moleculares. Los efectos inducidos por xenobióticos sobre tipos de células específicas de la respuesta de anticuerpos pueden determinarse con antígenos que requieren varios tipos de células para la producción de anticuerpos específicos para antígeno. Además, los esplenocitos pueden separarse en las diversas poblaciones de cé-

lulas, como células adherentes (principalmente macrófagos) y no adherentes (células T y B). que pueden quedar expuestas de manera individual y después reconstituirse en cultivo de células para proporcionar una respuesta inmunitaria generada in vitro igual a la de células no separadas. Este análisis de separación/reconstitución es un excelente método para determinar blancos celulares específicos de acción de xenobióticos. Además, los sobrenadantes provenientes de respuestas de anticuerpos generadas in vitro pueden transferirse entre sí mismos en un esfuerzo por valorar la acción de xenobióticos sobre factores solubles, como las citocinas, y es posible utilizar valoración inmunosorbente ligada a enzimas y reacción en cadena de polimerasa cuantitativa para cuantificar la producción de citocinas y la transcripción de genes de citocinas in vitro, respectivamente, en respuesta a diversos estímulos.

INMUNORREGULACION POR XENOBIOTICOS

Inmunosupresión

Hidrocarburos aromáticos halogenados

Pocas clases de xenobióticos se han estudiado de manera extensa en lo que se refiere a inmunotoxicidad, como los hidrocarburos aromáticos halogenados (HAH), que incluyen bifeniles policlorados, bifeniles polibromados, dibenzofuranos policlorados, dibenzodioxinas policloradas y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, o dioxina). Se han acumulado pruebas sustanciales que demuestran que el sistema inmunitario es un blanco de toxicidad para estas sustancias químicas; estas pruebas incluyen atrofia del timo, pancitopenia, caquexia, inmunosupresión y promoción tumoral. También hay pruebas epidemiológicas que sugieren que la inmunotoxicidad por hidrocarburos aromáticos halogenados también puede ocurrir en seres humanos; empero, la inmunosupresión grave no se ha relacionado de manera concluyente con alteraciones específicas de la función inmunitaria de seres humanos.

Muchos de los efectos bioquímicos y tóxicos de los hidrocarburos aromáticos halogenados parecen estar mediados por unión de dichos compuestos a un complejo de heterodimérico intracelular entre el receptor de hidrocarburo aril (*Ah-R*) y el transportador nuclear de receptor aromático (ARNT). El complejo de *Ah-R*-ARNT se transloca hacia el núcleo, se une a elementos con capacidad de respuesta a dioxina, y dirige la activación transcripcional (p. ej., CYP1A1, PAI-2, *fos/jun*) y la estabilización de mRNA (p. ej., TGF- α , IL-1 β). En ratones, se ha documentado la variación alélica en el locus *Ah*, y puede explicar finalmente las diferencias controvertidas de las respuestas

tóxicas que se observan entre especies de animales e incluso entre tejidos individuales dentro de la misma especie.

Dibenzodioxinas policloradas (PCDD). Casi todas las investigaciones acerca del potencial inmunotóxico y de los mecanismos de acción de los hidrocarburos aromáticos halogenados se han enfocado en la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina, principalmente porque esta sustancia química es el más potente de los hidrocarburos aromáticos halogenados, con unión al receptor de hidrocarburo aril con la afinidad más alta. Se ha demostrado que los efectos de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina sobre la función inmunitaria figuran entre los indicadores más tempranos y sensibles de toxicidad inducida por dicha sustancia.

Al igual que con otros hidrocarburos aromáticos halogenados, la exposición a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina da por resultado atrofia linfóide grave. La inmunidad mediada por células es sensible a los efectos tóxicos de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina. Muchos investigadores han demostrado que el desarrollo y la actividad de linfocitos T citotóxicos están muy disminuidos después de exposición a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina, efecto que parece depender de la edad. La exposición a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina también culmina en decrementos de las respuestas proliferativas ocasionadas por PHA y por Con A, respuesta de hipersensibilidad tardía y respuestas de injerto contra huésped (GVH). También se han observado respuestas proliferativas aumentadas en ratones jóvenes.

La información presentada hasta ahora indica un efecto de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina sobre el desarrollo/maduración de linfocitos sea en la médula ósea o en el timo, o después de exposición a antígenos. La exposición a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina suprime la celularidad de la médula ósea y la proliferación de células madre en roedores recién nacidos expuestos in útero, y altera el microambiente en el cual se desarrollan los linfocitos. En modelos de resistencia del huésped, se ha demostrado que la exposición a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina aumenta la susceptibilidad a varios modelos bacterianos, virales y tumorales.

Hay pocas dudas de que la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina y las dibenzodioxinas policloradas relacionadas son inmunotóxicas, particularmente en ratones. Con todo, ha resultado difícil la extrapolación hacia exposición en seres humanos. Hay pocas circunstancias en las cuales la exposición accidental de seres humanos a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina y congéneres relacionados han proporcionado la ocasión para estudiar respuestas inmunitarias humanas relacionadas con exposición. En niños expuestos a CPDD en Seveso, Italia (1976), casi 50% del grupo de estudio expuesto mostró cloracné (un dato característico de la exposición de seres humanos a diben-

zodioxinas policloradas) tres años después del accidente. Los parámetros inmunitarios que se midieron en esa época no estuvieron afectados.

Dibenzofuranos policlorados (PCDF). Al igual que las dibenzodioxinas policloradas, los dibenzofuranos policlorados no se producen en el comercio pero son contaminantes ambientales verdaderos relacionados con la producción de ácidos clorofenoxi, pentaclorofenol y otras mezclas de bifeniles policlorados. Aunque se necesitan concentraciones más altas para alcanzar efectos observables, el perfil inmunotóxico de los dibenzofuranos policlorados es similar al descrito para la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina.

Dos importantes estudios de casos de inmunotoxicidad en seres humanos se efectuaron en poblaciones con exposición accidental a hidrocarburos aromáticos halogenados. Hay pruebas de que los dibenzofuranos policlorados fueron los contribuidores primarios a los efectos tóxicos observados. Más de 1 850 habitantes de Japón (en 1968), y más de 2 000 de Taiwan (en 1979) quedaron afectados por aceite de arroz comercial contaminado con hidrocarburos aromáticos halogenados. Estudios subsiguientes acerca del estado inmunitario revelaron un decremento de las células T circulantes totales, respuesta de hipersensibilidad tardía disminuida, y aumento de las respuestas inmunoproliferativas al PHA y a mitógeno de hierba carmín (grana). Además, muchas de las personas expuestas sufrieron infecciones respiratorias recurrentes, lo que sugiere que los mecanismos de resistencia del huésped habían quedado alterados.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)

Constituyen una clase omnipresente de contaminantes ambientales. Entran al ambiente por medio de muchas vías, entre ellas quemar combustibles fósiles e incendios forestales. Además de ser carcinógenos y mutágenos, se ha encontrado que los hidrocarburos aromáticos policíclicos son potentes inmunosupresores. Se han documentado efectos sobre la inmunidad humoral, inmunidad mediada por células y sobre la resistencia del huésped. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos estudiados de manera más extensa son el 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) y benzo[a]pireno (BaP).

Metales

En general, a concentraciones altas, los metales regularmente ejercen efectos inmunosupresores; aun así, a concentraciones más bajas suele observarse inmunoaumento.

Plomo. Con mucho, el dato más constante en estudios en los que se valoran los efectos de los metales sobre las respuestas inmunitarias, es el aumento de la susceptibilidad a microorganismos. Para el plomo (Pb), se ha observado resistencia disminuida a las bacterias patógenas *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* y *Listeria monocitogenes*. También se ha informado aumento de la susceptibilidad a exposición a virus. Asimismo, se ha demostrado supresión de la inmunidad tumoral.

Arsénico. La literatura respecto a inmunorregulación inducida por arsénico (As) está llena de incongruencias debido a disimilitudes de la especiación de arsénico (que tiene un papel importante en la toxicidad por arsénico), vía de administración, concentraciones usadas, y diversas especies y cepas de animales utilizados. Al igual que con otros metales, la exposición a concentraciones bajas de arsénico a menudo da pie a respuestas inmunitarias aumentadas, en tanto la exposición a cifras más altas da por resultado inmunosupresión. Se demostró que la exposición de ratones a arsenita de sodio (NaAsO_2) en el agua para beber, o por vía subcutánea, disminuye la resistencia a virus patógenos. La exposición a arsenicales ofrece cierto grado de protección contra la incidencia de neoplasias, aunque los tumores que aparecieron crecieron a una tasa mucho más rápida. En esas investigaciones no se observaron cambios de la inmunidad mediada por células. Además de estas alteraciones inmunitarias holísticas, se ha demostrado que la exposición a arsénico inhibe tanto la respuesta de células formadoras de placa en modelos animales, como la proliferación de linfocitos en sangre periférica en seres humanos.

Mercurio (Hg). Se ha demostrado que el mercurio tanto orgánico como inorgánico disminuye las respuestas inmunitarias. De manera específica, la exposición a mercurio suprime la respuesta de células formadoras de placa y aumenta la susceptibilidad al virus de la encefalomiocarditis (EMC) además de disminuir la activación policlonal de linfocitos por mitógenos de células T. También se ha informado que el mercurio puede activar a las células B y aumentar la anafilaxis al mejorar la producción de IgE. El interés reciente por el mercurio se ha enfocado en la habilidad de este metal para inducir hipersensibilidad tipo III.

Cadmio (Cd). Al igual que otros metales, el cadmio incrementa la susceptibilidad a bacterias y virus patógenos, aunque se ha informado aumento de la resistencia a virus tumorales y de la encefalomiocarditis. También se ha demostrado que la exposición a cadmio regula las respuestas proliferativas linfocíticas a mitógenos y células alógenas.

Otros metales. Los compuestos de organotín se utilizan principalmente como estabilizadores de calor y catalíticos (compuestos dialquiltín) o como biocidas (organotines trisustituidos). Al igual que con el óxido de tributiltín (TBTO), la acción más sobresaliente de los dibutiltines es la inducción de atrofia túnica profunda pero reversible. Además, se observa una pérdida preferencial de células $Cd4^+$ en la sangre periférica. También se ha observado que los dialquilorganotines disminuyen la resistencia a *Listeria monocytogenes* y suprimen las respuestas de hipersensibilidad tardía y el rechazo de aloinjerto. También se observaron supresión de la respuesta de células formadoras de placa a eritrocitos de oveja, e inhibición de respuestas de mitógeno a células T, en tanto no ocurrió efecto sobre la mitogénesis de células B o la respuesta de células formadoras de placa a lipopolisacáridos. Como sucede con los organotines trisustituidos y los hidrocarburos aromáticos halogenados, el sistema inmunitario en desarrollo parece más sensible a los efectos de estos compuestos que el de adultos.

El berilio se conoce principalmente por su capacidad para producir neumopatía, una inflamación granulomatosa crónica de los pulmones que suele observarse en personas con contacto ocupacional o exposición ambiental a compuestos de berilio. Este metal produce una hipersensibilidad mediada por células T.

Los compuestos de platino se han utilizado en la quimioterapia del cáncer y se ha demostrado que suprimen la quimiotaxis de monocitos/macrófagos, para inhibir la inmunidad humoral y la linfoproliferación, y para inducir respuestas de hipersensibilidad. Las sales de oro, que se utilizan con fines terapéuticos en enfermedad reumática, pueden causar hipersensibilidad por complejos inmunitarios y aumentar reacciones alérgicas. En tanto se ha informado que el níquel aumenta la anafilaxis, también inhibe la inmunidad humoral y la actividad de células asesinas naturales y altera la resistencia al desafío patógeno. El cromo en dosis bajas aumenta la capacidad fagocítica y las respuestas de células formadoras de placa, pero parece suprimir estas respuestas a concentraciones más altas. Se ha demostrado que el cobalto, un componente de la vitamina B_{12} , que suprime la quimiotaxis de polimorfonucleares y la resistencia del huésped a infección estreptocócica, e inhibe la respuesta de células formadoras de placa.

Plaguicidas

Incluyen todos los xenobióticos cuyo propósito específico es matar a otra forma de vida, por lo general insectos o roedores pequeños. Aunque cada vez hay más pruebas de que ciertos plaguicidas pueden producir alteraciones de la función inmunitaria en modelos animales, los estudios después de exposición de seres humanos son limitados, y no revelan resultados concluyentes.

Organofosfatos. La exposición ocupacional a organofosfatos se ha enlazado con decremento de la quimiotaxis de polimorfonucleares y aumento de la infección de la parte alta de las vías respiratorias. En general, se sabe relativamente poco acerca de los efectos inmunotóxicos de los organofosfatos sobre el sistema inmunitario. Los estudiados de manera más extensa son: malatión, paratión y metilparatión. El paratión ha atraído más atención que el malatión quizá porque genera toxicidad más aguda. Este plaguicida suprime la inmunidad tanto humoral como mediada por células. Después de exposición a metilparatión, se han informado decremento de los centros germinales luego de exposición a antígeno, atrofia del timo y supresión de las respuestas de hipersensibilidad tardía.

Organoclorados. Incluyen sustancias químicas como clordano, diclorodifeniltricloroetano (DDT), mirex, pentaclorofenol, aldrina, dieldrina y hexaclorobenceno. La respuesta inmunitaria humoral a antígenos tanto dependientes de las células T como independientes de estas últimas queda suprimida luego de exposición a dieldrina, y las funciones de macrófagos de animales expuestos a dieldrina están deprimidas.

Pruebas preliminares sugieren que la exposición prenatal a clordano inhibe el desarrollo de progenitores mieloides en la médula ósea, pero no se ha determinado una relación entre causa y efecto entre esto y déficit de macrófagos. En contraste con las observaciones en ratones expuestos in útero, la exposición de ratones adultos a clordano no origina cualesquier cambios de varios parámetros inmunitarios, incluso la respuesta de células formadoras de placa a eritrocitos de oveja, respuestas de linfocitos mixtas, respuesta de hipersensibilidad tardía o linfoproliferación mitógena.

El DDT es uno de los plaguicidas más antiguos en uso, y uno de los primeros que se estudiaron respecto a su potencial inmunotóxico. Tanto ratas como cobayos alimentados con DDT no mostraron alteraciones de anticuerpos antitoxina. Sin embargo, estos animales tienen una reacción anafiláctica suprimida como resultado de números disminuidos de células cebadas. Además, la exposición a DDT originó decremento de los centros germinales inducidos por antígeno, atrofia del timo e inmunidad mediada por células suprimida. En tanto casi todos los estudios acerca de DDT se han enfocado en la inmunidad humoral, los efectos de dicho compuesto sobre la inmunidad mediada por células, la resistencia del huésped y en particular la función de macrófagos permanecen relativamente inexplorados.

Organotines. Los organotines trisustituídos, como TBTO, se utilizan ampliamente como biocidas y se ha reconocido que producen algunos efectos inmunotóxicos. La acción más sobresaliente del TBTO

es la inducción de atrofia tímica profunda pero reversible. Además, el sistema inmunitario en desarrollo parece más sensible a los efectos del TBTO que el de animales adultos. Se ha demostrado en estudios un decremento de la celularidad en el bazo, médula ósea y timo. El decremento de la celularidad esplénica se relacionó con una pérdida concomitante de linfocitos T.

Carbamatos. Los insecticidas de carbamato, como el carbaril y el aldicarb, se han estudiado con frecuencia como inmunotóxicos. La exposición a carbaril suscitó supresión aguda y a veces prolongada de centros germinales, población de anticuerpos y fagocitosis de granulocitos. Empero, en otros estudios no se ha encontrado indicación de inmunotoxicidad salvo en concentraciones casi letales. Dado el número de informes contradictorios, hay pruebas suficientes en seres humanos o modelos animales para indicar que los plaguicidas de carbamato plantean un importante riesgo para la población humana.

Sustancias inhaladas

Las defensas pulmonares contra gases y materia particulada inhalados dependen de mecanismos tanto físicos como inmunitarios. Los mecanismos inmunitarios comprenden principalmente las interacciones complejas entre polimorfonucleares y monocitos/macrófagos alveolares, y sus habilidades para fagocitar material extraño y producir citocinas, que no sólo actúan como mediadores inflamatorios locales, sino también sirven para atraer a otras células hacia las vías respiratorias.

Uretano (etilcarbamato). Se utilizó ampliamente como un anestésico veterinario hasta que se definió su potencial carcinógeno en 1948. La exposición a uretano produce mielotoxicidad grave, lo que suscita supresión de la actividad de células asesinas naturales y respuestas de anticuerpos a eritrocitos de oveja. Además, la exposición a uretano conduce a incremento de la frecuencia de adenomas pulmonares espontáneos en cepas de ratones susceptibles, así como alteración de la resistencia a células de melanoma B16F10 y crecimiento de neoplasias metastásicas en los pulmones.

Humo de tabaco. El humo de cigarrillos ha quedado comprendido en enfermedad respiratoria aguda y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero el efecto de la exposición a humo de cigarrillos convencional ha dado resultados ambiguos en seres humanos y en modelos animales. En seres humanos fumadores hay incremento de tres a cinco veces del número de monocitos/macrófagos alveolares, en comparación con no fumadores. Además de sus números aumentados, los

macrófagos parecen encontrarse en un estado activado, según queda de manifiesto por un incremento de inclusiones citoplásmicas, aumento de las concentraciones de enzimas, alteraciones de la morfología de superficie e incremento de la producción de radicales de oxígeno. Aun así, a pesar de su estado activado aparente, estos monocitos/macrófagos parecen tener actividad fagocítica y bactericida disminuida. Aunque el sitio primario de exposición del sistema inmunitario al humo de cigarrillos son los pulmones, se ha informado decremento de las concentraciones séricas de inmunoglobulina y de la actividad de células asesinas naturales. La leucocitosis dependiente de la concentración (números aumentados de células T y B) se halla bien definida en fumadores en comparación con no fumadores. Con todo, la cuestión de si hay un vínculo entre tabaquismo y la función de linfocitos es debatible.

En muchos estudios inmunitarios en animales expuestos a humo de cigarrillos se ha demostrado supresión de las respuestas de anticuerpos, capacidad linfoproliferativa bifásica (aumentada, después suprimida con la exposición continua), e incremento de la susceptibilidad al virus del sarcoma murino y al de la influenza. Los estudios en animales no permiten replicar con exactitud las condiciones de exposición en seres humanos, debido a la vía de exposición y a los cambios químicos rápidos que ocurren en los componentes del humo de tabaco en el momento de su generación.

Asbestos. Se cree que en individuos que experimentan asbestosis hay alteraciones de la inmunidad tanto humoral como mediada por células. Se ha informado que el decremento de la respuesta de hipersensibilidad tardía, y la circulación periférica de menos células T, así como respuestas proliferativas disminuidas de estas últimas, se relacionan con asbestosis. También se han observado autoanticuerpos y aumento de las concentraciones séricas de inmunoglobulina. Dentro de los pulmones, la actividad de monocitos/macrófagos alveolares ha quedado comprendida como importante en cambios de la inmunocompetencia inducidos por asbestos.

Irritantes pulmonares. Las sustancias químicas, como formaldehído, sílice y etilendiamina, se han clasificado como irritantes pulmonares y pueden producir reacciones parecidas a las de hipersensibilidad. Los macrófagos provenientes de ratones expuestos a vapor de formaldehído muestran aumento de la síntesis de hidroperóxido. Esto puede contribuir a incremento de la actividad bactericida y daño potencial de tejidos locales. Aunque por lo general se piensa en ellos por su potencial para inducir silicosis en los pulmones (un trastorno similar a la asbestosis), también se han documentado efectos inmunorreguladores del sílice.

Gases oxidantes. Cada vez está más claro que la exposición a gases oxidantes, como ozono (O_3), dióxido de azufre (SO_2), dióxido de nitrógeno (NO_2), o fosgeno, altera las respuestas inmunitarias pulmonares y puede incrementar la susceptibilidad del huésped a infecciones bacterianas. Los investigadores han observado infiltración tanto de polimorfonucleares como de monocitos/macrófagos, lo que da por resultado liberación de componentes enzimáticos celulares y radicales libres que contribuyen a inflamación, edema y cambios vasculares pulmonares. La exposición a gases oxidantes también puede aumentar las reacciones alérgicas pulmonares. Esto suele ser un resultado de incremento de la permeabilidad pulmonar (que da pie a mayor dispersión del antígeno) y del flujo hacia adentro aumentado de células productoras de IgE específica para antígeno en los pulmones. Además de alterar las funciones de monocitos/macrófagos, los gases oxidantes pueden producir un desequilibrio de las poblaciones de células T_H1 y T_H2 .

Solventes orgánicos y sustancias químicas relacionadas

Hay pruebas limitadas pero sustantivas de que la exposición a solventes orgánicos y sus compuestos relacionados puede producir inmunosupresión. Con mucho, los efectos inmunotóxicos mejor caracterizados son los producidos por el benceno. En modelos animales, el benceno induce anemia, linfocitopenia y médula ósea hipoplásica. La exposición a benceno (por vía oral e inhalado) altera los parámetros inmunitarios tanto humorales como mediados por células, entre ellos la supresión de la respuesta de anticuerpos contra eritrocitos de oveja, decremento de respuestas linfoproliferativas de células T y B (mitógenos y aloantígenos), e inhibición de la actividad de linfocitos T citotóxicos. La exposición a benceno también parece incrementar la producción tanto de interleucina-1 como de factor de necrosis tumoral- α , e inhibir la producción de interleucina-2. Con estos efectos notorios sobre las respuestas inmunitarias, no sorprende que los animales expuestos a benceno muestren decremento de la resistencia a diversos patógenos. El nitrobenceno, un oxidante que se utiliza en la síntesis de compuestos anilina y benceno, también produce efectos inmunotóxicos sobre los eritrocitos de sangre periférica y la médula ósea.

También se ha observado actividad inmunorreguladora para el tolueno, aunque la mayor parte de los efectos ocurre a concentraciones muy altas. En comparación con el benceno, el tolueno tiene efecto pequeño o nulo sobre la inmunocompetencia. De cualquier modo, cabe hacer notar que la exposición a tolueno atenúa con eficacia los efectos inmunotóxicos del benceno (quizá debido a competencia por enzimas metabólicas).

En contraste con el tolueno original, los nitrotoluenos monosustituidos (paranitrotolueno y metanitrotolueno) suprimen de manera importante la respuesta de anticuerpos a eritrocitos de oveja, disminuyen el número de células T esplénicas $CD4^+$ e inhiben la respuesta de hipersensibilidad tardía a hemocianina de lapa *Fissurella*.

Inmunosupresores. Originalmente creado como antineoplásico, la ciclofosfamida (Cytosan, CYP) es el prototipo de una clase de fármacos conocidos como alquilantes. En el momento de la entrada a la célula, el medicamento inactivo se divide hacia mostaza fosforamida, un potente alquilante del DNA que da pie a bloqueo de la replicación celular. En clínica, la ciclofosfamida ha encontrado uso en la disminución de los síntomas de enfermedad autoinmunitaria y en el tratamiento previo de receptores de trasplante de médula ósea. Experimentalmente, este fármaco suele utilizarse como un control inmunosupresor positivo en estudios de inmunotoxicología porque puede suprimir las respuestas inmunitarias tanto humoral como mediada por células, quizá debido a producción y expresión de superficie disminuidas de inmunoglobulinas. Las actividades de inmunidad mediada por células que quedan suprimidas incluyen la respuesta de hipersensibilidad tardía, linfocitos T citotóxicos, enfermedad de injerto contra huésped y las respuestas de linfocitos mixtas.

La acción inmunosupresora de los corticosteroides se ha conocido durante años. Después de unirse a un receptor intracelular, estos compuestos producen disminución profunda de las células linfoides en modelos de roedores. En primates no humanos y en seres humanos, se observa linfopenia relacionada con disminución de monocitos y eosinófilos, y polimorfonucleares aumentados. Los corticosteroides inducen apoptosis, y las células T son en particular sensibles.

La azatioprina (AZA), uno de los fármacos antimetabolito, es un análogo de purina que es más potente que el prototipo, la 6-mercaptopurina, como un inhibidor de la replicación celular. La inmunosupresión tal vez ocurre debido a la habilidad del fármaco para inhibir la biosíntesis de purina. Ha encontrado uso difundido en la inhibición del rechazo de aloinjerto, aunque es relativamente ineficaz para atenuar reacciones de rechazo agudo. También pueden actuar como antiinflamatorio y disminuir el número de polimorfonucleares y monocitos. El uso clínico del fármaco queda limitado por supresión de la médula ósea y leucopenia. La azatioprina inhibe la inmunidad humoral, pero aparecen respuestas secundarias (IgG) más sensibles que las primarias (IgM). El tratamiento con azatioprina también puede reducir una amplia gama de reactividades de inmunidad mediada por células, entre ellas respuesta de hipersensibilidad tardía, respuestas de linfocitos mixtas y enfermedad de injerto contra huésped. Aunque las funciones de las células T son los blancos primarios para este fármaco-

co, también se ha informado inhibición de la función asesina natural y de las actividades de monocitos/macrófagos.

La ciclosporina (Cyclosporin A, CsA; Sandimmune) es un undecapéptido cíclico que se aísla a partir de hongos que se encuentran en el suelo. Importante para su uso como inmunosupresor es la carencia relativa de toxicidad secundaria (p. ej., mielotoxicidad) a concentraciones terapéuticas. Sin embargo, la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad son efectos secundarios limitantes. La ciclosporina actúa de preferencia sobre las células T al inhibir la vía de emisión de señales bioquímicas que emanan a partir del receptor de células T. El resultado es inhibición de la transcripción del gen que codifica para la interleucina-2, e inhibición subsiguiente de la proliferación de células T.

El FK506 es un macrólido cíclico distinto desde el punto de vista estructural de la ciclosporina, pero con mecanismo de acción casi idéntico. En clínica, el FK506 inhibe la proliferación de células T, carece de mielotoxicidad (aunque, al igual que la ciclosporina, produce nefrotoxicidad), e induce tolerancia al trasplante. Además, la dosis mínima eficaz parece ser alrededor de 10 veces más baja que la de ciclosporina.

La rapamicina (RAP) también es un macrólido cíclico y se relaciona desde el punto de vista estructural con el FK506. Aun así, el mecanismo por el cual inhibe la proliferación es muy distinto. Al contrario de la ciclosporina y el FK506, la rapamicina no inhibe los fenómenos de emisión de señales dependientes de receptor de células T, ni la transcripción del gen que codifica para la interleucina-2. Más bien, este compuesto inhibe la proliferación de células T estimulada por interleucina-2 al bloquear la progresión del ciclo celular desde la fase G₁ tardía hacia la S.

La leflunomida, un derivado isoxazol, es un fármaco relativamente nuevo que se ha mostrado promisorio como inmunosupresor en el tratamiento de enfermedad reumática y trasplante. Desde el punto de vista experimental, este medicamento puede bloquear la generación de anticuerpos alospecíficos, disminuye el infiltrado mononuclear en injertos que sufren rechazo, y revierte los rechazos agudos de injerto. Se ha encontrado que es igual a la ciclosporina o mejor en su habilidad para inhibir enfermedad autoinmunitaria mediada por células B.

Terapéutica del SIDA. La zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina; AZT) es un análogo de la pirimidina que inhibe la inversotranscriptasa viral. Fue el primer medicamento que mostró tener alguna eficacia clínica en la terapéutica de la infección por VIH-1. Lamentablemente, su uso queda limitado por mielotoxicidad (anemia macrocítica y granulocitopenia). La acción primaria de la zidovudina es sobre la inmunidad innata, aunque también se han observado cambios de la inmunidad tanto humoral como mediada por células. En clínica, la zidovudina au-

menta el número de células $CD4^+$ circulantes, y puede estimular de manera transitoria las respuestas inmunitarias mediadas por células.

La estavudina (2',3'-dideshidro-2',3'-didesoxitimidina; d4T) es otro análogo de la pirimidina que se encuentra en estudios clínicos. Su toxicidad limitante parece ser la neuropatía periférica. Además, la estavudina parece aumentar el número de células $CD4^+$ circulantes.

La zalcitabina (2',3'-didesoxicitidina; ddC) es un tercer análogo de la pirimidina que se aprobó a últimas fechas para uso. En clínica, parece haber incremento de las células $CD4^+$ circulantes y cierta restitución de la inmunidad mediada por células en personas infectadas por VIH. El efecto tóxico limitante de la zalcitabina es la neuropatía periférica.

El videx (2',3'-didesoxiinosina; ddl) es el primer análogo de purina aprobado para uso en infección por VIH. En estudios clínicos, se demostró que las toxicidades limitantes de la dosis son neuropatía periférica y pancreatitis. También parece haber un incremento de las células $CD4^+$ circulantes, cierta restitución de la inmunidad mediada por células, y reversión de mielotoxicidad inducida por VIH. En modelos animales, el videx produce supresión de la inmunidad humoral.

Citocinas recombinantes. Durante los últimos años, se ha observado incremento de importancia del número de mediadores inmunitarios solubles (citocinas y factores del crecimiento), que se han identificado y que han sido objeto de clonación. Con el conocimiento de las acciones primarias de estas citocinas sobre las funciones inmunitarias, las compañías farmacéuticas y de biotecnología se han propuesto producir estos factores en cadena (por medio de tecnología de DNA recombinante) e iniciar estudios clínicos respecto a las mismas. Hasta la fecha, casi todas se han usado como inmunoestimulantes; incluyen interferón (IFN)- α , IFN- γ , interleucina-2, GM-CSF y eritropoyetina (EPO).

Drogas de abuso

Canabinoides. Se ha enfocado mucha atención en los efectos inmunorreguladores de los cannabinoides (Δ^9 -tetrahidrocanabinol, o THC), debido al potencial terapéutico de este fármaco en el tratamiento de glaucoma y como un antiemético en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer. Estudios tempranos mostraron que la exposición a Δ^9 -tetrahidrocanabinol disminuyó la resistencia del huésped a bacterias y virus patógenos. Además, los cannabinoides alteran las respuestas inmunitarias tanto humoral como mediada por células. La supresión de la inmunidad humoral muestra dependencia extrema del vínculo temporal entre exposición y sensibilización a antígeno. La exposición por vía oral a Δ^9 -tetrahidrocanabinol durante

el proceso de sensibilización (administración de antígeno in vivo) suprime la respuesta de células formadoras de placa a eritrocitos de oveja. En contraste, la exposición a Δ^9 -tetrahidrocanabinol *antes* de la sensibilización (pero no durante el periodo de esta última) dio por resultado efectos observables nulos sobre la respuesta de células formadoras de placa. Este puede ser uno de los factores más críticos que influyen sobre los efectos informados del Δ^9 -tetrahidrocanabinol sobre la capacidad de respuesta inmunitaria. El Δ^9 -tetrahidrocanabinol afecta de manera primaria a las células T y puede alterar los fenómenos de activación tempranos de dichas células (p. ej., emisión de señales bioquímicas). A últimas fechas, se han identificado transcripciones de receptor de canabinoide en el bazo, amígdalas, linfocitos de sangre periférica y monocitos/macrófagos de seres humanos.

Cocaína. Es un potente anestésico local y estimulante del sistema nervioso central. Se ha demostrado que esta droga y sus derivados alteran varias medidas de la inmunocompetencia, entre ellas las respuestas inmunitarias humoral y mediada por células, así como la resistencia del huésped. Las funciones de los polimorfonucleares incluyen producción de superóxido y expresión de receptores de superficie celular, así como inhibición de la actividad asesina de los monocitos/macrófagos al disminuir la producción de intermediarios de oxígeno reactivos. La exposición a cocaína aumenta la replicación del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica humana. Los efectos inmunosupresores de la cocaína in vivo estuvieron mediados por los intermediarios reactivos generados por el P-450 con diferencias de sexo y de capa que en la actividad inmunosupresora de la cocaína.

Opioides. La exposición crónica a morfina se ha relacionado con aumento de la susceptibilidad a antígenos tanto bacterianos como virales, y está claro que la exposición a opioides puede suprimir las respuestas inmunitarias. Sin embargo, no está claro si su acción es un efecto directo de la droga sobre las células inmunitarias, o un efecto indirecto originado por incrementos (inducidos por la droga) de los corticosteroides circulantes.

Etanol. Los datos acerca de los efectos inmunorreguladores de la exposición a etanol (EtOH) se han basado en gran parte en observaciones clínicas de alcohólicos. Una razón primaria de esto es que los roedores (el mejor modelo en animales para la valoración inmunitaria extensa) no consumen de manera voluntaria cantidades intoxicantes de etanol.

En seres humanos, el alcoholismo se relaciona con aumento de la incidencia de infección pulmonar y de mortalidad por la misma. También hay incremento de la incidencia de infección bacteriana y de

bacteriemia espontánea en alcohólicos con cirrosis del hígado. Un dato constante en personas que abusan del consumo de etanol es el cambio importante de las células mononucleares de la sangre periférica. También hay muchas indicaciones de que la exposición aguda a etanol puede tener profundas consecuencias inmunodepresoras: decremento de la quimiotaxis de polimorfonucleares, disminución de la resistencia del huésped, e inhibición de la respuesta de células formadoras de placa. La administración de etanol también inhibe la proliferación de células T impulsada por mitógeno y la capacidad de respuesta de dichas células a la interleucina-2.

ENFERMEDAD MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

Como se comentó, el propósito del sistema inmunitario es asegurar al individuo contra estados morbosos, sea infecciosos, parasitarios o cancerosos, mediante mecanismos tanto celulares como humorales. Al hacerlo, la capacidad para distinguir lo "propio" de lo "extraño" tiene una participación predominante. Empero, surgen situaciones en las cuales el sistema inmunitario de un individuo responde de una manera que produce daño hístico, lo que da por resultado enfermedad autoinducida. Estos estados morbosos caen dentro de dos categorías: hipersensibilidad, o alergia, y autoinmunidad.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

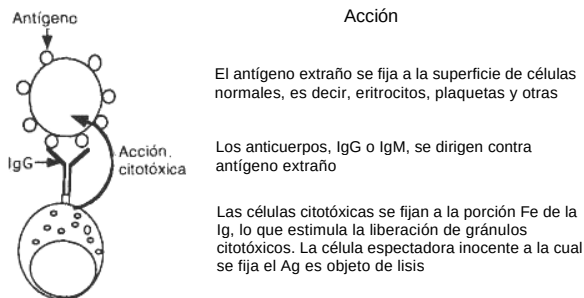
Tipo I (hipersensibilidad inmediata)

La penicilina puede usarse como un ejemplo para describir los principales fenómenos en una reacción de hipersensibilidad tipo I. La sensibilización ocurre como resultado de exposición a antígenos apropiados por medio de las vías respiratorias, por vía dérmica, o por exposición mediante el tubo digestivo. La producción de IgE es más alta en los tejidos linfáticos que drenan los sitios de exposición (p. ej., amígdalas, ganglios linfáticos bronquiales, y tejidos linfáticos intestinales, incluso las placas de Peyer). Es baja en el bazo. La concentración sérica de IgE es menor que la de otras inmunoglobulinas, y la vida media sérica es breve. Una vez que se produce, la IgE se une a las células cebadas del tejido local antes de entrar a la circulación, donde se une a células cebadas circulantes, basófilos y células cebadas hísticas en tejidos distantes. Una vez sensibilizado, la repetición de la exposición al antígeno origina desgranulación de las células cebadas, con liberación de mediadores y citocinas preformados típicos de las células T_H2. También se induce la síntesis de leucotrienos y

tromboxanos. Estos mediadores favorecen la vasodilatación, la constricción bronquial y la inflamación. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde reacciones cutáneas urticariales (ronchas y rubor); signos de fiebre del heno, incluso rinitis y conjuntivitis, hasta enfermedades más graves, como asma y anafilaxis que en potencia pone en peligro la vida. Estas respuestas pueden empezar minutos después que se repite la exposición al antígeno lesor; por ende, la hipersensibilidad tipo I suele denominarse inmediata.

Tipo II (hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpos)

También está mediada por anticuerpos. En la figura 12-3 se muestran los mecanismos de acción de una reacción citotóxica independiente de complemento, y lisis dependiente de este último. La inmunoglo-



Lisis dependiente de anticuerpos

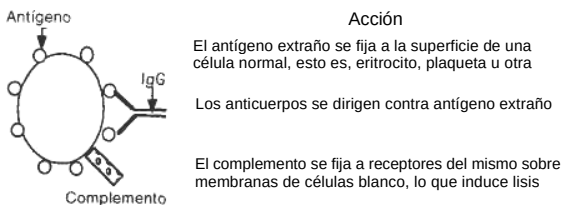


Fig. 12-3. Representación esquemática de las reacciones de hipersensibilidad tipo II.

bulina comprendida puede ser IgG o IgM. El daño de tejidos puede sobrevenir por acción directa de células citotóxicas, como macrófagos, neutrófilos o eosinófilos, enlazados a las células blanco cubiertas por inmunoglobulina por medio del receptor Fe en el anticuerpo, o por activación de la vía clásica del complemento por anticuerpos.

Tipo III (hipersensibilidad mediada por complejos inmunitarios)

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III también pueden comprender inmunoglobulinas IgM o IgG. La característica distintiva del tipo III es que la producción de inmunoglobulina es contra antígeno soluble en el suero (fig. 12-4). Esto da por resultado daño hístico ampliamente distribuido en áreas donde se depositan complejos inmunitarios. La ubicación más frecuente es el endotelio vascular de pulmones, articulaciones y riñones. También puede haber afección de la piel y del sistema circulatorio. La enfermedad sobreviene por la reacción inflamatoria iniciada por la activación del complemento. Los macrófagos, neutrófilos y plaquetas atraídos hacia el sitio de depósito contribuyen al daño de tejidos.

Tipo IV (hipersensibilidad mediada por células)

Las respuestas tipo IV, o de hipersensibilidad tardía, pueden dividirse en dos clases: hipersensibilidad por contacto e hipersensibilidad tipo tuberculina; la primera se inicia por exposición por vía tópica, y la enfermedad relacionada es principalmente epidérmica. Se caracteriza en clínica por una reacción ecematososa en el sitio de contacto con alérgeno, y consta de dos fases: sensibilización y provocación. La sensibilización ocurre cuando el hapteno penetra en la epidermis y forma un complejo con una proteína acarreadora. El complejo hapteno-acarreador es procesado por las células dendríticas de Langerhans que emigran hacia afuera de la epidermis, hacia los ganglios linfáticos locales. Ahí, la célula presentadora de antígeno presenta el antígeno procesado a células T $CD4^+$, lo que da pie a exposición clonal y a la generación de células T de memoria.

En el momento de un segundo contacto, las células dendríticas de Langerhans emigran de nuevo hacia los ganglios linfáticos y presentan el complejo hapteno-acarreador a las células T de memoria. Estas células T activadas secretan entonces citocinas que desencadenan más proliferación de células T e inducen la expresión de moléculas de adherencia sobre la superficie de queratinocitos y células endoteliales en la dermis. Tanto la expresión de moléculas de adherencia como la secreción de citocinas proinflamatorias por las células T y los queratinocitos facilitan el movimiento de las células inflamatorias hacia la piel, lo que produce formación de eritema, pápulas y vesículas.

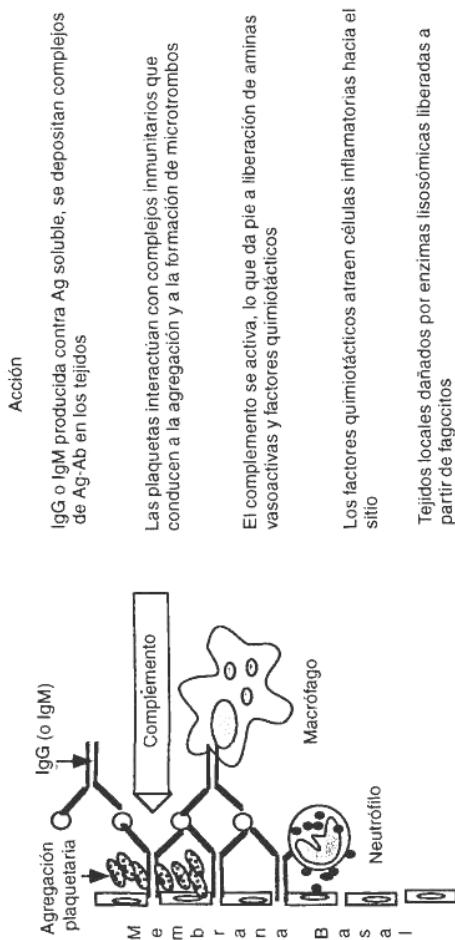


Fig. 12-4. Representación esquemática de las reacciones de hipersensibilidad tipo III.

La hipersensibilidad tipo tuberculina es una reacción principalmente dérmica y empieza después de la inyección de un antígeno específico por vía intradérmica, al cual el individuo ha quedado expuesto con anterioridad (como un antígeno microbiano). En el transcurso de horas, empieza a aparecer un infiltrado celular (principalmente células T CD4⁺). Este infiltrado continúa conforme los monocitos/macrófagos y las células dendríticas de Langerhans empiezan a emigrar hacia el área de la inyección. Se cree que la circulación de células inmunitarias hacia los ganglios linfáticos locales y desde estos últimos es como la que se observa en la hipersensibilidad por contacto. Asimismo, al igual que en la respuesta de hipersensibilidad por contacto, las células T CD4⁺ secretan entonces linfocinas que producen la expresión de complejo de histocompatibilidad mayor clase II sobre la superficie de monocitos/macrófagos y queratinocitos. El resultado es la activación de estas células, la liberación de mediadores proinflamatorios y la generación de un área de tumefacción roja y firme del tejido dérmico.

VALORACIÓN DE RESPUESTAS DE HIPERSENSIBILIDAD

Valoración de hipersensibilidad respiratoria en animales de experimentación

Los métodos para detectar hipersensibilidad pulmonar pueden dividirse en dos tipos: 1) aquellos para detectar sensibilización inmunitaria, y 2) aquellos para detectar sensibilización pulmonar. En algunos casos, estos métodos pueden superponerse. La sensibilización inmunitaria ocurre, en el caso de los tipos II y III, cuando se produce inmunoglobulina en respuesta a exposición a un antígeno o, en el caso del tipo IV, cuando se produce una población de linfocitos T sensibilizados. La sensibilización pulmonar está determinada por un cambio de la función respiratoria después de la exposición de un animal o paciente sensibilizado. En ciertos casos, la sensibilización inmunitaria puede confirmarse por medio de detección de anticuerpos específicos para antígeno; sin embargo, la exposición subsiguiente no produce signos clínicos de dificultad respiratoria. También es posible detectar sensibilización pulmonar en modelos animales en los cuales no hay producción detectable de anticuerpos específicos para antígeno. En estos casos, pueden funcionar los mecanismos mediados por células, u otros, o es posible que haya dificultades para detectar anticuerpos. Los modelos cobayos se utilizan con mayor frecuencia para detectar reacciones pulmonares a sustancias químicas. En el cobayo, al igual que en seres humanos, los pulmones son los principales órganos de choque para la respuesta anafiláctica. Al igual que los seres humanos, los cobayos demuestran reacciones alérgicas de inicio inmediato y tardío, así como hiperreactividad bronquial.

Los métodos que se utilizan para exposición respiratoria a sustancias químicas son inhalación o administración por vía intratraqueal. La inhalación representa de manera más estrecha la exposición ambiental al permitir que la sustancia química entre en contacto con las partes tanto alta como baja de las vías respiratorias. Empero, el equipo que se requiere es caro y difícil de mantener. En contraste, aunque la exposición por vía intratraqueal puede realizarse de manera económica, únicamente queda expuesta la parte baja de dichas vías por debajo de la bifurcación bronquial.

En general, los modelos de inhalación constan de un periodo de exposiciones diarias, regularmente durante minutos, al artículo que se está probando, seguida por un periodo de reposo y después una exposición cotidiana. La sensibilización inmunitaria se determina por medición del título de anticuerpos en muestras de sangre secuenciales obtenidas de principio a fin del periodo de exposición. Los títulos en cobayos por lo general se miden mediante anafilaxis cutánea pasiva. La sensibilización pulmonar se mide por medio de detección de la presencia de reactividad pulmonar luego de la exposición.

En los modelos intratraqueales se emplea administración semanal del artículo que se está probando. Se observa a los animales después de la dosificación con el fin de buscar signos de sensibilización pulmonar, y se recolectan muestras de sangre para cuantificar los títulos de anticuerpos.

Los modelos de inhalación regularmente se utilizan para compuestos de bajo peso molecular, en tanto los modelos intratraqueales suelen utilizarse con compuestos de alto peso molecular. Una de las desventajas de utilizar modelos de bajo peso molecular es que estos compuestos por lo general deben conjugarse con las proteínas corporales para hacerse antigénicos. Con frecuencia, se requiere una exposición a la sustancia química conjugada para inducir una respuesta pulmonar. Añadir esta variable puede dificultar más el análisis de los resultados de las pruebas. Es posible que se obtengan resultados negativos falsos debido a variabilidad de la conjugación del artículo que se está probando. También se requieren conjugados químicos para medir la respuesta inmunitaria.

Valoración de respuestas de hipersensibilidad respiratoria en seres humanos

Se dispone de tres pruebas cutáneas para pruebas de hipersensibilidad inmediata. En las tres, el punto terminal medido es una reacción de "roncha y rubor", que es el resultado de edema y eritema subsiguientes a la liberación de mediadores preformados. Las pruebas de pinchazo y rascado introducen cantidades muy pequeñas de antígeno

bajo la piel, y se recomiendan como pruebas de detección debido a la probabilidad reducida de reacción sistémica. Para compuestos bajo prueba que no desencadenan una reacción en las pruebas menos sensibles, puede utilizarse la prueba intradérmica con el uso de concentraciones diluidas de antígeno, pero hay mayor riesgo de anafilaxis.

La medición de IgE específica para antígeno puede lograrse por medio de la prueba radioalegosorbente (RAST). En ésta, el suero bajo prueba se añade a una placa que contiene antígeno muy concentrado que se ha enlazado de manera covalente a un disco de celulosa. La IgE sérica se une al antígeno, y después se agrega anticuerpo contra IgE radiomarcado. La radiactividad para la muestra bajo prueba se compara con una curva de titulación estándar para determinar el título de anticuerpos IgE.

Las pruebas de provocación bronquial se realizan al nebulizar un extracto de antígeno en el árbol bronquial y comparar su efecto con el producido por medio de nebulización de la solución vehículo. En algunos casos, este puede ser el único método para demostrar que un artículo bajo prueba tiene la capacidad para producir una respuesta asmática. Es necesario tener cuidado en estas situaciones de prueba, porque es posible producir reacciones asmáticas graves o anafilaxis en individuos sensibilizados.

Valoración de hipersensibilidad por contacto en animales de experimentación

Los dos modelos de cobayos utilizados con mayor frecuencia son la prueba de Büehler y la prueba de maximización en cobayos (GPMT). En la prueba de Büehler, el artículo bajo prueba se aplica al flanco afeitado y cubierto con un vendaje oclusivo durante seis horas. Este procedimiento se repite en los días 7 y 14. En el día 28, se aplica una dosis de exposición del artículo bajo prueba en un área afeitada del flanco opuesto, y se cubre durante 24 horas con un apósito oclusivo. Los animales bajo prueba se comparan con testigos tratados con vehículo para buscar signos de edema y eritema 24 y 48 horas después que se retira el parche. La prueba de maximización en cobayos difiere por cuanto el artículo bajo prueba se administra por vía intradérmica, se emplea un coadyuvante y se utilizan concentraciones irritantes. Aunque los modelos cobayos son muy sensibles y reproducibles, plantean algunas dificultades. La valoración es subjetiva, y con estos modelos es difícil evaluar compuestos irritantes o coloreados.

Valoración de hipersensibilidad por contacto en seres humanos

Las pruebas en seres humanos para reacciones de hipersensibilidad por contacto se realizan mediante parche cutáneo. Las pruebas con

parche permiten la producción diagnóstica de lesiones agudas de hipersensibilidad por contacto mediante la aplicación en la piel de un alérgeno sospechado. En casi todos los procedimientos de prueba se aplican, bajo un parche oclusivo y durante 48 horas, parches que contienen concentraciones especificadas del alérgeno en el vehículo apropiado. Una vez que se retira el parche y que ha transcurrido suficiente tiempo para que se resuelvan los signos de irritación mecánica (aproximadamente 30 minutos), se lee el área para buscar signos de eritema, pápulas, vesículas y edema. Por lo general, la prueba se lee otra vez a las 72 horas, y en algunos casos es posible que no aparezcan signos sino hasta luego de una semana o más.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A XENOBIOTICOS

Poliisocianatos

Tienen uso difundido en la industria y producen más casos de enfermedad pulmonar relacionada con la ocupación que cualquier otra clase de compuestos de bajo peso molecular. Estas sustancias químicas se utilizan en la producción de adhesivos, endurecedores de pintura, elastómeros y cubiertas. La exposición ocupacional es por inhalación y por contacto cutáneo. Se sabe que los miembros del grupo inducen toda la gama de respuestas de hipersensibilidad, tipos I a IV, así como reacciones inflamatorias no inmunitarias e inmunorreflejas en los pulmones. Los individuos sensibilizados han mostrado reactividad cruzada entre compuestos en este grupo.

El tolueno diisocianato (TDI) es uno de los miembros más usados y más estudiados de este grupo. La sensibilización pulmonar a este compuesto puede ocurrir por exposición tópica o por inhalación. Es un compuesto muy reactivo que conjuga con facilidad a una proteína de 70 000 kDa, la laminina, en las vías respiratorias. Al contrario de muchas reacciones de hipersensibilidad en las cuales la eliminación del antígeno alivia los síntomas de enfermedad, en muchos pacientes con asma inducida por tolueno diisocianato los síntomas pueden persistir durante hasta años después del cese de la exposición.

Anhídridos ácidos

Constituyen otro grupo de compuestos respecto a los cuales se han informado reacciones no inmunitarias y por IgE, citotóxicas, por complejos inmunitarios y mediadas por las células. Estos compuestos orgánicos reactivos se utilizan en la elaboración de pinturas, barnices, materiales para cubierta, adhesivos, así como materiales para vaciado y sellado. El anhídrido ácido trimelítico (TMA) es uno de los compuestos más usados en este grupo. Los humos de TMA inhalados pue-

den conjugarse con la albúmina sérica o con los eritrocitos, lo que da pie a exposición a una reacción de hipersensibilidad tipo I (TMA-asma), II (enfermedad pulmonar-anemia), o III (neumonitis por hipersensibilidad). La exposición tópica al anhídrido ácido trimelítico puede conducir a reacciones de hipersensibilidad tipo IV, lo que da por resultado dermatitis por contacto. Asimismo, la reexposición por inhalación puede suscitar una respuesta inmunitaria mediada por células en los pulmones, que participa en la enfermedad que observa junto con la enfermedad pulmonar tipos II y III.

Metales

Los metales y las sustancias metálicas producen reacciones de hipersensibilidad por contacto y pulmonares. Las sales metálicas han quedado comprendidas en muchas enfermedades no inmunitarias e inmunitarias. La exposición a estos compuestos puede ocurrir por inhalación o debido a su solubilidad en medios acuosos. (Se pueden disociar y transportar hacia los pulmones, donde sobreviene daño debido a fenómenos de sensibilización o no inmunitarios.) El platino, níquel, cromo y cobalto son las sales comprendidas con mayor frecuencia.

Debido a las similitudes de los síntomas clínicos y la enfermedad entre beriliosis y otros trastornos pulmonares granulomatosos, las pruebas inmunitarias tienen importancia en el diagnóstico definitivo. Los pacientes con enfermedad por berilio tuvieron resultados positivos en las pruebas con parche con sal de berilio y a menudo mostraron lesiones granulomatosas en el sitio de la prueba con parche en el transcurso de tres semanas. Aun así, estos procedimientos de prueba resultaron ser inseguros. Se encontró que las pruebas con parche inducen sensibilización en algunos pacientes y causaron con frecuencia exacerbación del padecimiento pulmonar. La prueba de proliferación de linfocitos específicos para berilio (BeLT) se ha utilizado para detectar sensibilización al berilio. Esta prueba ha resultado ser un indicador más sensible de enfermedad temprana que el interrogatorio y el examen físico, las radiografías de tórax o las pruebas de función pulmonar; culmina en mejoría de la vigilancia del paciente y permite la institución más temprana de tratamiento. En la industria, la prueba de proliferación de linfocitos específicos para berilio proporciona un medio para detectar empleos que tienen un riesgo alto de exposición.

Fármacos

Las respuestas de hipersensibilidad a fármacos representan uno de los principales tipos de reacciones farmacológicas imprevisibles; explican hasta 10% de los efectos adversos. Los mecanismos inmunitarios

de reacciones de hipersensibilidad a fármacos incluyen los tipos I a IV. La penicilina es el fármaco que queda comprendido con mayor frecuencia en la alergia a medicamentos. La exposición a penicilina causa 75% de las muertes debidas a anafilaxis en Estados Unidos. La vía de administración, dosificación y duración del tratamiento parecen participar en el tipo de reacción de hipersensibilidad desencadenada, y la gravedad de la misma. Las reacciones graves son más probables después de administración por vía oral que parenteral, y el tratamiento prolongado con dosis altas aumenta el riesgo de nefritis intersticial aguda y anemia hemolítica inmunitaria. La incidencia alta de reacción alérgica a la penicilina se debe en parte a exposición difundida al compuesto.

Las reacciones a la penicilina son variadas y pueden incluir cualesquiera de los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad. La manifestación clínica de las reacciones tipo I que se observa con mayor frecuencia es la urticaria; sin embargo, pueden ocurrir reacciones anafilácticas en alrededor de 10 a 40 de cada 100 000 pacientes que reciben inyecciones. Se observan con mucho menor frecuencia los signos clínicos de rinitis y asma. Puede haber discrasias sanguíneas como resultado de la producción de IgG contra metabolitos de la penicilina unidos a la superficie de eritrocitos (reacción tipo II). La penicilina también ha quedado comprendida en reacciones tipo II que dan pie a síntomas parecidos a los de la enfermedad del suero.

Plaguicidas

Han quedado comprendidos como agentes causales en reacciones de hipersensibilidad tanto por contacto como inmediatas. El diagnóstico definitivo suele ser difícil, o se carece de casos informados, y los datos predictivos en animales y seres humanos a menudo no se correlacionan bien.

En el caso del barban, un insecticida carbamato, la incidencia informada de sensibilidad por contacto debido a exposición es rara; sin embargo, las pruebas predictivas con la prueba de maximización en cobayos y las pruebas diagnósticas con parche en seres humanos indican que este plaguicida es un sensibilizante potente. De igual modo, con la prueba de maximización en cobayos, el malatión, captan, benomil, maneb y naled se han identificado como sensibilizantes fuertes a extremos. Datos predictivos en seres humanos, pruebas diagnósticas con parche, y la incidencia informada de toxicidad con el uso de estos compuestos a menudo no concuerdan con los datos en animales.

Los plaguicidas han quedado comprendidos en casos de hipersensibilidad inmediata, entre ellos rinitis, conjuntivitis, asma y anafilaxis. Sin embargo, no se han encontrado pruebas definitivas de la relación. Es posible que las reacciones observadas sean de naturaleza irritante

más que una respuesta inmunitaria. Se ha demostrado que la respuesta asmática a insecticidas organofosfato no se debe a la actividad de acetilcolinesterasa; puesto que la administración de atropina, un antagonista colinérgico, no bloqueó la respuesta. Estudios en seres humanos muestran ciertos datos que apoyan la participación de respuestas de hipersensibilidad inmediata a plaguicidas.

Otros

Cosméticos y productos para higiene personal

La dermatitis por contacto y la dermatitis conjuntivitis sobrevienen por exposición a muchos cosméticos y productos para la higiene personal, entre ellos maquillaje, desodorantes, aerosoles para el cabello, colorantes y soluciones permanentes para el cabello, esmalte para uñas, jabones, crema facial y champúes. Estos agentes contienen colorantes, lanolina, parafina, vaselina, vehículos, perfumes y antimicrobianos como esteres de paraban, ácido sórbico, fenólicos, mercuriales orgánicos, compuestos de amonio cuaternario, EDTA y formaldehído. Los dispositivos que se utilizan para aplicar estos productos también pueden inducir una reacción alérgica. El diagnóstico puede efectuarse por medio de pruebas con parche; empero, suele ser necesario utilizar en pruebas con parche los productos que emplea el paciente, además de los que figuran en una bandeja de prueba estándar. En casos de dermatitis conjuntivitis, suele haber resultados negativos falsos en las pruebas. La piel de los párpados puede ser más sensible a agentes que la del antebrazo o de la espalda, lo que hace que las pruebas con parche no sean confiables. Los procedimientos de eliminación-provocación pueden ser útiles en el diagnóstico de casos difíciles. Deben eliminarse todos los agentes lesivos sospechados del ambiente del enfermo, y una vez que se resuelven los signos clínicos, pueden volver a introducir los compuestos, uno a la vez, en tanto se observa si hay recurrencia de los signos.

Enzimas

Tienen la capacidad para desencadenar respuestas de hipersensibilidad tipo I. La subtilina, una enzima proteolítica derivada de *Bacillus subtilis*, se utiliza en detergentes de lavandería para mejorar las propiedades limpiadoras. Pueden quedar sensibilizados tanto los individuos que trabajan en el ambiente donde se fabrica el producto, como quienes utilizan este último. La exposición subsiguiente puede producir signos de rinitis, conjuntivitis y asma. También se han observado una reacción de hipersensibilidad alveolar relacionada con anticuerpos de precipitación, y una reacción tipo Arthus por práctica de pruebas cutáneas. La papaína es otra enzima que se sabe induce

enfermedad mediada por IgE. Es una sulfhidril proteasa de alto peso molecular obtenida a partir del fruto del papayo. Se utiliza con mayor frecuencia como ablandador de carne, y como un agente aclarador en la producción de cerveza, pero también en la producción de polvos para dientes, laxantes y limpiadores para lentes de contacto.

Formaldehido

Se comentó como uno de los componentes de cosméticos que tienen la capacidad para causar reacciones de hipersensibilidad por contacto. La exposición a formaldehido también ocurre en la industria textil, donde se utiliza para mejorar la resistencia a arrugas y, en las industrias de muebles, tapicería de automóviles, y resinas. El público general puede quedar expuesto a concentraciones bajas de formaldehido en productos tan omnipresentes como los colorantes de papel periódico, así como películas y papel fotográficos. Este compuesto de bajo peso molecular es en extremo hidrosoluble, y forma haptenos con facilidad con proteínas de seres humanos.

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

Tres tipos de moléculas participan en el proceso de reconocimiento de lo propio: inmunoglobulinas (Ig), receptores de células T (TCR), y los productos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). Las inmunoglobulinas y los receptores de células T se expresan de manera clonal en células B y T, respectivamente, en tanto las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor están presentes en todas las células nucleadas. La capacidad de los linfocitos para distinguir una molécula de otra se deriva de la unión de antígeno a un receptor de linfocito específico. En líneas de células B, por medio de reordenación de cadenas de Ig pesadas y ligeras, hay tremenda diversidad, con especificidades de 10^6 a 10^7 , entre estructuras de reconocimiento de Ig. De igual modo, se produce un número similar de receptores de células T específicos como resultado de reordenación de genes en células T inducida por hormonas péptidas producidas por células epiteliales del timo. Se producen dos tipos principales de células B y T. Las células B que expresan CD5 predominan durante la vida embrionaria y se encuentran más tarde principalmente en la mucosa intestinal. Estas células producen cifras altas de IgM, y gran parte de ésta es autoanti-cuerpo. Aunque casi ninguna célula B expresa CD5 antes del cambio de clase, expresan cifras altas de IgM. Influidas por citocinas producidas por células T que interactúan después de estimulación con antígeno, estas células producen de manera principal IgG, IgA o IgE. De modo similar, las células T se desarrollan a partir de una de dos líneas, aquellas con $\alpha\beta$ TCR y aquellas con $\gamma\delta$ TCR. Aunque casi todas

las células T maduras expresan $\alpha\beta$ TCR, los $\gamma\delta$ TCR predominan en mueosas. Los $\alpha\beta$ TCR continúan la diferenciación hacia células T $CD4^+$ o $CD8^+$. Las células $CD4^+$ tienen sobre todo funciones auxiliares e inductoras, y reconocen antígenos en el contexto de moléculas clase II del complejo de histocompatibilidad mayor. Los linfocitos T $CD8^+$ son principalmente células citotóxicas y reconocen determinantes antigénicos junto con moléculas clase I del complejo de histocompatibilidad mayor.

El proceso de selección negativa contra células T autorreactivas en el timo es importante en la prevención de enfermedad autoinmunitaria. Las células T que expresan $\alpha\beta$ TCR, que se adaptan a moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor propias con alta afinidad sufren apoptosis (muerte celular programada) a una tasa acelerada, en tanto aquellas con baja afinidad por el autoantígeno y una alta afinidad por antígenos extraños son objeto de selección positiva y proliferan en el timo, y a la postre emigran hacia los linfáticos periféricos. Aunque la selección negativa reduce mucho el número de células T autorreactivas, algunas de estas células salen del timo y permanecen en la circulación en un estado de anergia. Estas células tienen la capacidad para unirse a su antígeno designado, pero no muestran proliferación, debido a una falta de segunda señal necesaria. Esta segunda señal regularmente es proporcionada por una célula presentadora de antígeno en forma de una citocina, IL-2, o un receptor de superficie celular que interactúa con la célula T.

Las células T $CD4^+$ reactivas sólo reconocen antígeno procesado presentado por células presentadoras de antígeno, por lo general macrófagos, células B y células dendríticas, junto con moléculas clase II del complejo de histocompatibilidad mayor. Estas células presentadoras de antígeno captan antígenos exógenos, los desdoblan con enzimas proteolíticas y los expresan sobre su superficie celular. En contraste, los antígenos intracelulares son procesados y presentados sobre las superficies celulares junto con moléculas clase I del complejo de histocompatibilidad mayor. Estos antígenos pueden ser los productos de células malignas o normales, o aparecer por infección por bacterias, virus y otros microorganismos intracelulares. El complejo de antígeno-complejo de histocompatibilidad mayor clase I es reconocido por un receptor de células T específico sobre un linfocito $CD8^+$.

Se dispone de varios mecanismos que pueden quebrantar la autotolerancia, lo que conduce a autoinmunidad. 1) Por exposición a antígenos no disponibles en el timo durante el desarrollo embrionario, los linfocitos reactivos a células T específicos para antígeno, no sujetos a selección negativa, podrían inducir una reacción autoinmunitaria. Los ejemplos incluyen mielina y antígenos específicos para órgano, como la tiroglobulina. El quebrantamiento de la autotolerancia a estos antígenos puede ser inducido por exposición a coadyuvantes o

por exposición a otra proteína relacionada desde el punto de vista antigénico. 2) La estimulación crónica de linfocitos puede superar la anergia de células T. 3) Por último, la interferencia con la inmunorregulación normal por células supresoras de células T CD8⁺ puede crear un ambiente propicio para la aparición de enfermedad autoinmunitaria.

Los mecanismos efectores comprendidos en la enfermedad autoinmunitaria pueden ser los mismos que los descritos para la hipersensibilidad tipos II y III o, en el caso de enfermedad relacionada con tejidos sólidos, incluso órganos, puede comprender células T citotóxicas CD8⁺. El daño de tejidos vinculado con células CD8⁺ puede ser el resultado de daño y lisis directos de membrana celular inducidos por unión, o los resultados de citocinas producidas y liberadas por la célula T. El factor de necrosis tumoral- β tiene la habilidad para matar células susceptibles, y que el IFN- γ puede aumentar la expresión de complejo de histocompatibilidad mayor clase I sobre las superficies celulares, lo que las hace más susceptibles a células CD8⁺. Las citocinas también pueden ser quimiotácticas para macrófagos, que pueden causar daño hístico de manera directa o indirecta por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias. Como sucede con las reacciones de hipersensibilidad, la enfermedad autoinmunitaria suele ser el resultado de más de un mecanismo que funciona a la vez. Por ende, la enfermedad puede sobrevenir por citotoxicidad dependiente de anticuerpos, lisis mediada por anticuerpos dependientes del complemento, o efectos directos o indirectos de células T citotóxicas.

Los factores genéticos y ambientales parecen influir sobre la susceptibilidad de los individuos a enfermedad autoinmunitaria. Se ha encontrado predisposición familiar a esta última, así como una similitud de los rasgos genéticos de complejo de histocompatibilidad mayor entre los afectados. Se sabe que ciertas sustancias químicas y fármacos inducen enfermedad autoinmunitaria en individuos que tienen predisposición genética. Hay dudas respecto a la participación de contaminantes ambientales, y se necesitan más estudios en esta área. Un punto de interés es que en todos los casos conocidos de autoinmunidad inducida por fármacos, la enfermedad se ha abatido una vez que se elimina la sustancia química lesiva.

VALORACIÓN DE RESPUESTAS AUTOINMUNITARIAS

Los pocos modelos disponibles para valorar el potencial de una sustancia química para inducir enfermedad autoinmunitaria tienen limitaciones importantes. Los modelos de uso más frecuente incluyen enfermedad de injerto contra huésped, el modelo de ganglios linfáticos poplíteos en ratones, y valoraciones de la transformación de linfocitos de seres humanos. Aunque estos modelos pueden tener cierto valor

predictive, en la actualidad los estudios de inmunohistopatología son el único recurso diagnóstico definitivo.

Hay muchos informes acerca de sustancias químicas que se han relacionado con autoinmunidad. Estas relaciones pueden ser causales por mecanismos directos, o ser indirectas, y actuar como un coadyuvante. También pueden servir para exacerbar un estado autoinmunitario preexistente. En el área de la autoinmunidad, no siempre se conocen mecanismos de acción exactos. En el cuadro 12-2 se listan sustancias químicas que se sabe se relacionan con autoinmunidad, y que muestran el determinante autoantigénico propuesto. La heterogeneidad de dichas estructuras y las actividades biológicas ilustran la amplitud del potencial para la inducción de enfermedad autoinmunitaria mediada por sustancias químicas.

Síndrome de sensibilidad a múltiples sustancias químicas (MCS)

Se ha relacionado con respuestas de hipersensibilidad a sustancias químicas. Se caracteriza por muchos síntomas subjetivos relacionados con más de un sistema. Los síntomas más frecuentes son congestión nasal, cefalalgias, falta de concentración, fatiga y pérdida de la

Cuadro 12-2. Agentes químicos que se sabe se relacionan con autoinmunidad

<i>Sustancia química</i>	<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Determinante antigénico propuesto</i>
Fármacos		
Metildopa	Anemia hemolítica	Antígenos Rhesus
Hidralazina	Síndrome parecido a SLE	Mieloperoxidasa
Isoniazida	Síndrome parecido a SLE	Mieloperoxidasa
Procainamida	Síndrome parecido a SLE	DNA
Halotano	Hepatitis autoinmunitaria	Proteínas microsómicas hepáticas
Sustancias químicas que no son fármacos	Síndrome parecido a esclerosis sistémica progresiva	Proteína anormal sintetizada en el hígado
Cloruro de vinil		
Mercurio	Neuropatía glomerular	Proteína de membrana basal glomerular
Sílice	Esclerosis sistémica progresiva	Probablemente actúa como un coadyuvante

SLE = lupus eritematoso sistémico.

memoria. Se han propuesto muchos mecanismos para explicar el modo en que las sustancias químicas producen estos síntomas; de cualquier modo, quedan considerables controversias en cuanto a una relación entre causa y efecto. Los ecólogos clínicos han emitido la hipótesis de que el síndrome de sensibilidad a múltiples sustancias químicas ocurre cuando la exposición a sustancias químicas sensibiliza a ciertos individuos y, en el momento de exposición subsiguiente a cantidades en extremo pequeñas de estas sustancias químicas o de otras no relacionadas, el individuo muestra una respuesta adversa. Estudios con testigos acerca del estado inmunitario de individuos con tal síndrome no han mostrado alteraciones de su sistema inmunitario o indicación alguna de que dicho síndrome sobrevenga por alteraciones de la inmunidad, incluso respuesta inmunitaria inapropiada a sustancias químicas. La búsqueda de una base teórica para el síndrome mencionado ahora se está enfocando en el sistema nervioso. Han surgido dos hipótesis no probadas. La primera comprende una reacción inflamatoria inespecífica a irritantes de bajo nivel conocida como "inflamación neurógena". La segunda abarca inducción de cambios duraderos de la actividad límbica y neuronal (por medio de "ignición") que alteran una amplia gama de funciones conductuales y fisiológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dean JH, Luster MI, Munson AE, Kimber I (eds): *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, 2d ed. New York: Raven, 1994.
- Paul WE (ed): *Fundamental Immunology*, 3d ed. New York: Raven, 1993.
- Roitt I, Brostoff J, Male D (eds): *Immunology*, 3d ed. London: Mosby, 1993.
- Thomas AW, Starzyl TE (eds): *Immunosuppressive Drugs: Developments in Anti-Rejection Therapy*. Boston: Edward Arnold, 1994.

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGIA

Fundones hepáticas

El hígado, que reside entre el tubo digestivo y el resto del organismo, tiene una colocación estratégica para desempeñar su tarea de mantener la homeostasia metabólica del organismo (cuadro 13-1). La sangre venosa que proviene del estómago y de los intestinos fluye hacia la vena porta y después a través del hígado antes de entrar a la circulación sistémica. De este modo, el hígado es el primer órgano que tiene contacto con los nutrimentos, vitaminas, metales, fármacos y tóxicos ambientales ingeridos, así como con los productos de desecho de bacterias que entran a la sangre portal. Procesos eficientes de recolección o captación extraen de la sangre estos materiales absorbidos, para catabolia, almacenamiento o excreción hacia la bilis.

Todas las funciones importantes del hígado pueden quedar nocivamente alteradas por lesión hepática originada por exposición aguda o crónica a tóxicos (cuadro 13-1). La pérdida de las funciones del hígado puede conducir a aberraciones de otros sistemas, y a la muerte.

Organización estructural

Hay dos conceptos para la organización del hígado hacia unidades operativas: los lobulillos y los acinos. Clásicamente, el hígado se dividió en lobulillos hexagonales orientados alrededor de vénulas hepáticas terminales (también conocidas como venas centrales). En las esquinas del lobulillo están las triadas (o vías) portales que contienen una rama de la vena porta, una arteriola hepática y un conducto biliar (fig. 13-1). La sangre que entra a la vía portal a través de la vena portal y de la arteria hepática se mezcla en los vasos penetrantes, entra a los sinusoides y se filtra a lo largo de los cordones de las células del parénquima (hepatocitos), a la postre fluye hacia las venas hepáticas terminales, y sale del hígado por medio de la vena hepática. El lobulillo se divide en tres regiones: centrilobulillar, mediozonal y periportal. El acino se prefiere como concepto de la unidad hepática funcional. La base del acino está formada por las ramas terminales de

Cuadro 13-1. Principales funciones del hígado, y consecuencias de las alteraciones de las funciones hepáticas

<i>Tipo de función</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>Consecuencias de las alteraciones de la función</i>
Homeostasia de nutrimentos	Almacenamiento de glucosa y síntesis de la misma	Hipoglucemia, confusión
	Captación de colesterol	Hipercolesteremia
Filtración de partículas	Productos de bacterias intestinales (p. ej., endotoxina)	Endotoxemia
Síntesis de proteínas	Factores de la coagulación	Hemorragia excesiva
	Albúmina	Hipoalbuminemia, ascitis
	Proteínas de transporte (p. ej., lipoproteínas de muy baja densidad)	Hígado graso
Biotransformación y detoxicación	Bilirrubina y amoniaco	Ictericia, coma relacionado con hiperamonemia
	Hormonas esteroides	Pérdida de los caracteres sexuales secundarios masculinos
	Xenobióticos	Disminución del metabolismo de fármacos
Formación de bilis y excreción biliar	Captación (dependiente de ácidos biliares) de lípidos y vitaminas provenientes de la dieta	Esteatorrea, desnutrición, deficiencia de vitamina E
	Bilirrubina y colesterol	Ictericia, hipercolesteremia
	Metales (p. ej., cobre y manganeso)	Neurotoxicidad inducida por manganeso
	Xenobióticos	Depuración tardía de fármacos

la vena porta y la arteria hepática que se extiende hacia afuera desde las vías portales. El acino tiene tres zonas: la zona 1 es la más cercana a la entrada de sangre, la zona 3 linda con la vena hepática terminal, y la zona 2 es intermedia. A pesar de la utilidad del concepto acinar, la

terminología lobulillar todavía se utiliza para describir regiones de lesiones anatomopatológicas del parénquima hepático. Afortunadamente, las zonas del acino coinciden a grandes rasgos con las tres regiones del lobulillo (fig. 13-1).

La sangre que entra al acino consta de sangre sin oxígeno proveniente de la vena porta (60 a 70% del flujo sanguíneo hepático) y sangre oxigenada proveniente de la arteria hepática (30 a 40%). En la trayectoria hacia la vénula hepática terminal, el oxígeno sale con rapidez de la sangre para satisfacer las altas demandas metabólicas de las células del parénquima. Las concentraciones de oxígeno aproximadas en la zona I son de 9 a 13% de O_2 , en comparación con sólo 4 a 5% de O_2 en la zona 3. En comparación con otros tejidos, la zona 3 es hipóxica. Otro gradiente acinar bien documentado es el de ácidos

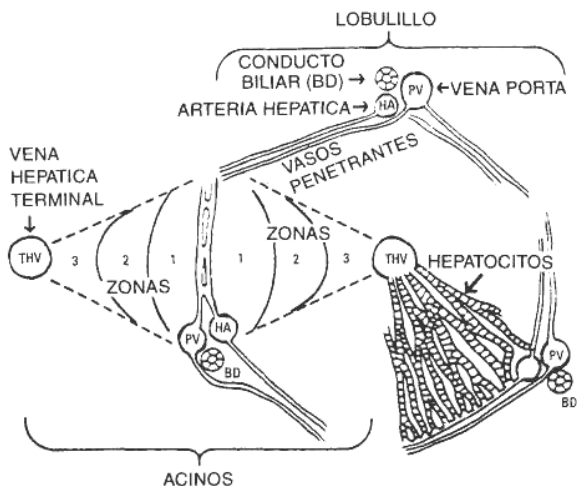


Fig. 13-1. Esquema de las unidades operativas hepáticas: lobulillo clásico y acino. El lobulillo está centrado en la vena hepática terminal (vena central), donde la sangre drena hacia afuera del lobulillo. El acino tiene como su base los vasos penetrantes, por medio de los cuales la sangre aportada por la vena porta y la arteria hepática fluye por el acino hasta más allá de los cordones de hepatocitos. Las zonas 1, 2 y 3 del acino representan regiones metabólicas cada vez más distantes del aporte sanguíneo.

biliares. Los hepatocitos de la zona 1 extraen con eficiencia concentraciones fisiológicas de ácidos biliares; queda poco ácido biliar en la sangre que fluye más allá de los hepatocitos de la zona 3.

Las heterogeneidades de las concentraciones de proteína de los hepatocitos a lo largo del acino generan gradientes de funciones metabólicas. Los hepatocitos en la zona 1 con alto contenido de mitocondrias son predominantes en la oxidación de ácidos grasos, la gluconeogénesis y la detoxicación de amoníaco hacia urea. Mediante técnicas inmunohistoquímicas, se han observado gradientes de enzimas activas en la bioactivación y detoxicación de xenobióticos a lo largo de los acinos. Los gradientes notables para hepatotoxinas son las concentraciones más altas de glutatión en la zona 1 y las mayores cantidades de proteínas del citocromo P-450 en la zona 3.

Los sinusoides hepáticos son los conductos entre los cordones de hepatocitos donde la sangre se filtra en su trayectoria hacia la vena hepática terminal. Los sinusoides son más grandes e irregulares que los capilares normales. Los tres tipos principales de células en los sinusoides son: endoteliales, de Kupffer y de Ito (fig. 13-2). Los sinusoides están cubiertos por células endoteliales delgadas y discontinuas con fenestraciones (poros) pequeñas y grandes. Muy poca membrana basal, si es que hay alguna, separa a las células endoteliales de los hepatocitos. Las muchas fenestraciones y la falta de una membrana basal facilitan los intercambios de líquidos y moléculas como albúmina entre los sinusoides y los hepatocitos, pero obstaculizan el raeo-

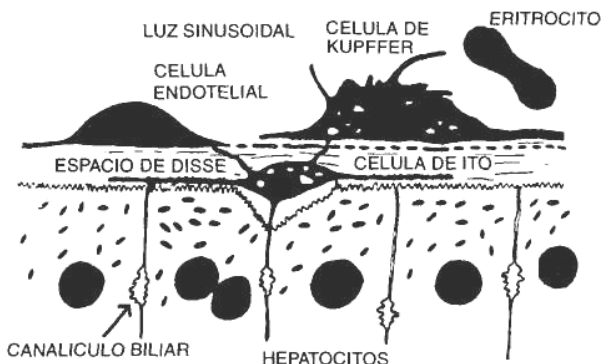


Fig. 13-2. Esquema de las células sinusoidales hepáticas. Nótese que la célula de Kupffer reside en la luz sinusoidal. La célula de Ito está localizada en el espacio de Disse entre las células endoteliales delgadas y fenestradas, y el cordón de hepatocitos.

vimiento de partículas más grandes que los residuos de quilomicrón. Las células endoteliales tienen importancia en la recolección de lipoproteínas y proteínas desnaturalizadas. Las células endoteliales hepáticas también secretan citocinas.

Las células de Kupffer son los macrófagos residentes del hígado y constituyen alrededor de 80% de los macrófagos fijados en el organismo. Las células de Kupffer están situadas dentro de la luz del sinusoides, y su función primaria es ingerir materia particulada y desintegrarla. Estas células son una fuente de citocinas y pueden actuar como células presentadoras de antígeno. Las células de Ito, que también se conocen por los términos más descriptivos "células de almacenamiento de grasa" y "células estrelladas", están localizadas en el espacio de Disse entre las células endoteliales y los hepatocitos. Las células de Ito sintetizan colágena y son el principal sitio de almacenamiento de vitamina A en el organismo.

Formación de bilis

La bilis es un líquido de color amarillo que contiene ácidos biliares, glutatión, fosfolípidos, colesterol, bilirrubina y otros aniones orgánicos, proteínas, metales, iones y xenobióticos. La formación de este líquido es una función especializada del hígado. La formación adecuada de bilis es esencial para la captación de nutrimentos lípidos a partir del intestino delgado y la excreción de compuestos endógenos y xenobióticos. Los hepatocitos empiezan el proceso al transportar ácidos biliares, glutatión y otros solutos hacia la luz de los canalículos, que es un espacio formado por regiones especializadas de la membrana plasmática entre hepatocitos adyacentes (fig. 13-2). Las uniones estrechas sellan la luz de los canalículos contra materiales que se encuentran en los sinusoides. La estructura de las vías biliares es análoga a las raíces y el tronco de un árbol, donde los extremos de las raíces son equivalentes a las luces canaliculares. Los canalículos forman conductos entre los hepatocitos, que conectan con una serie de conductos de calibre cada vez mayor en el hígado. Los conductos biliares extrahepáticos grandes se fusionan hacia el colédoco. La bilis se puede almacenar y concentrar en la vesícula antes de su liberación hacia el duodeno. Sin embargo, la vesícula no es esencial para la vida y falta en varias especies, entre ellas el caballo, la ballena y la rata.

Los transportadores en las membranas sinusoidal y canalicular de los hepatocitos se encargan de la captación de ácidos biliares y bilirrubina desde la sangre, y después de la excreción de esos solutos hacia la luz canalicular (fig. 13-3). Los procesos activos tienen importancia para la entrada de muchos otros componentes de la bilis. Los metabolitos del leucotrieno, fosfolípidos, estrógenos y diversos fármacos se transportan a través de la membrana canalicular por protei-

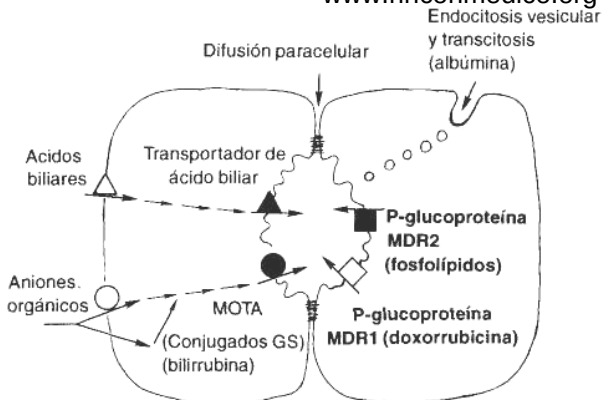


Fig. 13-3. Procesos en la captación y secreción de ácidos biliares por hepatocitos, aniones orgánicos, así como compuestos endógenos (bilirrubina, proteínas y fosfolípidos) y exógenos (fármacos y conjugados de glutatión con xenobióticos). El sistema de MOAT (transportador de múltiples aniones orgánicos) y la familia de P-glucoproteínas MDR (resistentes a múltiples fármacos), canaliculares, tienen importancia particular para la secreción canalicular de sustancias tóxicas.

nas conocidas como el transportador de múltiples aniones orgánicos (MOAT) y las P-glucoproteínas resistentes a múltiples fármacos (MDR). Los líquidos y los iones entran a la bilis mediante difusión paracelular y transcitosis endocítica. Los metales se excretan hacia la bilis por medio de una serie de procesos que sólo se entienden en parte, que incluyen captación a través de la membrana sinusoidal mediante difusión facilitada o endocitosis mediada por receptor, almacenamiento en proteínas de unión o lisosomas, y secreción hacia los canalículos por medio de los lisosomas, un fenómeno acoplado con glutatión, o un transportador de membrana canalicular específico.

La bilis en la luz de los canalículos es empujada hacia adelante hacia conductos de mayor calibre mediante contracciones dinámicas (dependientes de ATP) del citoesqueleto pericanalicular. La bilis puede modificarse mediante procesos activos de absorción o secreción en tanto viaja a través de los conductos biliares. La excreción biliar por lo general es un preludio para la excreción en las heces o en la orina. Empero, se sabe que algunas toxinas se absorben a partir de las vías biliares.

TIPOS DE LESION Y SUSTANCIAS QUÍMICAS TOXICAS

Las respuestas hepáticas a fenómenos adversos por sustancias químicas dependen de la intensidad del fenómeno adverso, la población de células afectadas y de si la exposición es aguda o crónica (cuadro 13-2).

Hígado graso

También conocido como esteatosis, se define desde el punto de vista bioquímico como un incremento del contenido hepático de lípidos hasta más de 5% por peso. Desde el punto de vista histológico, en cortes embebidos en parafina y extraídos con solvente, estándar, los hepatocitos que contienen exceso de grasa parecen tener muchas vacuolas redondas y vacías que desplazan el núcleo hacia la periferia de la célula. Los cortes congelados y las coloraciones especiales documentan con facilidad que el contenido de las vesículas es grasa. El hígado graso puede sobrevenir por aporte excesivo de ácidos grasos libres hacia el hígado, interferencia con el ciclo de triglicéridos, aumento de la síntesis o la esterificación de ácidos grasos, así como decremento de la oxidación del ácidos grasos, de la síntesis de apoproteína y de la síntesis o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad.

La esteatosis es una respuesta frecuente a la exposición aguda a muchas hepatotoxinas, pero no a todas. La esteatosis inducida por toxina suele ser reversible y no conduce por necesidad a la muerte de

Cuadro 13-2. Tipos de lesión hepática

<i>Tipo de lesión</i>	<i>Toxinas representativas</i>
Hígado graso	CCl ₄ , etanol, ácido valproico
Muerte de hepatocitos	Acetaminofén, cobre, dimetilformamida, etanol, hierro, camedrio (germandría), microcistina
Colestasis canalicular	Clorpromazina, ciclosporina, 1,1-dicloroetileno, estrógenos, etanol, manganeso, faloidina
Daño de conductos biliares	α -naptilisotiocianato, dianilina de metileno, esporidesmina
Cirrosis	Arsénico, etanol, alcaloides pirrolizidina, vitamina A
Trastornos vasculares	Arsénico, dacarbazina, alcaloides pirrolizidina, microcistina
Neoplasias	Aflatoxinas, andrógenos, dióxido de torio, cloruro de vinilo

hepatocitos. Muchos otros padecimientos además de la exposición a toxina, como la obesidad, se relacionan con notoria acumulación de grasa en el hígado.

Muerte de hepatocitos

Los hepatocitos pueden morir de dos modos: necrosis y apoptosis. La necrosis se relaciona con tumefacción celular, escape, desintegración nuclear e infiltración de células inflamatorias. La apoptosis se relaciona con disminución del tamaño de la célula, fragmentación nuclear, formación de cuerpos apoptóticos, y falta de inflamación. La apoptosis es más difícil de detectar en preparaciones histológicas debido a la eliminación rápida de las células afectadas. Los restos lisados de células necróticas pueden persistir durante días cuando mueren grandes números de células.

Cuando la necrosis ocurre en hepatocitos, el escape relacionado de la membrana plasmática puede detectarse en estudios bioquímicos mediante valoración del plasma (o del suero) para enzimas derivadas del citosol hepático, incluso lactato deshidrogenasa y las transaminasas. Las valoraciones bioquímicas proporcionan un método relativamente simple para investigar poblaciones con el fin de buscar necrosis hepática potencial causada por toxinas ocupacionales o ambientales. Una limitación de los índices bioquímicos de necrosis hepática es su incapacidad para distinguir entre efectos inducidos por sustancias químicas y otras causas, como el virus de la hepatitis.

La muerte de hepatocitos puede ser focal, zonal o panacinar (panlobulillar). La muerte focal de células se caracteriza por la muerte, con distribución al azar, de hepatocitos únicos o de agrupaciones pequeñas de hepatocitos. Necrosis zonal se refiere a la muerte de hepatocitos predominantemente en la zona 1 (periportal) o 3 (centrilobulillar). Muchas toxinas causan necrosis en la zona 3, en tanto se sabe que menos compuestos dañan de manera específica a células en la zona 1 o 2. Los mecanismos de necrosis aguda inducida por toxina incluyen peroxidación de lípidos, unión a macromoléculas celulares, daño mitocondrial, alteración del citosqueleto y flujo masivo de calcio hacia adentro. El mecanismo para la muerte de hepatocitos luego de exposición repetida a sustancias químicas es el ataque inmunitario mediado por anticuerpos.

Colestasis canalicular

Se define desde el punto de vista fisiológico como un decremento del volumen de bilis formada o alteraciones de la secreción de solutos específicos hacia la bilis. La colestasis se caracteriza en el aspecto bioquímico por cifras séricas altas de compuestos que en circunstan-

cias normales se concentran en la bilis, en particular ácidos biliares y bilirrubina. Cuando la excreción biliar del pigmento amarillento bilirrubina está alterada, este pigmento se acumula en la piel y los ojos, lo que produce ictericia, y se derrama hacia la orina, lo que confiere a esta última un color amarillo brillante o pardo oscuro. Los colorantes que se excretan hacia la bilis, como la sulfobromoftaleína, se han utilizado para valorar la función biliar. Las características histológicas de la colestasis pueden ser muy sutiles y difíciles de detectar sin estudios ultraestructurales. Los cambios estructurales son dilatación de los canalículos biliares, y presencia de tapones de bilis en los conductos y canalículos biliares. La colestasis inducida por sustancias químicas puede ser transitoria o crónica; cuando es sustancial, se relaciona con necrosis celular. Muchos tipos de sustancias químicas, entre ellos metales, hormonas y fármacos, producen colestasis (cuadro 13-2).

Daño de conductos biliares

Otro nombre para el daño de los conductos biliares intrahepáticos es colestasis colangiodestructiva. Un índice bioquímico útil del daño de los conductos biliares es el escape de enzimas localizadas a dichos conductos, en particular fosfatasa alcalina. Las lesiones iniciales después de una dosis única de compuestos colangiodestructivos incluyen tumefacción del epitelio biliar, restos de células dañadas en las luces de los conductos, e infiltración de las vías portales con células inflamatorias. La administración crónica de toxinas que producen destrucción de los conductos biliares puede dar pie a proliferación y fibrosis de estos últimos, que asemeja cirrosis biliar. Otra respuesta a fármacos hepatotóxicos es la pérdida de conductos biliares; esto se conoce como síndrome de conductos biliares en desvanecimiento.

Cirrosis

Es la etapa terminal de la lesión hepática crónica en la cual se depositan cantidades extensas de tejido fibroso, de manera específica fibras de colágena, en respuesta a lesión o inflamación directa. La fibrosis puede aparecer alrededor de las venas centrales o de las vías portales, o depositarse en el espacio de Disse, lo que limita la difusión de material desde el sinusoides. Con fenómenos adversos químicos repetidos, las células hepáticas destruidas quedan reemplazadas por cicatrices fibróticas. Cuando el hígado queda subdividido por tejido cicatrizal que circunda a nódulos de hepatocitos en regeneración, esto se denomina cirrosis. La cirrosis es irreversible y tiene mal pronóstico para la supervivencia; por lo general es un resultado de exposición repetida a toxinas químicas.

Trastornos vasculares

Pueden ocurrir en los sinusoides o en vasos de gran calibre. Cuando hay afección de los sinusoides, las fenestraciones se agrandan a tal grado que los eritrocitos quedan atrapados en las fenestraciones o pasan a través de las mismas para quedar atrapados en el espacio de Disse. Una consecuencia es que el hígado queda ingurgitado con eritrocitos, en tanto el resto del organismo entra en choque. Otra forma de lesión vascular es la enfermedad venooclusiva, que sobreviene por obstrucción no trombótica de las vénulas hepáticas terminales y las venas intrahepáticas de menor calibre.

Neoplasias

Las inducidas por sustancias químicas pueden comprender neoplasias hepatocelulares que se derivan a partir de los hepatocitos, o los raros y muy malignos angiosarcomas derivados a partir de células de la cubierta sinusoidal. Los andrógenos y las aflatoxinas están enlazados con neoplasias hepatocelulares. Los angiosarcomas se han relacionado de manera estrecha con exposición ocupacional a cloruro de vinilo, arsénico y dióxido de torio.

FACTORES EN LA LESIÓN HEPÁTICA

¿Por qué el hígado es el sitio blanco para tantas sustancias químicas con diversas estructuras? La comprensión de esta pregunta fundamental es incompleta, aunque se conocen varios factores clave. La localización es un factor determinante para la hepatotoxicidad. Una capacidad de biotransformación alta es un factor crítico para muchos xenobióticos, en especial porque los procesos de biotransformación hepática quedan fácilmente modificados por exposición a otras sustancias químicas.

Captación, acumulación y excreción

La localización del hígado torrente abajo del flujo de sangre portal desde el tubo digestivo lo coloca para captación de "primer paso" de sustancias químicas tóxicas ingeridas. Los compuestos lipófilos, en particular fármacos y contaminantes ambientales, se difunden con facilidad hacia los hepatocitos porque el epitelio fenestrado de los sinusoides facilita el contacto estrecho entre moléculas circulantes y la membrana de los hepatocitos. De este modo, el hígado con alto contenido de membrana concentra compuestos lipófilos. Otras toxinas se extraen con rapidez desde la sangre portal porque son sustratos para procesos de transporte sinusoidal que son específicos para el hígado.

La acumulación de hepatocitos por procesos que facilitan la captación y el almacenamiento es un factor determinante en la hepatotoxicidad de la vitamina A y de varios metales. Las células de Ito extraen de manera activa vitamina A y la almacenan. Cuando se toman dosis grandes de esta vitamina, las células de Ito quedan ingurgitadas e hiperplásicas y muestran protrusión hacia el sinusoides. La ingestión prolongada de vitamina A para corregir problemas dermatológicos produce daño hepático grave, incluso cirrosis letal.

Los hepatocitos regulan la homeostasia de hierro y cobre al extraerlos desde los sinusoides por procesos mediados por receptor. Los metales se almacenan en proteínas específicas (ferritina o metalotioneína); las cantidades excesivas se almacenan en lisosomas. La toxicidad aguda por hierro se observa con mayor frecuencia en niños de corta edad que ingieren de manera accidental tabletas de hierro, en tanto la toxicidad aguda por cobre se debe a ingestión accidental o con fines suicidas. La citotoxicidad del hierro y el cobre libres se atribuye a su función como donadores de electrones para la formación de especies de oxígeno reactivas que inician reacciones de peroxidación lípida destructivas. La acumulación de hierro o cobre en exceso inicialmente queda de manifiesto en los hepatocitos de la zona 1, que tienen el primer contacto con la sangre que entra al acino. Así, el modelo de daño de los hepatocitos en la zona 1 luego de intoxicación aguda por hierro es atribuible tanto a localización para la captación preferente de hierro como a concentraciones de oxígeno más altas que facilitan el proceso lesivo subsiguiente de peroxidación lípida.

Se sabe menos acerca de los procesos de excreción como factores en la hepatotoxicidad que lo que se sabe acerca del impacto de la captación o acumulación. Los defectos de la excreción de hierro y cobre conducen a acumulación progresiva de cifras tóxicas en hepatocitos en los trastornos genéticos hemocromatosis y enfermedad de Wilson, respectivamente. El defecto molecular en la enfermedad de Wilson consta de inhabilidad para transportar cobre a través de la membrana de los canalículos biliares.

Bioactivación y destoxicación

Los hepatocitos tienen actividades constitutivas muy altas de muchas enzimas fase I que convierten xenobióticos en electrófilos reactivos, incluso isozimas del citocromo P-450, alcohol deshidrogenasas y quinona reductasas. Asimismo, los hepatocitos tienen una rica colección de enzimas fase II que añaden un grupo polar a una molécula y, así, aumentan su eliminación desde el organismo. Las reacciones fase II regularmente producen metabolitos no reactivos estables. En general, el equilibrio entre las reacciones fases I y II rige si un compuesto inicia lesión de células hepáticas o se detoxifica sin riesgos. El equili-

brío puede desviarse hacia lesión hepática por exposición previa a condiciones que aumentan los procesos de bioactivación o alteran los de destoxicación. Las condiciones aumentadoras potentes son inducción (relacionada con fármaco o con contaminante) de enzimas activantes y agotamiento de antioxidantes.

La conversión (dependiente de citocromo P-450) de CCl_4 en CCl_3 y después en CCl_3OO es el ejemplo clásico de la biotransformación de xenobióticos en un radical libre que inicia peroxidación lípida al sustraer un átomo de hidrógeno desde el ácido graso poliinsaturado de un fosfolípido. Muchos tratamientos y condiciones regulan la magnitud del daño hepático producido por el CCl_4 . Las situaciones protectoras incluyen cachorros con poco citocromo P-450, tratamientos con compuestos que inhiben a este último, tratamiento previo con una dosis pequeña de la misma toxina que disminuye las concentraciones de citocromo P-450, e hiperoxia, puesto que el O_2 compite con el CCl_4 por electrones del citocromo P-450. Las situaciones que producen aumento incluyen: terapéutica previa con otras sustancias químicas, entre las que destacan etanol y acetona, que inducen a la CYP 2E1, la isozima más eficaz en la activación del CCl_4 ; hipoxia; diabetes; tratamiento previo con alcoholes alifáticos, y dietas con bajo contenido de vitamina E, porque este antioxidante recolecta radicales peróxido lípidos. La lesión inducida por CCl_4 despierta interés como un modelo fácilmente reproducible para la peroxidación lípida y fenómenos subsiguientes, entre ellos alteraciones del fondo común de calcio intracelular y lesión del retículo endoplásmico. Investigaciones de esta toxina clásica ayudaron a esclarecer factores críticos para la lesión producida por otros agentes que también causan peroxidación de lípidos.

La bioactivación (dependiente de citocromo P-450) del acetaminofén hacia un electrófilo reactivo es un problema clínico serio y un modelo bien caracterizado de daño celular enlazado con la formación de aductos estables entre una sustancia química y macromoléculas, que suele denominarse enlace covalente. Las dosis terapéuticas típicas de acetaminofén no son hepatotóxicas, puesto que la vía de biotransformación dominante es la conjugación con glucurónido o sulfato. La inducción (por etanol) de la isozima P-450 CYP 2E1 desvía el equilibrio hacia la reacción de bioactivación y es congruente con el notorio aumento de la toxicidad por acetaminofén en alcohólicos. La lesión después de dosis grandes de acetaminofén aumenta por el ayuno y por otros padecimientos que disminuyen el glutatión, y se minimiza mediante tratamientos que aumentan la síntesis hepática de glutatión, en particular cisteína, el aminoácido limitador de la tasa en la síntesis de glutatión. El tratamiento con intervención con *N*-acetilcisteína, una fuente bien tolerada de cisteína intracelular, ha salvado la vida de muchas personas que tomaron dosis excesivas de acetaminofén.

La hepatotoxicidad del anestésico halotano comprende bioactivación sea hacia un radical libre que inicia peroxidación lípida o hacia un electrófilo reactivo (un cloruro ácido) que forma aductos con proteínas hepáticas. El uso de halotano como anestésico en seres humanos adultos ha disminuido como resultado de su reemplazo por otros compuestos menos propensos a bioactivación, pero el halotano todavía se utiliza para algunos procedimientos pediátricos en seres humanos, y veterinarios. La hepatotoxicidad del halotano depende de la bioactivación del citocromo P-450. Los estados relacionados con aumento de la hepatotoxicidad por halotano incluyen hipoxia, hipertiroidismo, inducción del citocromo P-450, y obesidad. La localización de la lesión de los hepatocitos a la zona 3 después de exposición a CC1₄ o halotano concuerda con la expresión predominante de isozimas del citocromo P-450 en la zona 3.

Es necesario recalcar la importancia del citocromo P-450 para la bioactivación de toxinas hepáticas, puesto que aparecen con regularidad nuevas situaciones. A últimas fechas se encontró que la hepatotoxicidad de la planta camedrio (germandría) (*Teucrium chamaedrys* L) depende del metabolismo de ciertas isozimas del citocromo P-450 hacia especies reactivas que se destoxican mediante conjugación con glutatión. Otras enzimas también convierten a las sustancias químicas en metabolitos hepatotóxicos. La alcohol deshidrogenasa convierte (de una manera dependiente de oxígeno) al alil alcohol en el metabolito reactivo acroleína. La hepatotoxicidad del alil alcohol varía con la edad y el género según el equilibrio entre la formación de acroleína y la destoxicación subsiguiente por aldehído deshidrogenasas.

RESPUESTAS INFLAMATORIAS E INMUNITARIAS

La emigración de neutrófilos, linfocitos y otras células inflamatorias hacia regiones dañadas del hígado es una característica bien reconocida de la hepatotoxicidad producida por muchas sustancias químicas. De hecho, el término en potencia desorientador "hepatitis" se refiere al daño de hepatocitos por cualquier causa cuando la muerte de hepatocitos se relaciona con un flujo de células inflamatorias hacia adentro.

Una cuestión importante en lo que se refiere al daño agudo del hígado inducido por sustancias químicas es: ¿el flujo de células inflamatorias hacia adentro facilita la eliminación beneficiosa de restos a partir de hepatocitos dañados, o contribuye de manera nociva a la extensión del daño hepático luego de lesión por sustancias químicas? Los efectos nocivos son plausibles, puesto que los neutrófilos activados liberan proteasas citotóxicas y especies de oxígeno reactivas. Se encontró que el agotamiento de neutrófilos disminuye los efectos

www.rinconmedico.org

hepatolíticos y colestáticos del α -naptilisotiocianato (ANIT), un compuesto extensamente estudiado que produce daño histológico de los hepatocitos y los conductos biliares. Se ha informado que los tratamientos previos con prostaglandinas y otros compuestos que tienen actividad antiinflamatoria reducen la hepatotoxicidad aguda del α -naptilisotiocianato, el CCl_4 , y otros compuestos.

Las respuestas inmunitarias se consideran factores en la hepatotoxicidad que se observa en ocasiones después de exposición repetida a sustancias químicas, por lo general fármacos. Las pruebas más convincentes se refieren al daño hepático que se observa luego de múltiples exposiciones a halotano. Durante una exposición inicial a este último fármaco, la biotransformación conduce a aductos entre el halotano y las proteínas hepáticas. Estos aductos se escapan hacia afuera de hepatocitos lesionados, sirven como antígenos y conducen a la formación de anticuerpos. Cuando se repite la exposición a halotano, se forman otra vez aductos. Cuando estos últimos se encuentran localizados sobre la membrana de hepatocitos, esas células son vulnerables a lisis inmunitaria mediada por anticuerpos.

MECANISMO DE LESION HEPÁTICA

Colestasis

Las sustancias químicas alteran la formación de bilis mediante diversos mecanismos en diferentes sitios (fig. 13-4). Un incremento de la propensión a escape a partir de las uniones que forman la barrera estructural entre la sangre y la luz de los canalículos permite que los solutos salgan de la luz canalicular. Estas uniones paracelulares proporcionan una barrera para el tamaño y la carga para la difusión de solutos entre la sangre y la luz de los canalículos, en tanto el agua y los iones pequeños se difunden a través de estas uniones. Una hepatotoxina que produce escape a través de las uniones estrechas es el α -naptilisotiocianato.

Las sustancias químicas que alteran la integridad estructural y funcional del citosqueleto afectan la formación de bilis al disminuir la frecuencia de contracciones canaliculares y la fuerza de las mismas o la tasa de transcitosis a través de los hepatocitos (fig. 13-4). Mediante distinguidos estudios fotomicrográficos de lapso de tiempo, de pares de hepatocitos, se observó que la faloidina, una toxina de hongo que se une a los microfilamentos de actina del citosqueleto, produce una lentificación (dependiente de la dosis) de la contracción canalicular. La colquicina (colchicina), que inhibe la polimerización de tubulina hacia microtúbulos, cohibe la secreción de proteína hacia la bilis al disminuir la transcitosis (dependiente de microtúbulos) de vesículas.

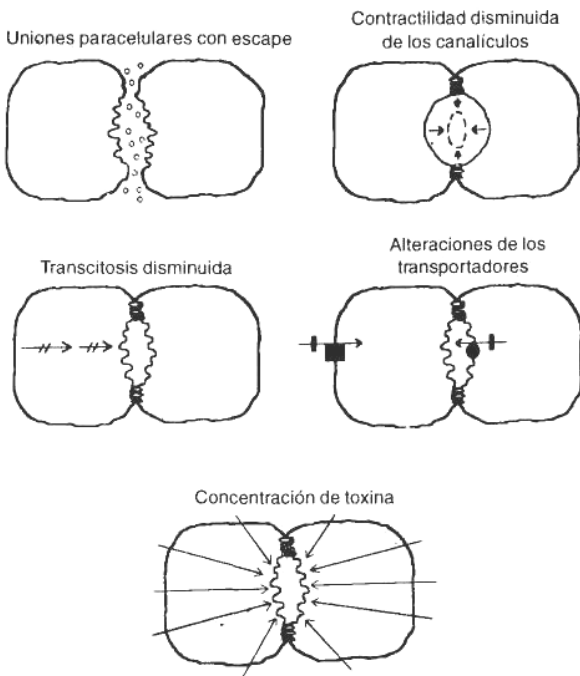


Fig. 13-4. Esquema de cinco mecanismos potenciales para la colestasis: propensión a escape de las uniones que sellan la luz canalicular de la sangre, contractilidad disminuida de los canaliculos, transcitosis disminuida, alteraciones de procesos mediados por transportador sobre las membranas sinusoidales y canaliculares, y concentración de sustancias químicas tóxicas o sus metabolitos en el área pericanalicular.

La inhibición de los transportadores que participan en la formación de bilis es un mecanismo documentado para los efectos colestáticos del inmunosupresor ciclosporina. Este fármaco inhibe de preferencia el transportador de ácido biliar dependiente de ATP sobre la membrana canalicular.

Los compuestos que producen colestasis no actúan necesariamente por medio de un mecanismo único en un sitio. Se han documentado múltiples alteraciones para los estrógenos, una causa bien conocida

de colestasis canalicular reversible. Los estrógenos disminuyen la captación de ácidos biliares por medio de sus efectos en la membrana sinusoidal, incluso un decremento de la Na,K-ATPasa, necesaria para el transporte (dependiente de Na) de ácidos biliares a través de la membrana plasmática, y cambios de los componentes lípidos de esta última. En la membrana canalicular, los estrógenos disminuyen el transporte de conjugados de glutatión y el número de transportadores de ácidos biliares.

Otro mecanismo para la colestasis canalicular es la concentración de las formas reactivas de sustancias químicas en el área pericanalicular. Casi todas las sustancias químicas que producen colestasis canalicular se excretan en la bilis; de este modo, las proteínas y los lípidos en la región canalicular deben encontrar una concentración alta de estas sustancias. Se han informado observaciones congruentes con este mecanismo de concentración para el manganeso y el diclofenac.

La concentración dentro de una región confinada también es un factor plausible en la selectividad de sitio blanco de sustancias químicas que dañan a los conductos biliares, puesto que todas las toxinas de conductos hepáticos reconocidas se excretan en la bilis. Los conductos biliares no son pasivos. Las células de dichos conductos tienen citocromo P-450 para bioactivación, pero cifras relativamente bajas (en comparación con los hepatocitos) de glutatión y glutatión transferasas. Así, el equilibrio entre la bioactivación y la destoxicación es un factor en la vulnerabilidad de las células de los conductos biliares a lesión por sustancia química.

Activación de células sinusoidales

Las respuestas agudas a diversas toxinas químicas se modifican por exposiciones previas a otras sustancias químicas que afectan a las células de Kupffer sinusoidales. La hepatotoxicidad del acetaminofén podría aumentar o disminuir con facilidad por agentes que, respectivamente, activaron células de Kupffer o las inactivaron. De modo similar, la activación de estas últimas células por vitamina A aumenta profundamente la necrosis hepática aguda producida por una dosis pequeña de tetracloruro de carbono. Un mecanismo plausible para que las células de Kupffer activadas aumenten la lesión hepática es por medio de la liberación de especies de oxígeno reactivas. Se encontró que la administración de enzimas antioxidantes suprime la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono aumentada por vitamina A.

La activación de las células de cubierta sinusoidal también es un factor conocido en las respuestas fibróticas y cirróticas del hígado a exposiciones crónicas a toxinas químicas. Se cree que estas últimas estimulan la síntesis de colágena por las células de Ito sea de manera

www.rinconmedico.org

directa o indirecta por medio de citocinas liberadas a partir de otras células hepáticas o linfocitos. Esta estimulación tiene importancia, puesto que las células de Ito se convierten en la principal fuente del exceso de fibras de colágena (tejido cicatrizal) que es una característica fundamental de la cirrosis.

BIBLIOGRAFÍA

Corcoran GB, Fix L, Jones DP, et al.: Apoptosis: Molecular control point in toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 128:169-191, 1994.

Farrell GC: *Drug-Induced Liver Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.

Siegers C-P, Watkins JB III (eds): *Biliary Excretion of Drugs and Other Chemicals*. Stuttgart: Fischer-Verlag, 1991.

Tavoloni N, Berk PD (eds): *Hepatic Transport and Bile Secretion; Physiology and Pathophysiology*. New York: Raven, 1993.

Los riñones tienen una función principal en la excreción de desechos metabólicos y en la regulación del volumen de líquido extracelular, la composición de electrólitos y el equilibrio acidobásico. Además, los riñones sintetizan hormonas y las liberan, como renina y eritropoyetina, y metabolizan a la vitamina D, hacia la forma activa 1,25-dihidroxi-vitamina D₃. Los riñones están equipados con diversos mecanismos de destoxicación y tienen reserva funcional y capacidades de regeneración considerables.

ANATOMIA FUNCIONAL

El examen macroscópico de un corte sagital de riñón revela tres áreas anatómicas demarcadas con claridad: corteza, médula y papila. La corteza constituye la principal porción del riñón y recibe un porcentaje desproporcionadamente mayor (90%) de flujo sanguíneo que la médula (- 6 a 10%) o la papila (1 a 2%).

Vasculatura renal y glomérulo

Las ramas de la arteria renal dan lugar de manera sucesiva a las arteriolas aferentes, que riegan los glomérulos; a continuación la sangre sale de los capilares glomerulares por medio de la arteriola eferente. Las arteriolas tanto aferente como eferente, dispuestas en serie antes y después del penacho de capilares glomerulares, respectivamente, tienen situación ideal para controlar la presión capilar y la tasa de flujo plasmático glomerulares. Las arteriolas eferentes que drenan los glomérulos corticales se ramifican hacia una red capilar peritubular, en tanto las que drenan los glomérulos yuxtamedulares forman un asa capilar, los vasos rectos, que riegan las estructuras de la médula. Estas asas capilares posglomerulares proporcionan una disposición eficiente para el aporte de nutrimentos a las estructuras tubulares posglomerulares, el aporte de desechos al túbulo para excreción, y el regreso hacia la circulación sistémica de los electrólitos, nutrimentos y agua resorbidos.

El glomérulo es un lecho capilar especializado compuesto principalmente de células endoteliales que se caracterizan por citoplasma atenuado y fenestrado, células epiteliales viscerales caracterizadas por un cuerpo celular (podocito) a partir del cual se extienden muchas trabéculas y muchos pedículos (procesos podálicos), y una membrana basal glomerular, que es una estructura trilaminar que se encuentra entre las células endoteliales y epiteliales. Una porción de la sangre que entra a la red capilar glomerular se fracciona hacia un ultrafiltrado casi sin proteínas ni células que pasa a través del espacio de Bowman y hacia la porción tubular de la nefrona. Los decrementos (inducidos por sustancias químicas) de la filtración glomerular (GFR) pueden relacionarse con: 1) disminuciones de la presión hidrostática transcapilar y del flujo plasmático glomerular debido a incremento de la resistencia de las arteriolas aferentes, o 2) decrementos del área de superficie disponible para filtración, lo que sobreviene por decrementos del tamaño, o del número, o de ambos, de fenestraciones endoteliales o desprendimiento o borradura de procesos podálicos.

Aunque la pared capilar glomerular permite una tasa alta de filtración de líquido (alrededor de 20 a 40% de la sangre que entra al glomérulo se filtra), proporciona una importante barrera para el paso transglomerular de macromoléculas. En general, la filtración de macromoléculas es inversamente proporcional al peso molecular de una sustancia. La filtración de moléculas aniónicas tiende a ser restringida en comparación con la de moléculas neutrales o catiónicas del mismo tamaño. Las propiedades del glomérulo selectivas para carga parecen relacionarse con los grupos aniónicos de la membrana basal glomerular junto con la cubierta aniónica de las células epiteliales y endoteliales. Estos componentes muy aniónicos producen repulsión electrostática y obstaculizan la circulación de macromoléculas poli-aniónicas, lo que retrasa de manera notoria el paso de estas moléculas a través de la barrera de filtración.

Túbulo proximal

Consta de tres segmentos separados: S_1 (parte contorneada), S_2 (transición entre la parte contorneada y la parte recta) y S_3 (la parte recta). La formación de orina es un proceso muy complejo e integrado en el cual el volumen del filtrado glomerular y la composición del mismo quedan alterados de manera progresiva conforme el líquido pasa a través de cada uno de los diferentes segmentos tubulares. El túbulo proximal resorbe alrededor de 60 a 80% de los solutos y el agua filtrados en el glomérulo. Por ende, la lesión de los túbulos proximales inducida por tóxicos tiene consecuencias importantes sobre el equilibrio de agua y solutos. La resorción de agua es un proceso pasivo isoosmótico impulsado de manera primaria por resorción de Na^+ ,

mediada por la Na^+, K^+ -ATPasa localizada en la membrana plasmática basolateral. Además de resorción activa de Na^+ , los túbulos proximales resorben otros electrólitos, como K^+ , HCO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-} , Ca^{2+} y Mg^{2+} . El túbulo proximal contiene muchos sistemas de transporte capaces de impulsar transporte concentrador de muchas sustancias metabólicas, entre ellas aminoácidos, glucosa e intermediarios del ciclo del ácido cítrico. Los túbulos proximales también resorben casi todas las proteínas de bajo peso molecular filtradas, por medio de procesos de resorción de proteína endocíticos específicos. Además, peptidasas relacionadas con el borde en cepillo de los túbulos proximales pueden hidrolizar péptidos lineales pequeños. Una importante función excretora del túbulo proximal es la secreción de aniones y cationes orgánicos débiles por transportadores especializados que impulsan el movimiento de concentración de estos iones desde la sangre posglomerular hacia las células de los túbulos proximales, seguido por secreción hacia el líquido tubular.

Asa de Henle

Los extremos descendente y ascendente delgados, y el extremo ascendente grueso, del asa de Henle, son trascendentales para los procesos comprendidos en la concentración de orina. Alrededor de 20 a 30% del Na^+ y K^+ filtrados, y 15 a 20% del agua filtrada se resorben en los segmentos del asa de Henle. El líquido tubular que entra al extremo descendente delgado es isoosmótico al intersticio renal; el agua es libremente permeable, y los solutos, como los electrólitos y la urea, pueden entrar desde el intersticio. En contraste, el extremo ascendente delgado es relativamente impermeable al agua. El cloruro de sodio, mas no la urea, se resorbe aquí por difusión pasiva. El extremo ascendente grueso es impermeable al agua. Este segmento del asa participa en el transporte activo de Na^+ y Cl^- mediado por un mecanismo de cotransporte de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$; la Na^+, K^+ -ATPasa proporciona la energía. Las tasas de actividad de Na^+, K^+ -ATPasa y demanda de oxígeno relativamente altas, junto con el aporte escaso de oxígeno en el asa ascendente gruesa medular, contribuyen a la vulnerabilidad de este segmento de la nefrona a lesión de origen hipóxico.

Túbulo distal y conducto colector

Las células especializadas en la mácula densa están localizadas entre el final del extremo ascendente grueso y el túbulo distal temprano, en estrecha proximidad con la arteriola aferente. Esta disposición anatómica es ideal para un sistema de retroalimentación por el cual un estímulo recibido en la mácula densa se transmite hacia las arteriolas de la misma nefrona. En condiciones fisiológicas normales, el aporte o

la concentración aumentado de solutos en la mácula densa desencadena una señal, que da por resultado constricción de las arteriolas aferentes, que da pie a decrementos de la filtración glomerular (y por ende disminución del aporte de solutos). De este modo, los incrementos de líquido/soluto fuera del túbulo proximal, debido a alteraciones de la resorción tubular, activaran esta retroalimentación tubuloglomerular (TGF), lo que suscita disminuciones de la tasa de filtración de la misma nefrona. Puede participar la mediación humoral de retroalimentación tubuloglomerular por el sistema renina-angiotensina y otras sustancias, como adenosina, prostaglandinas y calcio intercelular.

Las células de los túbulos distales contienen muchas mitocondrias pero carecen de un borde en cepillo bien desarrollado y de un aparato endocítico característicos de la parte contorneada del túbulo proximal. El túbulo distal resorbe la mayor parte del Na^+ intraluminal en intercambio por K^+ y H^+ ; los procesos secretores de H^+ y K^+ son impulsados por la resorción de Na^+ . El volumen de líquido tubular se reduce otro 20 a 30% durante el tránsito a través de los segmentos tubulares distales de la nefrona.

El túbulo y conducto colectores realizan la regulación final y la afinación del volumen de orina y la composición de la misma. Los sistemas de transporte activo en el túbulo colector resorben Na^+ y secretan K^+ y H^+ . Además, la combinación de hipertonicidad medular y papilar generada por multiplicación de contracorriente, y la acción de la hormona antidiurética (vasopresina, ADH) sirven para aumentar la permeabilidad del conducto colector al agua.

VALORACIÓN DE NEFROTOXICIDAD

Los efectos de una sustancia química sobre los riñones puede evaluarse por medio de diversos métodos tanto in vivo como in vitro. La serie estándar de pruebas sin penetración corporal incluye medición del volumen de orina, así como de la osmolalidad, pH y composición urinarias (p. ej., electrolitos, glucosa, proteína). Aunque de manera específica a menudo se carece de una valoración de ese tipo, el examen general de orina proporciona una valoración relativamente fácil y sin penetración corporal de la integridad funcional general de los riñones, y puede proporcionar cierta información acerca de la naturaleza del fenómeno adverso nefrotóxico. Por ejemplo, los incrementos del volumen urinario inducidos por sustancias químicas, acompañados por decrementos de la osmolalidad, pueden sugerir alteraciones de la habilidad para concentrar, quizá por medio de un defecto de la síntesis de hormona antidiurética, o de la liberación o el efecto de la misma. La glucosuria puede reflejar defectos inducidos por sustancias químicas en la resorción de azúcares por los túbulos proximales; con todo,

puesto que la glucosuria también puede ser consecutiva a hiperglucemia, también deben medirse las cifras séricas de glucosa. La excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular, como la albúmina, es sugerente de daño glomerular, en tanto la excreción de proteínas de bajo peso molecular, como la β_2 -microglobulina, sugiere lesión de los túbulos proximales. La excreción urinaria de enzimas localizadas en el borde en cepillo (p. ej., fosfatasa alcalina, GGT) puede reflejar daño del borde en cepillo, en tanto la excreción urinaria de otras enzimas (p. ej., lactato deshidrogenasa) puede reflejar daño celular más generalizado. La enzimuria suele ser un fenómeno transitorio, porque el daño inducido por sustancias químicas puede dar por resultado pérdida temprana de casi toda la enzima disponible (si no es que de toda). De este modo, la ausencia de enzimuria no refleja por necesidad ausencia de daño.

Pueden obtenerse muestras seriadas de sangre y cuantificar las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y creatinina sérica para valorar los efectos potenciales de una sustancia química sobre la filtración glomerular. En circunstancias normales, el glomérulo filtra estas sustancias; por ende, las concentraciones séricas aumentadas sugieren decrementos de la filtración glomerular. Como quiera que sea, tanto la creatinina sérica como el nitrógeno ureico sanguíneo son índices más bien insensibles de la filtración glomerular; debe haber una merma de 50 a 70% de esta última antes que aparezcan aumentos de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo. Los aumentos (inducidos por sustancias químicas) de uno u otro de estos dos últimos compuestos, pueden no reflejar por necesidad daño renal, sino más bien ser consecutivos a deshidratación, hipovolemia o catabolia de proteína. Estos fenómenos extrarrenales deben tomarse en consideración cuando se están valorando el nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina sérica como puntos terminales potenciales de toxicidad renal, o cuando se están correlacionando estos puntos terminales con datos histopatológicos renales. La valoración histopatológica de los riñones después de tratamiento es crucial para identificar el sitio de la lesión nefrotóxica, así como la naturaleza y la gravedad de la misma. Por ende, la valoración de nefrotoxicidad inducida por sustancias químicas debe incluir examen general de orina, química sérica clínica, y estudio histopatológico, con el fin de proporcionar un perfil razonable de los efectos funcionales y morfológicos de una sustancia química sobre los riñones.

Una vez que una sustancia química se ha identificado como un nefrotóxico in vivo, pueden usarse diversas técnicas in vitro para elucidar los mecanismos subyacentes. Es posible usar tejido obtenido a partir de animales no expuestos con anterioridad en la preparación de riñones perfundidos aislados, cortes de riñón, suspensiones de células tubulares, células u organelos subcelulares, o cultivos primarios.

Esos métodos pueden usarse para distinguir entre un efecto sobre los riñones debido a un fenómeno adverso químico directo y uno causado por efectos extrarrenales, como metabolitos generados fuera de los riñones, efectos hemodinámicos, efectos inmunitarios y otros por el estilo. Una vez que se ha identificado un mecanismo *in vitro*, el mecanismo postulado necesita probarse *in vivo*. Así, los estudios *in vivo* e *in vitro* diseñados de manera apropiada deben proporcionar una caracterización completa de los efectos bioquímicos, funcionales y morfológicos de una sustancia química sobre los riñones, así como una comprensión de los mecanismos fundamentales en la o las poblaciones de células blanco.

RESPUESTAS FISIOPATOLOGICAS DE LOS RIÑONES

Insuficiencia renal aguda (ARF)

Es una de las manifestaciones más frecuentes del daño nefrotóxico, y se caracteriza por declinación repentina de la filtración glomerular, con hiperazoemia resultante (cuadro 14-1). La evolución de la insuficiencia renal aguda puede dividirse en tres fases: 1) inicio, que comprende la exposición de los riñones al agente lesivo, con cambios notorios de la función renal; 2) conservación, caracterizada por pérdida sostenida de la función renal, y, si el daño no es demasiado grave, 3) recuperación, caracterizada por proliferación celular y restitución de la estructura y la función. Puede haber mecanismos patógenos diferentes que fundamentan la hipofiltración durante estas fases diferentes.

La patogenia de la insuficiencia renal aguda es compleja y puede comprender factores prerrenales (hipovolemia, gasto cardíaco insuficiente, obstrucción de arterias renales) o posrenales (obstrucción ureteral o de la vejiga). Los mecanismos intrarrenales que median insuficiencia renal aguda de origen nefrotóxico pueden relacionarse con daño glomerular inducido por sustancias químicas. Por ejemplo, las disminuciones del coeficiente de ultrafiltración, que sobrevienen como consecuencia de decrementos del tamaño de las fenestraciones endoteliales y del número de las mismas, o del desprendimiento, o borradura, o ambos, de los procesos podócitos de las células epiteliales, conducirán a disminuciones de la filtración glomerular. Los mecanismos que fundamentan los decrementos de esta última inducidos por nefrotóxicos no se limitan a efectos sobre los glomerulos. De hecho, en muchas circunstancias, la insuficiencia renal aguda se relaciona con incremento de la resistencia vascular renal, o daño tubular, o ambos (cuadro 14-1). Ha quedado comprendida la liberación aumentada de vasoconstrictores, como endotelina y tromboxanos. El daño vascular directo, al causar tumefacción de células endoteliales, y al estimular la liberación de endotelina, también puede reducir el flujo sanguíneo.

Cuadro 14-1. Clasificación de la lesión nefrotóxica

	<i>Patogenia</i>	<i>Mecanismo primario</i>	<i>Nefrotóxicos seleccionados</i>
Insuficiencia renal aguda	Hipoperfusión/hipofiltración	Vasoconstricción renal Lesión glomerular	Anfotericina B, aminoglucósidos, ciclosporina, NSAID, medios de contraste radiográficos
	Necrosis tubular aguda	Lesión tubular directa	Aminoglucósidos, anfotericina B, acetaminofén, β -lactámicos, cisplatino, hidrocarburos halogenados, metales pesados, micotoxinas, polimixina, medios de contraste radiográficos, vancomicina
	Obstrucción	Obstrucción intratubular	Medios de contraste radiográficos
	Nefritis tubulointersticial	Inmunitario, inflamatorio	β -Lactámicos, NSAID, sulfonamidas, tetraciclina
Insuficiencia renal crónica	Nefritis tubulointersticial crónica	Inmunitario, inflamatorio	Analgésicos, cisplatino, ciclosporina, litio, cadmio, plomo
	Necrosis papilar	Isquemia, lesión celular	Analgésicos, NSAID

NSAID = antiinflamatorios no esteroideos.

De manera alternativa, la activación de la retroalimentación tubuloglomerular, desencadenada por alteraciones de la resorción tubular de electrolitos/líquido, puede causar profunda constricción de las arteriolas aferentes, lo que da pie a una notoria declinación de la filtración glomerular. Aunque el flujo sanguíneo renal (RBF) se reconoce como un factor contribuidor en la patogenia de la insuficiencia renal aguda, diversas observaciones sugieren que es poco probable que las reducciones del flujo sanguíneo renal solas sean el único fac-

tor causal, puesto que en muchos casos el decremento de la filtración glomerular, en particular durante la fase de conservación, es desproporcionadamente mayor que el del flujo sanguíneo renal.

Los decrementos de la filtración glomerular inducidos por nefrotóxicos también pueden ser consecutivos a daño tubular. La necrosis tubular inducida por sustancias químicas puede aumentar la permeabilidad tubular, lo que da por resultado difusión y escape del filtrado a través de la membrana basal de los túbulos, de regreso hacia el intersticio y la circulación, lo que suscita un decremento manifiesto de la filtración glomerular. En estas circunstancias, el escape retrógrado de filtrado da por resultado merma de la excreción y aumento de la retención de desechos nitrogenados. El escape retrógrado tubular es un factor contribuidor en la nefrotoxicidad por cloruro mercúrico y cisplatino. Otro mecanismo por el cual la lesión tubular puede causar hipofiltración se relaciona con el desprendimiento del epitelio necrótico de los túbulos hacia la luz, lo que ocasiona obstrucción de los túbulos y aumento de la presión intratubular: efectos que se opondrán a las fuerzas que rigen la filtración.

La conservación de la integridad de los túbulos depende de la adherencia entre una célula y otra, así como entre las células y la matriz; estas interacciones están mediadas en parte por las integrinas y las moléculas de adherencia celular. La observación de que algunas células de los túbulos renales en la orina de pacientes con insuficiencia renal aguda son viables y no necróticas por necesidad ha conducido al postulado de que el desprendimiento de la célula a la matriz y la adherencia entre una célula y otra tienen importancia en la insuficiencia renal aguda. Las moléculas de adherencia de leucocitos tienen una participación crítica en la insuficiencia renal aguda, quizá debido a la habilidad de los leucocitos activados para liberar citocinas y especies de oxígeno reactivas, lo que da por resultado daño/escape capilar que puede producir la congestión vascular que suele observarse en la insuficiencia renal aguda.

En tanto la insuficiencia renal aguda inducida por nefrotóxicos puede iniciarse por lesión de las células de los túbulos proximales, los nefrotóxicos también pueden inhibir la proliferación y la emigración celulares, lo que prolonga la fase de conservación de la insuficiencia renal aguda y retrasa la recuperación funcional de los riñones.

Adaptación después de un fenómeno adverso tóxico

Los riñones tienen una notoria capacidad para compensar por una pérdida de la masa funcional renal. Estudios con micropunción han revelado que después de nefrectomía unilateral, la filtración glomerular del riñón restante aumenta hacia alrededor de 40 a 60%, efecto relacionado con incrementos compensadores tempranos de la tasa de flu-

jo plasmático y de la presión hidráulica glomerulares. Los incrementos compensadores de la filtración glomerular de nefrona única se acompañan de aumentos proporcionados de la resorción de agua y solutos en los túbulos proximales; por ende, se mantiene el equilibrio glomerulotubular, y la función renal general parece normal en pruebas clínicas estándar. Por ende, los cambios de la función renal inducidos por sustancias químicas pueden no detectarse sino hasta que estos mecanismos compensadores quedan abrumados por pérdida o daño importante de nefronas.

Además de hipertrofia compensadora, diversas respuestas celulares y moleculares a un fenómeno adverso nefrotóxico alivian el daño o la muerte celular, o lo previenen. Una de las respuestas más notables son la inducción de metalotioneína (véase "Cadmio" más adelante) y la respuesta de choque por calor. Las proteínas de choque por calor (Hsp) se inducen en respuesta a diversos estados fisiopatológicos, como choque por calor, anoxia, estrés oxidativo, tóxicos, exposición a metales pesados y traumatismo hístico. Se cree que estas proteínas tienen una importante función en el mantenimiento de la estructura proteínica normal y la desintegración de proteínas dañadas y, así, proporcionan un mecanismo de defensa contra toxicidad y facilitan la recuperación y la reparación.

La recuperación luego de lesión nefrotóxica exige reparación de tejidos y regeneración de los mismos, en las cuales las células viables adyacentes al sitio de la lesión pasan por desdiferenciación, proliferación, emigración y diferenciación. Típicamente, después de la lesión hay un aumento temprano y transitorio de la síntesis de DNA renal. Los factores del crecimiento liberados hacia las células epiteliales renales desde fuentes locales y sistémicas ayudan a organizar la reparación proliferativa de la nefrona luego de necrosis celular.

Insuficiencia renal crónica

El deterioro progresivo de la función renal vinculado con nefropatía tubulointersticial crónica puede ocurrir con tratamiento a largo plazo con analgésicos, litio o ciclosporina (cuadro 14-1). La progresión hacia insuficiencia renal en etapa terminal no está simplemente en función del fenómeno adverso renal primario en sí, sino que más bien se relaciona con procesos fisiopatológicos secundarios desencadenados por la lesión inicial. Después de pérdida de la nefrona, hay incrementos adaptativos de las presiones y los flujos glomerulares que aumentan la filtración glomerular de nefrona única de las nefronas viables residuales. Aunque estos mecanismos compensadores sirven para conservar la filtración glomerular del riñón entero, con el tiempo estas alteraciones son maladaptativas y fomentan la progresión de la insuficiencia renal. A la postre aparece esclerosis glomerular y puede per-

petuar el ciclo de desencadenar más aumentos compensadores en la hemodinámica de las nefronas menos dañadas, lo que contribuye a su vez a su destrucción final. También se ha sugerido que la hipertrofia glomerular, la lesión tubulointersticial y la hiperlipemia tienen una participación patogénica en la progresión de la insuficiencia renal.

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS RIÑONES A LESION DE ORIGEN TOXICO

Una amplia variedad de fármacos, sustancias químicas ambientales y metales pueden causar nefrotoxicidad (cuadros 14-2 y 14-3). Los factores de riesgo que contribuyen a la incidencia y gravedad de la insuficiencia renal aguda incluyen disminución de volumen, choque séptico, deshidratación, hipotensión, edad, diabetes y nefropatía pre-existente. La insuficiencia renal aguda llega a tener consecuencias profundas, porque puede sobrevenir daño renal permanente, y es posible que se requiera diálisis o trasplante renal.

Razones de la susceptibilidad de los riñones a toxicidad

La extraordinaria susceptibilidad de los riñones de mamíferos a los efectos tóxicos de sustancias químicas nocivas puede atribuirse en

Cuadro 14-2. Ejemplos de fármacos terapéuticos nefrotóxicos*

Antiinfecciosos	SNC/anestésicos
Aminoglucósidos	Enflurano
β-Lactámicos	Metoxiflurano
Vancomicina	Litio
Sulfonamidas	Diuréticos
Demeclociclina	Mercuriales orgánicos
Anfotericina B	Inmunosupresores
Polimixina B, E	D-Penicilamina
Antineoplásicos	Ciclosporina
Adriamicina (doxorubicina)	FK-506
Cisplatino	Medios de contraste
Nitrosoureas	radiográficos
Mitomicina C	Diatrizoatos
Metotrexato	Yodohipuratos
Analgésicos/antiinflamatorios	Yodotalamatos
Acetaminofén	
NSAID	

*Los ejemplos representan algunos de los nefrotóxicos citados con frecuencia, pero no todos.

NSAID - antiinflamatorios no esteroideos; SNC - sistema nervioso central.

Cuadro 14-3. Ejemplos de nefrotóxicos ambientales*

Micotoxinas/productos botánicos	Metales
Aflatoxina B	Cadmio
Citrinina	Oro
Monocrotalina	Bismuto
Alcaloides pirrolizidina	Galio
Rubratoxina B	Indio
Fumomisina B ₁	Plomo
Hidrocarburos alifáticos	Mercurio
halogenados	Niquel
Bromobenceno	Cromo
Bromodiclorometano	Herbicidas
Tetracloruro de carbono	Paraquat
Cloroformo	Diquat
Dibromocloropropano	Succinimidas
1,2-Dibromoetano	2,4,5-Triclorofenoxiacetato
1,2-Dicloroetano	Solventes orgánicos
Hexaclorobutadieno	Etilenglicol
Pentacloroetano	Dietilenglicol
Tricloroetileno	Tolueno
Tetracloroetileno	Diversos
Tetrafluoroetileno	p-Aminofenol
Tris(2,3-dibromopropil)-fosfato	Benzidina
Sustancias químicas que producen	d-Serina
nefropatía por α_{2u} -globulina	d-Lisina
Decalina	Acido maleico
Gasolina sin plomo	Bromoetanamina
d-Limoneno	Acido fenilalanilico
2,2,4-Trimetilpentano	Aminonucleósido
1,4-Diclorobenceno	puromicina
Lindano	
Combustibles para reactores	
de propulsión a chorro	
Tetracloroetileno	

*Los ejemplos representan algunos de los nefrotóxicos citados con frecuencia, mas no todos.

parte a las singulares características fisiológicas y anatómicas de este órgano. Aunque los riñones sólo constituyen 0.5% de la masa corporal total, reciben alrededor de 20 a 25% del gasto cardiaco en reposo. En consecuencia, cualquier fármaco o sustancia química que se encuentre en la circulación sistémica pasará hacia este órgano en volúmenes relativamente altos. El proceso de formación de orina concentrada también sirve para concentrar tóxicos potenciales en el líquido de los túbulos. Conforme se resorben agua y electrolitos a partir del filtrado glomerular, también pueden concentrarse las sustancias quí-

micas en el líquido de los túbulos, lo que impulsa la difusión pasiva de tóxicos hacia las células de los túbulos. Por ende, una concentración no tóxica de una sustancia química en el plasma puede alcanzar cifras tóxicas en los riñones. La concentración progresiva de tóxicos a lo largo de la nefrona puede dar por resultado precipitación intraluminal de compuestos relativamente insolubles, lo que produce insuficiencia renal aguda consecutiva a obstrucción tubular. Por último, el transporte renal, la acumulación y el metabolismo de xenobióticos contribuyen mucho a la susceptibilidad de los riñones (y de segmentos específicos de la nefrona) a lesión de origen tóxico.

Lesión selectiva para sitio

Las razones que fundamentan la lesión selectiva para sitio son complejas pero pueden atribuirse en parte a diferencias del flujo sanguíneo, específicas para sitio; transporte de sustancias químicas y acumulación de las mismas; propiedades fisicoquímicas del epitelio; reactividad de blancos celulares/moleculares; equilibrio de reacciones de bioactivación/destoxicación; energética celular, y mecanismos de regeneración/repación.

Lesión glomerular

Aunque el glomérulo es un sitio inicial de exposición a sustancias químicas dentro de la nefrona, pocos nefrotóxicos producen lesión estructural de este segmento. En ciertas circunstancias, la susceptibilidad del glomérulo puede atribuirse a interacciones químicas con las cargas aniónicas fijas sobre los elementos glomerulares.

Otros agentes que dañan la estructura de los glomérulos o la función de los mismos son el antineoplásico mitomicina y el inmunosupresor ciclosporina, que lesionan a la célula endotelial y el penacho capilar glomerular, y el aminoglucósido puromicina y la doxorubicina, que producen lesión de células endoteliales. Ahora se reconoce bien que las células epiteliales glomerulares liberan oxidantes y proteinasas que desintegran la membrana basal, que pueden participar en la producción de lesión de células epiteliales.

La lesión glomerular inducida por sustancias químicas también puede estar mediada por factores extrarrenales. Los complejos inmunitarios circulantes logran quedar atrapados dentro de los glomérulos, y el resultado puede ser unión de complemento, atracción de neutrófilos y fagocitosis. En la glomerulonefritis se observan con frecuencia neutrófilos y macrófagos dentro de los glomérulos, y la liberación de local de citocinas y de especies de oxígeno reactivas (ROS) puede contribuir a la lesión glomerular. Hay la posibilidad que una sustancia química funcione como un hapteno fijo a alguna proteína

www.rinconmedico.org

natural (p. ej., antígenos de los túbulos liberados como consecuencia de toxicidad) o como un antígeno completo, en particular si queda secuestrado dentro del glomérulo por medio de interacciones electrostáticas, y desencadenar una respuesta de anticuerpo. Las reacciones de anticuerpos con antígenos de superficie celular conducen a formación de depósitos inmunitarios dentro de los glomérulos, activación de mediador, y lesión subsiguiente del tejido glomerular.

Lesión de los túbulos proximales

Los túbulos proximales constituyen el sitio más frecuente de lesión renal inducida por tóxicos. Las razones de esto se relacionan en parte con acumulación selectiva de xenobióticos en este segmento de la nefrona. El túbulo proximal es un epitelio con escape, que favorece el flujo de compuestos hacia las células de los túbulos proximales. Además, y quizá lo que es más importante, el transporte de aniones y cationes orgánicos, proteínas de bajo peso molecular y péptidos, conjugados de GSH y metales pesados en los túbulos se localiza principalmente (si no es que de manera exclusiva) a los túbulos proximales, lo que da por resultado acumulación y toxicidad de estos xenobióticos en dichos túbulos. Aunque las correlaciones entre transporte, acumulación y toxicidad en los túbulos proximales sugieren que el sitio de transporte es un determinante crucial del lugar de toxicidad, el transporte tiene pocas probabilidades de ser el único criterio. Una vez captados y secuestrados por las células de los túbulos proximales, el potencial nefrotóxico de estos fármacos puede depender finalmente de la reactividad intrínseca del fármaco, con blancos subcelulares o moleculares. La nefrotoxicidad que requiere bioactivación por el citocromo P-450 o β -liasa se localizará en dicho túbulo, porque ambos sistemas de enzimas están localizados de manera casi exclusiva en los túbulos proximales. Por último, las células de estos últimos parecen ser más susceptibles a la lesión de origen isquémico que las de los túbulos distales. Por ende, los túbulos proximales probablemente serán el sitio primario de toxicidad para sustancias químicas que interfieren con el flujo sanguíneo renal, energética celular o función mitocondrial.

Lesión del asa de Henle/túbulo distal/conducto colector

En comparación con la del túbulo proximal, la lesión inducida por sustancias químicas en las estructuras tubulares más distales es poco frecuente. Las anormalidades funcionales en estos sitios se manifiestan principalmente como alteraciones de la habilidad de concentración y como un defecto de la acidificación. Los fármacos que se han relacionado con lesión aguda de las estructuras tubulares más distales

incluyen anfotericina B, cisplatino y metoxiflurano. Cada uno de estos medicamentos induce poliuria resistente a la hormona antidiurética, lo que sugiere que el defecto de concentración ocurre al nivel del extremo ascendente grueso medular o el conducto colector.

Lesión papilar

La papila renal es susceptible a los efectos lesivos crónicos del abuso del consumo de analgésicos. Aunque se desconocen los mecanismos exactos que fundamentan el daño selectivo de la papila por analgésicos, el gradiente intrarrenal para la actividad de la prostaglandina H sintasa probablemente es un factor contribuidor.

MECANISMOS/MEDIADORES BIOQUÍMICOS DE LESION DE LAS CÉLULAS RENALES

Mediadores de toxicidad

En algunos casos, la sustancia química puede iniciar toxicidad debido a su reactividad intrínseca con macromoléculas celulares. En contraste, algunas sustancias químicas no son tóxicas sino hasta que se biotransforman en un intermediario reactivo. Los intermediarios reactivos desde el punto de vista biológico, también conocidos como alquilantes, son compuestos con deficiencia de electrones (electrófilos) que se unen a nucleófilos (compuestos con alto contenido de electrones) celulares, como proteínas y lípidos. Se cree que el enlace covalente del intermediario reactivo con macromoléculas celulares críticas interfiere con la actividad biológica normal de la macromolécula y, así, inicia la lesión celular. En otras circunstancias, puede requerirse biotransformación extrarrenal antes de la liberación de las penúltimas especies nefrotóxicas hacia los túbulos proximales, donde se metabolizan más hacia un intermediario reactivo.

Las sustancias químicas pueden iniciar lesión de manera indirecta al inducir estrés oxidativo por medio de aumento de la producción de especies de oxígeno reactivas, como anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Las especies de oxígeno reactivas pueden reaccionar con diversos componentes celulares para inducir toxicidad. Por ejemplo, dichas especies tienen la capacidad para: 1) inducir peroxidación de lípidos, que puede dar por resultado alteraciones de la fluidez de la membrana, de la actividad enzimática y de las características de permeabilidad y transporte de membrana; 2) inactivar enzimas celulares al oxidar de manera directa grupos sulfhidrilo o amino de proteínas críticas; 3) despolimerizar polisacáridos, y 4) inducir roturas de filamento de DNA y rotura de cromosomas. Cada uno de estos fenómenos podría conducir a lesión o muerte celular.

Blancos celulares/subcelulares y moleculares

La idea de una secuencia única de fenómenos quizás es simplista para casi todos los tóxicos, dado el extenso número de blancos disponible para las especies alquilantes y especies de oxígeno reactivas. Más bien, muchas vías, cada una con una secuencia de fenómenos distinta, pueden conducir a muerte celular.

Volumen celular y homeostasia de iones

El volumen celular y la homeostasia de iones se encuentran estrechamente regulados y son trascendentales para las propiedades de resorción de las células epiteliales de los túbulos. Los tóxicos por lo general alteran el volumen y la homeostasia de iones celulares al interactuar con la membrana plasmática y aumentar la permeabilidad a iones o al inhibir la producción de energía. Por ejemplo, la pérdida de ATP origina inhibición de transportadores de membrana, que mantienen el equilibrio de iones interno e impulsan el movimiento de iones transmembrana. Después de agotamiento del ATP, disminuye la actividad de la Na^+, K^+ -ATPasa, lo que da por resultado flujo de K^+ hacia afuera, flujo de Na^+ y Cl^- hacia adentro, tumefacción de la célula y finalmente lisis de esta última.

Citosqueleto y polaridad celular

Los tóxicos pueden causar cambios tempranos de la integridad de membrana, como pérdida del borde en cepillo, formación de vesículas en la membrana plasmática, y alteraciones de la polaridad de membrana. Estos cambios pueden sobrevenir por alteraciones inducidas por tóxicos en componentes del citosqueleto, y por interacciones entre este último y la membrana, o relacionarse con perturbaciones del metabolismo de energía o de la homeostasia del calcio y de fosfolípidos.

Mitocondrias

Muchos procesos celulares dependen del ATP mitocondrial y, así, quedan alterados de manera simultánea con la inhibición de la respiración. Por el contrario, la disfunción mitocondrial puede ser una consecuencia de algunos otros procesos celulares alterados por el tóxico. Muchos nefrotóxicos causan disfunción mitocondrial.

Lisosomas

Son blancos subcelulares clave de aminoglucósidos, gasolina sin plomo y limoneno, y se cree que inducen lesión celular por rotura y libe-

ración de enzimas y léxicos lisosómicos hacia el citoplasma después de acumulación excesiva de uno o varios tóxicos resorbidos, y de sobrecarga lisosómica.

Los aminoglucósidos también inducen disfunción lisosómica después de resorción de aminoglucósidos desde los túbulos, y acumulación en lisosomas. El tamaño y el número de los lisosomas aumentan, y aparecen estructuras laminares densas en cuanto a electrones llamadas cuerpos mieloides. Estos últimos contienen fosfolípidos no desintegrados y se cree que ocurren por inhibición de hidrolasas y fosfolipasas lisosómicas por los aminoglucósidos.

Homeostasia del calcio

El Ca^{+2} es un segundo mensajero y tiene una participación crítica en diversas funciones celulares. La distribución del Ca^{+2} dentro de las células renales es compleja y comprende unión a sitios aniónicos sobre macromoléculas y compartimentalización dentro de organelos subcelulares. El fondo común de calcio celular cuya regulación tiene importancia crítica es el Ca^{+2} presente en el citosol. La concentración de este fondo común es de alrededor de 100 nM, y se mantiene a esta cifra contra un gradiente extracelular/intracelular grande (10 000:1) por medio de una serie de bombas y canales localizados en la membrana plasmática y el retículo endoplásmico. Además, las células de los túbulos proximales resorben alrededor de 50 a 60% de la carga filtrada de calcio y, así, deben mantener concentraciones citosólicas bajas de Ca^{+2} durante un flujo grande de calcio. Un incremento del Ca^{+2} libre intracelular puede activar diversas enzimas desintegradoras dependientes del Ca^{+2} , como fosfolipasas y proteinasas, y producir aberraciones de la estructura y la función de elementos del citoesqueleto y contráctiles.

Fosfolipasas

Se ha sugerido que la activación de la fosfolipasa A_2 (PLA_2) (una familia de enzimas que hidrolizan el enlace acil en la posición sn-2 de fosfolípidos, lo que da por resultado liberación de ácido araquidónico y lisofosfolípido) participa en diversas formas de lesión celular por medio de varios mecanismos. El incremento de la actividad de fosfolipasa A_2 podría ocasionar pérdida de los fosfolípidos de membrana y en consecuencia alterar la función de membrana, quizá como consecuencia de aumento del Ca^{+2} citosólico, puesto que muchas enzimas fosfolipasa A_2 son dependientes del Ca^{+2} . Los lisofosfolípidos son tóxicos para las células y pueden alterar las características de permeabilidad de membrana y desacoplar la respiración mitocondrial. Además, los productos eicosanoides del metabolismo del ácido araquidónico

son quimiotácticos para neutrófilos, lo que también puede contribuir a lesión hística.

La participación real de la fosfolipasa A₂ en la lesión de células renales ha sido controvertida, puesto que no está claro si los cambios de la fosfolipasa A, son una causa de lesión o muerte celular o una consecuencia de la misma. Surgen más dificultades porque los inhibidores de dicha enzima no son muy selectivos.

Endonucleasas

Se ha sugerido que la activación de endonucleasas participa en la muerte celular. Se ha observado formación de estructuras escalonadas en el DNA, un marcador de activación de endonucleasa, después de isquemia renal in vivo, y de exposición in vitro de células LLC-PKI a peróxido de hidrógeno, pero no después de exposición in vitro de túbulos proximales a inhibidores mitocondriales, el oxidante *t*-butilhidroperóxido, o el ionóforo de calcio ionomicina. La formación mínima de estructuras escalonadas en el DNA se ha relacionado con necrosis, no con apoptosis, en riñones de ratas después de isquemia y en segmentos de túbulos proximales de ratas aislados luego de hipoxia. La activación de endonucleasa no ocurre de manera uniforme después de lesión de células renales.

Proteinasas

La activación suprafisiológica de proteinasas podría alterar la función normal de la membrana y del citoesqueleto, y conducir a muerte de la célula. Una fuente de proteinasas son los lisosomas, donde en circunstancias normales las proteínas se desintegran por medio de hidrolasas ácidas. En condiciones de lesión celular, podría romperse la membrana lisosómica, con liberación de hidrolasas hacia el citosol para desintegrar proteínas susceptibles. Las proteinasas neutrales activadas por calcio son candidatos probables para una participación en la muerte celular porque son cisteína proteinasas, se activan por calcio, y tienen como sustratos proteínas del citoesqueleto y de membrana, así como enzimas.

NEFROTOXICOS ESPECÍFICOS

Metales pesados

Muchos metales, entre ellos cadmio, cromo, plomo, mercurio, platino y uranio, son nefrotóxicos. La naturaleza y la gravedad de la nefrotoxicidad por metales varían con respecto a su forma. Por ejemplo, las sales de mercurio inorgánicas producen un grado mayor de lesión

renal y menor de neurotoxicidad que los compuestos de mercurio orgánicos: un efecto que se ha relacionado con el mayor grado de lipofilicidad de los compuestos de mercurio orgánicos. Además, diferentes metales tienen distintos blancos primarios dentro de los riñones. Los metales pueden causar lesión de células renales por medio de su habilidad para unirse a grupos sulfhidrilo de proteínas críticas dentro de las células y, así, inhibir su función normal.

Mercurio

Los seres humanos y los animales están expuestos a vapor de mercurio elemental, mercurio inorgánico y sales mercúricas, así como a compuestos mercúricos orgánicos por medio del ambiente. El mercurio elemental administrado se oxida con rapidez en los eritrocitos o los tejidos hacia mercurio inorgánico. Debido a su alta afinidad por los grupos sulfhidrilo, casi todo el mercurio inorgánico que se encuentra en la sangre está unido a las células, albúmina, otras proteínas que contienen sulfhidrilo, glutatión y cisteína.

Los riñones constituyen el órgano blanco primario para la acumulación de mercurio inorgánico, y el segmento de S_3 del túbulo proximal es el sitio de toxicidad inicial. La captación renal de mercurio es muy rápida; hasta 50% de una dosis no tóxica de mercurio inorgánico se encontró en los riñones en el transcurso de algunas horas luego de la exposición. Al considerar el hecho de que casi todo el mercurio inorgánico que se encuentra en la sangre está enlazado a un ligando endógeno, es probable que el transporte luminal, o basolateral, o ambos, de mercurio hacia las células epiteliales de los túbulos proximales se realice por medio de cotransporte de mercurio con un ligando endógeno, como glutatión, cisteína o albúmina, o por medio de algún complejo de mercurio-ligando en la membrana plasmática. Pruebas actuales indican que en al menos dos mecanismos funcionan en la captación de mercurio en los túbulos proximales. Un mecanismo parece comprender la actividad atípica de la γ -glutamyltranspeptidasa (GGT), y el otro parece estar enlazado al sistema de transporte de aniones orgánicos basolateral.

La nefrotoxicidad aguda inducida por mercurio inorgánico se caracteriza por necrosis de los túbulos proximales e insuficiencia renal aguda en el transcurso de 24 a 48 horas después de la administración. Los indicadores tempranos de disfunción renal inducida por $HgCl_2$ son un aumento de la excreción urinaria de enzimas del borde en cepillo, como fosfatasa alcalina y γ -glutamyltranspeptidasa, lo que sugiere que el borde en cepillo puede ser un blanco inicial para el $HgCl_2$. Después, cuando la lesión tubular se hace grave, aumentan en la orina enzimas intracelulares, como lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa. A medida que progresa la lesión, disminuye la resor-

ción tubular de solutos y agua, y hay incremento de la excreción urinaria de glucosa, aminoácidos, albúmina y otras proteínas. Relacionado con el incremento en los túbulos proximales lesionados, hay un decremento y declinación progresiva de la filtración glomerular. Si la declinación de la función renal no es tan grave, las células de los túbulos proximales restantes muestran una respuesta proliferativa y la función renal vuelve con el tiempo.

Como se mencionó, el mercurio tiene afinidad muy alta por grupos sulfhidrido de proteína; se cree que esta interacción tiene importancia en la toxicidad del mercurio al nivel celular. Los cambios de la morfología de las mitocondrias y la función de las mismas son fenómenos muy tempranos después de administración de HgCl_2 , lo que apoya la hipótesis de que la disfunción mitocondrial es un contribuidor temprano e importante a la muerte celular inducida por mercurio inorgánico a lo largo de los túbulos proximales. Otros estudios han sugerido que el estrés oxidativo tiene importancia en la lesión renal inducida por HgCl_2 .

Cadmio

La exposición crónica de seres humanos no fumadores y animales al cadmio ocurre de manera primaria por medio de los alimentos, y da por resultado nefrotoxicidad. En el lugar de trabajo, la inhalación de polvo y vapores que contienen cadmio es la principal vía de exposición. El cadmio tiene una vida media de más de 10 años en seres humanos y, así, se acumula en el organismo con el tiempo. Alrededor de 50% de la carga corporal de cadmio puede encontrarse en los riñones. El cadmio produce disfunción y lesión de los túbulos proximales (segmentos S_1 y S_2), caracterizados por incrementos de la excreción urinaria de glucosa, aminoácidos, calcio y enzimas celulares. Esta lesión puede progresar hacia una nefritis intersticial crónica.

Un aspecto interesante de la nefrotoxicidad por cadmio es la participación de la metalotioneína. Esta última es una proteína de unión a metales, con alto contenido de cisteína, de bajo peso molecular, que tiene afinidad alta por el cadmio y otros metales pesados. En general, el mecanismo por el cual se cree que la metalotioneína participa en la toxicidad por cadmio y por metales pesados, es por medio de su habilidad para unirse a un metal pesado y, así, inactivarlo desde el punto de vista biológico. Esto supone que la concentración no unida o "libre" del metal es la especie tóxica. La producción de metalotioneína puede inducirse por concentraciones bajas, no tóxicas, de metales. De manera subsiguiente, los animales expuestos a una dosis más alta del metal no mostrarán toxicidad en comparación con animales nunca expuestos.

Nefropatía por α_{2u} -globulina inducida por sustancias químicas

Un grupo diverso de sustancias químicas, entre ellas gasolina sin plomo, limoneno, 1,4-diclorobenceno, tetracloroetileno, decalina y lindano, causan nefropatía por α_{2u} -globulina, o neuropatía por gotitas hialinas. Esta neuropatía ocurre en ratas macho, pero no en hembras, y se caracteriza por acumulación de gotitas de proteína en el segmento S₂ de los túbulos proximales, y da por resultado necrosis de célula única, formación de cilindros granulares en la unión del túbulo proximal y el asa delgada de Henle, y regeneración celular. La exposición crónica a estos compuestos culmina en progresión de estas lesiones y, finalmente, nefropatía crónica. Con compuestos como gasolina sin plomo, la exposición crónica suscita aumento de la incidencia de adenomas/carcinomas renales por mecanismos no genotóxicos.

Hidrocarburos halogenados

Constituyen una clase diversa de compuestos que se utilizan de manera extensa como intermediarios químicos, solventes y plaguicidas. En consecuencia, los seres humanos están expuestos a estos compuestos no sólo en el lugar de trabajo, sino también por medio del ambiente. Muchos efectos tóxicos se han relacionado con exposición aguda y crónica a hidrocarburos halogenados, incluso nefrotoxicidad.

Cloroformo

El blanco celular primario es el túbulo proximal, sin daño primario de los glomérulos o de los túbulos distales. La proteinuria, glucosuria y las cifras aumentadas de nitrógeno ureico sanguíneo son características de la nefrotoxicidad inducida por cloroformo. Esta nefrotoxicidad está enlazada con su metabolismo por el citocromo P-450 renal y la formación de un intermediario reactivo que se une de manera covalente con grupos nucleófilos sobre macromoléculas celulares. Las diferencias sexuales observadas en la nefrotoxicidad por cloroformo parecen relacionarse con disimilitudes del contenido renal de isozimas del citocromo P-450.

Tetrafluoroetileno

Se metaboliza en el hígado por medio de GSH-S-transferasas. El conjugado de GSH se secreta hacia la bilis y el intestino delgado, donde se desintegra hacia el conjugado S cisteína (TFEC), se resorbe y se transporta hacia los riñones. Luego de transporte hacia los túbulos proximales, que son el blanco celular primario para los haloalquenos y haloalcanos, el conjugado S cisteína es un sustrato para las formas citosólica y mitocondrial de la enzima conjugado cisteína β -liasa.

La nefrotoxicidad producida por haloalquenos se caracteriza desde el punto de vista morfológico por necrosis de los túbulos proximales, que afecta principalmente el segmento S₃, y en el aspecto funcional por incrementos de la glucosa urinaria, proteína, enzimas celulares y nitrógeno ureico sanguíneo. Después de exposiciones in vivo e in vitro a TFEC, la mitocondria parece ser un blanco primario. Además, el decremento de la función mitocondrial ocurre antes del inicio de la muerte celular. El estrés oxidativo también puede contribuir a la muerte celular inducida por TFEC, puesto que los productos de peroxidación lípida se formaron antes del inicio de la muerte celular, y los antioxidantes y quelantes de hierro aliviaron la citotoxicidad.

Bromobenceno

La biotransformación de bromobenceno y otros bencenos halogenados, como la de los haloalquenos, es trascendental para la expresión de la nefrotoxicidad. El bromobenceno debe oxidarse por el citocromo P-450 hepático hacia bromofenol y después oxidarse más hacia bromohidroquinona (BHQ). Los conjugados glutatión de la bromohidroquinona son sustratos para la actividad de γ -glutamyltranspeptidasa renal y pueden convertirse finalmente en conjugados cisteína y N-acetilcisteína de bromohidroquinona.

Micotoxinas

Dos micotoxinas, ocratoxina A y citrinina, se encuentran sobre diversos granos de cereales. La administración de citrinina a ratas pueden dar por resultado insuficiencia renal anúrica y muerte o insuficiencia renal no oligúrica con recuperación completa en el transcurso de ocho días. En contraste, luego de inyección repetida de dosis pequeñas, la ocratoxina A sólo produce disfunción renal que se caracteriza por glucosuria, cetonuria, proteinuria y poliuria. Una o ambas de estas micotoxinas han quedado comprendidas en la nefropatía balcánica en seres humanos, aunque los datos para apoyar esto son menos que claros.

Las fumonisinas (micotoxinas producidas por el hongo *Fusarium moniliforme* y otras especies *Fusarium*) se encuentran con frecuencia en el maíz y en productos del mismo, y se ha demostrado que producen nefrotoxicidad en ratas por inhibición de la esfinganina (esfingosina) N-aciltransferasa.

Agentes terapéuticos

Acetaminofén

Las dosis grandes del antipirético y analgésico acetaminofén (APAP) suelen relacionarse con hepatotoxicidad; sin embargo, las dosis gran-

des también pueden causar nefrotoxicidad en seres humanos y animales. La nefrotoxicidad por acetaminofén se caracteriza por necrosis de los túbulos proximales con incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina plasmática; decrementos de la filtración glomerular y de la depuración de paraaminohipurato; aumentos de la excreción fraccionaria de agua, sodio y potasio, e incrementos de la glucosa, proteína y de las enzimas del borde en cepillo en la orina. Parece haber una notoria diferencia de especie en la naturaleza y el mecanismo de la nefrotoxicidad por acetaminofén. En tanto el citocromo P-450 renal participa en la activación del acetaminofén y la nefrotoxicidad, los conjugados glutatión de este último fármaco también pueden contribuir a la nefrotoxicidad por acetaminofén.

Antiinflamatorios no esferoides (NSAID)

Los medicamentos de este tipo, como aspirina, ibuprofén, naproxén e indometacina, se utilizan de manera extensa como analgésicos y antiinflamatorios, y producen sus efectos terapéuticos por medio de inhibición de la síntesis de prostaglandina. Al menos tres tipos de nefrotoxicidad se han relacionado con administración de antiinflamatorios no esferoides. Puede ocurrir insuficiencia renal aguda horas después de una dosis grande de un antiinflamatorio no esteroide, por lo general es reversible con la suspensión del fármaco, y se caracteriza por decremento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, así como por oliguria. Cuando la producción normal de prostaglandinas vasodilatadoras queda inhibida por antiinflamatorios no esteroides, la vasoconstricción inducida por las catecolaminas y la angiotensina II circulantes no tiene oposición, lo que suscita decremento del flujo sanguíneo renal e isquemia.

En contraste, el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroides o acetaminofén (> 3 años) produce una forma a menudo irreversible de nefrotoxicidad conocida como nefropatía por analgésicos. La incidencia de esta última varía mucho en el mundo occidental. La lesión primaria en esta nefropatía es la necrosis papilar con nefritis intersticial crónica. Se desconoce el mecanismo por el cual los antiinflamatorios no esteroides producen nefropatía por analgésicos, pero puede sobrevenir por isquemia medular/papilar crónica consecutiva a vasoconstricción renal. Otros estudios han sugerido que un intermediario reactivo en las células inicia a su vez el estrés oxidativo o se une de manera covalente a macromoléculas celulares críticas.

El tercer tipo de nefrotoxicidad relacionado con antiinflamatorios no esteroides, aunque raro, es una nefritis intersticial que se caracteriza por un edema intersticial difuso con infiltración de células inflamatorias. Los afectados normalmente se presentan con creatinina sérica

alta y proteinuria. Si se suspenden los antiinflamatorios no esteroides, la función renal mejora en uno a tres meses.

Aminoglucósidos

Los antibióticos aminoglucósidos se denominan así porque constan de dos o más azúcares amino unidos en un enlace glucosídico a un núcleo hexosa central. Aunque son los mejores fármacos para muchas infecciones por gramnegativos, su uso queda limitado principalmente por su nefrotoxicidad. La incidencia de disfunción renal luego de administración de aminoglucósidos varía de 5 a 26%, pero rara vez conduce a un resultado letal. La disfunción renal por aminoglucósidos se caracteriza por una insuficiencia renal no oligúrica con reducción de la filtración glomerular y aumento de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo. Los aminoglucósidos son cationes muy polares, y se filtran de manera casi exclusiva en el glomérulo y se excretan sin cambios.

Aunque la fosfolipidosis tiene importancia en la nefrotoxicidad por aminoglucósidos, son menos claros los pasos entre la acumulación de fosfolípidos en los lisosomas y la muerte de células de los túbulos.

Anfotericina B

Es un antimicótico muy eficaz cuya utilidad clínica queda limitada por su nefrotoxicidad. La disfunción renal vinculada con tratamiento con anfotericina B depende de la dosis acumulativa y se debe a efectos tanto hemodinámicos como tubulares. La nefrotoxicidad por anfotericina B se caracteriza por poliuria resistente a hormona anti-diurética, acidosis tubular renal, hipopotasemia e insuficiencia renal aguda o crónica. La nefrotoxicidad por anfotericina B es extraña por cuanto altera la integridad funcional del glomérulo y de las porciones proximal y distal de la nefrona.

Algunos de los efectos de la anfotericina B sobre las células de los túbulos renales se deben a la habilidad de este polieno para unirse al colesterol en la membrana plasmática y formar poros acuosos, lo que origina alteraciones de la excreción de protones, y acidosis tubular renal.

Ciclosporina

El Cyclosporin A (ciclosporina, o CsA) es un importante inmunosupresor que se utiliza ampliamente para prevenir rechazo de injerto en el trasplante de órgano. La ciclosporina es un polipéptido cíclico micótico y actúa al inhibir de manera selectiva la activación de células T. La nefrotoxicidad es un efecto secundario crítico de la ciclosporina; la mayoría de quienes reciben el fármaco muestra alguna for-

ma de nefrotoxicidad. En clínica, la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina puede manifestarse como: 1) disfunción renal reversible y aguda, 2) vasculopatía aguda y 3) nefropatía crónica con fibrosis intersticial.

La disfunción renal aguda se caracteriza por decrementos (relacionados con la dosis) del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, y aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica. Estos efectos disminuyen por reducción de la dosificación o cese del tratamiento. El decremento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular se relaciona con vasoconstricción notoria inducida por ciclosporina, y probablemente se produce por diversos factores, entre ellos desequilibrio de la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras.

La vasculopatía aguda o microangiopatía trombótica es una lesión nefrotóxica más bien rara que afecta a las arteriolas y los capilares glomerulares, sin un componente inflamatorio, después de tratamiento con ciclosporina. Se observan cambios hialinos o fibroides, o ambos, a menudo con depósito de fibrinógeno, en las arteriolas, en tanto la trombosis con descamación de células endoteliales afecta a los capilares glomerulares.

El tratamiento a largo plazo con ciclosporina A puede dar por resultado nefropatía crónica con fibrosis intersticial. Ocurren aumentos modestos de la creatinina sérica y disminuciones de la filtración glomerular junto con hipertensión, proteinuria y disfunción tubular. Los cambios histológicos son profundos; se caracterizan por arteriopatía, esclerosis glomerular global y segmentaria, fibrosis intersticial en tiras, y atrofia tubular aguda. Estas lesiones tal vez no sean reversibles si se suspende el tratamiento con ciclosporina, y pueden originar nefropatía en etapa terminal.

Cisplatino

Es un útil fármaco en el tratamiento de neoplasias sólidas, aunque la nefrotoxicidad limita su uso clínico. Los riñones no sólo se encargan de la mayor parte de la excreción del cisplatino, sino también constituyen el sitio primario de acumulación. Los efectos del cisplatino sobre los riñones incluyen insuficiencias renales aguda y crónica, pérdida renal de magnesio, y poliuria.

En los estudios clínicos tempranos acerca de cisplatino se identificó insuficiencia renal aguda, caracterizada por decrementos del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular, enzimuria, β -microglobulinuria, y pérdida inapropiada de magnesio por la orina. Aunque el blanco celular relacionado con insuficiencia renal aguda es el segmento S del túbulo proximal en la rata, en seres humanos puede haber afección de los segmentos S_1 y S_2 , los túbulos distales y los con-

duelos colectores. La insuficiencia renal crónica que se observa con el cisplatino se debe a exposición prolongada y se caracteriza por necrosis focal en muchos segmentos de la nefrona, sin un efecto importante sobre el glomérulo. Se han hecho considerables esfuerzos por crear medidas para prevenir nefrotoxicidad por cisplatino. Estos esfuerzos incluyen hidratación intensa y diuresis con manitol, creación de compuestos de platino menos nefrotóxicos, como el tetraplatino, y la identificación de compuestos que pueden unirse al platino o producir quelación del mismo. El cisplatino puede producir nefrotoxicidad por su capacidad para inhibir la síntesis de DNA y de proteína, así como las funciones de transporte.

Al igual que otros metales pesados, el platino puede unirse a grupos sulfhidrilo de proteínas como la ATPasa y la γ -glutamyltranspeptidasa renales, lo que inhibe su actividad y produce toxicidad. La lesión mitocondrial en los túbulos proximales es un fenómeno temprano después de exposiciones *in vitro* e *in vivo* al cisplatino, y puede producir disminución de adenina nucleótido y muerte celular. El estrés oxidativo también ha quedado comprendido como un mecanismo de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Medios de contraste radiográficos

Los medios de contraste yodados se utilizan para la obtención de imágenes de tejidos, y en la actualidad se usan dos clases principales de compuestos. Los compuestos iónicos, derivados diatrizoato: 1) están ionizados a pH fisiológico, 2) no se encuentran unidos de manera importante a proteína, 3) están restringidos al espacio extracelular, 4) se eliminan casi por completo por los riñones, y 5) se filtran libremente por el glomérulo y no se secretan ni se resorben. Estos agentes tienen una osmolalidad muy alta ($> 1\,200$ mosm/L) y son en potencia nefrotóxicos, particularmente en sujetos con alteración renal existente, diabetes o insuficiencia cardíaca, o que están recibiendo otros nefrotóxicos. La clase más nueva de medios de contraste (p. ej., iotrol, iopamidol) son no iónicos, tienen osmolalidad baja y son menos nefrotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Brenner BM, Rector FJ (eds): *The Kidney*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
 Davis ME, Berndt WO: Renal methods for toxicology, in Hayes AW (ed): *Principles and Methods of Toxicology*, 3d ed. New York: Raven, 1994, pp 871-894.
 Goldstein RS (ed): *Mechanisms of Injury in Renal Disease and Toxicity*. Boca Raton, FL: CRC, 1994.
 Hook JB, Goldstein RS (eds): *Toxicology of the Kidney*, 2d ed. New York: Raven, 1993.

El tejido pulmonar puede quedar lesionado directamente o de manera secundaria por productos metabólicos provenientes de compuestos orgánicos. Sin embargo, el efecto de mayor importancia de muchos inhalantes tóxicos es imponer una carga oxidativa excesiva sobre los pulmones. Observaciones realizadas en seres humanos y animales proporcionan fuertes pruebas de que las secuelas del estrés oxidativo pueden ser decisivas en el inicio de padecimientos como bronquitis crónica, enfisema, trastornos intersticiales (fibrosis) y cáncer, y la propagación de los mismos.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS PULMONES

Vías nasales

El aire entra a las vías respiratorias a través de las regiones nasal y bucal. Muchas especies, en particular pequeñas especies de roedores de laboratorio, respiran obligatoriamente por la nariz, y el aire pasa de manera casi exclusiva a través de las vías nasales. Otras especies, entre ellas los seres humanos, monos y perros, pueden inhalar aire tanto por la nariz como por la boca (respiración buconasal). El aire se calienta y humedece en tanto pasa por la nariz. Las vías nasales funcionan como un filtro para partículas, que pueden recolectarse mediante difusión o impacción sobre la mucosa nasal. Los gases muy hidrosolubles se absorben con eficiencia en las vías nasales, que se extienden desde los orificios nasales hasta la faringe.

Las vías nasales están cubiertas por epitelios característicos: escamoso estratificado en el vestíbulo; cuboideo/cilíndrico no ciliado en la cámara anterior; respiratorio pseudoestratificado ciliado, y olfatorio. La mayor parte de las vías nasales internas están cubiertas por epitelio respiratorio que contiene células caliciformes, ciliadas, cilíndricas no ciliadas, cuboideas, en cepillo, y basales. El epitelio olfatorio, que contiene células sensitivas, está localizado en la parte superior. Las terminaciones nerviosas en las vías nasales se relacionan en su mayor parte con el V par craneal (trigémino).

Los epitelios nasales son competentes para metabolizar compuestos extraños. De este modo, la cavidad nasal es un sitio blanco fácil para lesiones inducidas por metabolitos. El epitelio olfatorio parece ser en particular vulnerable. El metabolismo por dicho epitelio puede participar en el acceso directo de inhalantes al cerebro o la evitación del mismo.

Vías respiratorias de conducción

La parte proximal de las vías respiratorias (la tráquea y los bronquios) tiene un epitelio pseudoestratificado que contiene células ciliadas y dos tipos de células no ciliadas: mucosas y serosas. Las células mucosas (y las estructuras glandulares) producen el moco de las vías respiratorias, una familia de glucoproteínas de alto peso molecular con un contenido de azúcar de 80% o más, que cubre el epitelio con una capa protectora pegajosa y viscoelástica que atrapa contaminantes y restos celulares. Las células serosas producen un líquido en el cual puede disolverse el moco. La acción de los cilios de las vías respiratorias, que se mueven en sincronía bajo el control del sistema nervioso central (SNC), impulsa de manera continua la capa de moco hacia la faringe, donde se elimina del aparato respiratorio por deglución o expectoración. También se cree que la capa de moco tiene funciones antioxidantes, neutralizantes de ácido y de recolección de radicales libres, que protegen a las células epiteliales.

Las vías respiratorias de conducción tienen una estructura con bifurcación, ramificada, característica; las generaciones sucesivas de vías respiratorias contienen alrededor de dos veces el número de bronquios, con un diámetro interno en disminución sucesiva. Así, las vías respiratorias de conducción contienen un área de superficie total en incremento continuo desde la tráquea hasta la parte distal de las vías respiratorias. Las bifurcaciones dividen el flujo en puntos de ramificación que sirven como sitios de impacción para partículas; los diámetros sucesivamente más estrechos también favorecen la recolección de gases y partículas sobre las paredes de las vías respiratorias. A la postre, se llega a una zona de transición donde las vías respiratorias cartilaginosas (los bronquios) dan lugar a vías respiratorias no cartilaginosas (bronquiolos), que a su vez ceden el paso a las regiones de intercambio de gases, bronquiolos respiratorios y alveolos. Las células y las glándulas productoras de moco ceden el paso a las células Clara en el epitelio bronquiolar.

Región de intercambio de gases

Los pulmones de seres humanos están divididos en cinco lóbulos: superior e inferior izquierdos, y superior, medio e inferior derechos.

Los pulmones pueden subdividirse más en la periferia del árbol bronquial en dos segmentos broncopulmonares anatómicos distintos, después en lobulillos y finalmente en acinos. Un acino incluye un bronquiolo terminal y todos sus bronquiolos respiratorios, así como conductos y sacos alveolares. Un acino puede estar conformado por dos a ocho unidades ventilatorias. Una unidad ventilatoria se define como una región anatómica que incluye todos los conductos alveolares y los alveolos distales a cada unión de conducto bronquiolar-alveolar. La unidad ventilatoria tiene importancia porque representa el denominador común mínimo cuando se modela la distribución de los gases inhalados a la superficie de intercambio de gas de los pulmones. En tanto el pulmón de seres humanos contiene bronquiolos respiratorios (vías respiratorias de conducción de pequeño calibre con evaginaciones ocasionales de alveolos), los pulmones de rata normales tienen una transición repentina desde bronquiolos no respiratorios hacia conductos alveolares.

El intercambio de gases ocurre en los alveolos, que representan alrededor de 80 a 90% del volumen pulmonar parenquimatoso total; los pulmones de seres humanos adultos contienen un estimado de 300 millones de alveolos.

La proporción entre las superficies capilar y alveolar totales es de poco menos de 1. Dentro del tabique alveolar, los capilares están organizados en una lámina única. Los capilares, el plasma sanguíneo y los elementos formes de la sangre se encuentran separados de su espacio aéreo por una delgada capa de tejido formada por componentes epiteliales, intersticiales y endoteliales.

Las células alveolares tipos I y II representan alrededor de 25% de las células en el tabique alveolar. Las células epiteliales tipo III, también llamadas células en cepillo, son relativamente raras. Las células tipo I cubren una gran área de superficie (alrededor de 90% de la superficie alveolar). Tienen citoplasma atenuado y parecen tener pocos organelos pero quizá son tan competentes desde el punto de vista metabólico como las células tipo II más compactas. El daño preferente de las células tipo I por diversos compuestos puede explicarse por el hecho de que constituyen un blanco grande. Las células tipo II son cuboideas y muestran abundante citoplasma perinuclear. Producen surfactante y, en caso de daño del epitelio tipo I, pueden sufrir división mitótica y reemplazar a las células dañadas. La forma de las células tipos I y II es independiente del tamaño alveolar, y es muy similar en diferentes especies.

La población de células intersticiales mesenquimatosas consta de fibroblastos que producen colágena y elastina, pericitos, monocitos y linfocitos. Los macrófagos residen en el intersticio antes de entrar en los alveolos. Las células endoteliales tienen citoplasma delgado y cubren alrededor de 25% del área cubierta por las células tipo I. Las

células Clara están localizadas en los bronquiolos terminales y tienen un alto contenido de enzimas que metabolizan xenobióticos.

Intercambio de gases

La principal función de los pulmones es el intercambio de gases, que consta de ventilación, riego y difusión. Los pulmones están muy bien equipados para desempeñar su tarea principal: llevar el oxígeno esencial a los órganos y tejidos del cuerpo, y eliminar su producto de desecho más abundante, el dióxido de carbono.

Ventilación

Durante la inhalación, el aire fresco se mueve hacia los pulmones a través de la parte alta de las vías respiratorias y de las vías respiratorias de conducción, y hasta las unidades respiratorias terminales cuando la caja torácica se agranda y el diafragma se mueve en dirección descendente; los pulmones siguen de manera pasiva esta expansión. Luego de la difusión de oxígeno hacia la sangre y de dióxido de carbono desde esta última hacia los espacios alveolares, el aire (ahora enriquecido con dióxido de carbono) se expelle mediante la exhalación. La relajación de la pared torácica y del diafragma disminuye el volumen interno de la caja torácica, las fibras elásticas del parénquima pulmonar se contraen, y el aire se expelle desde la zona alveolar a través de las vías respiratorias.

El volumen total de aire en los pulmones humanos inflados, alrededor de 5 700 cm³, representa la capacidad pulmonar total (TLC). Después de una espiración máxima, el pulmón retiene alrededor de 1 200 cm³ de aire, el volumen residual (RV). Así, el volumen de aire que se mueve hacia adentro y afuera de los pulmones con un movimiento inspiratorio y espiratorio máximo, que se denomina la capacidad vital (VC), es de unos 4 500 cm³. En condiciones de reposo, sólo una fracción de la capacidad vital, el volumen de ventilación pulmonar (TV), se mueve hacia adentro y afuera de los pulmones. En seres humanos en reposo, el volumen de ventilación pulmonar mide casi 500 cm³ con cada respiración. La frecuencia respiratoria, o el número de respiraciones por minuto, es de alrededor de 12 a 20. Si una demanda metabólica aumentada del organismo exige el aporte de mayores cantidades de oxígeno (p. ej., durante ejercicio intenso y prolongado), tanto el volumen de ventilación pulmonar como la frecuencia respiratoria pueden aumentar mucho. La cantidad de aire que se mueve hacia adentro y afuera de los pulmones de seres humanos suele incrementar hasta 60 L por minuto. La ventilación aumentada en una atmósfera contaminada aumenta el depósito de material tóxico inhalado. Por esta razón, a menudo se afirma que las personas, en particular los

niños, no deben hacer ejercicio durante episodios de contaminación densa del aire.

La capacidad pulmonar total, así como la proporción entre volumen residual y capacidad vital, cambia cuando los pulmones están enfermos. En el enfisema, los alveolos se extienden en exceso, y se atrapa más aire. En tanto la capacidad pulmonar total puede permanecer igual o incluso aumentar, el volumen de aire que en realidad se mueve durante la respiración está disminuido. Esto da por resultado decremento de la capacidad vital, con un aumento concomitante del volumen residual. Si parte de los pulmones se colapsa o queda llena con líquido de edema, la capacidad pulmonar total y la capacidad vital se reducen.

Riego

Los pulmones reciben todo el gasto proveniente del ventrículo derecho, alrededor de 70 a 80 cm³ de sangre por cada latido cardíaco; de este modo, pueden quedar expuestos a cantidades sustanciales de agentes tóxicos transportados por la sangre. Un compuesto colocado sobre la piel o depositado bajo esta última (inyección por vía subcutánea) o introducido de manera directa en una vena periférica (inyección por vía intravenosa) viaja a través del sistema venoso hasta el ventrículo derecho y después entra en contacto con el lecho capilar pulmonar antes de distribución hacia otros órganos o tejidos del organismo.

Difusión

El intercambio de gases tiene lugar a través de toda la superficie alveolar. El contacto con agentes tóxicos transportados por el aire ocurre sobre un área de superficie (alrededor de 140 m²) que sólo ocupa el segundo lugar luego del intestino delgado (aproximadamente 250 m²) y que es mucho más grande que la piel (alrededor de 1.75 m²), otros dos órganos que se encuentran en contacto directo con el mundo exterior. Diversos procesos anormales suelen engrosar el tabique alveolar e influir de manera adversa sobre la difusión de oxígeno hacia los eritrocitos. Esos procesos pueden incluir acumulación de líquido en el espacio alveolar, y engrosamiento anormal del epitelio pulmonar.

PRINCIPIOS GENERALES EN LA PATOGENIA DEL DAÑO PULMONAR CAUSADO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

Carga oxidativa

Se cree que un tipo importante de lesión de los pulmones se origina por una carga oxidativa excesiva que suele estar mediada por radica-

les libres, como los generados por el ozono, dióxido de nitrógeno, humo de tabaco y células de defensa pulmonares. En muchos estudios se ha informado aumento de la actividad de enzimas recolectoras de radicales libres en los pulmones de animales expuestos a ozono, dióxido de nitrógeno y otros tóxicos, lo que apoya de manera indirecta esta hipótesis. El tratamiento con diversos recolectores de radicales hidroxilo puede proteger a ratas contra edema pulmonar inducido por dosis altas de tiourea y cifras por lo demás letales de radiación gamma. Otros estudios han mostrado protección contra hiperoxia por la superóxido dismutasa o catalasa estabilizada mediante encapsulación en liposomas.

Las teorías de la toxicidad por oxidantes pulmonares se relacionan con la formación de radicales libres reactivos e inestables, con reacciones en cadena subsiguientes que dan pie a oxidación destructiva no controlada. Investigación reciente ha recalcado las participaciones esenciales del superóxido, óxido nítrico, peroxinitrato, radicales hidroxilo y quizás oxígeno simple en la mediación de daño hístico. La reducción de O_2 a metabolitos activos del mismo normalmente ocurre como un subproducto del metabolismo celular durante reacciones de transferencia de electrones tanto microsómicas como mitocondriales; las reacciones de NADPH-citocromo P-450 reductasa generan cantidades considerables de anión superóxido. Dado que estas especies oxidantes son en potencia citotóxicas, pueden mediar las acciones de diversos neumotóxicos o favorecerlas. Esos mecanismos se han propuesto para la lesión pulmonar inducida por paraquat y nitrofurantoína. Cuando ocurre lesión celular de cualquier tipo, la liberación de componentes celulares por lo demás contenidos, como microsomas y flavoproteínas hacia el espacio extracelular puede conducir a generación extracelular de especies de O_2 reactivas nocivas.

Entre las células de mamíferos, neutrófilos, monocitos y macrófagos parecen en particular adeptos a convertir el O_2 molecular en metabolitos de O_2 reactivos; esto probablemente se relaciona con sus actividades de fagocitosis y antimicrobianas. Como un subproducto de esta capacidad, se liberan especies de O_2 tóxicas (posiblemente por el plasmalema mismo) hacia los tejidos circunvecinos. Puesto que la mayor parte de las formas de edema pulmonar tóxico se acompaña de acumulación de fagocitos en la microcirculación y el parénquima pulmonares (leucostasis pulmonar), el daño oxidativo puede representar un componente importante de todos los tipos de lesión pulmonar neumotóxica acompañados por un componente inflamatorio mediado por fagocitos,

El hecho de que los procesos oxidativos son complejos queda sugerido por el dato de que la producción fagocítica de especies de oxígeno activas causa inactivación de inhibidores de proteinasa y desgranulación de células cebadas. La producción de radicales de oxígeno por fagocitos aumenta no sólo por interacciones de membranas de superficie celu-

lar con diversos estímulos apropiados, sino también por hiperoxia. Las plaquetas (y los microtrombos de plaquetas) también tienen la capacidad para generar especies de O_2 activadas.

Los pulmones pueden responder con mecanismos de defensa específicos que pueden adquirirse con el tiempo y estimular por exposición constante a muchas especies de microorganismos transportados por el aire, así como por diversos materiales antigénicos de peso molecular bajo y alto. El sistema inmunitario puede montar respuestas celulares o humorales a estos antígenos inhalados, que se logran sumar a los mecanismos inespecíficos de defensa pulmonar. Los efectos inmunitarios directos ocurren cuando el material extraño inhalado sensibiliza al aparato respiratorio a la exposición adicional al mismo material. Los pulmones de mamíferos tienen un sistema inmunitario bien desarrollado. Los linfocitos residen en los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos, agregados linfoides, y nódulos linfoepiteliales, así como en agregados o como células únicas de principio a fin de las vías respiratorias. La broncoconstricción y la enfermedad pulmonar crónica pueden sobrevenir por inhalación de materiales que parecen actuar en su totalidad o en parte por medio de una respuesta alérgica. En algunas circunstancias, estas reacciones se originan por esporas de mohos o contaminantes bacterianos. Los componentes químicos de los polvos o gases sensibilizantes suelen ser la causa de la respuesta alérgica. Los compuestos de bajo peso molecular llagan a actuar como haptenos que se combinan con proteínas naturales para formar un complejo que el sistema inmunitario reconoce como un antígeno. La exposición adicional al compuesto sensibilizante puede suscitar una reacción alérgica que se caracteriza por liberación de diversos mediadores inflamatorios que producen una respuesta broncoconstrictora temprana o tardía.

Inhalantes tóxicos, gases y dosimetría

Los sitios de depósito de gases en las vías respiratorias definen las características de toxicidad por esos gases. La hidrosolubilidad es el factor crítico en la determinación de la profundidad a la cual un gas dado penetra en los pulmones. Los gases muy solubles, como el dióxido de azufre, no penetran más allá de la nariz, y por ende son relativamente no tóxicos para animales, en especial para los que respiran de manera obligatoria por la nariz, como la rata. Cuando el dióxido de azufre se inhala con partículas o aerosoles que pueden adsorber el gas, puede sortear la nasofaringe, penetrar hasta la profundidad de los pulmones, y desencadenar respuestas tóxicas. Los gases relativamente insolubles, como el ozono y el dióxido de nitrógeno penetran a profundidad en los pulmones y alcanzan las vías respiratorias de calibre más pequeño y los alveolos, donde pueden des-

encadenar respuestas tóxicas. Los modelos matemáticos de entrada de gases y depósito de los mismos en los pulmones, que se basan únicamente en la hidrosolubilidad de un gas, predicen con bastante exactitud los sitios de lesiones pulmonares. Los gases insolubles como el CO y el H₂S pasan con eficiencia a través de las vías respiratorias y son captados por el aporte sanguíneo pulmonar para ser distribuidos en todo el organismo.

Depósito de partículas y depuración de las mismas

El tamaño de las partículas por lo general es el factor crítico que determina la región de las vías respiratorias en la cual se depositará una partícula o un aerosol. El depósito de partículas sobre la superficie de los pulmones y de las vías respiratorias se desencadena por una combinación de anatomía pulmonar y las características del flujo de aire en el aparato respiratorio.

Tamaño de las partículas

Cuando el número y la masa de partículas que tienen la capacidad para penetrar en los pulmones son mayores, hay más probabilidades de un efecto tóxico. También puede ser interesante la distribución de tamaño en relación con otros factores, como la forma de las partículas y el área de superficie de las mismas. El área de superficie tiene importancia especial cuando los materiales tóxicos se adsorben sobre las superficies de partículas y, así, son transportados hasta los pulmones.

Las partículas no esféricas a menudo se caracterizan en términos de esferas equivalentes con base en igual masa, volumen o arrastre aerodinámico. El *diámetro aerodinámico* toma en cuenta tanto la densidad de la partícula como el arrastre aerodinámico. Representa el diámetro de una esfera de densidad de unidad con la misma velocidad de asentamiento terminal que la partícula, independientemente de su tamaño, forma y densidad. El diámetro aerodinámico es la medición apropiada para partículas que se depositan por impacción y sedimentación. Para partículas muy pequeñas, que se depositan sobre todo por difusión, el factor crítico es el tamaño de la partícula, no la densidad. Es necesario recordar que el tamaño de una partícula puede cambiar antes de su depósito en las vías respiratorias. Los materiales higroscópicos, como el cloruro de sodio, ácido sulfúrico y glicerol, llevan consigo agua y aumentan de tamaño en la atmósfera tibia y saturada de la parte baja de las vías respiratorias.

Mecanismos de depósito

El depósito de partículas ocurre principalmente por interceptación, impacción, sedimentación y difusión (movimiento browniano). La

interceptación sólo ocurre cuando la trayectoria de una partícula la lleva suficientemente cerca a una superficie de modo que un borde de la partícula entra en contacto con la superficie de las vías respiratorias. La interceptación tiene importancia para el depósito de fibras. En tanto el diámetro de las fibras establece la probabilidad de depósito por impacción y sedimentación, la interceptación depende de la longitud de la fibra.

Como resultado de la inercia, las partículas suspendidas en el aire tienden a seguir viajando a lo largo de su trayectoria original. En un torrente de aire con ángulos, como en una bifurcación de las vías respiratorias, una partícula puede quedar impactada sobre la superficie. En bifurcaciones relativamente simétricas, que típicamente ocurren en los pulmones de seres humanos, la tasa de depósito tal vez sea alta para partículas que se mueven en el centro de la vía respiratoria. En el adulto promedio, casi todas las partículas de más de 10 μm de diámetro aerodinámico se depositan en la nariz o la región bucal de la faringe, y no pueden penetrar hasta tejidos distales hacia la laringe. Datos recientes han mostrado que las partículas muy pequeñas (0.01 μm o menos) también quedan atrapadas con eficiencia relativa en la parte alta de las vías respiratorias por difusión. Las partículas que penetran más allá de la parte alta de las vías respiratorias están disponibles para quedar depositadas en la región bronquial y en las vías respiratorias que yacen en posición más profunda. Por ende, la región alveolar tiene importantes eficiencias de depósito para partículas de menos de 5 μm y de más de 0.003 μm .

La sedimentación desencadena depósito en los bronquios de calibre más pequeño, los bronquiolos y los espacios alveolares, donde las vías respiratorias son de pequeño calibre y la velocidad de flujo de aire es baja. A medida que una partícula se mueve en dirección descendente por medio del aire, la flotabilidad y la resistencia del aire actúan sobre la partícula en una dirección ascendente, en tanto la fuerza de gravedad actúa sobre la misma en una dirección descendente. A la postre, la fuerza de gravitación se equilibra con la suma de la flotabilidad y la resistencia del aire, y la partícula sigue asentándose con una velocidad constante conocida como la velocidad de asentamiento terminal. La sedimentación no es una vía importante de depósito de partículas cuando el diámetro aerodinámico es de menos de 0.5 μm .

La difusión es un factor importante en el depósito de partículas de tamaño menor a 1 micrómetro. El impacto de moléculas de gas imparte un movimiento al azar a estas partículas. Este movimiento browniano aumenta con el tamaño decreciente de las partículas, de modo que la difusión es un importante mecanismo de depósito en la nariz y otras vías respiratorias y los alveolos para partículas de menos de alrededor de 0.5 μm .

Un factor importante en el depósito de partículas son las características de la respiración. Durante la respiración tranquila, en la cual el volumen de ventilación pulmonar sólo es dos a tres veces el volumen del espacio muerto anatómico (es decir, el volumen de las vías respiratorias de conducción, donde no ocurre intercambio de gases), puede exhalarse una proporción grande de las partículas inhaladas. Durante ejercicio, cuando se inhalan volúmenes más grandes a velocidades más altas, aumentan la impacción en las vías respiratorias de gran calibre y la sedimentación y difusión en las vías respiratorias de menor calibre y los alveolos. Sostener la respiración también incrementa el depósito por sedimentación y difusión. Los factores que modifican el diámetro de las vías respiratorias de conducción pueden alterar el depósito de partículas. En pacientes con bronquitis crónica, la capa de moco está muy engrosada, se extiende hacia la periferia y puede bloquear en parte las vías respiratorias en algunas áreas. Los chorros formados por el aire que fluye a través de esas vías ocluidas en parte tienen el potencial de aumentar el depósito de partículas por impacción y difusión en las vías respiratorias de pequeño calibre. Los materiales irritantes que producen broncoconstricción tienden a incrementar el depósito traqueobronquial de partículas. Se ha demostrado en experimentos que el tabaquismo de cigarrillos produce un efecto de ese tipo.

Eliminación de partículas

La eliminación de partículas depositadas es un aspecto importante de la defensa pulmonar. La eliminación rápida disminuye el tiempo disponible para que se produzca daño de los tejidos pulmonares o se permita la absorción local. Los mecanismos específicos disponibles para la eliminación de partículas de las vías respiratorias varían con el sitio de depósito. Tiene importancia recalcar que la eliminación de partículas desde las vías respiratorias no es sinónimo de eliminación desde el organismo. Dependiendo del mecanismo de eliminación específico usado, las partículas se eliminan: 1) hacia el estómago y el tubo digestivo; 2) hacia los linfáticos y ganglios linfáticos, donde pueden disolverse y entrar a la circulación venosa, o 3) hacia la vasculatura pulmonar. Los únicos mecanismos mediante los cuales el aparato respiratorio puede en verdad eliminar del organismo partículas depositadas son la tos y sonarse la nariz.

Eliminación nasal. Las partículas depositadas en la nariz se eliminan por medio de diversos mecanismos, dependiendo de su sitio de depósito y solubilidad en el moco. La porción anterior de la nariz está cubierta con epitelio escamoso relativamente seco, de modo que las partículas depositadas ahí se eliminan mediante acciones extrínsecas como limpiarse y sonarse la nariz. Las otras regiones de la nariz están

cubiertas en su mayor parte por un epitelio mucociliar que impulsa el moco hacia la glotis, donde se deglute. En adultos saludables, las partículas insolubles por lo general se eliminan desde esta región y se degluten en el transcurso de una hora luego del depósito. Las partículas solubles en moco pueden disolverse y entrar al epitelio o la sangre antes que puedan eliminarse mecánicamente. Aún hay incertidumbres acerca de la eliminación de partículas que se depositan en las regiones olfatorias o en áreas dañadas por infección aguda, enfermedades crónicas o lesión de origen tóxico.

Eliminación traqueobronquial. La capa de moco que cubre el árbol traqueobronquial se mueve en dirección ascendente por el movimiento de los cilios subyacentes. Esta "escalera mecánica" mucociliar transporta partículas depositadas y macrófagos cargados de partículas en dirección ascendente hacia la bucofaringe, donde se degluten y pasan por el tubo digestivo. La eliminación mucociliar es relativamente rápida en individuos saludables y se completa en el transcurso de 24 a 48 horas para partículas depositadas en la parte baja de las vías respiratorias. La infección y otras lesiones pueden alterar mucho la eliminación.

Eliminación pulmonar

1. Las partículas pueden quedar atrapadas de manera directa en la capa de líquido de las vías respiratorias de conducción por impacción, y eliminarse en dirección ascendente, en el árbol traqueo bronquial por medio de la actividad mucociliar.
2. Las partículas pueden ser objeto de fagocitosis por macrófagos y eliminarse mediante la actividad mucociliar.
3. Las partículas pueden ser objeto de fagocitosis por los macrófagos alveolares y eliminarse a través del drenaje linfático.
4. El material se puede disolver desde las superficies de partículas, y eliminar por medio del torrente sanguíneo o los linfáticos.
5. Las partículas pequeñas pueden penetrar de manera directa en las membranas epiteliales.

Reactividad de las vías respiratorias

Las vías respiratorias de gran calibre están rodeadas por músculo liso bronquial, que ayuda a mantener el tono de las vías respiratorias y el diámetro de las mismas durante la expansión de los pulmones y contracción de los mismos. En circunstancias normales, el tono del músculo liso bronquial está regulado por el sistema nervioso autónomo. Ocurre contracción refleja cuando los receptores en la tráquea y los bronquios de gran calibre son estimulados por irritantes como el humo de cigarrillos y contaminantes del aire. Puede desencadenarse bron-

coconstricción por colinérgicos, como la acetilcolina, fenómeno que sirve como la base para una medida sensible (pruebas de broncoprovocación) de si un tóxico puede causar broncoconstricción en animales o seres humanos. Otros mediadores importantes del tono del músculo liso de las vías respiratorias son la histamina, diversas prostaglandinas y leucotrienos, sustancia P y óxido nítrico. El músculo liso bronquial de asmáticos se contrae con mucho menos provocación que el de sujetos normales. La broncoconstricción causa un decremento del diámetro de las vías respiratorias y un aumento correspondiente de la resistencia al flujo de aire. Los síntomas relacionados característicos son jadeo, tos, sensación de estrechez en el tórax y disnea. El ejercicio potencia estos problemas. Una causa importante de preocupación respecto a la contaminación del aire ambiente es si los asmáticos representan una población en particular susceptible a los efectos adversos para la salud, del dióxido de azufre, ozono, dióxido de nitrógeno, otros gases irritantes respiratorios, y partículas respirables. Dado que los bronquios por lo general contribuyen con el principal componente de la resistencia de las vías respiratorias, los agentes inhalados que producen broncoconstricción refleja en general son gases irritantes con solubilidad moderada.

Edema pulmonar

El edema pulmonar de origen tóxico representa una fase aguda exudativa de lesión pulmonar que por lo general produce un incremento de la barrera alveolocapilar. El líquido de edema, cuando lo hay, altera las relaciones entre ventilación y perfusión, y limita la transferencia de O₂ y dióxido de carbono por difusión incluso en alveolos por lo demás normales desde el punto de vista estructural. El edema suele ser un signo de lesión pulmonar aguda.

Después de exposición a algunos agentes tóxicos en los cuales la superficie alveolocapilar está denudada (como el haloxano), es poco probable la recuperación, en tanto en situaciones de lesión más modesta (como con la administración de histamina), la recuperación completa es fácilmente alcanzable. Entre estos dos extremos están formas de lesión pulmonar grave acompañada por daño inflamatorio amplificado, o procesos de restitución-reparación exagerados (p. ej., después de ingestión de paraquat), o ambos.

Lesión de las vías respiratorias

Ciertos gases y vapores estimulan terminaciones nerviosas en la nariz, en particular las del nervio trigémino. El resultado es el sostenimiento de la respiración o cambios de las características de la misma, para evitar más exposición o reducirla. Si es imposible evitar la expo-

sición continua, muchos irritantes ácidos o alcalinos producen necrosis celular y aumento de la permeabilidad de las paredes alveolares.

Un mecanismo patogénico diferente es típico de moléculas muy reactivas como el ozono. Es poco probable que el ozono como tal pueda penetrar mas allá de la capa de líquido que cubre las células de los pulmones. En su lugar, las lesiones por ozono se propagan mediante una cascada de productos de reacción secundaria, como aldehídos e hidroperóxidos producidos por ozonólisis de ácidos grasos y otros sustratos en el líquido que cubre los pulmones, y por especies de oxígeno reactivas que surgen a partir de reacciones de radicales libres.

El metabolismo de compuestos extraños puede quedar comprendido en la patogenia de la lesión pulmonar. El equilibrio de activación y destoxicación tiene una participación clave en la determinación de si una sustancia química dada finalmente causará daño. Los pulmones contienen casi todas las enzimas propias del metabolismo de xenobióticos. Aunque las cifras generales de estas enzimas tienden a ser más bajas en los pulmones que en el hígado, a menudo están muy concentradas en poblaciones celulares específicas de las vías respiratorias. Más aún, el contenido específico de isozimas particulares del citocromo P-450 puede ser mucho más alto en los pulmones. De este modo, el recambio de un sustrato por P-450 puede ser mucho más rápido en los pulmones que en el hígado.

Mediadores de toxicidad pulmonar

Los avances en las técnicas de cultivo de células han permitido a los investigadores examinar la función de moléculas de señal específicas en el daño pulmonar inducido por tóxicos. El análisis de homogeneizados de pulmón normal sugiere que dicho órgano contiene grandes cantidades de citocinas endógenas y mediadores inflamatorios, mucho más que suficientes para que estos compuestos potentes desencadenen efectos. De este modo, estos agentes deben compartimentalizarse en un pulmón saludable para controlar su bioactividad potente. No se entienden bien el modo en que estos procesos están regulados de modo normal, qué exactamente sale mal con la homeostasia en un pulmón dañado, la relación temporal y anatómica de diferentes citocinas en la amplificación de un fenómeno lesivo inicial, ni los mecanismos detallados de la resolución de la lesión pulmonar, y representan el enfoque actual de mucha investigación acerca de los mecanismos de lesión pulmonar por agentes tóxicos.

Proliferación de células

Los efectos de tóxicos sobre los pulmones pueden ser reversibles o irreversibles. Los mecanismos para la exacerbación del daño pulmonar o

la reparación del mismo no son obvios. Sin embargo, el parénquima pulmonar se repara a sí mismo con eficiencia muy notable. En ratones expuestos a oxígeno al 90% durante seis días, grandes porciones del epitelio alveolar quedan muy dañadas. Si se permite a los animales que se recuperen en aire, las células epiteliales alveolares tipo II se dividen y a la postre se transforman en células epiteliales tipo I, que restituyen la membrana basal alveolar denudada. También proliferan otras células en la zona alveolar, como las células endoteliales capilares, células intersticiales y macrófagos alveolares. La recuperación epitelial puede retrasarse en el daño pulmonar agudo producido por fármacos citostáticos. El daño del epitelio se repara por división de las células Clara y otras células no ciliadas en las vías respiratorias de conducción.

RESPUESTAS CRÓNICAS DE LOS PULMONES A LA LESIÓN

Fibrosis

Definida en clínica, fibrosis pulmonar se refiere al tipo de fibrosis intersticial que se observa durante las etapas más tardías de la fibrosis pulmonar idiopática. En esta enfermedad, el dato característico de fibrosis pulmonar observado por el patólogo es coloración focal aumentada de fibras de colágena en el intersticio alveolar. Los pulmones fibróticos de seres humanos con fibrosis pulmonar aguda o crónica contienen cantidades aumentadas de colágena según se valora en estudios bioquímicos, lo que concuerda con los datos histológicos.

En pulmones dañados por tóxicos, la respuesta semeja de manera más estrecha al síndrome de dificultad respiratoria del adulto o del lactante, que a la fibrosis intersticial crónica. La colágena pulmonar excesiva por lo general no sólo se observa en el intersticio alveolar sino también en toda la región centroacinar, incluso los conductos alveolares y los bronquiolos respiratorios. La relación entre depósito aumentado de colágena alrededor de las vías respiratorias de pequeño calibre y la mecánica pulmonar no se entiende, sea en el aspecto teórico o empírico. Se desconoce si las desviaciones de los tipos de colágena, en comparación con los incrementos absolutos del contenido de colágena, explican la rigidez aumentada de los pulmones fibróticos. La colágena relacionada con fibrosis también puede ser anormal en lo que se refiere a unión al través. Se han descrito alteraciones de uniones al través en la silicosis experimental y la fibrosis inducida por bleomicina.

Enfisema

En el enfisema los pulmones se hacen más grandes y demasiado adaptables. La destrucción del área de superficie de intercambio de

www.rinconmedico.org

gases da por resultado un pulmón distendido e hiperinflado que ya no intercambia con eficacia oxígeno y dióxido de carbono como resultado tanto de pérdida de tejido como de atrapamiento de aire. La definición anatomopatológica de enfisema aceptada en la actualidad es "un padecimiento de los pulmones caracterizado por agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañado por destrucción de las paredes, sin fibrosis obvia". La principal causa de enfisema en seres humanos es, con mucho, la inhalación de humo de tabaco, aunque otros tóxicos también pueden desencadenar esta respuesta. Una característica del enfisema inducido por tóxicos es la inflamación grave o recurrente, en especial alveolitis, con liberación de enzimas proteolíticas por los leucocitos participantes.

La α_1 -antiproteasa es una de las principales defensas del organismo contra la digestión proteolítica incontrolada por la clase de enzimas que incluye elastasa. Hay un vínculo clínico entre una falta genética de este importante inhibidor de la elastasa y la aparición de enfisema a una edad demasiado joven. Estudios adicionales en fumadores condujeron a la hipótesis de que las elastasas de neutrófilos (y quizá de macrófagos alveolares) pueden romper la elastina pulmonar y, así, causar enfisema; estas elastasas por lo regular se conservan a raya por medio de la α_1 -antiproteasa que se difunde hacia los pulmones desde la sangre. Conforme el individuo envejece, una acumulación de fenómenos elastolíticos al azar puede causar los cambios enfisematosos en los pulmones que suelen vincularse con el envejecimiento. Los tóxicos que producen flujo hacia adentro de células inflamatorias y, así, aumentan la carga de elastasa de neutrófilos, logran acelerar este proceso.

Otras enzimas además de la elastasa pueden tener importancia en la patogenia del enfisema, y en su forma más simple el modelo de elastasa-antiproteasa, solo, no puede explicar por completo los mecanismos bioquímicos que fundamentan la causa del enfisema.

Cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar, una enfermedad en extremo rara en otros tiempos, ahora es la causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos. El tabaquismo de cigarrillos es el factor de riesgo único más importante para la aparición de cáncer pulmonar. Se ha estimado que casi 80 a 90% de los cánceres pulmonares (y de otros cánceres, como el de vejiga, esófago, cavidad bucal y páncreas) se produce por este hábito. Los fumadores promedio tienen incremento de 10 veces el riesgo, y quienes fuman mucho, uno de 20 veces, de presentar cáncer pulmonar, en comparación con no fumadores.

La inhalación de fibras de asbestos y de polvos o vapores metálicos, como arsénico, berilio, cadmio, cromo y níquel, encontrados en operaciones de fundición y de fabricación, se ha relacionado con can-

www.rinconmedico.org

cer de las vías respiratorias. Los trabajadores que fabrican éter de clorometil o gas mostaza también tienen aumento del riesgo de presentar cánceres pulmonares, al igual que los varones expuestos a gases residuales a partir de hornos de coque. El gas radón es un carcinógeno pulmonar humano conocido. El formaldehído es un probable carcinógeno respiratorio humano. El sílice, fibras fabricadas por el ser humano, y los humos de soldadura, son carcinógenos sospechados. Los fumadores que inhalan radón o fibras de asbestos aumentan varias veces su riesgo de presentar cáncer pulmonar, lo que sugiere una interacción sinérgica entre los carcinógenos. Se desconoce si los contaminantes del aire comunes, como el ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y los humos que emanan a partir de plantas motrices y refinerías de petróleo, contribuyen a la aparición de cáncer pulmonar en la población general; estudios epidemiológicos acerca de diferencias rurales-urbanas de la incidencia de cáncer pulmonar aún son dudosos, al igual que los estudios en animales. La contaminación del aire en interiores, incluso el humo de tabaco ambiental, aumenta el riesgo de cáncer pulmonar en no fumadores.

Los cánceres pulmonares en seres humanos pueden tener un periodo de latencia de 20 a 40 años, lo que dificulta establecer la relación con exposiciones específicas. Casi todos los cánceres pulmonares en seres humanos parecen originarse a partir de las células que cubren las vías respiratorias (el cáncer pulmonar que se origina a partir de esos sitios suele denominarse carcinoma broncogénico); las neoplasias pulmonares periféricas (carcinomas bronquioalveolares) son menos frecuentes. El cáncer en la parte alta de las vías respiratorias se observa menos a menudo que el cáncer en los pulmones. Las lesiones malignas de las vías nasales, que suelen advertirse en animales de experimentación, son comparativamente raras en seres humanos. Se relacionan con ciertas ocupaciones, entre ellas trabajadores de cromato, refinadores de níquel, fabricantes de gas mostaza, trabajadores del alcohol isopropílico, fabricantes de muebles de madera, y trabajadores de botas y calzado. Los carcinógenos posibles incluyen compuestos de cromo hexavalentes, níquel metálico y subsulfuro de níquel, óxido de níquel y ciertos polvos de madera y cuero.

Los mecanismos potenciales de la carcinogénesis pulmonar se han estudiado de manera extensa por medio de análisis de material tumoral y en estudios de células bronquiales de seres humanos conservadas en cultivo. Se cree que el daño del DNA es un mecanismo clave. Un carcinógeno activado o su producto metabólico puede interactuar con el DNA. La persistencia de O^6 -alquildesoxiguanosina en el DNA parece correlacionarse con carcinogenicidad. Empero, no siempre aparecen neoplasias en presencia de aductos, y la formación de estos últimos puede ser una condición necesaria pero no suficiente para la carcinogénesis. El daño del DNA causado por especies de oxígeno

activas es otro mecanismo en potencia importante. La radiación ionizante conduce a la formación de superóxido, que se convierte mediante la acción de la superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno. En presencia de hierro y otros metales de transición, pueden formarse radicales hidroxilo que producen entonces roturas de filamentos de DNA. El humo de cigarrillo contiene cantidades altas de especies de oxígeno activas y de otros radicales libres. Es posible que se imponga más estrés oxidativo sobre el tejido pulmonar de fumadores por la liberación de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno por macrófagos activados, metabolismo de carcinógenos y peroxidación lípida causada por aldehídos reactivos.

AGENTES QUE SE SABE PRODUCEN LESIÓN PULMONAR EN SERES HUMANOS

En el cuadro 15-1 se listan tóxicos frecuentes que se sabe producen lesiones pulmonares aguda y crónica en seres humanos.

Agentes transportados por el aire, que producen lesión pulmonar en seres humanos

Asbestos

Causan tres formas de enfermedad pulmonar en seres humanos: asbestosis, cáncer pulmonar y mesotelioma maligno. Una vez que se han depositado fibras de asbesto en los pulmones, pueden quedar fagocitadas por los macrófagos alveolares. Las fibras cortas son ingeridas por completo y después se eliminan por medio de la actividad mucociliar. Las fibras más largas se ingieren de manera incompleta, y los macrófagos pierden la capacidad para dejar los alveolos. Activados por las fibras, los macrófagos liberan mediadores como linfocinas y factores del crecimiento, que a su vez atraen células inmunocompetentes o estimulan la formación de colágena. De este modo, la enfermedad pulmonar relacionada con asbestos puede estar mediada por el desencadenamiento de una secuencia inflamatoria de fenómenos o la producción de cambios que a la postre conducen al inicio (daño del DNA causado por especies moleculares reactivas) o promoción (tasa aumentada de recambio celular en los pulmones) del proceso carcinógeno.

Las propiedades de superficie de fibras de asbestos parecen ser un elemento mecánico importante en la toxicidad. La protección proporcionada por la superóxido dismutasa o por recolectores de radicales libres en la lesión celular vinculada con asbestos *in vitro* sugiere que la generación de especies de oxígeno activas y la peroxidación lípida concomitante son mecanismos de importancia en la toxicidad por as-

bestos. La interacción de hierro con oxígeno sobre la superficie de fibras de asbestos puede conducir a producción de peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo muy reactivo.

Sílice

La silicosis en seres humanos puede ser aguda o crónica. La silicosis aguda sólo ocurre en sujetos expuestos a una concentración muy alta de aerosol que contiene partículas lo bastante pequeñas como para ser respirables (por lo general de menos de 5 μm) durante un periodo relativamente breve, por lo general de algunos meses a algunos años. Estos pacientes tienen disnea en empeoramiento, fiebre, tos y pérdida de peso. Hay progresión rápida de insuficiencia respiratoria, que por lo general termina en la muerte en el transcurso de uno o dos años. Ningún tratamiento conocido influye sobre la evolución inexorable de la silicosis aguda.

La silicosis crónica tiene un periodo de latencia prolongado, por lo general de más de 10 años. La silicosis no complicada es casi por completo asintomática; se demuestra poca alteración en pruebas de función pulmonar sistemáticas incluso después que la enfermedad es demostrable en radiografías. El cuadro radiográfico presenta nódulos fibróticos, regularmente en la porción apical de los pulmones. Los ganglios linfáticos hiliares tienen calcificaciones periféricas conocidas como calcificaciones en cáscara de huevo. La silicosis simple puede progresar hacia silicosis complicada, que se define como la presencia de nódulos conglomerados de más de 1 cm de diámetro. Estos nódulos por lo general ocurren en las zonas superior y media de los pulmones. A una etapa avanzada, pueden estar rodeados por ampollas enfisematosas. La silicosis crónica se relaciona con aumento de la incidencia de tuberculosis.

Los principales factores que influyen sobre la patogenicidad del sílice tanto *in vivo* como *in vitro*, además de su estructura, son el tamaño de las partículas y la concentración de las mismas. Se ha establecido la participación de los macrófagos alveolares pulmonares en la ingestión de sílice como un fenómeno iniciador. Al parecer, como parte de la respuesta citotóxica de un macrófago a la ingestión de sílice, el macrófago puede liberar citocinas y otras sustancias que hacen que los fibroblastos se repliquen o que aumenten su tasa de biosíntesis de colágena.

Sobrecarga pulmonar causada por partículas

Los mecanismos de eliminación en la profundidad de los pulmones, que dependen de manera predominante (si no es que por completo) de la fagocitosis y la emigración de macrófagos alveolares pulmonares,

Cuadro 15-1. Tóxicos industriales que producen enfermedad pulmonar

Tóxico	Nombre común de la enfermedad	Fuente ocupacional	Efecto agudo	Efecto crónico
Algodón, polvo de,	Bisinosis	Fabricación de textiles	Sensación de estrechez en el tórax, jadeo, disnea	Función pulmonar reducida, bronquitis crónica
Aluminio, abrasivos de,	Enfermedad de barberos, pulmón de fundidores de corindón, pulmón de bauxita	Fabricación de abrasivos, fundición	Edema alveolar	Fibrosis intersticial, enfisema
Aluminio, polvo de,	Aluminosis	Elaboración de productos de aluminio, fuegos artificiales, cerámica, pinturas, artículos eléctricos, abrasivos	Tos, disnea	Fibrosis intersticial
Amoniaco		Producción de amoniaco, fabricación de fertilizantes, producción de sustancias químicas, explosivos	Irritación de la parte alta y baja de las vías respiratorias, edema	Bronquitis crónica
Arsénico		Fabricación de plaguicidas, pigmentos, vidrio, aleaciones	Bronquitis	Cáncer pulmonar, bronquitis, laringitis
Asbestos	Asbestosis	Minería, construcción, construcción naval, elaboración de materiales que contienen asbestos		Fibrosis, calcificación, pleural, cáncer pulmonar, mesotelioma pleural

Azufre, dióxido de,		Elaboración de sustancias químicas, refrigeración, blanqueado, fumigación	Broncoconstricción, tos, sensación de estrechez en el tórax	Bronquitis crónica
Berilio	Beriliosis	Extracción de mineral, elaboración de aleaciones, cerámica	Edema pulmonar grave, neumonía	Fibrosis, disnea progresiva, granulomatosis intersticial, cáncer pulmonar, cardiopatía de origen pulmonar (cor pulmonale)
Cadmio, óxido de,		Soldadura, fabricación de equipo eléctrico, aleaciones, pigmentos, fundición	Tos, neumonía de origen pulmonar	Enfisema, cardiopatía
Caolín	Kaolinosiis	Fabricación de alfarería		Fibrosis
Carbón, polvo de,	Neumoconiosis	Minería de carbón		Fibrosis
Carburos de tantalio, titanio, tungsteno	Enfermedad por metales duros	Fabricación de bordes cortantes en herramientas	Hiperplasia y metaplasia del epitelio bronquial	Fibrosis peribronquial y perivascular
Cloro		Elaboración de pulpa y papel, plásticos, sustancias químicas cloradas	Tos, hemoptisis, disnea, traqueobronquitis, bronconeumonía	
Cromo (VI)		Producción de compuestos de cromo, pigmentos para pintura, reducción de mineral de cromita	Irritación nasal, bronquitis	Cáncer pulmonar, fibrosis

Cuadro 15-1. Tóxicos industriales que producen enfermedad pulmonar (Continuación)

Tóxico	Nombre común de la enfermedad	Fuente ocupacional	Efecto agudo	Efecto crónico
Estaño	Estanosis	Minería, procesamiento de estaño		Moteado difuso de las radiografías sin signos clínicos
Fosgeno		Producción de plásticos, plaguicidas, sustancias químicas	Edema	Bronquitis, fibrosis
Hidrógeno, fluoruro de,		Elaboración de sustancias químicas, película fotográfica, solventes, plásticos	Irritación respiratoria, edema pulmonar hemorrágico	
Hierro, óxidos de,	Enfermedad pulmonar siderótica, pulmón de acabadores de plata, pulmón de mineros de hematites, pulmón de soldadores de arco	Soldadura, trabajo de fundición, fabricación de acero, minería de hematites, fabricación de joyería	Tos	Pulmón de acabadores de plata: agregaciones subpleurales y perivasculariales de macrófagos Pulmón de mineros de hematites: neumokoniosis difusa parecida a fibrosis Pulmón de soldadores de arco: bronquitis

Isocianatos		Elaboración de plásticos, industria química	Irritación de las vías respiratorias, tos, disnea	Asma, función pulmonar reducida
Manganeso	Neumonía por manganeso	Industrias química y de los metales	Neumonía aguda, a menudo letal	Neumonía recurrente
Níquel		Extracción de mineral de níquel, fundición, electrorrecubrimiento electrónico, combustibles fósiles	Edema pulmonar, se retrasa hacia dos días (NICO)	Carcinoma de células escamosas de la cavidad nasal y de los pulmones
Nitrógeno, óxidos de,		Soldadura, llenado de silos, elaboración de explosivos	Congestión y edema pulmonares	Bronquiolitis obliterante
Ozono		Soldadura, blanqueamiento de harina, desodorización	Edema pulmonar	Fibrosis
Percloroetileno		Limpieza en seco, desengrasado de metal, fumigación de granos	Edema	Cáncer, hepático y pulmonar
Silíce	Silicosis, neumoconiosis	Minería, extracción de piedra, construcción, agricultura, cantería, limpieza con chorro de arena	Silicosis aguda	Fibrosis, silicotuberculosis
Talco	Talcosis	Industria del caucho, cosméticos		Fibrosis
Vanadio		Fabricación de acero	Irritación y producción de moco en las vías respiratorias	Bronquitis crónica

pueden quedar abrumadas por cantidades de polvos respirables mucho mayores que las cargas fisiológicas. Como consecuencia, las cargas pulmonares de estos polvos persisten durante meses o años, y es posible que se activen mecanismos por completo no fisiológicos de patogenia de enfermedad.

Oxígeno

En lactantes que reciben oxigenoterapia después del nacimiento, puede aparecer un síndrome conocido como displasia broncopulmonar. La anatomía patológica de los pulmones se caracteriza por bronquiolitis necrosante, proliferación de fibroblastos, metaplasia escamosa de la cubierta bronquial, y destrucción de los conductos alveolares.

La toxicidad por oxígeno está mediada por aumento de la producción de productos de oxígeno parcialmente reducidos, como anión superóxido, radicales perhidroperoxi e hidroxilo, y posiblemente oxígeno molecular simple. Un desarrollo reciente y fascinante es el dato de que la toxicidad pulmonar por oxígeno puede mitigarse mucho en ratones transgénicos que expresan superóxido dismutasa tipo Mn humana en sus células epiteliales pulmonares.

Agentes que producen toxicidad pulmonar en seres humanos

Paraquat

El compuesto bupiridilio paraquat, un herbicida ampliamente usado, produce lesión pulmonar extensa cuando es ingerido por seres humanos. En quienes sobreviven a los primeros días de intoxicación aguda por paraquat, pueden aparecer lesiones pulmonares progresivas y a la postre letales. La enfermedad pulmonar por paraquat se caracteriza por fibrosis intersticial e intraalveolar difusa. El paraquat se acumula en las células de los pulmones por medio del sistema de captación de poliamina. Una vez dentro de las células, el paraquat pasa por ciclos de manera continua desde su forma oxidada hacia la reducida, con formación concomitante de especies de oxígeno activas. In vitro, el paraquat produce peroxidación extensa de lípidos. Una hipótesis alternativa, pero no mutuamente excluyente para explicar el mecanismo de acción del paraquat plantea oxidación del NADPH celular y agotamiento final del contenido de NADPH de las células pulmonares.

Monocrotalina

Es un alcaloide pirrolizidina, uno de muchos productos de plantas relacionados desde el punto de vista estructural, que ocurren de manera natural, y que se han utilizado en tés hierbales. Estos compuestos producen toxicidad hepática (necrosis hepatocelular y enfermedad venooclusiva).

Aunque el metabolismo por lo general se completa 24 horas después de la administración de una dosis única, se sabe que los alcaloides pirrolizidina causan lesión pulmonar tardía, con hipertensión resultante del sistema arterial pulmonar e hipertrofia del hemicardio derecho.

La monocrotalina se metaboliza en el hígado hacia un pirrol muy reactivo o posiblemente hacia conjugados pirrol con glutatión o cisteína. El pirrol se libera a partir del hígado y viaja hacia otros órganos, como los riñones y los pulmones, donde inicia lesión endotelial.

Bleomicina

La bleomicina, una mezcla de varios compuestos similares desde el punto de vista estructural, es un quimioterápico ampliamente usado contra cáncer. La fibrosis pulmonar, a menudo letal, representa la forma más grave de toxicidad. En muchos tejidos, la enzima citosólica bleomicina hidrolasa inactiva a la bleomicina. En los pulmones y la piel, dos órganos blanco para la toxicidad por bleomicina, la actividad de esta enzima es más baja que en otros órganos. La bleomicina estimula la producción de colágena en los pulmones y se combina también con hierro (II) y oxígeno molecular; cuando se une con DNA, se producen roturas de filamento único y doble por medio de una reacción de radical libre.

Cidofosfamida y 4-ipomeanol

La cidofosfamida se utiliza ampliamente como un compuesto contra cáncer e inmunosupresor. Los efectos adversos indeseables son cistitis hemorrágica y fibrosis pulmonar. La cidofosfamida se metaboliza mediante el sistema de citocromo P-450 hacia dos metabolitos muy reactivos: acroleína y mostaza fosforamida. El 4-ipomeanol, un tóxico que se encuentra en boniatos (batatas) mohosos, es otro compuesto que se convierte en un metabolito tóxico por medio del citocromo P-450. Produce daño extenso de células Clara y se está investigando como un fármaco potencial contra cáncer.

1,3-Bis(cloroetil)-1-nitrosourea

La carmustina (BCNU) es un quimioterápico eficaz que ejerce sus propiedades antitumorales al reaccionar con macromoléculas celulares y formar uniones al través entre filamentos y dentro de estos últimos con el DNA. En seres humanos, suele notarse primero una toxicidad pulmonar relacionada con la dosis a partir de un decremento de la capacidad de difusión. La fibrosis pulmonar causada por este fármaco puede ser letal. El mecanismo de acción no está por completo claro. Es posible que la BCNU inhiba la glutatión disulfuro reductasa pulmonar, fenómeno que puede conducir a una etapa de GSH/GSSG al-

terada en las células pulmonares. A la postre, dicho estado deja a la célula incapaz de afrontar el estrés oxidante. Las concentraciones altas de oxígeno en el aire inspirado pueden aumentar la toxicidad pulmonar de la BCNU, así con la de otros fármacos contra cáncer que se sabe afectan el tejido pulmonar: ciclofosfamida y bleomicina.

Fármacos anfófilos catiónicos (CAD)

Son varios medicamentos con características estructurales similares que producen lipidosis pulmonar. El antiarrítmico amiodarona y el anoréxico clorfentermina desencadenan esos cambios en seres humanos. La lipidosis pulmonar se caracteriza por la presencia intracelular, particularmente en macrófagos, de estructuras membranosas concéntricas grandes que ahora se sabe son lisosomas secundarios. Los fármacos anfófilos catiónicos inhiben a las fosfolipasas A y B, quizá porque estos medicamentos se combinan con fosfolípidos y forman complejos indigestibles. Hay alteraciones de la desintegración del surfactante pulmonar, y el material se acumula en células fagocíticas. En seres humanos, la amiodarona puede causar disnea y tos. En animales y seres humanos, el padecimiento es por completo reversible cuando se suspende el fármaco.

MÉTODOS PARA ESTUDIAR LESIÓN PULMONAR

Sistemas de exposición por inhalación

La generación de un gas disponible en pureza alta, como un "gas de tanque" comprimido (p. ej., dióxido de azufre, O₂ o dióxido de nitrógeno) es relativamente sencilla, y el conteo y la dilución producen concentraciones apropiadas para exposición. La vigilancia y la cuantificación de contaminantes gaseosos exigen detectores caros que necesitan calibración frecuente (y por lo general una computadora para procesar la tremenda cantidad de datos generados) o procedimientos laboriosos de análisis químico en húmedo después que los gases muestreados a partir de las cámaras burbujan a través de trampas. Es difícil generar partículas, y deben consultarse referencias especializadas.

En estudios de inhalación, es en particular deseable la selección de animales con un aparato respiratorio similar al de seres humanos. El aparato respiratorio de monos semeja de manera más estrecha el de seres humanos. Aun así, la disponibilidad de animales y el costo de los mismos, así como la necesidad de instalaciones especiales para alojar a los monos y efectuar exposiciones a largo plazo (junto con las consideraciones éticas, incluso el confinamiento de primates en cámaras de exposición pequeñas durante periodos prolongados) limitan mucho el uso de primates. Las ratas se utilizan ampliamente, aunque las

diferencias fundamentales de la anatomía (p. ej., la falta de bronquiolos respiratorios) y la función (las ratas respiran por la nariz de manera obligatoria) respiratorias, pueden complicar la extrapolación de los efectos a seres humanos.

Estudios de función pulmonar

Se dispone de muchas pruebas para estudiar la función pulmonar y el intercambio de gases en seres humanos y animales de experimentación. Las pruebas de uso frecuente son medición de la capacidad vital, capacidad pulmonar total, volumen residual funcional, volumen de ventilación pulmonar, resistencia de las vías respiratorias y flujo máximo. En otras pruebas se valoran la distribución de la ventilación, la distensibilidad de los pulmones y de la pared torácica, la capacidad de difusión y el contenido de oxígeno y dióxido de carbono de la sangre arterial y venosa.

Muchas pruebas de función pulmonar requieren colaboración activa por parte del sujeto examinado: por ejemplo, el llamado FEV₁ (volumen espiratorio forzado durante el primer segundo de una exhalación activa). Esta es una prueba fácil de administrar a seres humanos, no requiere equipo complejo o una situación intrahospitalaria, y no conlleva penetración corporal en absoluto. Se solicita primero al sujeto que inhale a profundidad y después que exhale el aire con tanta rapidez como sea posible. La prueba suele utilizarse en estudios epidemiológicos o estudios clínicos con testigos diseñados para valorar los efectos adversos potenciales de los contaminantes del aire. Una reducción del FEV₁ suele ser indicativa de alteraciones de la ventilación, como las que se encuentran en la neumopatía restrictiva (aumento de la rigidez pulmonar) u obstructiva (obstrucción del flujo de aire).

El análisis de las características de la respiración se ha utilizado ampliamente para valorar los efectos de irritantes. Esta técnica permite diferenciar entre irritantes sensitivos o de la parte alta de las vías respiratorias, e irritantes "pulmonares". Los irritantes muy hidrosolubles, como amoníaco, cloro y formaldehído, producen irritación de la parte alta de las vías respiratorias, en tanto los gases menos solubles, como dióxido de nitrógeno y ozono, generan irritación pulmonar. Se ha descrito que las características irritantes sensitivas lentifican la frecuencia respiratoria en tanto aumentan el volumen de ventilación pulmonar. Los irritantes pulmonares regularmente aumentan la frecuencia respiratoria y disminuyen el volumen por minuto. El resultado es una respiración superficial y rápida.

El análisis de las curvas del volumen-presión de los pulmones proporciona cierta indicación de la distensibilidad pulmonar. La distensibilidad (volumen/presión) se mide como la pendiente de la curva de volumen-presión; proporciona cierta indicación de las propiedades

elásticas intrínsecas del parénquima pulmonar y, cuando se mide in vivo, de la caja torácica. Es una prueba comparativamente fácil de efectuar en animales, y requiere pocos aparatos especializados.

Para lograr oxigenación apropiada de la sangre venosa y eliminación del dióxido de carbono, los gases tienen que difundirse a través de la barrera de aire-sangre. El intercambio de gases puede quedar obstaculizado por la acumulación de líquidos o de elementos celulares en los alveolos (edema, infiltrados neumónicos), engrosamiento de la pared alveolar (fibrosis), ventilación insuficiente de la región alveolar (enfisema), o presencia insuficiente de elementos de transporte de oxígeno (reducción del volumen de sangre alveolar o de la cantidad de hemoglobina en sangre). El intercambio de gases puede valorarse al medir la presión parcial arterial tanto de oxígeno como de dióxido de carbono. En animales de experimentación, la recolección de sangre arterial puede exigir la presencia de catéteres a permanencia.

En general, el análisis de los gases sanguíneos es una valoración comparativamente insensible para alteraciones de la ventilación debido a las capacidades de amortiguación y reserva del organismo. Aunque es un recurso útil en medicina clínica, en animales sólo las alteraciones pulmonares más obstructivas o restrictivas causan signos de alteraciones del intercambio de gases.

Técnicas morfológicas

La anatomía patológica de lesión aguda y crónica puede describirse después de examen de las vías respiratorias mediante inspección macroscópica y al microscopio. La valoración morfológica no debe limitarse a la periferia de los pulmones; es necesario examinar las vías nasales, la laringe y las vías respiratorias mayores de manera tan cuidadosa como el parénquima pulmonar. Debe darse consideración cuidadosa a la fijación de tejido y preparación del mismo. Los recursos morfológicos incluyen cortes de parafina ordinarios de tejidos de las vías respiratorias, cortes en plástico o epon microscopía electrónica de transmisión, y microscopía confocal.

La morfometría, la descripción cuantitativa de la estructura, se refiere a un análisis cuantitativo del tejido. Las mediciones bidimensionales en fotografías tomadas bajo el microscopio permiten medir áreas, el grosor de una estructura, y la densidad numérica. Otros recursos para el estudio de lesión pulmonar tóxica incluyen inmunohistoquímica, hibridación in situ y análisis de la cinética celular.

Lavado pulmonar

El edema y la inflamación pulmonares parecen ser fenómenos tempranos obligatorios en las lesiones aguda y crónica. Los indicadores

de estos procesos por lo general se eligen para reflejar edema pulmonar o cambios celulares en los pulmones. Los más populares de estos tipos de valoraciones han cuantificado diversos parámetros en el líquido de lavado pulmonar proveniente de animales expuestos a sustancias neumotóxicas.

Los recuentos diferenciales de células tras centrifugación de los líquidos de lavado, y determinación de actividades de diversas enzimas en los líquidos sobrenadantes luego de eliminar células han sido los más usados de estos métodos. El hincapié actual parece estar en la medición de polimorfonucleares, macrófagos y monocitos (y sus capacidades fagocíticas) en la fracción celular, y la medición de lactato deshidrogenasa (y sus enzimas sustitutas), yV-acetilglucosaminidasa, fosfatasa acida o alcalina, y otras hidrolasas lisosómicas, proteína o albúmina total lavable, y ácido siálico. Aunque esas mediciones a menudo han formado la base de interpretaciones mecánicas, en realidad no se tiene una comprensión teórica rigurosa de la fuente exacta de muchos de estos parámetros.

La medición de cambios manifiestos de la permeabilidad de la barrera entre aire y sangre por medio de cuantificación de trazador inyectado por vía intravenosa, en el líquido de lavado pulmonar, es otro índice útil de daño pulmonar.

Métodos in vitro

Pulmón perfundido aislado

Este método es aplicable a pulmones de muchas especies de animales de laboratorio (conejos, ratas, ratones, cobayos). Los pulmones, *in situ* o extirpados, se perfunden con sangre o con un sustitutivo de la misma a través del lecho arterial pulmonar. Al mismo tiempo, se ventila el pulmón de manera activa o pasiva. Pueden introducirse agentes tóxicos en el líquido de perfusión o en el aire inspirado. El muestreo repetido del líquido de perfusión permite determinar la tasa de metabolismo de fármacos y la actividad metabólica de los pulmones.

Explantos y cortes de pulmón

Se han usado explantes traqueales para estudios de carcinogénesis in vitro. Los segmentos de la tráquea pueden conservarse viables durante meses si se implantan bajo la piel de huéspedes singénicos; esta técnica ha permitido a los investigadores definir la progresión de lesiones neoplásicas. Los cortes y explantes de pulmón permiten examinar los cambios bioquímicos y morfológicos en el parénquima pulmonar sin complicaciones interpuestas por células que emigran hacia el tejido. Si los pulmones se inflan primero con agar, los espacios alveolares permanecen abiertos en el explante. Los cortes preparados de esta manera

pueden conservarse viables durante varias semanas, y es posible estudiar los mecanismos de aparición de lesiones crónicas.

Microdissección

Muchos inhalantes actúan en regiones circunscritas de las vías respiratorias, como los bronquiolos terminales, una región en especial rica en células Clara muy competentes desde el punto de vista metabólico. La microdissección de las vías respiratorias consiste en disecar bronquios de pequeño calibre y bronquiolos terminales a partir del parénquima circunvecino, y conservación en cultivo de las vías respiratorias aisladas. A continuación pueden estudiarse reacciones bioquímicas específicas localizadas de manera predominante en las células de las vías respiratorias de pequeño calibre, con técnicas bioquímicas o morfológicas.

Sistemas de cultivo celular organotípico

Pueden crearse sistemas de cultivo de tejido en los cuales las células epiteliales conservan su popularidad, diferenciación y función normales de una manera similar a la que se observa in vivo. Las superficies de células epiteliales quedan expuestas a aire (o a una fase gaseosa que contiene un agente tóxico transportado por el aire), en tanto la porción basal está bañada por un medio de cultivo de tejido. Las células epiteliales pueden sembrarse en la parte superior de un material de apoyo idóneo (p. ej., membranas de colágena o nitrocelulosa) con siembra de células mesenquimatosas en el otro lado para observar interacciones entre célula epitelial y fibroblasto.

Poblaciones de células pulmonares aisladas

Se han aislado muchos tipos específicos de células pulmonares y conservado como cultivos primarios in vitro.

BIBLIOGRAFÍA

- Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al (eds): *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 3d ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
- Franklin RB, Plopper CG, Buckpitt AR: Naphthalene and 2-methyl-naphthalene-induced pulmonary bronchiolar epithelial cell necrosis: Metabolism and relationship to toxicity, in Gram TE (ed): *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 138: *Metabolic Activation of Toxicity of Chemical Agents to Lung Tissue and Cells*. New York: Pergamon, 1993, pp 123-144.
- Parent RA: *Treatise on Pulmonary Toxicology*, vol. I: *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton, FL: CRC, 1991.

BARRERA HEMATOENCEFALICA

El sistema nervioso está protegido por barreras anatómicas contra la entrada de muchos tóxicos potenciales. La mayor parte del cerebro, médula espinal, retina y sistema nervioso periférico residen más allá de una barrera hematoencefálica, con una selectividad similar a la interfaz entre células y espacio extracelular. Se cree que la principal base de la barrera hematoencefálica son las células endoteliales especializadas en la microvasculatura del cerebro, ayudada, al menos en parte, por interacciones con la neuroglia.

Entre las propiedades singulares de las células endoteliales en el sistema nervioso está la presencia de uniones estrechas entre las células, comparadas con los intervalos de 4 nm entre las células endoteliales fuera del sistema nervioso. Para entrar a este último, las moléculas deben pasar a través de las membranas celulares de células endoteliales del cerebro, más que entre células endoteliales como lo hacen en otros tejidos. De este modo, además de moléculas que se transportan de manera activa hacia el cerebro, la penetración de tóxicos o sus metabolitos al sistema nervioso se relaciona en gran parte con su liposolubilidad y su habilidad para pasar a través de las membranas plasmáticas de células que forman la barrera. Hay importantes excepciones a esta regla general. En el sistema nervioso maduro, los ganglios espinales y del sistema nervioso autónomo, así como un pequeño número de otros sitios dentro del cerebro, llamados "órganos circunventriculares", no contienen uniones estrechas endoteliales especializadas, ni están protegidos por barreras entre sangre y tejido. La barrera hematoencefálica no está desarrollada por completo en el momento del nacimiento, e incluso menos en prematuros, lo cual predispone a estos últimos a lesión cerebral por toxinas, como bilirrubina no conjugada, que en etapas más avanzadas de la vida quedan excluidas del sistema nervioso.

Además de esta interfaz con la sangre, el cerebro, médula espinal y nervios periféricos también están por completo cubiertos por un revestimiento continuo de células especializadas que limita la entrada de moléculas desde tejido adyacente. En el cerebro y la médula espinal ésta es la superficie meníngea, y en nervios periféricos cada fascículo de nervio está rodeado por células perineúricas.

REQUERIMIENTOS DE ENERGÍA DEL CEREBRO

Las neuronas y los miocitos cardíacos comparten la propiedad de conducción de impulsos eléctricos, y su dependencia de la respiración aerobia recalca la alta demanda metabólica relacionada con la conservación y la reinstitución repetitiva de gradientes de iones. Ocurren despolarizaciones y repolarizaciones de membrana con tal frecuencia que estas células deben tener la capacidad para producir grandes cantidades de fosfatos de alta energía incluso en estado de reposo. Para satisfacer estos requerimientos de alta energía, el cerebro utiliza glucólisis aerobia; por ende, es en extremo sensible a interrupciones incluso breves del aporte de oxígeno o glucosa.

La exposición sistémica a tóxicos que inhiben la respiración aerobia, como el cianuro, o a condiciones que producen hipoxia, como la intoxicación por monóxido de carbono, conducen a los signos más tempranos de disfunción del miocardio y de las neuronas. El daño del sistema nervioso en estas circunstancias es una combinación de efectos tóxicos directos sobre el tejido nervioso, y daño secundario por hipoxia o isquemia global. Las estructuras en el sistema nervioso central que son más vulnerables a la hipoxia global son las neuronas en regiones específicas de los ganglios basales y del hipocampo, las capas medias de la corteza cerebral y las células de Purkinje del cerebelo.

EL OBSTÁCULO DE ESPACIO

Aunque múltiples organismos multicelulares simples tienen la capacidad para sobrevivir sin medios especializados de comunicación intercelular, los invertebrados más complejos y todos los vertebrados tienen sistemas especializados para superar el problema de la separación de las células en el espacio. El sistema nervioso puede imaginarse como el remedio para el obstáculo de espacio en la comunicación intercelular. Los impulsos se conducen a grandes distancias con mucha rapidez y proporcionan información acerca del ambiente al organismo de una manera coordinada que permite llevar una respuesta organizada a un sitio específico. Sin embargo, la organización intrínseca de esa red de comunicación impone una extraordinaria y sin par demanda sobre las células del sistema nervioso. Las células únicas, más que ser esféricas y medir algunos micrómetros de diámetro, son alargadas y pueden extenderse a más de un metro de longitud.

La anatomía de esa red intercelular compleja introduce variaciones en el metabolismo y la geometría celular que son peculiares para el sistema nervioso. Las dos demandas inmediatas impuestas sobre la neurona son la conservación de un volumen celular mucho más grande, y el transporte de materiales intracelulares en grandes distancias. Aunque la longitud de las neuronas puede exceder 200 000 veces las

dimensiones de casi todas las otras células, el volumen celular no ha sufrido un incremento similar debido al singular atributo de extensiones cilíndricas muy delgadas de la célula para abarcar las distancias largas. Al reducir el diámetro de la extensión celular, la neurona es capaz de abarcar las distancias requeridas pero conservar menos volumen citoplasmático. Incluso así, el volumen del axón puede ser mucho mayor que el del cuerpo celular. Esto impone una gran carga sobre la neurona para proporcionar las vías para la síntesis de proteína para ese volumen citoplasmático. La vía es fácilmente visible en neuronas grandes por medio del microscopio óptico, como la sustancia de Nissl, que está formada por acumulación de complejos ribosómicos para la síntesis de proteínas.

La neurona también debe distribuir materiales en las distancias abarcadas por sus procesos. En tanto hay sistemas análogos en todos los tipos de células, y se denominan *flujo citoplasmático*, en el sistema nervioso este proceso ocurre en distancias mucho mayores y se denomina *transporte axónico*. La síntesis de proteína ocurre en el cuerpo celular, y los productos proteínicos se transportan hacia el sitio apropiado por medio del proceso de transporte axónico. El transporte axónico rápido transporta un gran número de proteínas desde su sitio de síntesis en el cuerpo celular hasta el axón. Muchas de estas proteínas se relacionan con vesículas y emigran a través del axón a una tasa de 400 mm/día. Estas proteínas (la cinesina y la dineína son los prototipos de lo que puede ser una clase de motores relacionados con microtúbulos) proporcionan tanto la fuerza mecánica en forma de una ATPasa relacionada con microtúbulo, como la interfaz entre microtúbulos como el camino y las vesículas como la carga. Las vesículas se transportan con rapidez en una dirección anterógrada por medio de la cinesina y en una dirección retrógrada mediante la dineína. Aunque este mecanismo de transporte citoplasmático hacia la periferia de la célula y de regreso hacia el núcleo parece ser una característica general de las células, el proceso está amplificado dentro del sistema nervioso por las distancias abarcadas por las extensiones axónicas de las neuronas.

El transporte de algunos organelos, entre ellos mitocondrias, constituye un componente intermedio del transporte axónico; se mueve a 50 mm/día. Al igual que con el componente rápido, la función al parecer es el reemplazo continuo de organelos dentro del axón. El componente más lento de transporte axónico representa el movimiento del citosqueleto en sí, más que el movimiento de enzimas u organelos a través del citosol. El citosqueleto está compuesto de elementos estructurales, incluso microtúbulos formados por la relación de subunidades de tubulina y neurofilamentos formados por la relación de tres subunidades de proteína de neurofilamento. Cada uno de estos elementos estructurales del citosqueleto se mueve a lo largo de la longitud del axón a una tasa específica.

Estas relaciones dinámicas entre el cuerpo de la célula neuronal y su axón son trascendentales para entender las respuestas patológicas básicas a lesiones axónicas y neuronales causadas por neurotóxicos (fig. 16-1).

CONSERVACIÓN DE UN AMBIENTE CON ALTO CONTENIDO DE LIPIDOS

La mielina se forma en el sistema nervioso central por oligodendrocitos, y en el sistema nervioso periférico (SNP) por las células de

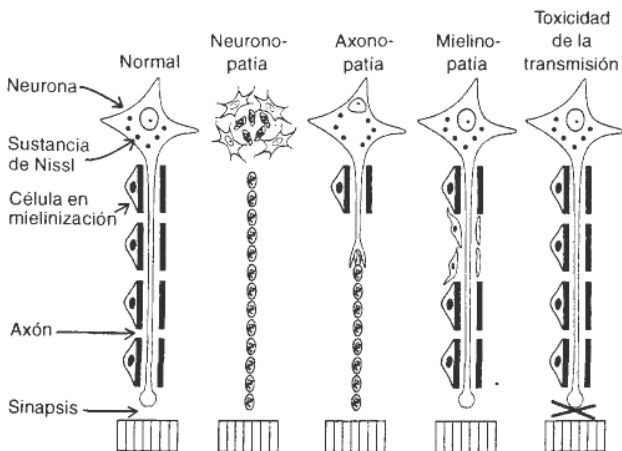


Fig. 16-1. Modelos de lesión neurotóxica. Una neuronopatía sobreviene por la muerte de toda la neurona. Los astrocitos a menudo proliferan en respuesta a la pérdida neuronal, lo que crea tanto pérdida neuronal como gliosis. Cuando el axón es el sitio primario de lesión, puede degenerarse en tanto la neurona sobreviviente sólo muestra cromatólisis con marginación de la sustancia de Nissl y el núcleo hacia la periferia de la célula. Este padecimiento se denomina *axonopatía*. Las mielinopatías sobrevienen por alteración de la mielina o por lesión selectiva de las células mielinizantes. Las células adyacentes se dividen y cubren con rapidez el axón desnudo; empero, el proceso de remielinización es mucho menos eficaz en el sistema nervioso central que en el periférico. Algunos compuestos no conducen a muerte celular sino que ejercen sus efectos tóxicos al interrumpir el proceso de neurotransmisión, sea por bloqueo de la excitación o por estimulación excesiva.

Schwann. Esos dos tipos de células forman capas concéntricas de mielina con alto contenido de lípidos por medio de la envoltura progresiva de sus procesos citoplasmáticos alrededor del axón en asas sucesivas. Finalmente, estas células excluyen agua y iones de la superficie citoplásmica de sus membranas para formar la línea densa mayor de mielina. En un proceso similar, el espacio extracelular se elimina de la superficie extracelular de las bicapas, y las membranas lípidas se apilan juntas, separadas sólo por una línea intraperiodo proteinácea que existe entre capas sucesivas.

La formación de mielina y la conservación de la misma exigen una vía metabólica y proteínas estructurales que son singulares para el sistema nervioso. La proteína básica de mielina, una proteína integral de la mielina del sistema nervioso central, se encuentra estrechamente relacionada con el espacio intracelular, y una proteína análoga, la proteína Pl, está localizada en el sistema nervioso periférico. En la superficie extracelular de las bicapas de lípido está la proteína del sistema nervioso central, la proteína proteolípida. La mutación de esta proteína origina trastornos en los cuales no hay formación normal de mielina del sistema nervioso central.

En realidad, hay diversos trastornos hereditarios en los cuales la mielina se forma de manera inadecuada desde el principio, o no se conserva después de su formación. Además de mutación de proteína proteolípida, hay diversas anormalidades hereditarias de la catabolia de lípidos, incluso las anormalidades de la catabolia de ciertas ceramidas, sulfato de ceramida y gangliósidos.

TRANSMISIÓN DE INFORMACIÓN A TRAVÉS DEL ESPACIO EXTRACELULAR

La comunicación intercelular se establece en el sistema nervioso por medio de las sinapsis. Los neurotransmisores liberados a partir del axón actúan como el primer mensajero. La unión del transmisor al receptor postsináptico va seguida por regulación de un canal de ion o desactivación de un sistema de segundo mensajero, que da pie a cambios en la célula que responde.

El proceso de neurotransmisión es el blanco de diversos fármacos terapéuticos y es un componente principal de la ciencia de la neurofarmacología. Además, hay diversos compuestos tóxicos que interactúan de manera directa con el proceso de neurotransmisión; por tanto, forma la base de la toxicidad relacionada con neurotransmisor. De este modo, el mismo proceso al cual se dirigen muchas estrategias de neurofarmacología clínica y diseños de fármacos también es el blanco de ciertos compuestos neurotóxicos.

DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

La replicación, emigración, diferenciación, mielinización y formación de sinapsis son los procesos que fundamentan el desarrollo del sistema nervioso. Precusores tanto neuronales como de la neuroglia se replican en el manto germinal, una colección de células cerca del sistema ventricular. Capas sucesivas de corteza cerebral, así como otras neuronas, astrocitos de sostén y oligodendrocitos mielinizantes, emigran desde el manto germinal en una secuencia ordenada con precisión tanto in útero como en etapas tempranas de la vida posnatal. La mielinización empieza in útero y continúa durante toda la niñez. Por último, la conectividad sináptica, la base de la función neurológica, es un proceso dinámico durante toda la vida.

El desarrollo del cerebro durante la niñez proporciona cierta resistencia a lesiones. Gran parte de esto se debe al hecho de que el cerebro más joven tiene mayor plasticidad, la habilidad de una porción del sistema nervioso para asumir la función de un área destruida. El cerebro de un niño puede compensar en parte una lesión que daría por resultado minusvalidez mucho mayor en un adulto. Esta plasticidad de sistema nervioso inmaduro parece derivarse de la capacidad de las dendritas para presentar arborización y formar nuevas sinapsis. Es tanto extraño como trágico que esta capacidad se desvanezca con la edad.

MANIFESTACIONES FUNCIONALES DE LA NEUROTOXICIDAD

Típicamente se realiza un grupo, o "serie", de pruebas, para valorar diversas funciones neurológicas. Estas "series observacionales funcionales" (FOB) tienen la ventaja de que permiten la valoración de un animal único en estudios a largo plazo para determinar el inicio, progreso, duración y la reversibilidad de una lesión neurotóxica. Además, las exposiciones repetidas logran conducir a tolerancia en mediciones conductuales. Hay dos niveles distintos de pruebas funcionales de neurotóxicos: un primer nivel en el cual pueden usarse series observacionales funcionales o pruebas de actividad motora para identificar la presencia de una sustancia neurotóxica, y un segundo nivel que conlleva caracterización de los efectos del compuesto sobre funciones sensitivas, motoras, del sistema nervioso autónomo y cognitivas. Este segundo nivel es crítico, porque es la fase en la cual se establece la validez de pruebas conductuales, y los cambios conductuales se correlacionan con identificación fisiológica, bioquímica y anatomopatológica de lesión neurotóxica. Hay problemas en la extrapolación, a través de especies, de anormalidades conductuales

desde animales de experimentación hacia seres humanos, y en la estandarización de estos esfuerzos para medir conductas complejas de una manera reproducible. Empero, comparaciones de diferentes protocolos de series observacionales funcionales y pruebas de actividad motora con números limitados de compuestos sugieren que diferentes métodos permiten identificar de manera confiable compuestos neurotóxicos.

NEURONOPATIAS

Ciertos tóxicos son específicos para neuronas, o a veces para un grupo particular de neuronas, lo que da por resultado su lesión, o cuando la intoxicación es suficientemente grave, su muerte. La pérdida de una neurona es irreversible e incluye degeneración de todas sus extensiones citoplásmicas, dendritas y axones, y de la vaina de mielina del axón (fig. 16-1).

Aunque se sabe que muchos compuestos ocasionan neuronopatías tóxicas (cuadro 16-1), todos estos tóxicos comparten ciertas características. Cada padecimiento tóxico es el resultado de un tóxico celular que tiene predilección por neuronas, probablemente debido a una de las vulnerabilidades peculiares de estas últimas. La lesión inicial de neuronas va seguida por necrosis, lo que da pie a su pérdida permanente. Estos agentes tienden a presentar acción difusa, aunque pueden mostrar cierta selectividad del grado de lesión de diferentes subpoblaciones neuronales, o en ocasiones una selectividad extrema para esa subpoblación. La expresión de estos fenómenos celulares a menudo es una encefalopatía difusa, con disfunciones globales; empero, los síntomas reflejan la lesión del cerebro, de modo que los neurotóxicos que son selectivos en su acción pueden conducir a interrupción de sólo una funcionalidad particular.

Doxorrubicina

Aunque la toxicidad cardiaca limita la cantidad de doxorrubicina (Adriamycin) que puede administrarse a pacientes con cáncer, la doxorrubicina también lesiona neuronas del sistema nervioso periférico, de manera específica las de los ganglios de la raíz dorsal y ganglios del sistema nervioso autónomo. La doxorrubicina es un derivado antibiótico de la antraciclina cuyas propiedades antineoplásicas se derivan de su habilidad para intercalarse en DNA de doble filamento, lo que interfiere con la transcripción. Puesto que todas las neuronas dependen de la capacidad para transcribir DNA, la vulnerabilidad particular de las neuronas sensitivas y del sistema nervioso autónomo parece reflejar la falta de protección de estas neuronas por una barrera entre sangre y tejido dentro de la neuroglia.

Cuadro 16-1. Compuestos relacionados con lesión neuronal (neuronopatías)

<i>Neurotóxico</i>	<i>Datos neurológicos</i>	<i>Base celular de la neurotoxicidad</i>
Aluminio	Demencia, encefalopatía (seres humanos), déficit de aprendizaje	Espongiosis de la corteza, agregados neurofibrilares, cambios degenerativos en la corteza
6-Aminonicotinamida	No informados en seres humanos; parálisis de las patas traseras (animales)	Degeneración esponjosa (vacuolar) en la médula espinal y el tallo encefálico, degeneración axónica en el SNP
Arsénico	Encefalopatía (aguda), neuropatía periférica (crónica)	Tumefacción y hemorragia cerebrales (agudas), degeneración axónica en el SNP (crónica)
Azida	Datos insuficientes (en seres humanos); convulsiones, ataxia (primates)	Pérdida neuronal en el cerebelo y la corteza
Bismuto	Alteraciones emocionales, encefalopatía, mioclonos	Pérdida neuronal en los ganglios basales y células de Purkinje en el cerebelo
Bromuro de metilo	Alteraciones visuales y del lenguaje; neuropatía periférica	Datos insuficientes
Cainato	Datos insuficientes en seres humanos; crisis convulsivas en animales	Degeneración de neuronas en el hipocampo, corteza olfatoria, amígdalas y tálamo
Carbono, monóxido de,	Encefalopatía, parkinsonismo/distonía tardía	Pérdida neuronal en la corteza, necrosis del globo pálido, desmielinización focal
Carbono, tetracloruro de,	Encefalopatía (probablemente consecutiva a insuficiencia hepática)	Astrocitos agrandados en el cuerpo estriado, globo pálido
Cianuro	Coma, convulsiones, muerte rápida; parkinsonismo/distonía tardía	Degeneración neuronal en el cerebelo y el globo pálido, desmielinización focal
Cloranfenicol	Neuritis óptica, neuropatía periférica	Pérdida neuronal (retina), degeneración axónica (SNP)
Domolco, ácido	Pérdida de la memoria, desorientación, crisis convulsivas	Pérdida neuronal en el hipocampo, amígdalas y capas 5 y 6 de la neocorteza

Doxorrubicina	Datos insuficientes (en seres humanos); ataxia progresiva (animales)	Degeneración de células de los ganglios de la raíz dorsal, degeneración axónica (SNP)
Estreptomicina	Pérdida de la audición	Degeneración del oído interno (órgano de Corti)
Fenitoína	Nistagmo, ataxia, mareos	Degeneración de células de Purkinje (cerebelo)
Manganeso	Alteraciones emocionales, parkinsonismo/distonia	Degeneración del cuerpo estriado, globo pálido
Mercurio, elemental	Alteraciones emocionales, temblor, fatiga	Datos insuficientes en seres humanos (puede afectar los haces espinales, el cerebelo)
Metanol	Cefalalgia, pérdida de la visión o ceguera, coma (grave)	Necrosis del putamen, degeneración de las células del ganglio retiniano
Metilazoximetanol, acetato de,	Microcefalia (ratas)	Anormalidades (vinculadas con el desarrollo) del cerebro fetal (ratas)
1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)	Parkinsonismo	Degeneración neuronal en la <i>substantia nigra</i>
Metilmercurio	Ataxia, constricción de los campos visuales, parestesias (adulto)	Degeneración neuronal en la corteza visual, cerebelo, ganglios
	Retraso psicomotor (exposición fetal)	Alteración esponjosa diseminada de la corteza y del cerebelo
Plomo	Encefalopatía, déficit de aprendizaje (niños), neuropatía	Tumefacción cerebral (aguda), pérdida axónica en el SNP (humanos), desmielinización del SNP (ratas)
Quinina	Constricción de los campos visuales	Vacuolación de células del ganglio retiniano
Talio	Alteraciones emocionales, ataxia, neuropatía del sistema nervioso autónomo y periférica	Tumefacción cerebral (aguda), degeneración axónica en el SNP
Trimetiltina	Temblores, hiperexcitabilidad (animales)	Necrosis de neuronas del hipocampo, amígdalas, corteza piriforme

SNP = sistema nervioso periférico.

Metilmercurio

La toxicidad neuronal de compuestos organomercuriales, como el metilmercurio, se manifestó trágicamente en grandes números de envenenamientos en Japón e Irak. Los residentes de la Bahía Minamata en Japón, cuya dieta estaba compuesta en gran parte de pescado proveniente de la bahía, quedaron expuestos a cantidades masivas de metilmercurio cuando las aguas residuales industriales cargadas con mercurio se redirigieron hacia la bahía. El metilmercurio lesionó aún más personas en Irak, con más de 400 muertes y 6 000 personas hospitalizadas. En esta epidemia, así como en otras más pequeñas, los efectos ocurrieron luego del consumo de grano que había sido espolvoreado con metilmercurio como un plaguicida económico.

El cuadro clínico varía con la gravedad de la exposición y la edad del individuo en el momento de esta última. En adultos, los sitios más notorios de lesión son las neuronas de la corteza visual y las neuronas de células granulares internas pequeñas de la corteza del cerebelo, cuya degeneración masiva da por resultado ataxia notoria. En niños, en particular los expuestos a metilmercurio in útero, la pérdida neuronal es difundida y en situaciones de mayor exposición produce retraso mental profundo y parálisis.

Trimetiltina

Los organotines se utilizan en la industria como plastificantes, antimicóticos, o como otros plaguicidas. La intoxicación con trimetiltina se ha relacionado con un síndrome límbico-cerebeloso en potencia irreversible en seres humanos, y con cambios conductuales similares en primates. La trimetiltina entra al sistema nervioso, donde, mediante un mecanismo no definido, conduce a lesión neuronal difusa. Muchas neuronas del sistema nervioso empiezan a acumular cuerpos citoplasmáticos compuestos de estructuras parecidas a aparato de Golgi, lo que va seguido por tumefacción y necrosis celulares. El hipocampo es en particular vulnerable a este proceso; después de intoxicación aguda, las células de la fascia dentata muestran degeneración, y con la intoxicación crónica, se pierden las células del *corpus ammonis*.

Hidroxidopamina y toxicidad por catecolamina

Se ha postulado que la pérdida progresiva de neuronas catecolaminérgicas con el envejecimiento se deriva de la toxicidad de los productos de oxidación de catecolaminas, así como por los productos de la reducción parcial de oxígeno. La oxidación de catecolaminas por la monoaminoxidasa (MAO) produce H_2O_2 , un metabolito citotóxico

conocido. La autooxidación catalizada por metal ion, de catecolaminas, en especial dopamina, da por resultado la producción de quinonas derivadas de catecolaminas, así como anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), dismutación de $H_2O_2^{\cdot-}$ y $OH^{\cdot-}$ a partir de la reacción de Fenton. El glutatión celular protege contra el flujo de quinonas, la glutatión peroxidasa contra el peróxido de hidrógeno, y la superóxido dismutasa contra el ($O_2^{\cdot-}$). Entre las catecolaminas que ocurren de manera natural, la dopamina es la más citotóxica, debido tanto a su mayor facilidad del autooxidación, como a la gran reactividad de su producto de oxidación ortoquinona.

El análogo de las dopamina, 6-hidroxidopamina, es en extremo potente en la producción de una simpatectomía química. Este compuesto no cruza la barrera hematoencefálica, de modo que su sitio de acción se limita a la periferia. Además, no cruza hacia nervios periféricos y sólo entra a nervios en sus terminales. Las fibras simpáticas muestran degeneración, lo que produce un tono parasimpático no compensado, lentificación de la frecuencia cardíaca e hipermotilidad del sistema gastrointestinal. Cabe hacer notar que los neurobiólogos emplean 6-hidroxidopamina para destruir grupos específicos de neuronas catecolaminérgicas.

MPTP

Debido a un error de un químico durante el decenio de 1980, las personas que se inyectaron a sí mismas un derivado de la meperidina, o "heroína sintética" también recibieron un contaminante, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). En el transcurso de horas a días, docenas de estos pacientes presentaban signos y síntomas de enfermedad de Parkinson irreversible; algunos quedaron casi inmóviles con rigidez.

La MPTP es un sustrato para la isozima B para la monoaminoxidasa (MAO-B). La MPTP, una especie no cargada a pH fisiológico, cruza con facilidad la barrera hematoencefálica y se difunde hacia las células, incluso los astrocitos. La MAO-B de los astrocitos cataliza la oxidación para producir el ion piridinio, MPP^+ . Este último entra a neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra* por medio del sistema de captación de dopamina, lo que da por resultado lesión de la neurona o muerte de la misma. Las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* también son vulnerables a exposiciones repetidas a MPTP. Una vez dentro de las neuronas, el MPP^+ actúa como una toxina mitocondrial general, y bloquea la respiración en el complejo I.

Aunque no son idénticas, la neurotoxicidad por MPTP y la enfermedad de Parkinson son notoriamente similares. Los paralelismos han estimulado la investigación acerca de los mecanismos moleculares de

la enfermedad de Parkinson, y esfuerzos por identificar oíros tóxicos ambientales más difundidos que pueden operar por medio de un mecanismo similar.

AXONOPATIAS

Los trastornos neurotóxicos llamados "axonopatías" son aquellos en los cuales el sitio primario de toxicidad es el axón en sí. El axón presenta degeneración, y con él, la mielina que circunda a ese axón; aun así, el cuerpo celular de la neurona permanece intacto (fig. 16-1). Puesto que los axones más largos tienen más blancos para daño tóxico que los axones más cortos, se predeciría que los axones más largos quedarían más afectados en las axonopatías de origen tóxico. De hecho, ese es el caso.

Hay una diferencia crítica en la importancia de la degeneración axónica en el sistema nervioso central en comparación con la que se observa en el sistema nervioso periférico: los axones periféricos pueden degenerarse, no así los centrales. De este modo, después de degeneración axónica en el sistema nervioso periférico puede haber recuperación parcial (o en casos leves, recuperación completa), en tanto el mismo fenómeno es irreversible en el sistema nervioso central.

El número de tóxicos axónicos es asombroso (cuadro 16-2); de cualquier modo, pueden considerarse como grupo, y todos ellos dan por resultado pérdida patológica de axones con la supervivencia del cuerpo celular. Puesto que las axonopatías semejan desde el punto de vista anatomopatológico la transacción física real del axón, el transporte axónico parece ser un blanco probable que en muchas de las axonopatías de origen tóxico. Además, conforme estos axones se degeneran, el resultado es más a menudo el padecimiento clínico de neuropatía periférica, en la cual las sensaciones y la fuerza motora quedan alteradas primero en la extensión más distal de los procesos axónicos, los pies y las manos. Con el tiempo y con la lesión continua, el déficit progresa hacia áreas más proximales del cuerpo y los axones largos de la médula espinal. El potencial de regeneración es grande cuando el fenómeno adverso se limita a los nervios periféricos, y pueda ser completo en axonopatías en las cuales es posible determinar el fenómeno iniciador y eliminarlo.

γ -Dicetona

Los seres humanos presentan una axonopatía distal sensorimotora progresiva cuando quedan expuestos a concentraciones altas de un alcano simple, el *n*-hexano, día tras día en situaciones laborales, o después de inhalación intencional repetida de pagamentos que con-

www.rinconmedico.org

tienen hexano. La ω -1 oxidación de la cadena de carbono finalmente produce la γ -dicetona, 2,5-hexanediona (HD). El que la HD es el metabolito tóxico final tanto del *n*-hexano como de la metil *n*-butilcetona, se demuestra por el hecho de que otras γ -dicetonas o los precursores γ -dicetona son similarmente neurotóxicos. Las γ -dicetonas reaccionan con grupos amino en todos los tejidos para formar pirroles.

Los cambios celulares son idénticos en ratas y seres humanos: la aparición de agregados de neurofilamentos en el axón distal, subterminal, que, a medida que se alargan, forman tumefacciones masivas del axón, a menudo en posición justo proximal a los nodulos de Ranvier (fig. 16-2). Las tumefacciones axónicas llenas de neurofilamentos dan por resultado deformaciones notorias de la anatomía de los nodulos, incluso la retracción de la mielina paranodal. Con la intoxicación continua, se observan tumefacciones en posición más proximal, y hay degeneración del axón distal junto con su mielina. Los axones largos en el sistema nervioso central también presentan tumefacciones llenas de neurofilamento en posición distal, pero la degeneración axónica se observa con mucho menor frecuencia. El atributo del neurofilamento que al parecer lo determina como el blanco importante desde el punto de vista toxicológico es su tasa lenta de transporte por el axón, lo que lo predispone a derivatización y uniones al través progresivas.

Los procesos patológicos de acumulación de neurofilamento y degeneración del axón van seguidos por la aparición de una neuropatía periférica clínica. Los animales de experimentación quedan progresivamente débiles, lo que empieza en las patas traseras. Con la exposición continua, la axonopatía puede progresar, y conducir a debilidad sucesiva en grupos musculares más proximales. Esta también es precisamente la secuencia de fenómenos en seres humanos, y la distribución inicial en calcetín y guante de la pérdida sensitiva progresa para afectar axones sensitivos y motores más proximales.

Disulfuro de carbono

Las exposiciones más importantes de seres humanos a disulfuro de carbono han ocurrido en las industrias de vulcanización del caucho y de rayón viscoso. Se observaron muchas psicosis en la primera situación, y se correlacionaron con cifras muy altas de exposición. En decenios recientes, el interés por los efectos sobre la salud de seres humanos se ha enfocado en el sistema nervioso y el sistema cardiovascular, donde se ha documentado lesión en trabajadores expuestos a cifras mucho más altas que las que se permiten en la actualidad.

El disulfuro de carbono causa una axonopatía distal que es idéntica desde el punto de vista anatomopatológico a la causada por hexano. Cada vez hay más pruebas de que la unión al través covalente de neurofilamentos también fundamenta la neuropatía por disulfuro de car-

Cuadro 16-2. Compuestos relacionados con lesión axónica (axonopatías)

<i>Neurotóxico</i>	<i>Datos neurológicos</i>	<i>Base celular de la neurotoxicidad</i>
Acrilamida	Neuropatía periférica (a menudo sensitiva)	Degeneración axónica, los axones terminales quedan afectados en etapas más tempranas
Bifenilos polibromados	Visión borrosa, fatiga	Datos insuficientes
p-Bromofenilacetilurea	Neuropatía periférica	Degeneración axónica en el SNP y el SNC
Carbono, disulfuro de,	Psicosis (aguda), neuropatía periférica (crónica)	Degeneración axónica, las etapas tempranas incluyen tumefacción neurofilamentosa
Clioquinol	Encefalopatía, neuropatía mieloóptica	Degeneración axónica, médula espinal, SNP, tractos ópticos
Clordecona (Kepone)	Temblores, falta de coordinación	Datos insuficientes (en seres humanos); tumefacción y degeneración axónicas (animales)
Cloroquina	Neuropatía periférica	Degeneración axónica, inclusiones en las células de los ganglios de la raíz dorsal
Colquicina	Neuropatía periférica	Degeneración axónica, agregados filamentosos pericariales neuronales
Dapsona	Neuropatía periférica, predominantemente motora	Degeneración axónica
Diclorofenoxiacetato	Neuropatía periférica (tardía)	Datos insuficientes
Dimetilamino propionitrilo	Neuropatía periférica, retención urinaria	Degeneración axónica (tanto axones mielinizados como no mielinizados)
Disulfiram	Neuropatía periférica, predominantemente sensitiva	Degeneración axónica, tumefacciones en axones distales
Etileno, óxido de,	Neuropatía periférica	Degeneración axónica
Glutetimida	Neuropatía periférica (predominantemente sensitiva)	Datos insuficientes

Hexano	Neuropatía periférica, los pacientes graves tienen espasticidad	Degeneración axónica, tumefacción neurofilamentosa temprana, SNP y médula espinal (grave)
Hidralazina	Neuropatía periférica	Datos insuficientes
3,3'-Iniminodipropionitrilo	No hay datos en seres humanos; trastorno de movimiento excitador (ratas)	Tumefacciones axónicas, degeneración de células epiteliales olfatorias, células pilosas vestibulares
Isoniazida	Neuropatía periférica, ataxia (en dosis altas)	Degeneración axónica, fibras mielinizadas y no mielinizadas
Litio	Letargia, temblor, ataxia (reversible)	Datos insuficientes
Metil <i>n</i> -butilcetona	Neuropatía periférica	Degeneración axónica, tumefacción neurofilamentosa temprana, SNP y médula espinal
Metronidazol	Neuropatía periférica sensitiva, ataxia, crisis convulsivas	Degeneración axónica, que afecta en su mayor parte fibras mielinizadas; lesiones de núcleos cerebelosos
Misonidazol	Neuropatía periférica	Degeneración axónica
Nitrofurantoina	Neuropatía periférica	Degeneración axónica
Organofosforados, compuestos,	Cefalalgia, dolor abdominal (anticolinesterasa aguda)	No hay cambios anatómicos (relacionados con el efecto neurotransmisor)
	Neuropatía periférica tardía (motora), espasticidad	Degeneración axónica (tardía después de exposición única), SNP y médula espinal
Oro	Neuropatía periférica (puede haber problemas psiquiátricos)	Degeneración axónica con algo de desmielinización segmentaria
Piretroides	Trastornos del movimiento (temblor, coreoatetosis)	Degeneración axónica (variable)
Piridinetona	No hay toxicidad informada en seres humanos; debilidad (animales)	Degeneración axónica, etapas tempranas con disposiciones membranosas en las terminales axónicas

Cuadro 16-2. Compuestos relacionados con lesión axónica (axonopatías) (Continuación)

<i>Neurotóxico</i>	<i>Datos neurológicos</i>	<i>Base celular de la neurotoxicidad</i>
Platino	Ototoxicidad con tinnitus, neuropatía periférica	Degeneración axónica, pérdida de axones en las columnas posteriores de la médula espinal
Taxol	Neuropatía periférica	Degeneración axónica; acumulación de microtúbulos en etapas tempranas
Tricloroetileno	Neuropatía craneal (con mayor frecuencia trigeminal)	Datos insuficientes
Vincristina	Neuropatía periférica, síntomas variables del sistema nervioso autónomo	Degeneración axónica (SNP), cambios neurofibrilares (médula espinal, vía intratecal)

SNC = sistema nervioso central; SNP = sistema nervioso periférico.

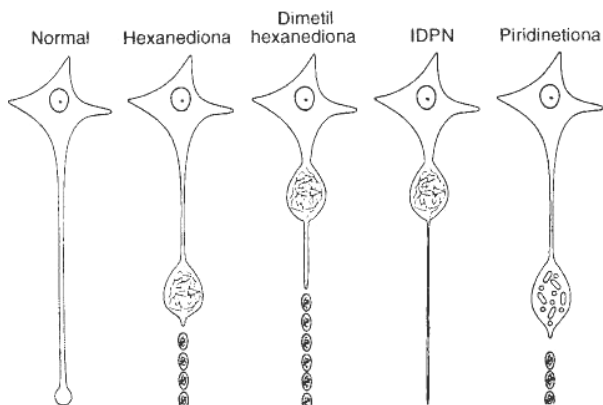


Fig. 16-2. Diagrama de axonopatías. En tanto la 2,5-hexanediona da por resultado acumulación de neurofilamentos en las regiones distales del axón, la 3,4-dimetil-2,5-hexanediona suscita acumulación idéntica dentro de los segmentos proximales. Estas tumefacciones neurofilamentosas proximales son muy similares a las que ocurren en la toxicidad por β,β' -iminodipropionitrilo (IDPN), aunque el axón distal no se degenera en la axonopatía por IDPN sino que se torna atrófico. La piridinetiona produce tumefacciones axónicas que están distendidas con material tubulovesicular, seguidas por degeneración axónica distal.

bono por medio de una serie de reacciones que corren parejas con la secuencia de fenómenos en la neuropatía por hexano. En tanto el hexano requiere metabolismo hacia 2,5-hexanediona, el disulfuro de carbono es en sí el tóxico final, y reacciona con grupos amino de proteínas para formar aductos ditiocarbamato de grupos amino lisil, que sufren descomposición hacia aductos isotiocianato, electrófilos que después reaccionan con nucleófilos de proteína para producir unión al través covalente. La reacción de los aductos isotiocianato con sulfhidrilos cisteinil para formar uniones a través de éster de *N,S*-dialquilditiocarbamato es reversible, en tanto la reacción con funciones amino de proteínas forma uniones al través con tiourea de manera irreversible. Con el tiempo, predominan las uniones al través con tiourea, y probablemente tienen más importancia biológica.

Los efectos clínicos de la exposición a CS_2 en la situación crónica son muy similares a los de la exposición a hexano; los síntomas sen-

www.rinconmedico.org

sitivos y motores aparecen al principio en una distribución en calcetín y guante. Además de esta axonopatía crónica, el CS₂ puede conducir a aberraciones del estado de ánimo y signos de enfermedad encefalopática difusa. Algunos de éstos son transitorios al principio y después se hacen más duraderos: una característica que es frecuente en la insuficiencia vascular en el sistema nervioso. Este hecho, en combinación con el conocimiento de que el CS₂ puede acelerar el proceso de aterosclerosis, sugiere que algunos de los efectos del CS₂ sobre el sistema nervioso central son de origen vascular.

IDPN

El β,β' -iminodipropionitrilo (IDPN) es un nitrilo bifuncional que produce un "síndrome de baile de vals" raro, que parece sobrevenir por degeneración de las células pilosas sensitivas vestibulares. Además, la administración de IDPN va seguida por tumefacciones masivas llenas de neurofilamentos de la parte proximal del axón, en lugar de la distal (fig. 16-2). Se ha sugerido la posibilidad de que los grupos nitrilo sufren bioactivación para generar un reactivo de unión al través bifuncional. La similitud de las tumefacciones llenas de neurofilamento con las que se observan con las γ -dicetonas y con el disulfuro de carbono es una característica notoria de este neurotóxico modelo, lo que subraya esta posibilidad.

El axón distal a tumefacciones inducidas por IDPN sufre atrofia, no degeneración, lo que sugiere que la presencia de agregados neurofilamentosos en la parte proximal del axón es compatible con la supervivencia de la porción distal del axón.

Acrilamida

Es un monómero de vinilo usado en la fabricación de productos de papel, como un floculante en el tratamiento de agua, como un estabilizante de suelo y como impermeabilizante, y para fabricar geles de poliacrilamida en el laboratorio de investigación. En tanto deben estimularse las precauciones para manipular la acrilamida en el laboratorio, los envenenamientos de seres humanos se han limitado en gran parte a trabajadores de fábricas y de la construcción expuestos a dosis altas. La neuropatía inducida por acrilamida es una axonopatía distal de origen tóxico, que empieza con degeneración de la terminal nerviosa. La intoxicación continua produce degeneración del axón más proximal, una secuencia de fenómenos que recapitula lo que se esperaría en un proceso de "muerte retrógrada". Se han observado anormalidades del transporte axónico rápido, y pueden limitarse al transporte de glucoproteínas o a la glucosilación de proteínas transpor-

www.rinconmedico.org

tadas en transporte anterógrado rápido. La acrilamida inhibe el transporte axónico tanto anterógrado como retrógrado rápido. Está claro que estos efectos no dependen de agotamiento de ATP, ni parecen reflejar inhibición directa de la cinesina o de la dineína.

Esteres organofosforados

Los esterfos organofosforados, que se utilizan como plaguicidas y aditivos en plásticos y productos del petróleo, inhiben la acetilcolinesterasa y crean un exceso colinérgico. Sin embargo, como podrían atestiguarlo decenas de miles de seres humanos, el tri-orto-cresilfosfato (TOCP) también puede causar una axonopatía distal periférica central grave sin inducir intoxicación colinérgica. Una epidemia de proporciones masivas ocurrió durante la Prohibición en Estados Unidos, cuando una bebida popular (Ginger Jake) quedó contaminada con TOCP. Hubo otro brote en Marruecos cuando se adulteró aceite de oliva con TOCP. También han sucedido casos de parálisis en seres humanos después de exposición a los herbicidas y desfoliantes de algodón.

Los compuestos organofosforados hidrófobos entran con facilidad en el sistema nervioso, donde alquilan o fosforilan macromoléculas y conducen a neurotoxicidad de inicio tardío. Probablemente hay muchos blancos para el ataque por esterfos organofosforados, pero no está claro qué blancos tienen relación crítica con la degeneración axónica. La degeneración de axones no comienza inmediatamente después de la exposición aguda a éster organofosforado, sino que se retrasa durante 7 a 10 días entre la exposición aguda a dosis altas y los signos clínicos de axonopatía. La lesión axónica en el sistema nervioso periférico parece repararse con facilidad, y el nervio periférico se hace resistente a degeneración después de dosis repetidas. En contraste, la degeneración axónica en las trayectorias largas de la médula espinal es progresiva, y da por resultado un cuadro clínico que puede semejar esclerosis múltiple.

Piridinetiona

La piridinetiona de zinc tiene propiedades antibacterianas y antimicóticas y que es un componente de champúes que son eficaces en el tratamiento de seborrea y caspa. Dado que el compuesto se aplica de manera directa en el cuero cabelludo de seres humanos, causó cierta preocupación cuando se descubrió que la piridinetiona de zinc es neurotóxica en roedores. Las ratas, conejos y cobayos presentan una axonopatía distal cuando piridinetiona de zinc es un contaminante de sus alimentos. Afortunadamente, la piridinetiona de zinc no penetra bien en la piel, y hasta la fecha no ha producido lesión en seres humanos.

Aunque el ion zinc es un elemento importante de la acción terapéutica del compuesto, sólo la porción piridinetiona se absorbe después de ingestión. Además, la piridinetiona de sodio también es neurotóxica, lo que establece que es la causa de la neurotoxicidad. La piridinetiona parece interferir con los sistemas de transporte axónico rápido. Aunque el sistema anterógrado rápido queda menos afectado, la piridinetiona altera el cambio total de vesículas transportadas con rapidez y lentifica el transporte retrógrado de vesículas. Esta aberración de los sistemas de transporte axónico rápido es la base fisiológica más probable de la acumulación de estructuras tubulares y vesiculares en la parte distal del axón (fig. 16-2). A medida que estos materiales se acumulan en una región del axón, distienden el diámetro axónico, lo que suscita tumefacciones axónicas llenas con perfiles tubulovesiculares. Al igual que en muchas otras axonopatías distales, el axón se degenera en sus regiones más distales, más allá de las estructuras acumuladas. Los signos más tempranos son fuerza de empuñadura disminuida y cambios electrofisiológicos de la parte terminal del axón, con conducción normal a lo largo de la parte proximal del axón durante las etapas tempranas de la exposición. La consecuencia funcional de la degeneración axónica en esta exposición es similar a la de otras axonopatías: una neuropatía periférica.

Neurotoxicidad relacionada con microtúbulos

La participación de los microtúbulos en el transporte axónico y en la conservación de la viabilidad del axón aún se está elucidando. Los alcaloides de la vinca y la colquicina (colchicina) se unen a la tubulina e inhiben la relación de esta subunidad de proteína para formar microtúbulos. La vincristina, uno de los alcaloides de la vinca, ha encontrado uso clínico en el tratamiento de la leucemia debido a la actividad antimitótica de su acción dirigida hacia los microtúbulos. La colquicina, en contraste, se utiliza de manera primaria en el tratamiento de la gota. Estos dos inhibidores de los microtúbulos causan neuropatías periféricas.

Otro alcaloide de plantas, el taxol, se une a los túbulos cuando están ensamblados, y estabiliza la forma polimerizada de los túbulos, de modo que permanecen ensamblados en frío o en presencia de calcio, condiciones en las cuales los microtúbulos normalmente se disocian hacia subunidades de tubulina. El taxol también han encontrado uso clínico como tratamiento de ciertos cánceres, y ha originado axonopatía sensorimotora o neuropatía del sistema nervioso autónomo en pacientes que reciben dosis grandes de este compuesto.

Durante algún tiempo se ha sabido que los microtúbulos se encuentran en un estado de equilibrio dinámico in vitro; los túbulos existen

en equilibrio con subunidades disociadas. Este proceso casi sin duda también ocurre in vivo.

Por supuesto, la morfología del axón es diferente en las dos situaciones. En el caso de la colquicina, el axón parece sufrir atrofia y hay menos microtúbulos dentro de los axones. En contraste, después de exposición a taxol, se encuentran grandes números de microtúbulos y están agregados para crear disposiciones de éstos. Ambas situaciones probablemente interfieren con el proceso de transporte axónico rápido, aunque esto todavía no se ha demostrado en definitiva con el taxol. En ambas situaciones, el padecimiento clínico resultante es una neuropatía periférica.

MIELINOPATIAS

La mielina proporciona el aislamiento eléctrico de procesos neuronales, y su falta conduce a lentificación de la conducción, así como a conducción aberrante de impulsos entre procesos adyacentes, la llamada transmisión efáptica. Hay tóxicos que producen separación de las láminas de mielina, lo que se denomina edema intramielínico, y pérdida selectiva de mielina, lo que se llama desmielinización (fig. 16-1). El edema intramielínico puede originarse por alteraciones de las cifras de transcripción de mRNA de proteína básica de mielina, y es reversible en etapas tempranas de su evolución. Aun así, las etapas iniciales pueden progresar hacia desmielinización segmentaria, con pérdida de mielina desde el axón. Esta desmielinización también puede sobrevenir por toxicidad directa de la célula en mielinización. Después de desmielinización segmentaria, a menudo se observa remielinización de internodos desnudos por células de Schwann en el sistema nervioso periférico, en tanto la remielinización en el sistema nervioso central sólo ocurre a un grado limitado.

Los compuestos que se listan en el cuadro 16-3 conducen cada uno a una mielinopatía. Muchos se han utilizado como recursos para explorar el proceso de mielinización del sistema nervioso y el proceso de remielinización después de alteración tóxica de la mielina. Las mielinas de origen tóxico en las cuales la alteración de la mielina es difusa generan un déficit neurológico global, en tanto las limitadas al sistema nervioso periférico producen los síntomas de neuropatía periférica.

Hexaclorofeno

El hexaclorofeno, o metileno 2,2'-metilenbis(3,4,6-triclorofenol), produjo neurotoxicidad en seres humanos cuando se bañó a recién nacidos, en particular prematuros, como en el compuesto para evitar infecciones estafilocócicas. Después de absorción cutánea de este

Cuadro 16-3. Compuestos relacionados con lesión de mielina (mielinopatías)

<i>Neurotóxico</i>	<i>Datos neurológicos</i>	<i>Base celular de la neurotoxicidad</i>
Acetiltiltetrametil tetralina	No informados en seres humanos; hiperexcitabilidad, temblores (ratas)	Edema intramielínico, acumulación de pigmento en neuronas
Amiodarona	Neuropatía periférica	Degeneración y desmielinización axónicas, lisosomas cargados de lípido en células de Schwann
Cianato	Neuropatía periférica	Desmielinización segmentaria, degeneración axónica
Cuprizona	No informados en seres humanos; encefalopatía (animales)	Estado esponjoso (encefalopatía espongiiforme) de la sustancia blanca, edema intramielínico
Etidio, bromuro de,	Datos insuficientes (en seres humanos)	Edema intramielínico, estado esponjoso de la sustancia blanca
Hexaclorofeno	Irritabilidad, confusión, crisis convulsivas	Tumefacción cerebral, edema intramielínico en el SNC y el SNP
Lisolecitina	Sólo efectos con la inyección directa en el SNP o el SNC	Desmielinización selectiva
Perhexileno	Neuropatía periférica	Neuropatía desmielinizante, inclusiones unidas a membrana en células de Schwann
Telurio	Parálisis de las patas traseras (animales)	Neuropatía desmielinizante, lipofuscinosis (sólo datos en animales)
Trietilina	Cefalalgia, fotofobia, vómitos, paraplejía (irreversible)	Tumefacción cerebral (aguda) con edema intramielínico

SNC = sistema nervioso central; SNP = sistema nervioso periférico.

compuesto hidrófobo, el hexaclorofeno entra al sistema nervioso y produce edema intramielínico, con desdoblamiento de la línea intraperiodo de la mielina en el sistema nervioso tanto central como periférico. El hexaclorofeno se une de manera estrecha a membranas celulares, lo que da por resultado pérdida de gradientes de iones a través de la membrana. Puede ser que el hexaclorofeno produzca pérdida de la capacidad para excluir iones de entre las capas de mielina y que, con la entrada de iones, el agua también separe las capas de mielina como edema. Otro efecto quizá relacionado es el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial por el hexaclorofeno, porque este proceso es dependiente de un gradiente de protón. El edema intramielínico es reversible durante las etapas tempranas, pero con la exposición cada vez mayor el hexaclorofeno causa desmielinización segmentaria, y la adición de agua y iones a la mielina aumenta el volumen del cerebro. La tumefacción del cerebro causa incremento de la presión intracraneal, que puede ser letal por sí misma. Con la exposición a dosis altas, se observa degeneración axónica, junto con degeneración de fotorreceptores en la retina. Se ha postulado que la presión por edema intramielínico grave también puede lesionar el axón, lo que da pie a degeneración axónica, y las mediciones de presión endoneural apoyan esta idea. La toxicidad del hexaclorofeno se expresa por sí misma desde el punto de vista funcional en términos difusos que reflejan el proceso difuso de lesión por mielina. Los seres humanos con exposición aguda al hexaclorofeno pueden presentar debilidad generalizada, confusión y crisis convulsivas. Puede haber progresión que incluye coma, y muerte.

Telurio

Aunque no se han informado casos en seres humanos, se ha demostrado neurotoxicidad por telurio en animales. Las ratas jóvenes expuestas a telurio en la dieta presentan una neuropatía periférica grave. Hay disminución de la síntesis de colesterol y cerebrósidos, lípidos ricamente representados en la mielina, en tanto no hay afección de la síntesis de fosfatidilcolina, un lípido de membrana más omnipresente. Las cifras de estado estable de mRNA de proteína de mielina muestran regulación descendente. La síntesis de ácidos grasos libres y esteres de colesterol aumenta hasta cierto grado, y hay un notorio aumento del escualeno, un precursor del colesterol. Estos datos bioquímicos demuestran que hay diversas anormalidades de lípidos, y el incremento de escualeno y decremento de colesterol simultáneos sugieren que el telurio o uno de sus derivados puede interferir con la conversión normal de escualeno en colesterol.

En tanto estos cambios bioquímicos están ocurriendo, se están acumulando lípidos en las células de Schwann dentro de vacuolas cito-

plásmicas; poco después, estas células de Schwann pierden su capacidad para mantener la mielina. Los axones y la mielina del sistema nervioso central son insensibles a los efectos del telurio. Sin embargo, las células de Schwann individuales en el sistema nervioso periférico desensamblan sus capas concéntricas de membranas de mielina, lo que priva al axón intacto adyacente de su estado aislado desde el punto de vista eléctrico. De este modo, parece ser que estas células vulnerables son las que tienen el volumen más grande de mielina por apoyar.

Conforme empieza el proceso de remielinización, varias células cooperan para reproducir las capas de mielina que se formaron con anterioridad por una célula de Schwann única. Quizás esta demanda disminuida impuesta sobre una célula individual es el motivo por el cual ocurre remielinización incluso en presencia de exposición continua al telurio. La expresión de la alteración neurológica también es breve, lo que refleja los fenómenos celulares y bioquímicos transitorios. Los animales al principio presentan debilidad intensa en las patas traseras, pero después recuperan la fuerza luego de dos semanas con la dieta cargada con telurio.

Plomo

La exposición a plomo en animales da por resultado una neuropatía periférica con desmielinización segmentaria notoria, un proceso que se parece mucho a la toxicidad por telurio. Empero, la neurotoxicidad por plomo es mucho más variable en seres humanos que en ratas, y también hay diversas manifestaciones de la toxicidad por plomo en otros sistemas.

La neurotoxicidad por plomo se ha apreciado durante siglos. En la época actual, las personas están expuestas a plomo en situaciones ocupacionales por procesos de fundición de plomo, y soldadura, y en situaciones domésticas por medio de tuberías de plomo o por consumo de licor ilegalmente destilado contaminado con plomo. Además, incluso en ausencia de exposiciones definibles, algunas áreas contienen cifras más altas de plomo ambiental, lo que da por resultado concentraciones sanguíneas más altas en los habitantes. Los niños, en especial los menores de cinco años, tienen cifras sanguíneas más altas de plomo que los adultos en el mismo ambiente, debido a que se llevan objetos a la boca y al consumo de sustancias que no son alimentos. Empero, en niños la exposición aguda más frecuente es por medio del consumo de trocitos de pintura que contiene pigmentos de plomo.

En niños de corta edad, las exposiciones masivas agudas dan por resultado edema cerebral grave, quizá por daño de las células endoteliales. Los niños parecen ser más susceptibles a esta encefalopatía por

plomo que los adultos; empero, éstos también pueden presentar una encefalopatía aguda después de exposición masiva al plomo.

La intoxicación crónica por plomo en adultos produce neuropatía periférica que suele acompañarse de manifestaciones fuera del sistema nervioso, como dolor abdominal tipo cólico, propio de gastritis; anemia, y el depósito notorio de plomo en sitios anatómicos particulares, lo que crea líneas de plomo en las encías y en la epífisis de huesos largos en niños. Los efectos del plomo en los nervios periféricos de seres humanos no se entienden por completo. Estudios electrofisiológicos han demostrado una lentificación de la conducción de nervios. Aunque esta observación es congruente con la desmielinización segmentaria que aparece en animales de experimentación, en estudios anatomopatológicos en seres humanos con neuropatía por plomo típicamente se ha demostrado una axonopatía. Otro dato interesante en seres humanos es la afección primaria de axones motores, lo que crea una de las pocas situaciones clínicas en las cuales los pacientes se presentan con una neuropatía predominantemente motora.

Aunque las manifestaciones de las exposiciones aguda y crónica al plomo se han establecido desde hace mucho, sólo durante los últimos años ha surgido el concepto de que las cifras de exposición en extremo bajas a plomo en niños al parecer asintomáticos pueden tener un efecto sobre su inteligencia. En los informes iniciales se notó una relación entre aumentos leves del plomo en sangre en niños y el rendimiento escolar; en fecha más reciente, se han demostrado correlaciones entre cifras altas de plomo en los dientes deciduales y el rendimiento en pruebas de habilidades verbales, atención y conducta (no adaptativa). Parece ser que la exposición al plomo tiene un efecto adverso sobre las capacidades intelectuales en niños.

TOXICIDAD RELACIONADA CON NEUROTRANSMISION

Una amplia variedad de toxinas que ocurren de manera natural, así como de fármacos sintéticos, interactúan con mecanismos específicos de comunicación intercelular. En ocasiones, la interrupción de la neurotransmisión resulta beneficiosa para un individuo, y el proceso puede considerarse como neurofarmacología. Con todo, la exposición excesiva o inapropiada a compuestos que alteran la neurotransmisión puede considerarse como uno de los modelos de neurotoxicidad.

Este grupo de compuestos puede interrumpir la transmisión de impulsos, bloquear la comunicación transináptica, o acentuarla, o interferir con sistemas de segundo mensajero. En general, los efectos agudos de estos compuestos se relacionan de manera directa con la concentración inmediata del compuesto en el sitio activo, que tiene una relación directa con las cifras sanguíneas del fármaco. La simili-

tud estructural de muchos compuestos que tienen acciones semejantes ha conducido al reconocimiento de categorías específicas de fármacos y toxinas. Por ejemplo, algunos imitan el proceso de neurotransmisión del sistema nervioso simpático y se denominan *compuestas simpatomiméticos*. Puesto que los blancos de estos medicamentos están localizados en todo el organismo, las respuestas no son localizadas; aun así, las respuestas son estereotipadas por cuanto todos los miembros de una clase tienden a tener efectos biológicos similares. En términos de toxicidad, casi todos los efectos adversos de estos fármacos pueden considerarse interacciones a corto plazo que son fácilmente reversibles con el tiempo, o que pueden contrarrestarse por medio de los antagonistas apropiados. No obstante, parte de la toxicidad relacionada con el uso a largo plazo es irreversible. Tanto la toxicidad aguda reversible por dosis altas como los efectos sostenidos después de exposición crónica son características comunes de los agentes que interactúan con el proceso de neurotransmisión.

Nicotina

Ampliamente disponible en productos de tabaco y en ciertos plaguicidas, la nicotina tiene diversas acciones farmacológicas y puede ser la fuente de considerable toxicidad. Estos efectos tóxicos varían desde intoxicación aguda hasta efectos más crónicos. La nicotina ejerce sus efectos por unión a un subgrupo de receptores colinérgicos, los receptores nicotínicos. Estos receptores se encuentran localizados en ganglios, en la unión neuromuscular, así como dentro del sistema nervioso central, donde es más probable que residan las propiedades psicoactivas y adictivas. El tabaquismo y las dosis farmacológicas de nicotina aceleran la frecuencia cardíaca, aumentan la presión arterial y constriñen los vasos sanguíneos dentro de la piel. Dado que la mayor parte de estos efectos puede evitarse mediante la administración de antagonistas de adrenoceptores α y β , las consecuencias pueden considerarse como el resultado de estimulación del sistema nervioso simpático glanglionar. Al mismo tiempo, la nicotina conduce a una sensación de "relajación" y se relaciona con alteraciones de los registros electroencefalográficos (EEG) en seres humanos. Estos efectos probablemente se relacionan con la unión de la nicotina con receptores nicotínicos dentro del sistema nervioso central, y los cambios electroencefalográficos pueden bloquearse con un antagonista, la mecamilamina.

Han ocurrido sobredosis agudas de nicotina en niños que ingieren de manera accidental productos de tabaco, en trabajadores del tabaco expuestos a hojas de tabaco húmedas, o en trabajadores expuestos a plaguicidas que contienen nicotina. En cada una de estas circunstancias, el aumento rápido de las concentraciones circulantes de nicotina

conduce a estimulación excesiva de receptores nicotínicos, proceso que va seguido con rapidez por parálisis ganglionar. Las náuseas, la frecuencia cardíaca rápida y la transpiración iniciales van seguidas poco después por notoria lentificación de la frecuencia cardíaca con un decremento de la presión arterial. Pueden sobrevenir somnolencia y confusión, seguidas por coma; si ocurre la muerte, suele ser el resultado de parálisis de los músculos de la respiración.

Esa intoxicación aguda por nicotina afortunadamente es rara. En contraste, la exposición más prolongada a cifras más bajas es muy frecuente, y los efectos de esta exposición sobre la salud despiertan considerables preocupaciones epidemiológicas. De cualquier modo, en seres humanos hasta ahora ha sido imposible separar los efectos de la nicotina de los de otros componentes del humo de cigarrillos. Las complicaciones del tabaquismo incluyen enfermedad cardiovascular, cánceres (sobre todo en enfermedades malignas de los pulmones), enfermedad pulmonar crónica, y trastornos de déficit de atención en hijos de mujeres que fumaron durante el embarazo. La nicotina puede ser un factor en algunos de estos problemas. Por ejemplo, en fumadores se observa aumento de la propensión de las plaquetas a agregarse, y esta anomalía plaquetaria se correlaciona con la concentración de nicotina. Esta última también impone una carga aumentada sobre el corazón por medio de su aceleración de la frecuencia cardíaca e incremento de la presión arterial, lo que sugiere que la nicotina puede participar en el inicio de isquemia miocárdica. Además, la nicotina inhibe la apoptosis y puede tener una participación directa en la promoción de neoplasias y en cánceres relacionados con el consumo de tabaco.

Los receptores nicotínicos se expresan en etapas tempranas del desarrollo del sistema nervioso; empiezan en el tallo encefálico, y más tarde en el diencéfalo. No está clara la participación de estos receptores nicotínicos durante el desarrollo; sin embargo, parece ser que la exposición prenatal a nicotina altera el desarrollo de receptores nicotínicos en el sistema nervioso central: cambios que pueden relacionarse con trastornos de atención y cognoscitivos subsiguientes en animales y niños.

Cocaína

Bloquea la recaptación de catecolaminas en terminaciones nerviosas, y su entrada al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica permite un efecto central que explica la sensación eufórica y las propiedades adictivas. La toxicidad aguda debida a ingestión excesiva, o sobredosis, puede producir muertes no anticipadas. El consumo crónico de cocaína con fines recreativos despierta la mayor preocupación epidemiológica. Quizá la más alarmante de estas ten-

dencias. al considerar la juventud de las personas que consumen cocaína, es el potencial de efectos sobre el feto inducidos por cocaína. Aunque la cocaína aumenta la presión arterial materna durante la exposición aguda, en animales gestantes, el flujo sanguíneo hacia el útero en realidad disminuye. Dependiendo de la concentración de la droga en la madre, el feto puede presentar hipoxia notoria como resultado de disminución del flujo sanguíneo uterino. En un estudio de mujeres que consumieron cocaína durante el embarazo, hubo más abortos y hemorragias placentarias (desprendimientos prematuros de placenta) que en mujeres libres de drogas. La función placentaria alterada puede ser la causa del incremento de los infartos y de las hemorragias en recién nacidos que han estado expuestos a cocaína. Además, los recién nacidos de usuarias de cocaína fueron menos interactivos que los recién nacidos normales, y mostraron poca respuesta a estímulos en el ambiente.

Aminoácidos excitadores

El glutamato y algunos otros aminoácidos son neurotransmisores excitadores dentro del sistema nervioso central. El descubrimiento de que estos aminoácidos excitadores son neurotóxicos a concentraciones más bajas que las que se encuentran en el cerebro ha generado mucho interés por estas excitotoxinas. La toxicidad del glutamato puede bloquearse mediante ciertos antagonistas de glutamato, y está surgiendo con rapidez el concepto de que la toxicidad por aminoácidos excitadores puede relacionarse con padecimientos tan divergentes como hipoxia, epilepsia y enfermedades neurodegenerativas.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del cerebro, y sus efectos están mediados por varios subtipos de receptores. La entrada de glutamato al sistema nervioso central se regula en la barrera hematoencefálica, y después de una inyección de una dosis grande de glutamato en roedores lactantes, el glutamato ejerce sus efectos en el área del cerebro en la cual la barrera hematoencefálica está menos desarrollada: el órgano circunventricular. Dentro de este sitio de acceso limitado, el glutamato lesiona neuronas, al parecer por abertura de los canales de iones dependientes de glutamato, lo que finalmente da pie a tumefacción neuronal y muerte de célula neuronal. La toxicidad afecta las dendritas y los cuerpos celulares neuronales, pero parece respetar los axones. El único padecimiento humano relacionado conocido es el "síndrome del restaurante chino", en el cual el consumo de grandes cantidades de glutamato monosódico, como un condimento puede conducir a una sensación urente en la cara, cuello y tórax.

El análogo de glutamato cítrico cainato inicialmente se aisló a partir de un alga marina en Japón como el componente activo de un tratamiento herbario para ascariasis. El cainato es en extremo potente

como una excitotoxina; es 100 veces más tóxico que el glutamato, y es selectivo al nivel molecular para el receptor de cainato. Al igual que el glutamato, el cainato lesiona de manera selectiva dendritas y neuronas, y no muestra efecto considerable sobre la neuroglia o los axones. Como resultado, este compuesto ha encontrado gran uso en neurobiología. Inyectado en una región del cerebro, el cainato puede destruir las neuronas de esa área sin alterar todas las fibras que pasan a través de la misma región. Como resultado de este recurso neurotóxico, los neurobiólogos tienen la capacidad para estudiar la función de neuronas en un área particular, independiente de las lesiones axónicas que ocurren cuando se realizan experimentos con lesiones similares por medio de corte mecánico.

BIBLIOGRAFÍA

- Chang LW, Dyer RS (eds): *Handbook of Neurotoxicology*. New York: Marcel Dekker, 1995.
- Herken H, Hucho F (eds): *Handbook of Experimental Pharmacology, Selective Neurotoxicity*. New York, Spring-Verlag, 1992, vol 102.

El sistema cardiovascular tiene dos componentes principales: el miocardio y una red vascular diversa que consta de arterias, capilares y venas, que funciona en el aporte de nutrimentos apropiados, gases respiratorios, hormonas y metabolitos a los tejidos y las células del organismo, así como eliminación de productos de desecho del metabolismo hístico y celular, y de materia extraña, como microorganismos invasores. Además, el sistema cardiovascular se encarga de mantener la homeostasia interna óptima del organismo, así como la regulación crítica de la temperatura corporal y la conservación del pH hístico y celular.

PANORAMA GENERAL DE LA FISIOLÓGÍA CARDIACA

En la figura 17-1 se ilustra la anatomía básica del corazón. El principal propósito de dicho órgano es bombear sangre hacia los pulmones y las arterias sistémicas para proporcionar oxígeno y nutrimentos a todos los tejidos del organismo. El corazón consta de cuatro cámaras de bombeo: las aurículas derecha e izquierda, y los ventrículos derecho e izquierdo. La sangre venosa que proviene de la circulación sistémica entra a la aurícula y el ventrículo derechos, donde a continuación es bombeada hacia los pulmones para oxigenarse. Posteriormente, la aurícula y el ventrículo izquierdos reciben la sangre oxigenada por medio de las venas pulmonares y la bombean hacia las arterias sistémicas por medio de la aorta. Cada ciclo de contracción consta de una serie de fenómenos que da por resultado la acción de bombeo de sangre del corazón.

Electrofisiología básica

El ciclo cardíaco empieza en las células marcapaso que se despolarizan de manera espontánea de una manera autorrítmica y envían una corriente eléctrica despolarizante hacia células vecinas. Las células marcapaso no se contraen sino que se encargan de iniciar y conducir potenciales de acción hacia las células musculares en el corazón. La excitación de células autorrítmica es diferente de la excitación nerviosa y muscular por cuanto las células marcapaso no permanecen a un po-

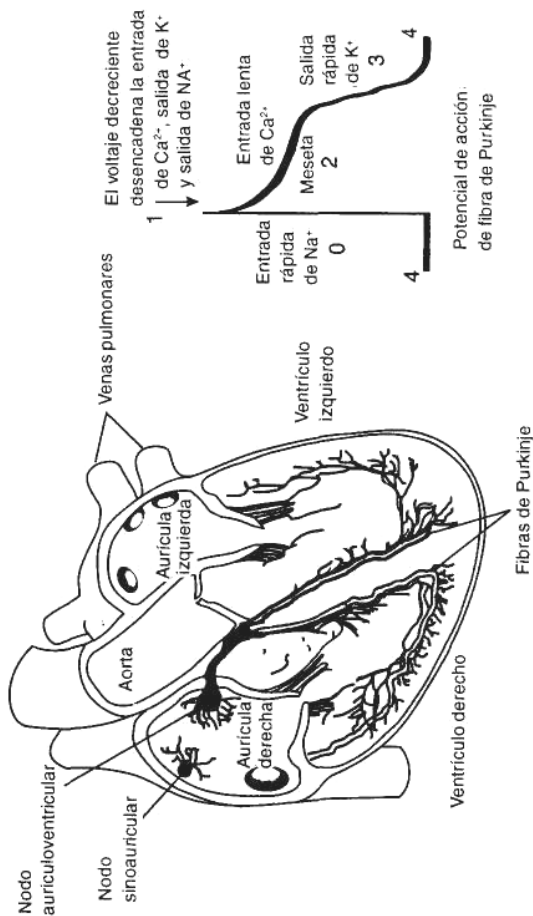


Fig. 17-1. Diagrama que ilustra la anatomía básica del corazón y un registro potencial de acción característico de las células de Purkinje. Un potencial de acción de las células de Purkinje se caracteriza por una secuencia de fenómenos (fases) que corresponden a movimientos de iones a través del sarcolema.

tencial de reposo constante. En su lugar, el potencial de membrana de una célula marcapaso se despolariza con lentitud o se desvía hacia el umbral como un resultado de decremento del flujo de salida de K^+ que está superpuesto sobre un escape hacia adentro lento de Na^+ . En general, hay un aumento gradual de iones positivos dentro de las células, lo que hace que el interior de las células se haga menos negativo en comparación con el espacio extracelular. Esta despolarización o desviación gradual hacia el umbral a la postre da lugar a un potencial de acción.

En circunstancias normales, el inicio del ciclo cardiaco empieza con la despolarización autorrímica de células en el nodo sinoauricular (SA) como un resultado de su tasa de activación rápida. El impulso eléctrico se propaga a través de las células del músculo auricular hacia el nodo auriculoventricular (AV). El tejido fibroso denso del nodo auriculoventricular hace que el impulso eléctrico se lentifique. Esta transferencia retrasada de corriente entre las aurículas y los ventrículos permite que las primeras se contraigan por completo antes de la despolarización de los ventrículos. A continuación, el impulso del nodo auriculoventricular se envía por el fascículo de His, las ramas del fascículo, y la red de Purkinje, lo que produce despolarización y contracción de las células musculares en los ventrículos.

La actividad cardiaca eléctrica está regulada por el sistema nervioso autónomo (SNA) periférico. El sistema nervioso autónomo aumenta la actividad celular de marcapaso o la restringe, lo que influye sobre la frecuencia y la contractilidad cardiacas según la demanda del organismo. El sistema nervioso autónomo eferente consta de fibras adrenérgicas posganglionares (fibras simpáticas) y fibras colinérgicas posganglionares (fibras parasimpáticas). El transmisor químico del sistema simpático es la noradrenalina. El transmisor químico del sistema parasimpático es la acetilcolina (ACh). Las fibras simpáticas se encuentran en los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en las paredes auriculares y ventriculares. Las fibras parasimpáticas (fibras vagales) se encuentran en los nodos sinoauricular y auriculoventricular, así como en el músculo auricular. De este modo, la noradrenalina y simpatomiméticos similares estimulan la tasa de despolarización y la tasa de transmisión de impulsos, lo que produce un incremento de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad del miocardio. El principal efecto de los parasimpatomiméticos es disminuir la frecuencia de despolarización, con sólo un decremento leve de la contractilidad ventricular.

Revisión básica del potencial de acción

La base iónica de la actividad de membrana está representada por el potencial transmembrana. En cualquier momento dado, el potencial a través del sarcolema es un reflejo de los gradientes de concentración

de iones a través de la membrana: calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^{+}) y potasio (K^{+}). La aparición característica del potencial de acción de las fibras de Purkinje demuestra cómo las corrientes de iones dan por resultado cambios del potencial de membrana (fig. 17-1). En una célula en reposo, la densidad de la carga eléctrica a ambos lados del sarcolema se denomina la fase 4 o el potencial diastólico. Cuando se inicia un potencial de acción (fase 0), hay flujo rápido de sodio hacia adentro, que despolariza a la célula desde alrededor de -70 mV (células cardíacas no marcapaso) hasta un poco más de 0 mV. El calcio empieza un flujo hacia adentro a alrededor de -35 mV (fase 1: repolarización rápida temprana). Conforme se disipa la corriente de sodio, el calcio sigue entrando a la célula, lo que da lugar al aspecto de meseta característico de la fase 2. La repolarización de la célula (fase 3) da lugar al potencial de reposo.

Contracción

Ocurre cuando un potencial de acción causa la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico (SR). El calcio liberado a continuación se une con las proteínas inhibidoras troponina y tropomiosina, que permiten que la actina se deslice sobre la miosina. La energía para la contracción se obtiene a partir del desdoblamiento del adenosintrifosfato (ATP) por medio de hidrólisis mediante un sitio de ATPasa en la miosina. Cada mol de ATP hidrolizado libera alrededor de 30 kilojoules de energía. El corazón contiene aproximadamente 3 mg de ATP por gramo de peso húmedo ($5 \mu\text{mol/g}$), y un fondo común de creatinfosfato que es alrededor de tres veces más grande; esto explica una reserva mínima suficiente para durar únicamente alrededor de 50 a 75 latidos. Puesto que la mayor parte del ATP para la contracción es proporcionado por las mitocondrias, no sorprende que estas últimas ocupen una porción grande de cada célula cardíaca y mantengan la integridad para apoyar la función miocárdica.

Función cardíaca

Se mide en el volumen sistólico, gasto cardíaco y presión arterial. Durante cada ciclo cardíaco, las fibras musculares se acortan. La fuerza y la longitud de la contracción de las miofibrillas se convierten en cambios de la presión arterial y de volumen. El volumen de sangre bombeada hacia afuera de cada ventrículo con cada contracción se conoce como el volumen sistólico. El gasto cardíaco, el volumen de sangre bombeada por cada ventrículo por minuto, es de alrededor de 5 L/minuto, la frecuencia cardíaca promedio es de aproximadamente 70 latidos por minuto, y el volumen sistólico promedio es de alrededor de 70 ml por latido.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN CARDIACA

Los xenobióticos afectan la función cardiaca según sus mecanismos de acción inherentes. Los trastornos cardiacos típicos inducidos por sustancias químicas constan de efectos sobre la frecuencia cardiaca (cronotrópicos), contractilidad (inotrópicos), conductividad (dromotrópicos) y excitabilidad (batmotrópicos).

En el miocardio, la actividad eléctrica se convierte en actividad mecánica. De este modo, la actividad eléctrica anormal da por resultado actividad contráctil anormal del corazón. Las corrientes eléctricas generadas durante la despolarización y repolarización se diseminan en todo el corazón, los líquidos corporales y la superficie corporal, donde pueden detectarse por medio de electrodos de registro para producir el electrocardiograma (ECG) característico.

El examen de las características del electrocardiograma es útil para diagnosticar frecuencias cardiacas anormales, arritmias y daño del músculo cardiaco (fig. 17-2).

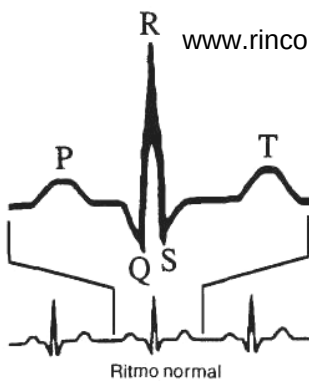
Anormalidades de la frecuencia

Una frecuencia cardiaca rápida (por arriba de 100 latidos/minuto) se conoce como taquicardia (del griego *tachys*, "rápido"), en tanto una frecuencia cardiaca lenta (por debajo de 60 latidos/minuto) se conoce como bradicardia (del griego *bradys*, "lento").

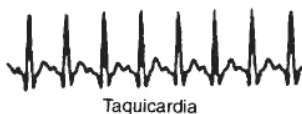
Anormalidades del ritmo

Cualquier variación del ritmo normal se denomina una arritmia. Las arritmias se clasifican con base en su origen (supraventriculares o ventriculares). Las arritmias supraventriculares (de origen auricular) se subdividen en dos categorías: 1) taquicardia supraventricular, con base en defectos en circuitos de reentrada del nodo auriculo-ventricular o vías de derivación anatómica, y 2) fibrilación auricular, donde hay alguna forma de daño auricular. Las arritmias ventriculares suelen basarse en defectos originados por una región con infarto o isquemia.

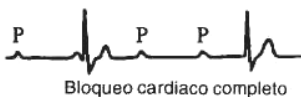
Las arritmias ocurren como resultado de alteraciones de la frecuencia de impulso, despolarizaciones que se originan en sitios anormales, o velocidad de conducción de impulsos. La arritmia más frecuente es el latido ectópico, que es característico de un latido cardiaco omitido en respuesta a excitación. Los latidos ectópicos por lo general son inocuos, pero tienen el potencial de iniciar taquicardias supraventriculares. Otras anomalías del ritmo son el aleteo auricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular y bloqueo cardiaco.



Frecuencia anormal



Ritmos anormales



Miopatías cardíacas



Fig. 17-2. Datos electrocardiográficos característicos útiles para diagnosticar frecuencia cardíaca anormal, arritmias y daño del músculo cardíaco.

Aleteo auricular

Se caracteriza por un latido rápido y regular de despolarizaciones auriculares (entre 200 y 380 latidos/minuto). Sin embargo, debido al periodo refractario más prolongado del nodo auriculoventricular y los ventrículos, estos últimos típicamente son incapaces de sincronizar su despolarización con las aurículas en activación rápida. De hecho, durante el aleteo auricular, sólo una de cada dos o tres despolarizaciones auriculares pasa a través del nodo auriculoventricular para despolarizar a los ventrículos.

Fibrilación auricular

Se caracteriza por despolarizaciones rápidas, al azar y no coordinadas de las aurículas. Esta despolarización errática produce complejos QRS de forma regular sin una onda P (repolarización auricular) definida. Las contracciones auriculares no están sincronizadas, y la conducción auriculoventricular también es irregular. La irregularidad auriculoventricular causa ritmo ventricular irregular e ineficiencia subsiguiente del llenado ventricular. El menor tiempo de llenado ventricular genera bombeo de sangre disminuido al grado que la frecuencia de pulso puede estar deprimida. En circunstancias normales, la frecuencia de pulso coincide con la frecuencia cardíaca.

Fibrilación ventricular

Es un ritmo anormal que pone en peligro la vida y que se caracteriza por excitación repetitiva, rápida y al azar de los ventrículos, regularmente como consecuencia de focos ectópicos en los ventrículos. Los impulsos viajan de manera caótica alrededor de los ventrículos. Por ende, estos últimos se hacen ineficientes como bombas, y la muerte es inevitable a menos que se restablezca ritmo normal por medio de desfibrilación eléctrica o compresión cardíaca.

Bloqueo cardíaco

Se debe a alteraciones del sistema de conducción cardíaco. Típicamente, las aurículas mantienen frecuencias de latido regulares, pero los ventrículos en ocasiones no se despolarizan. Por ejemplo, sólo cada segundo o tercer impulso auricular puede pasar para despolarizar a los ventrículos. Los bloqueos cardíacos se clasifican con base en su grado de depresión del sistema de conducción. El bloqueo cardíaco completo se caracteriza por bloqueo completo de la conducción entre las aurículas y los ventrículos. En presencia de bloqueo cardíaco completo, las aurículas laten con regularidad, pero los ventrículos empiezan su propia actividad marcapaso a una frecuencia mucho más lenta.

Así, la onda P (despolarización auricular) muestra ritmo normal, en tanto el complejo QRS y las ondas T muestran un ritmo más lento que es independiente del ritmo de la onda P.

Miopatías cardíacas

Se caracterizan por cualquier tipo de daño del músculo cardíaco. El mecanismo de un defecto miocárdico puede atribuirse a diversos factores, como necrosis inducida por isquemia, toxicidades metabólicas, trastornos endocrinos, y diversas enfermedades idiopáticas. Las características anormales del electrocardiograma también pueden usarse para valorar la magnitud del daño cardíaco. Por ejemplo, cuando hay regiones necróticas del corazón se observan anomalías notorias del complejo QRS. Típicamente, las cardiomiopatías inducidas por xenobióticos requieren exposición crónica. A continuación se describen las causas más frecuentes de miopatías cardíacas originadas por xenobióticos.

Cardiomiopatía de origen alcohólico

El consumo crónico de etanol y sus consecuencias de enfermedad cardíaca se informaron por vez primera a principios del decenio de 1960. Después de años de investigación, se propuso que el metabolito acetaldehído es la causa de parte del daño cardíaco relacionado con el consumo de etanol. La enzima metabólica que se encarga de la conversión del etanol en acetaldehído es la alcohol deshidrogenasa, que no se encuentra en miocitos cardíacos. Empero, los estudios han indicado que la función hepática alterada de los alcohólicos puede bastar para generar cantidades de acetaldehído que pueden llegar al corazón. Los efectos directos del acetaldehído sobre el miocardio incluyen inhibición de la síntesis de proteína, inhibición del secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico, alteraciones de la respiración mitocondrial, y alteraciones de la relación de actina y miosina. Los factores, como consumo crónico de etanol, desnutrición, tabaquismo de cigarrillos, hipertensión sistémica y aditivos para bebidas, han quedado comprendidos como contribuidores potenciales que pueden dar por resultado cardiomiopatía de origen alcohólico.

Cardiomiopatía por catecolaminas

El isoproterenol es un derivado sintético de las aminas simpatomiméticas que ocurren de manera natural adrenalina y noradrenalina, que se ha demostrado produce necrosis miocárdica que semeja de manera estrecha infarto. Típicamente, la cardiomiopatía por catecolaminas se considera un fenómeno inducido de modo experimental. Se han suge-

ruido muchas hipótesis para explicar el mecanismo del daño cardiaco por el isoproterenol. En particular, el aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática al Ca^{2+} y otros iones da por resultado desequilibrios iónicos, seguidos por rotura subsiguiente del sarcolema, que coincide con muerte celular. No se ha identificado el mecanismo por el cual el sarcolema se hace más permeable.

Cardiomiopatías por antraciclina

Los antibióticos antraciclina, como la doxorrubicina y la daunorrubicina, son antitumorales muy eficaces. Con todo, su utilidad clínica queda limitada por su cardiotoxicidad. Los efectos agudos imitan respuestas tipo anafiláctico, como taquicardia y diversas arritmias; estos efectos son susceptibles de tratamiento en clínica, y lo más probable es que se deban a la liberación potente de histamina a partir de las células cebadas que a veces se observa en la dosificación aguda. En etapas agudas, las dosis grandes también pueden causar insuficiencia del ventrículo izquierdo que muestra respuesta a digitálicos, isoproterenol y riegos altos de Ca^{2+} , lo que sugiere un mecanismo agudo de toxicidad que comprende cifras bajas de calcio citosólico. Un factor limitante mayor de las antraciclinas yace en su exposición a largo plazo, que por lo general da por resultado cardiomiopatías; en etapas graves, esto suscita insuficiencia cardiaca congestiva. Desde el punto de vista morfológico, hay vacuolación del retículo sarcoplásmico, pérdida de miofibrillas y tumefacción de las mitocondrias.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS GENERALES DE CARDIOTOXICIDAD

Estrés oxidativo y cardiotoxicidad

Lesión miocárdica

Si una molécula reactiva contiene uno o más electrones no pareados, la molécula se denomina un radical libre. Las especies de oxígeno muy reactivas son intermediarios formados como una consecuencia normal de diversas reacciones bioquímicas esenciales. Por ejemplo, la reducción por pasos univalente de oxígeno molecular a agua da por resultado la formación de varios intermediarios en potencia tóxicos, entre ellos anión radical superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo (es decir, prooxidantes). Las oxidasas y los sistemas de transporte de electrones son fuentes importantes y continuas después en especies de oxígeno reactivas intracelulares.

El estrés oxidativo denota una desviación del equilibrio de prooxidante/antioxidante a favor de los prooxidantes y, así, el daño oxidativo

inflingido por especies de oxígeno reactivas se ha denominado estrés oxidativo. La magnitud del daño hístico depende del equilibrio entre los radicales de oxígeno libres generados y las defensas protectoras antioxidantes del tejido. Las enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, son antioxidantes preventivos porque inactivan o eliminan las especies de oxígeno comprendidas en el daño peroxidativo lípido de membranas, inactivación de enzimas que contienen sulfhidrilo, y uniones al través de proteínas integrales. Los antioxidantes de molécula pequeña, como el glutatión, ascorbato y los tocoferoles interactúan de manera directa con los radicales de oxígeno libres para detoxificarlos. En circunstancias normales, las especies de oxígeno reactivas se rompen con rapidez por estos mecanismos de defensa de los tejidos para proteger a las células contra sus efectos nocivos. Los efectos tóxicos en las especies de oxígeno reactivas sólo se observan cuando sus tasas de formación exceden sus tasas de inactivación. En la figura 17-3 se describe la formación de estas especies de oxígeno reactivas y su inactivación por sistemas de enzimas específicos.

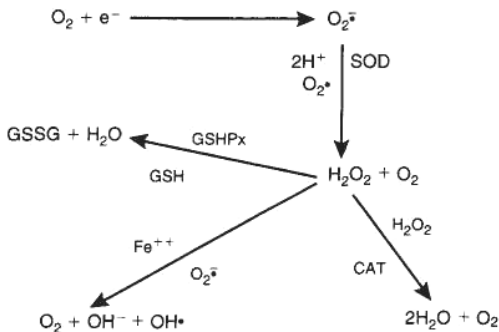


Fig. 17-3. Formación e inactivación de especies de oxígeno reactivas. La reducción de oxígeno de electrón único produce la formación de radical anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet -}$), que se mantiene a concentraciones intracelulares bajas por medio de dismutación espontánea o rompimiento catalítico por la enzima superóxido dismutasa (SOD) para formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Pueden ocurrir tres fenómenos posibles con el H_2O_2 : 1) en presencia de $\text{O}_2^{\bullet -}$ o metales de transición, como el hierro y el cobre, se reduce hacia el radical hidroxilo ($\text{OH}^{\bullet}$); 2) puede catalizarse por la catalasa (CAT) para formar agua y oxígeno, y 3) puede detoxificarse mediante la glutatión peroxidasa (GSHPx) en presencia de glutatión (GSH) para formar agua y glutatión oxidado (GSSG).

Las especies de oxígeno reactivas se generan durante isquemia miocárdica y en el momento de la reperfusión. En enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, se cree que la alteración oxidativa de lipoproteínas de baja densidad es activa en la formación de placas ateroscleróticas. Un mecanismo primario que se ha propuesto para explicar la lesión celular inducida por especies de oxígeno reactivas comprende la formación de peróxidos lípidos en el sarcolema y las membranas de organelos. Entre las principales especies de oxígeno reactivas, se cree que el radical hidroxilo es el más tóxico; reacciona con una amplia variedad de membranas y conduce a incremento de la fluidez de membrana y la permeabilidad de esta última, así como pérdida de la integridad de membrana. En el momento de la reperfusión del miocardio isquémico, la producción de radicales libres de oxígeno se ha relacionado con arritmias, así como con aturdimiento y necrosis del miocardio. Al nivel subcelular y bioquímico, se ha demostrado que las especies de oxígeno reactivas alteran la actividad de enzimas como la Na^+, K^+ -ATPasa, fosfolipasa D, glucosa-6-fosfatasa y citocromooxidasa. La homeostasia del calcio también queda alterada por especies de oxígeno reactivas, como se refleja por modificaciones del intercambio de $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$, el transporte de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, y la captación de Ca^{2+} mitocondrial.

Especies de oxígeno reactivas y cardiotoxicidad inducida por fármacos

Dos fármacos (doxorubicina y etanol) tienen efectos cardiotoxicos notorios que se han relacionado con la producción de especies de oxígeno reactivas. Aunque se han propuesto varias hipótesis para explicar el mecanismo de la cardiotoxicidad de la doxorubicina, la hipótesis de radicales libres ha recibido la mayor atención. La formación de especies de oxígeno reactivas por la doxorubicina se ha atribuido a un ciclo de oxidorreducción del fármaco. La estructura parecida a quinona de la doxorubicina permite a esta molécula aceptar un electrón y formar un radical semiquinona. La oxidación de la semiquinona de regreso a la quinona original mediante oxígeno molecular da por resultado iones radical superóxido que se cree inician el estrés oxidativo. La doxorubicina tiene afinidad alta por la cardiolipina, un fosfolípido que se encuentra en la membrana mitocondrial interna, donde la NADH deshidrogenasa convierte el fármaco en un radical semiquinona. En presencia de oxígeno, este radical se encarga de la generación de especies de oxígeno reactivo, que después puede peroxidar lípidos de membrana insaturados e iniciar lesión de células miocárdicas. Sin embargo, varias observaciones parecen no ser congruentes, con la toxicidad inducida por radicales libres, por doxorubicina.

Hay pruebas sugerentes de que la generación de metabolitos oxidativos reactivos a partir del metabolismo del etanol puede conducir a peroxidación lípida de células miocárdicas u oxidación de tioles proteína citosólicos y de membrana. El tratamiento previo de roedores con un α -tocoferol antes de una dosis aguda de etanol evitó incrementos de isoenzimas de la lactato deshidrogenasa en el plasma, y redujo los datos ultraestructurales de daño miocárdico. Puesto que el α -tocoferol puede servir como un antioxidante y como un recolector de radicales libres, esto sugiere que la lesión cardiaca inducida por alcohol puede estar mediada por la generación de radicales libres a partir del metabolismo del etanol.

Lesión por perfusión de origen isquémico

La acidosis intracelular, la inhibición de la fosforilación oxidativa y el agotamiento de ATP son consecuencias de isquemia miocárdica. La perfusión de tejidos isquémicos da por resultado muerte celular. Una hipótesis reciente para explicar el mecanismo de muerte celular relacionada con lesión por perfusión es la paradoja del pH. Después de perfusión, ocurren reoxigenación, carga de Ca^{2+} y un regreso a pH fisiológico. La paradoja del pH sugiere que la acidosis propia de isquemia en general es protectora y que un regreso al pH fisiológico precipita lesión celular. Así, el rescate del miocardio isquémico puede ser posible a un grado mucho mayor que lo que se supone en general, siempre y cuando el tejido vuelva a perfundirse a pH ácido, seguido por un regreso gradual del pH a cifras normales.

Lesión sarcolémica, sobrecarga de calcio y cardiotoxicidad

Una hipótesis notoria para explicar la cardiotoxicidad por catecolaminas, como el isoproterenol, es la alteración de la homeostasia de electrólitos de células miocárdicas al nivel del sarcolema y otros sitios de membrana subcelular. Las desviaciones de electrólitos, de magnesio y potasio, se han sugerido como posibles factores en la disfunción y necrosis miocárdicas relacionadas con la administración de isoproterenol. Empero, hay un aumento de seis a siete veces de la tasa de captación de calcio, y duplicación del contenido miocárdico neto de calcio en necrosis cardiaca inducida por isoproterenol. La acumulación de grandes cantidades de calcio en células miocárdicas puede alterar la integridad y la función de varios sistemas de membrana, y afectar la producción de energía mitocondrial. La degeneración oxidativa de lípidos de membrana puede suscitar aumento de la permeabilidad sarcolémica al calcio. Puesto que el isoproterenol puede formar subproductos oxidativos, estos metabolitos podrían interactuar con la bicapa de lípidos, causar lesión sarcolémica y alterar los mecanismos reguladores de calcio.

Disfunción mitocondrial y cardiotoxicidad

La energía para efectuar trabajo se deriva de los alimentos cuando los nutrimentos se oxidan y se canalizan hacia la formación de compuestos de fosfato de alta energía, como el ATP. Este último es la fuente de energía inmediata para realizar trabajo en casi todos los sistemas biológicos, y se obtiene principalmente por medio de la fosforilación oxidativa de adenindifosfato. Las mitocondrias son organelos subcelulares en células eucarióticas aeróbicas, que son sitios de respiración celular. En un tejido, con demanda alta de energía, como el corazón, las mitocondrias ocupan una proporción grande de la célula.

El oxígeno molecular funciona como el aceptor terminal de electrones para la oxidación de coenzimas. Aun así, los electrones no pasan de manera directa hacia el oxígeno, sino que se transfieren por pasos mediante una serie de proteínas aceptoras de electrones, oxidables de manera reversible, en la membrana mitocondrial interna. Estas proteínas conforman la cadena respiratoria mitocondrial (cadena de transporte de electrones). La energía del transporte de electrones se utiliza para crear un potencial electroquímico, y conservarlo, a través de la membrana interna, lo que estabiliza el potencial de membrana mitocondrial.

La respiración puede reducirse en diversos sitios a lo largo de la cadena respiratoria por diferentes inhibidores químicos. La rotenona es un inhibidor que bloquea la transferencia de electrones entre el NADH y la coenzima Q. La antimicina A bloquea el transporte de electrones entre la coenzima Q y el citocromo c. El cianuro y el monóxido de carbono bloquean el paso final de la transferencia de electrones desde la citocromooxidasa hacia el oxígeno. Por el contrario, los desacopladores estimulan el flujo de electrones y la respiración pero evitan la formación de ATP mediante formación de cortocircuitos de la corriente de protones. Con frecuencia, varios de los mecanismos bioquímicos que se comentan en esta sección pueden estar interrelacionados y ayudar a explicar la cardiotoxicidad de agentes químicos seleccionados.

PRINCIPALES CATEGORÍAS DE CARDIOTOXICOS

Puesto que no hay un sistema obvio para clasificar sustancias químicas o fármacos en lo que se refiere a sus acciones cardiotóxicas, los tóxicos cardiovasculares se clasifican de manera arbitraria en tres grupos principales: 1) agentes farmacéuticos (cuadro 17-1), 2) sustancias químicas industriales (cuadro 17-2) y 3) productos naturales y otros agentes diversos.

Agentes farmacéuticos

La cardiotoxicidad de un medicamento cardiovascular que tiene actividad farmacológica suele representar una expresión excesiva de su principal efecto farmacológico sobre el corazón. En contraste, otros medicamentos cardiovasculares pueden producir cardiotoxicidad por acciones que no están relacionadas por necesidad con sus efectos farmacológicos. Además, otros medicamentos, como antibióticos antibacterianos, antraciclinas y otros antineoplásicos, pueden producir necrosis miocárdica y otros efectos cardiotóxicos que no se relacionan con sus usos terapéutico o farmacológico.

Antibióticos antibacterianos

Aunque el uso clínico de antibióticos por lo general presenta problemas cardiovasculares limitados en el tratamiento sistemático de infecciones no complicadas en pacientes normales, es necesario estar consciente de que el uso de ciertos antibióticos puede producir efectos cardiacos adversos, especialmente en casos de dosificación excesiva y en sujetos con disfunción cardiovascular preexistente.

Antraciclinas y otros antineoplásicos

Las pruebas clínicas de la cardiotoxicidad por fluorouracilo varían desde dolor precordial leve y anormalidades electrocardiográficas (elevación del segmento ST, ondas T picudas altas, inversiones de onda T y taquicardia sinusal) hasta hipotensión grave, fibrilación auricular y anormalidades del movimiento de la pared ventricular. La cardiotoxicidad por fluorouracilo puede atribuirse a impurezas presentes en productos comerciales del fármaco, uno de los cuales se metaboliza hacia fluoroacetato, un compuesto muy cardiotóxico. La ciclofosfamida (CP) en dosis altas puede conducir a necrosis cardiaca hemorrágica grave, quizá porque el metabolito tóxico de la ciclofosfamida, 4-hidroperoxiciclofosfamida (4-HC), puede alterar la homeostasis iónica de los cardiomiocitos. La doxorubicina puede pasar por ciclos de oxidorreducción inútiles que dan por resultado la producción de radicales libres de oxígeno; estas especies de oxígeno reactivas después pueden oxidar proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, y causan en potencia rompimiento de filamento de DNA.

Fármacos de acción central

Los antidepresores tricíclicos estándar (amitriptilina, imipramina, desipramina, doxepina y protriptilina) tienen importantes acciones cardiotóxicas en casos de dosificación excesiva, incluso elevación del segmento ST, prolongación de Q-T, y arritmias ventriculares y supra-

Cuadro 17-1. Cardiotoxicidad de agentes farmacéuticos clave

Agente o clase de sustancia química	Manifestaciones cardiótóxicas	Mecanismos de cardiotoxicidad propuestos
Anestésicos locales		
Cocaína	Arritmias, infarto de miocardio, hipertensión sistémica, insuficiencia cardiaca congestiva	Vasoconstricción coronaria, inhibición del transporte de electrones mitocondrial, alteraciones de la homeostasia del calcio
Antibacterianos		
Aminoglucósidos (p. ej., gentamicina)	Acción cardiodepresora: inotropía negativa	Inhibición de la captación o unión de calcio en el sarcolema
Anfotericina B	Acción cardiodepresora	Activación disminuida de canales del calcio lentos, inhibición del flujo de sodio hacia adentro
Cloranfenicol	Acción cardiodepresora: inotropía y cronotropía negativas	Interacción directa con células miocárdicas (?)
Eritromicina	Arritmias cardíacas (p. ej., taquicardia ventricular polimorfa)	Bloqueo de canales de Na^+ rápidos (véase antagonismo de receptores H_1 , más adelante)
Lincomicina	Arritmias, hipotensión	Excitabilidad y velocidad de conducción disminuidas
Tetraciclina	Acción cardiodepresora	Concentración plasmática de calcio disminuida
Antineoplásicos		
Antraciclina (p. ej., doxorubicina)	Alteraciones ECG, cardiomiopatía	Peroxidación lipídica, sobrecarga de calcio, formación de metabolitos tóxicos, alteraciones de la homeostasia del calcio mitocondrial
Ciclofosfamida	Necrosis cardiaca hemorrágica	Formación de metabolitos tóxicos, incremento de las concentraciones de sodio y calcio y disminución de las de potasio
5-Fluorouracilo	Anormalidades ECG, hipotensión, arritmia	Espasmo coronario que da pie a isquemia miocárdica (?), impurezas de productos: formación de fluoroacetato

Catecolaminas y fármacos relacionados	Necrosis miocárdica	Acciones exageradas de receptor beta en dosis tóxicas, espasmo coronario, disfunción mitocondrial, alteraciones del metabolismo de lípidos, sobrecarga de calcio, estrés oxidativo
Fármacos de acción central		
Anestésicos generales (halotano, metoxiflurano, enflurano, isoflurano)	Gasto cardíaco reducido, depresión de la contractilidad, corazón sensible a los efectos arritmógenos de las catecolaminas	Bloqueo de canales del calcio tipo L, alteración de la homeostasia del calcio en el SR
Antidepresores tricíclicos (p. ej., amitriptilina)	Arritmias ventriculares y supraventriculares, hipotensión postural	Depresión del flujo de calcio hacia adentro, y decremento de las cifras de ATP
Fenotiazinas	Hipotensión ortostática, alteraciones ECG, inotropía negativa, arritmias	Recuperación lentificada de los canales del calcio rápidos
Fármacos diversos		
Amiodarona	Arritmias	Estimulación de captación excesiva de calcio
Antagonistas de los receptores H ₁ (terfenadina y astemizol)	Alteraciones ECG, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular polimorfa	Bloqueo del rectificador tardío de canales de potasio, exacerbado por inhibición de las enzimas del citocromo P-450 hepáticas (3A4) con compuestos como la eritromicina y el ketoconazol

SR = retículo sarcoplásmico; ECG = electrocardiográficas; ATP = adenosintrifosfato

Cuadro 17-2. Cardiotoxicidad de agentes industriales seleccionados

<i>Agente o clase de sustancia química</i>	<i>Manifestaciones cardiotóxicas</i>	<i>Mecanismos propuestos de cardiotoxicidad</i>
Solventes		
Tolueno (productos de pintura)	Arritmógeno	Actividad disminuida del NS parasimpático, con sensibilidad aumentada a la adrenalina
Hydrocarburos halogenados (aerosoles, refrigerantes)	Arritmógeno	Actividad parasimpática disminuida del NS con aumento de la sensibilidad a la adrenalina
Cetonas (acetona, metiletilcetona y otros)	Contractilidad miocárdica disminuida Arritmógeno	Actividad parasimpática disminuida del NS, con aumento de la sensibilidad a adrenalina
Glicoléteres y glicolésteres (dietilenglicol monoetiléter)	En potencia teratógeno	Mecanismos no resueltos; los glicoléteres de cadena alquil más corta están más propensos a causar embriototoxicidad que aquellos con cadenas más largas
Metales pesados		
Arsénico	Arteriosclerosis Lesiones vasculares Lesiones aórticas	Mecanismos no resueltos
Mercurio		Inhibición de la captación de aminoácido, sobrecarga de calcio

NS = sistema nervioso.

ventriculares. Además, como resultado de bloqueo α -adrenérgico periférico, pueden causar hipotensión postural. Aunque muchos de estos efectos adversos se relacionan con las acciones parecidas a las de la quinidina, los efectos anticolinérgicos y las acciones adrenérgicas de estos compuestos, los tricíclicos también pueden tener acciones cardiotóxicas directas sobre los cardiomiocitos, incluso depresión del flujo de calcio hacia adentro, y pérdida del contenido de ATP.

Los anestésicos generales pueden sensibilizar el corazón a los efectos arritmógenos de la adrenalina endógena, o a agonistas de los receptores beta, y pueden modificar la capacidad de respuesta de las proteínas contráctiles a la activación por calcio.

Los antipsicóticos (p. ej., las fenotiazinas) pueden causar inotropismo negativo y efectos antiarrítmicos parecidos a los de la quinidina sobre el corazón. Algunos cambios electrocardiográficos incluyen prolongación de los intervalos Q-T y P-R, achatamiento de ondas T y depresión del segmento ST.

Anestésicos locales

Interfieren con la conducción o la transmisión de impulsos en órganos excitables. En general, los anestésicos locales como la lidocaína y la mepivacaína tienen pocos efectos cardiovasculares indeseables. Aun así, cuando se alcanzan concentraciones sistémicas altas de cocaína y procainamida, estos compuestos pueden producir arritmias cardíacas, isquemia o infarto de miocardio, hipertensión sistémica e insuficiencia cardíaca congestiva.

La cardiotoxicidad por cocaína regularmente se explica por su inhibición reversible de los canales del sodio y cese del aumento transitorio de la conductancia del sodio. En el corazón, la cocaína disminuye la tasa de despolarización y la amplitud del potencial de acción, lentifica la rapidez de conducción y aumenta el periodo refractario efectivo. Asimismo, la cocaína inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina hacia terminales nerviosas simpáticas (efecto simpatomimético). La acción anestésica local altera la conducción y crea una condición para circuitos de reentrada. El efecto neto de estas dos acciones farmacológicas es desencadenar fibrilación ventricular y sostenerla.

En tanto las acciones simpatomimética y anestésica local de la cocaína son mecanismos plausibles para explicar las arritmias cardíacas experimentadas por algunas personas que abusan de la cocaína, todavía no está claro el modo en que puede aparecer necrosis de miocitos (infarto de miocardio) con el consumo de dicha sustancia. La explicación habitual es que las concentraciones aumentadas de catecolaminas causadas por la inhibición de su recaptación por la cocaína conduce a isquemia miocárdica originada por vasoconstricción coronaria por las catecolaminas.

Una tercera explicación para la toxicidad por cocaína es que puede ser directamente tóxica para el miocardio. Las manifestaciones cardiotóxicas producidas por la droga son similares a las que se observan en la cardiotoxicidad por doxorubicina. Una combinación de acciones que comprenden disfunción mitocondrial y alteraciones del calcio puede contribuir a lesión directa del miocardio por cocaína.

Catecolaminas y fármacos relacionados

Debido a su habilidad para activar receptores alfa y beta, especialmente en el sistema cardiovascular, se han creado diversas catecolaminas sintéticas para tratar trastornos cardiovasculares y padecimientos como asma y congestión nasal. Aun así, las concentraciones circulantes altas de adrenalina y noradrenalina, así como las dosis altas de catecolaminas sintéticas, como el isoproterenol, pueden inducir efectos tóxicos sobre el corazón, incluso necrosis miocárdica.

Puesto que la oxidación de catecolaminas puede dar por resultado formación de aminocromos y radicales libres de oxígeno, el estrés oxidativo puede tener importancia en la cardiotoxicidad inducida por catecolaminas.

Fármacos diversos

Muchos de los fármacos que se utilizan para tratar enfermedades cardiovasculares pueden tener efectos tóxicos cuando ocurre una sobredosis. Varios de los antiarrítmicos (p. ej., lidocaína, procainamida, quinidina y fenitoína) pueden tener acciones cardiotóxicas como resultado de sus efectos farmacológicos sobre el bloqueo de los canales del calcio. Otros antiarrítmicos, como la amiodarona, prolongan la duración del potencial de acción y el periodo refractario efectivo de las fibras de Purkinje y de las células de músculo ventricular, como su principal mecanismo antiarrítmico. Los antagonistas de los receptores H_1 de segunda generación, terfenadina y astemizol, tienen efectos adversos sobre la electrofisiología del corazón, incluso repolarización alterada, ondas T invertidas y con muescas, ondas TU prominentes, intervalo QT_c aumentado, bloqueo auriculoventricular de primero y segundo grados, taquicardia o fibrilación ventriculares, y taquicardia ventricular polimorfa dependiente de pausa. Se ha postulado que estos bloqueadores H_1 producen arritmias cardíacas al bloquear el canal de potasio rectificador tardío en cardiomiocitos.

Agentes industriales

Solventes industriales

La cardiotoxicidad por solventes industriales puede tener muchos mecanismos. La lipofilicidad inherente de estos compuestos les per-

mite actuar sobre el sistema nervioso central y dispersarse hacia membranas celulares y afectar la fluidez de membrana que es crucial para las funciones celulares, como una emisión de señales de membrana de segundo mensajero y fosforilación oxidativa. Por ende, los solventes pueden afectar funciones fisiológicas como la contracción y la producción de energía; el control simpático y parasimpático del corazón suele quedar alterado por solventes de manera directa o indirecta. Su influencia sobre la función cardiaca también puede incluir la liberación de hormonas circulantes, como catecolaminas, vasopresina y serotonina. Desde una perspectiva más general, los solventes industriales típicamente producen un efecto depresor sobre el sistema nervioso central, y una atenuación de la contractilidad miocárdica. Más aún, la exposición crónica a solventes en dosis subletales puede dar por resultado toxicidades sutiles que posiblemente sólo queden de manifiesto después de exposición prolongada.

Alcoholes y aldehidos. En una base molar, hay una relación entre aumento de la longitud de la cadena de carbono del alcohol y cardiotoxicidad. La oxidación metabólica de alcoholes produce aldehidos. Estos últimos tienen actividad simpatomimética como resultado de liberación de catecolaminas. Al contrario de los alcoholes, la actividad simpatomimética de los aldehidos disminuye con el aumento de la longitud de la cadena. Los efectos cardiodepresores agudos de los alcoholes y aldehidos se relacionan con una inhibición putativa del transporte de calcio intracelular.

La cardiotoxicidad por etanol puede dividirse en dos categorías: aguda y crónica (alcoholismo). Se ha demostrado que el etanol produce un efecto dromotrópico negativo y un umbral disminuido para fibrilación ventricular. La oxidación del etanol hacia acetaldehido procede a una tasa que es independiente de la concentración sanguínea. Las arritmias son notorias sólo después de exposición a largo plazo.

El metanol (alcohol metílico o alcohol de madera) es un solvente industrial de uso frecuente, cuyos efectos sobre el corazón son similares a los del etanol. El metanol se metaboliza mediante la alcohol deshidrogenasa y la aldehido deshidrogenasa hacia formaldehido y ácido fórmico. Al igual que con el etanol, la oxidación de metanol procede a una tasa que es independiente de la concentración sanguínea. Aun así, la tasa de oxidación es de alrededor de una séptima parte que la de etanol, y la eliminación completa exige varios días. En clínica, por lo general no hay afección de la presión arterial, pero el pulso puede ser lento.

El alcohol isopropílico es un solvente industrial y doméstico de uso frecuente, cuyos efectos sobre el corazón son similares a los del etanol. La toxicidad inducida por alcohol isopropílico típicamente ocurre por ingestión o inhalación. El isopropanol es un potente depresor del sistema nervioso central, que produce depresión cardio-

vascular en dosis grandes. El isopropanol se metaboliza hacia acetona, que también se cree que potencia y prolonga la duración de la depresión del sistema nervioso central. La acetona se metaboliza hacia ácido fórmico y ácido acético, que tienen el potencial de inducir acidosis leve. La taquicardia es el dato clínico más notorio.

El acetaldehído, un metabolito hepático del etanol, tiene efectos inotrópicos negativos a concentraciones que pueden obtenerse con consumo moderado de alcohol. A cifras sanguíneas más altas, tiene efectos simpatomiméticos.

Alcanos halogenados. Abarcan una amplia gama de compuestos industriales y farmacéuticos. Su naturaleza muy lipófila les permite cruzar con facilidad la barrera hematoencefálica. Los hidrocarburos halogenados deprimen la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la conducción. El número de átomos de halógeno y de enlaces insaturados influye sobre la potencia relativa de estos compuestos. Además, algunos de estos agentes sensibilizan al corazón a los efectos arritmógenos de los agonistas beta, como la adrenalina endógena. Se ha informado que los fluorocarbonos (freones) tienen este efecto sensibilizante sobre el miocardio. El triclorofluorometano es uno de los fluorocarbonos más tóxicos. Se ha postulado que la exposición crónica a hidrocarburos halogenados tiene efectos cardíacos degenerativos.

Metales pesados

Los metales pesados de uso más frecuente que se han relacionado con cardiotoxicidad son cadmio, plomo y cobalto. Estos metales muestran efectos inotrópico y dromotrópico negativo, y pueden producir también cambios estructurales en el corazón. Se ha informado que la exposición crónica a cadmio produce hipertrofia cardíaca. El plomo tiene un efecto sensibilizante arritmógeno sobre el miocardio. Además, se ha informado que el plomo causa cambios degenerativos en el corazón. Se ha informado que el cobalto produce cardiomiopatía. Los efectos cardiotóxicos de los metales pesados se atribuyen a su habilidad para formar complejos con macromoléculas intracelulares, y su capacidad para antagonizar el Ca^{2+} intracelular.

Otros metales que se ha informado afectan la función cardíaca son el manganeso, níquel, bario y lantano. Sus mecanismos de acción parecen ser bloqueo de los canales del Ca^{2+} a concentraciones de alrededor de 1 mM.

Productos naturales

Hormonas esferoides

Las principales hormonas esteroides producidas por seres humanos son los estrógenos, progestágenos, andrógenos y los esteroides adre-

nocorticales. En general, los estrógenos y los progestágenos tienen acciones fisiológicas limitadas sobre el sistema cardiovascular en condiciones normales. Sin embargo, el uso de estrógenos y progestágenos sintéticos como anticonceptivos orales se ha relacionado con varios trastornos cardiovasculares y vasculotoxicidad.

Los principales andrógenos son la testosterona, que se sintetiza en los testículos, los ovarios y la corteza suprarrenal, y su metabolito activo, la dihidrotestosterona, que sirve como un mediador intracelular de casi todos los efectos andrógenos. Los andrógenos sintéticos usados como esteroides anabólicos incluyen nandronola, danazol y estanozolol. En general, los andrógenos son relativamente no tóxicos para el sistema cardiovascular. Aun así, se ha sugerido que el uso de esteroides anabólicos es un factor en la incidencia aumentada de riesgos cardiovasculares, sobre todo fenómenos circulatorios mórbidos, como trombosis.

El tratamiento a largo plazo con corticosteroides, en especial aldosterona y cortisol, tiene un notorio efecto sobre la retención del sodio y la producción de hipertensión. La génesis de esta última no se ha esclarecido o explicado por completo.

Citocinas

Representan un grupo diverso y heterogéneo de proteínas con importantes funciones en las respuestas inmunitarias celular y humoral. Se ha informado que algunas de estas citocinas (interferón e interleucinas) producen efectos cardiovasculares adversos. Por ejemplo, la interleucina-2 logra disminuir el rendimiento mecánico y la eficiencia metabólica del corazón; estos efectos miocárdicos pueden relacionarse con cambios de la síntesis de óxido nítrico e intercambio de Na^+/H^+ . La administración de interferón puede producir arritmias cardíacas, cardiomiopatía dilatada y signos de isquemia miocárdica. Aun así, los datos en seres humanos son limitados para ambas citocinas, y los riesgos de toxicidad cardíaca no están definidos con claridad.

Toxinas de animales y plantas

Las toxinas de origen animal en el veneno de serpientes, arañas, alacranes y organismos marinos tienen profundos efectos sobre el sistema cardiovascular. También hay varias plantas, como la digital (dedalera), adelfa y napelo que contienen componentes tóxicos y tienen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. En los capítulos 25 y 26 el lector encontrará una descripción de estos efectos cardiovasculares tóxicos.

PANORAMA GENERAL DE LA FISIOLÓGÍA VASCULAR

El sistema vascular consta de una compleja red de vasos de calibre y complejidad diversos, que sirven como el circuito para el aporte de oxígeno y nutrimentos hacia los tejidos de todo el organismo, y para la eliminación de los productos de desecho del metabolismo celular. La sangre oxigenada que regresa desde los pulmones hacia el corazón se vacía hacia la aorta, un vaso de conducto grande que se ramifica de manera gradual y da lugar a vasos de calibre más pequeño que alcanzan órganos individuales. Aunque la distribución del gasto cardiaco entre diferentes órganos depende de su resistencia relativa al flujo sanguíneo, en la mayor parte de los casos el flujo sanguíneo hacia regiones críticas como el cerebro y los riñones permanece constante a pesar de cambios de la presión arterial o del gasto cardiaco. El movimiento de sangre a través de la red vascular está regido por las leyes generales de la hidrodinámica, aunque las propiedades de la sangre, y las de los vasos imponen ciertas modificaciones. La sangre regresa al corazón para reoxigenación a través del sistema venoso antes del reinicio de ciclos subsiguientes.

Las células endoteliales vasculares tienen una función integral en la regulación de la hemostasia, el tono vascular y la angiogénesis. Esta última comprende la formación de vasos sanguíneos consecutiva a la emigración, proliferación y diferenciación de células vasculares. Las células endoteliales también tienen actividad en la regulación del transporte macromolecular a través de la pared de los vasos, fijación y reclutamiento de células inflamatorias, síntesis de proteínas de tejido conectivo, y generación de especies de oxígeno reactivas. Las células de músculo liso medial se encargan de regular el tono vascular. La respuesta contráctil de los vasos sanguíneos está mediada por receptores localizados principalmente sobre la membrana plasmática de células de músculo liso. La activación de estos receptores desencadena cambios de la conductancia del calcio que conducen a activación del aparato contráctil. La homeostasia del calcio está controlada por la interrelación de muchos mecanismos reguladores. En contraste con los miocitos cardiacos, donde se encuentran reservas relativamente grandes de calcio, el músculo liso vascular depende sobre todo de las reservas de calcio extracelular para la contracción. Los incrementos del calcio citoplasmático a menudo comprenden el flujo hacia adentro de calcio a través de sus canales operados por receptor o por voltaje. El Ca^{2+} citoplasmático activa una proteincinasa dependiente de calmodulina que a su vez fosforila a la miosina para permitir la interacción de miosina y actina y el acortamiento del sarcómero.

Las catecolaminas influyen sobre la función vascular por medio de la activación de receptores de superficie, entre los cuales los receptores α_1 y β_2 han sido los caracterizados de manera más extensa.

La activación de receptores alfa, en células de músculo liso aumenta la contractilidad, en tanto la activación de receptores beta₂ la disminuye. Las células de músculo liso también se encargan de la síntesis de proteínas de matriz extracelular durante la reparación arterial, el metabolismo o la secreción de sustancias bioactivas, y la regulación de la función de monocitos. Los fibroblastos en la capa adventicia secretan parte de la colágena y de los glucosaminoglucanos necesarios para dar apoyo estructural a la pared del vaso.

ALTERACIONES DE LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN VASCULARES

Estudios epidemiológicos en seres humanos han establecido una correlación positiva entre lesión de la pared de un vaso sanguíneo y la aparición de enfermedades vasculares, como aterosclerosis e hipertensión. La aterosclerosis es un proceso degenerativo que comprende engrasamientos focales de la íntima formados después de emigración de células de músculo liso hacia la íntima y proliferación no controlada. Los componentes de la matriz extracelular, como la colágena y la elastina, lípidos intracelulares y extracelulares, carbohidratos complejos, productos de la sangre y calcio, se acumulan en grados variables conforme avanza la lesión. La placa también contiene células inflamatorias, como monocitos y leucocitos infiltrados, que participan en la progresión de la respuesta patológica. Las lesiones por lo general ocurren en vasos sanguíneos de calibre grande y mediano, como la aorta y las arterias coronaria, carótida y femoral. En seres humanos jóvenes, las lesiones ateroscleróticas están distribuidas en la región del anillo de la válvula aórtica. El arco aórtico y las partes torácica y abdominal de la aorta quedan afectadas con mayor gravedad en función de la edad. La principal consecuencia de la formación de ateroma es el estrechamiento progresivo de la luz arterial que da pie a un aporte sanguíneo restringido hacia sitios distales. Esos cambios pueden dar por resultado hipertensión de origen renal, apoplejía, así como isquemia e infarto de miocardio.

Las sustancias químicas tóxicas logran inducir la formación de ateroma o aumentarla por varios mecanismos, que comprenden lesión de las células endoteliales lumbinales, o de las células de músculo liso mediales, o ambas. Esas lesiones suelen sobrevenir por ciclos crónicos de lesión y reparación vasculares, y típicamente requieren periodos de latencia prolongados. La lesión mecánica o de origen tóxico del epitelio se ha relacionado con inicio de la respuesta aterógena. Los compuestos como acroleína, butadieno, ciclofosfamida, metales pesados y homocisteína se han identificado como toxinas endoteliales. En una amplia variedad de especies de animales (incluso conejos y

ratas), la lesión de las células endoteliales potencia proceso aterógeno, y en algunas circunstancias precede a la aparición de placas ateroscleróticas. En seres humanos y animales, una dieta que produce hipercolesteremia causa un incremento de las proteínas plasmáticas, daña el endotelio y suscita la proliferación de células de músculo liso. Como parte del proceso de reparación, se liberan mitógenos de células de músculo liso y agentes quimiotácticos a partir de uno o más tipos de células. Las lesiones ateroscleróticas también pueden aparecer como resultado de lesión de las células de músculo liso medial. Los compuestos como la alilamina, benzo(a)pireno, dinitrotoluenos e hidrazinas se han identificado como toxinas de células de músculo liso. La proliferación puede ser consecutiva a reparación regenerativa o a cambios genéticos en una población pequeña de células mediales. En el momento de la exposición a un agente tóxico, las células de músculo liso pueden existir en un estado alterado desde el punto de vista genético que da lugar a lesiones después de exposición a factores quimiotácticos/favorecedores del crecimiento. De manera alternativa, las mutaciones podrían inducir la producción constitutiva de factores del crecimiento en células de músculo liso, lo que da por resultado estimulación autocrina del crecimiento. El DNA aislado a partir de placas ateroscleróticas en seres humanos tiene la capacidad de transformar células NIH3T3 y de producir neoplasias en ratones desnudos, un dato que sugiere que las células ateroscleróticas poseen potencial transformador intrínseco.

La hipotensión, una reducción sostenida de la presión arterial sistémica, es frecuente en envenenamientos por depresores del sistema nervioso central o antihipertensivos, así como durante reacciones anafilácticas. La hipotensión postural, particularmente en ancianos, puede inducirse por agentes terapéuticos, como fármacos que disminuyen el gasto cardíaco o el volumen sanguíneo. Estos compuestos incluyen depresores del centro vasomotor, como compuestos parecidos a morfina, antihipertensivos, sedantes, neurolépticos y antiparkinsonianos. Además, los compuestos que inhiben la producción de noradrenalina y la recaptación de la misma, como la metildopa y los antidepresores, respectivamente, también inducen hipotensión postural. La insuficiencia circulatoria se puede retrasar o incluso prevenir mediante aumento de la actividad simpatoadrenal. Sin embargo, las intoxicaciones relacionadas con pérdida extrema de líquidos corporales, causada por vómitos o diarrea persistentes, y los padecimientos que dan por resultado disminuciones notorias del plasma, como la hemorragia, conducen a un estado de insuficiencia circulatoria (choque). Otras causas de choque son contracción miocárdica inadecuada originada por arritmias graves, y circulación periférica inadecuada desencadenada **por** tono vasomotor alterado originado por los efectos de mediadores químicos, como histamina, leucotrieno y cininas. La vasodilatación,

mediada por activación de receptores H_1 y H_2 localizados en todos los vasos de resistencia, es la acción más notoria de la histamina en seres humanos.

La hipertensión puede sobrevenir por aumento de la concentración de vasoconstrictores circulantes, como angiotensina II y catecolaminas, o por alteraciones de la regulación local mediadas por mecanismos metabólicos, miógenos o angiógenos. El aumento de la resistencia vascular se ha relacionado con un incremento general del grosor de pared, causado, al menos en parte, por hipertrofia y proliferación de células de músculo liso. Un aumento sostenido de la presión arterial también se ha relacionado con destrucción de capilares al nivel hístico, y angiogénesis compensadora. Puede ocurrir hipertensión arterial en el transcurso de una dosis excesiva de simpatomiméticos y anticolinérgicos. La hipertensión repentina inducida por fármacos puede causar enfermedades cerebrovasculares cuando a los vasos sanguíneos enfermos no les es posible adaptarse a presiones de perfusión altas. Los mineralocorticoides pueden ocasionar retención excesiva de sodio y conducir a aumento sostenido de la presión arterial por volumen circulatorio en incremento. El regaliz, que contiene glicirrizina, una sustancia parecida a la aldosterona que ejerce actividad mineralocorticoide, suele originar hipertensión sostenida. Los compuestos que producen hiperreninemia, como el cadmio, pueden aumentar la presión arterial mediante la generación de angiotensinógeno II. El agotamiento de sustancias vasodilatadores renomedulares ha quedado comprendido en los episodios hipertensivos relacionados con nefropatía inducida por analgésicos. El incremento de la síntesis de angiotensina se ha considerado un factor importante en la hipertensión producida por dosis altas de anticonceptivos orales que contienen estrógenos. La hipertensión sostenida es el factor de riesgo más importante que predispone a aterosclerosis coronaria y cerebral. Los mecanismos por los cuales la hipertensión produce lesiones degenerativas vasculares comprenden incremento de la permeabilidad vascular que da pie a entrada de componentes de la sangre a la pared del vaso.

La toxicidad vascular de algunos agentes terapéuticos, incluso antimicrobianos y anticoagulantes, suele incluir vasculitis consecutiva a reacciones de hipersensibilidad. Algunas sustancias químicas pueden desencadenar hemorragia al dañar los vasos de gran calibre, como los aneurismas producidos por latirógenos. Después de intoxicaciones agudas se observa en varios órganos daño de capilares por sustancias químicas citotóxicas que dan pie a hemorragias petequiales. Un defecto inducido por sustancias químicas en el mecanismo de coagulación de la sangre aumenta la probabilidad de que ocurrirá una hemorragia. La trombosis (la formación de una masa semisólida a partir de componentes de la sangre en la circulación) puede aparecer tanto en arterias como en venas como resultado de exposición a tóxicos. La

predisposición a trombosis aparece por inducción de la agregación plaquetaria, un aumento de su adhesividad, o creación de un estado de hipercoagulabilidad mediante un incremento de los factores de la coagulación o activación de los mismos, como se aprecia con dosis grandes de adrenalina. Otras sustancias químicas pueden dar pie a trombosis al interferir con la antitrombina III o al inhibir la fibrinólisis. Los cambios repentinos del flujo sanguíneo originados por vasoconstricción excesiva o decremento de la resistencia periférica pueden desencadenar trombosis arterial. La estasis venosa contribuye a la aparición de trombosis venosa. En el cuadro 17-3 se presenta una lista parcial de compuestos trombógenos y sus mecanismos de acción putativos. La lesión de la pared del vaso por administración por vía intravenosa lenta de un medicamento irritante produce daño endotelial generalizado y conduce a trombosis en los sitios de las lesiones. Partes de un trombo pueden liberarse y viajar en el sistema vascular hasta que quedan detenidas como un émbolo en un vaso con un calibre aún más pequeño que el de su origen. La consecuencia depende del sitio de la detención, pero un trombo puede producir la muerte. Los fármacos más importantes que se sabe producen tromboembolias son los esteroides anticonceptivos.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS GENERALES DE LA TOXICIDAD VASCULAR

Pruebas epidemiológicas y experimentales han establecido una correlación entre exposición a sustancias químicas tóxicas y la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Esa correlación se ejemplifica mejor por la participación del humo de tabaco como un importante contribuidor a infarto de miocardio, muerte cardíaca repentina, vasculopatía periférica arteriosclerótica, y aneurisma aterosclerótico de la aorta. Las sustancias químicas angiotóxicas se encuentran en el ambiente como resultado de actividad antropógena, u ocurren como variaciones naturales en el ambiente, como toxinas de hongos en productos alimenticios. Las sustancias químicas absorbidas a través de las vías respiratoria, cutánea, gastrointestinal y venosa entran por necesidad en contacto con células vasculares antes de alcanzar otros sitios del organismo. Esta propiedad sola coloca al sistema vascular en riesgo aumentado de fenómeno adverso tóxico.

Las sustancias químicas pueden producir cambios degenerativos o inflamatorios en vasos sanguíneos como una consecuencia de un efecto farmacológico excesivo. Por ejemplo, la ergotamina, un alcaloide que ocurre de manera natural, causa vasoconstricción arterial sostenida que da pie a lesiones arteriales periféricas que comprenden proliferación de la íntima y cambios degenerativos mediales. También pueden

Cuadro 17-3. Compuestos que producen trombosis

<i>Agente</i>	<i>Mecanismo de acción y efectos específicos</i>
<i>Daño endotelial</i>	
Endotoxina	Desendotelización
Homocisteína	Desendotelización
Sodio, acetriozato de	Trombosis diseminada en capilares y venas
<i>Dinámica circulatoria fisiopatológica</i>	
Acetilcolina y bloqueadores del sistema nervioso autónomo	Hipotensión hipovolémica y estasis
Anticonceptivos orales	Estasis venosa en extremidades inferiores
Ergotamina	Vasoconstricción profunda en arterias periféricas
Pitresina	Vasoconstricción profunda en arterias coronarias y mesentéricas
Simpatomiméticos	Presión arterial alta, distensión de vasos para producir daño endotelial
<i>Efectos sobre las plaquetas</i>	
Adenosindifosfato	Aumento de adhesividad de plaquetas
Evans, azul de	
Trombina	
Adrenalina	
Progesterona	
Ristocetina	
Rojo Congo	
Serotonina	Aumento del recuento de plaquetas (por arriba de $10^6/\text{mm}^3$)
Somatotrófica, hormona,	
Testosterona	
Trombina	
Vinblastina	
Vincristina	

(continúa)

ocurrir cambios degenerativos o inflamatorios como consecuencia de la interacción de sustancias químicas o sus metabolitos reactivos con un componente estructural o funcional de la pared del vaso. Por ejemplo, la muerte de células endoteliales y la aterosclerosis pueden

Cuadro 17-3. Compuestos que producen trombosis (continuación)

<i>Agente</i>	<i>Mecanismo de acción y efectos específicos</i>
<i>Efectos sobre los factores de coagulación</i>	
ACTH	Aumento de las cifras circulantes de ácidos grasos
Catecolaminas	
Nicotina	
Timolépticos	
Adrenalina	Incremento de los factores VIII y IX
ϵ -aminocaproico, ácido	Antiactivación del plasminógeno
Anticonceptivos orales	Decremento de las concentraciones de antitrombina III
Aprotinina	Inhibición de proteinasa
Cadena larga, ácidos grasos de (administración por vía IV lenta)	Activación de factores de contacto
Corticosteroides	Inhibición de fibrinólisis
Mercúrico, cloruro	
Debrisoquina	Efectos secundarios causados por liberación de adrenalina
Guanetidina	
Tiramina	
Láctico, ácido	Activación del factor Hageman

inducirse por homocisteína, un aminoácido que contienen azufre, producido en la biosíntesis de cisteína a partir de metionina. La reactividad del grupo sulfhidrilo de la homocisteína ha quedado comprendida en la respuesta aterógena. La lesión del endotelio conduce al reclutamiento de leucocitos hacia los sitios afectados como parte de la reacción inflamatoria. Esta última es dirigida por diversas moléculas emisoras de señales que se producen localmente en las células cebadas, terminaciones nerviosas, plaquetas y leucocitos, así como por la activación de complemento. En el caso de células de músculo liso mediales, la lesión se relaciona con cambios degenerativos en la media de los vasos sanguíneos. Por ejemplo, la toxicidad por alilamina se relaciona de manera primaria con cambios de la media, pero también se han notado cambios en células endoteliales. Los ciclos repetidos de lesión vascular por esta amina dan por resultado hiperplasia del músculo liso y lesiones coronarias y aórticas que imitan las que se encuentran en vasos ateroscleróticos. En el latirismo aparecen cambios en la colágena de arterias de gran calibre, que dan pie a dilatación localizada (aneurismas) y pueden reproducirse experimentalmente por medio de administración de β -aminopropionitrilo.

La angiotoxicidad puede expresarse al nivel mecánico, metabólico o genético, y en general comprende interacciones de muchos elementos celulares (cuadro 17-4). La respuesta vasculotóxica también depende de las influencias de: 1) proteínas de matriz extracelular que influyen sobre la conducta de las células, 2) factores de la coagulación que dictan la magnitud de la afección hemostática, 3) hormonas y factores del crecimiento que regulan la función vascular, y 4) lipoproteínas plasmáticas, algunas de las cuales regulan el metabolismo celular y facilitan el transporte y el suministro de sustancias hidrófobas.

Los mecanismos frecuentes de toxicidad vascular son: 1) alteraciones selectivas de la reactividad vascular, 2) bioactivación específica

Cuadro 17-4. Tipos de células comprendidos en la respuesta vasculotóxica

<i>Tipo de célula</i>	<i>Función</i>
Endoteliales, células	Primera barrera para las toxinas transportadas por la sangre; síntesis y liberación de factor relajante derivado del endotelio; síntesis de factores proagregantes y antiagregantes; fijación y reclutamiento de células inflamatorias; síntesis de proteínas de tejido conectivo; generación de radicales libres derivados de oxígeno, y otras porciones radicales
Fibroblastos	Síntesis de proteínas de matriz extracelular, incluso colágenas; apoyo estructural a la pared del vaso
Linfocitos	Liberación de especies de oxígeno activadas; inmunidad celular; producción de inmunoglobulinas
Monocitos/macrófagos	Potencial recolector; síntesis de factor del crecimiento derivado de los macrófagos; generación de especies de oxígeno reactivas; activación de linfocitos; progenitor de células espumosas
Músculo liso, células de	Conservación del tono vasomotor; síntesis de proteínas de la matriz extracelular, incluso colágena y elastina; síntesis de prostaglandinas y otros lípidos con actividad biológica; regulación de la función de monocitos; formación de radicales libres
Plaquetas	Síntesis de sustancias proagregantes y mitógenos de músculo liso, como factor del crecimiento derivado de las plaquetas

para vaso de protóxicos, 3) destoxicación errática de la sustancia química original o sus metabolitos, y 4) acumulación preferente de la toxina activa en células vasculares. Aunque la lesión vascular por sustancias químicas tóxicas suele ocurrir por medio de diversos mecanismos, la regulación del crecimiento y la diferenciación en células vasculares es un punto terminal toxicológico frecuente.

La reactividad vascular está regulada por la transferencia de señales desde la superficie de la célula hacia el interior de la misma, o por regulación directa de la estructura y función de proteínas contráctiles, o por ambos mecanismos. Regularmente, y los trastornos de la reactividad vascular comprenden alteraciones generalizadas de la regulación iónica. Las sustancias químicas no tóxicas pueden convertirse por medio de enzimas vasculares en especies reactivas que producen lesión de blancos tanto intracelulares como extracelulares. Los sistemas de enzimas que se encuentran en células vasculares y se emplean en la bioactivación de toxinas vasculares incluyen aminooxidasas, citocromo P-450 monooxigenasas, y prostaglandina sintetasa. También se ha notado aparición de varios metabolitos citocromo P-450 del ácido araquidónico en la regulación del tono vascular y de la actividad de la bomba de sodio. La bioactivación de toxinas vasculares no necesita confinarse al tejido vascular. Las sustancias químicas angiotóxicas pueden bioactivarse en el hígado y los pulmones; los metabolitos activados salen de los sitios donde ocurre el metabolismo y llegan a blancos vasculares por medio de la circulación sistémica. La toxicidad vascular también puede deberse a deficiencias de la capacidad de las células blanco para destoxicar la toxina activa o manejar estados prooxidantes. Los componentes clave del sistema de defensa antioxidante endógeno, incluso el sistema de glutatión-glutatión reductasa-glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa, son operativos en células vasculares.

El metabolismo oxidativo es trascendental para la preservación de la función vascular, como se ejemplifica mejor por la participación de la oxidación en el metabolismo de lipoproteínas plasmáticas y la citotoxicidad de las mismas. Las lipoproteínas de baja densidad se oxidan por radicales libres de oxígeno liberados por células arteriales, y se considera que esta reacción es crítica para el inicio del proceso aterosclerótico y la progresión del mismo. Las lipoproteínas de baja densidad modificadas atraen macrófagos y evitan su emigración desde los tejidos. La oxidación de lipoproteínas de baja densidad genera especies de oxígeno activadas, que pueden lesionar de manera directa a las células endoteliales y aumentar la adherencia y la emigración de monocitos y linfocitos T hacia el espacio subendotelial. La liberación subsiguiente de reguladores del crecimiento a partir de las células endoteliales o macrófagos puede favorecer la proliferación de células de músculo liso y la secreción de proteínas de matriz extracelular. En

la vasculatura, pueden generarse radicales libres in vivo como consecuencia de lesión de origen anóxico/por reoxigenación, metabolismo de xenobióticos, inflamación mediada por neutrófilos/monocitos, y modificación oxidativa de lipoproteínas de baja densidad. Los aniones superóxido inactivan al factor relajante derivado del endotelio, en tanto el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo causan vasodilatación directa y estimulan la síntesis y liberación de factores de relajación. Los radicales de oxígeno se consideran mediadores importantes del daño vascular en la hipertensión arterial aguda, y lesión cerebral experimental. La liberación de superóxido a partir de células endoteliales puede regular las funciones endoteliales, así como las funciones de otros componentes de la pared vascular.

La toxicidad vascular puede deberse a la acumulación selectiva de sustancias químicas en la pared vascular. Aunque se desconocen los mecanismos de los cuales depende la acumulación preferente de toxinas en la pared de los vasos, la internalización (mediada por receptor) de lipoproteínas de baja densidad puede ser crucial en este proceso. Este parece ser trascendental en el depósito de hidrocarburos aromáticos y otros contaminantes ambientales omnipresentes, incluso ácidos orgánicos, aldehídos, alcoholes y ésteres, en la pared del vaso. El depósito de estos tóxicos podría explicarse por partición química hacia la fase lipídica de las placas ateroscleróticas. Las consecuencias del fenómeno adverso vasculotóxico están dictadas por la interrelación entre las células vasculares y no vasculares, y por factores no celulares, como proteínas de matriz extracelular, factores de la coagulación, hormonas, complejos inmunitarios y lipoproteínas plasmáticas. Además, la respuesta tóxica puede regularse por factores mecánicos y hemodinámicos, como la presión arterial, tensión de corte y viscosidad sanguínea. Otra consideración es el hecho de que las diferencias cinéticas y farmacodinámicas entre diferentes especies de animales también pueden alterar el perfil toxicológico de un tóxico.

CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS VASCULOTOXICOS

En los cuadros 17-5 a 17-7, el lector encontrará un resumen de compuestos seleccionados y sus efectos vasculares.

Compuestos industriales

Alquilaminas

La exposición a aminas alifáticas como la alilamina (3-aminopropeno) por diversas vías en diversas especies de animales se relaciona con toxicidad cardiovascular selectiva. La administración aguda de alilamina por vía intragástrica produce congestión de vasos sanguíneos en

Cuadro 17-5. Agentes vasculotóxicos: metales pesados

<i>Agente</i>	<i>Electos vasculares notorios</i>	<i>Enfermedades relacionadas</i>
Arsénico	Arteriosclerosis	Vasculopatía periférica, hipertensión portal nocirrótica, edema pulmonar
Berilio	Flujo hepático disminuido, hemorragia	
Cadmio	Daño endotelial aórtico, lesiones de la hendidura endotelial uterina, efectos sobre la microcirculación	
Cobre (Crónico) (Agudo)	Aceleración de la aterosclerosis Hipotensión	Colesterol sérico alto
Cobre (deficiencia)	Aneurismas aórticos	
Cromo (deficiencia)	Placas aórticas ateroscleróticas	
Germanio	Hemorragia, edema en los pulmones y el tubo digestivo	Glomerulonefritis
Indio	Hemorragia y trombosis en los riñones y el hígado	
Mercurio	Vasoconstricción preglomerular, depósitos de complejos inmunitarios en los glomérulos, lesiones de la aorta, abertura de la barrera hematoencefálica	
Plomo	Daño de las células endoteliales con cambios de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, cambios de la elasticidad arterial, efectos sobre la sustancia fundamental, esclerosis de vasos en los riñones	Encefalopatía, hipertensión
Selenio	Placas ateroscleróticas	
Talio	Infiltración celular perivascular en el cerebro	

Cuadro 17-6. Agentes vasculotóxicos: agentes industriales y ambientales

Agente	Efectos vasculares notorios	Enfermedades relacionadas
Alcaloides pirrolizidina	Bioactivación del compuesto original por la aminooxidasa hacia acroleína y peróxido de hidrógeno, lo que da por resultado lesión de las células de músculo liso; proliferación de células de músculo liso de la íntima en arterias de calibre más grande	Hipertensión pulmonar; enfermedad venooclusiva hepática
Allilamina	Vasculitis pulmonar, daño de las células de músculo liso vascular, proliferación del tejido conectivo del endotelio y vascular en el hígado	Aterosclerosis
β -Aminopropionitrilo	Daño del tejido conectivo vascular, lesiones aórticas, formación de ateroma	Aneurisma
Boro	Hemorragia, edema, aumento de la permeabilidad microvascular de los pulmones	Edema pulmonar
Butadieno	Hemangiosarcomas en varios órganos	Cáncer
Carbamilhidrazina	Neoplasias de los vasos sanguíneos pulmonares	Cáncer
Carbono, disulfuro de,	Efecto microvascular sobre el fondo de ojo y la retina, lesión directa de las células endoteliales, formación de ateroma	Vasculopatía coronaria
Dimetilnitrosamina	Flujo hepático disminuido, hemorragia, necrosis	Oclusión de venas
Dinitrotoluenos	Desregulación de la proliferación de células de músculo liso vascular	Aterosclerosis
Glicerol	Vasoconstricción renal fuerte	Insuficiencia renal aguda
Herbicidas clorofenoxi		Hipertensión
Hidrazinobenzoico, ácido,		Neoplasias vasculares
Hidrocarburos aromáticos policíclicos		Aterosclerosis, cáncer
Hidrógeno, fluoruro de,		
Paraquat	Desregulación de la proliferación de células de músculo liso vascular, lesión endotelial	Edema pulmonar
Plaguicidas organofosfatados	Hemorragia, edema en los pulmones	Púrpura cerebral
Toxina T-2	Daño vascular en los pulmones y el cerebro	Arteriosclerosis cerebral
	Lesión de células de músculo liso	Aterosclerosis

Cuadro 17-7. Agentes vasculotóxicos: agentes terapéuticos y compuestos relacionados

<i>Agente</i>	<i>Efectos vasculares notorios</i>	<i>Enfermedades relacionadas</i>
	<i>Antibióticos-antimitóticos</i>	
Ciclofosfamida	Lesiones de las células endoteliales pulmonares	
5-Fluorodesoxiuridina	Hemorragia del tubo digestivo, trombosis de vena porta	
Gentamicina	Vasoconstricción duradera	Insuficiencia renal
	<i>Agentes vasoactivos</i>	
Adrenalina	Trombos arteriales periféricos en ratas con hiperlipemia	Participa en la trombogénesis
Anfetamina	Lesiones cerebrovasculares consecutivas al consumo de drogas	Lesiones arteriales diseminadas similares a la periarteritis nudosa
Dihidroergotamina	Espasmo de vasos retinianos	
Ergonovina	Espasmo coronario	Angina
Ergotamina	Fenómenos vasospásticos con trombosis y sin ella; atrofia medial	Gangrena de los tejidos periféricos
Histamina	Espasmo coronario, daño de células endoteliales en la vena porta hepática	Arteriopatía coronaria
Metisergida	Proliferación de la íntima, oclusión vascular de coronarias	
Nicotina	Alteración de la citoestructura del endotelio aórtico, incremento de las microvellosidades	
Nitritos y nitratos	"Envejecimiento" de las coronarias	
Noradrenalina	Espasmo coronario, daño endotelial	Vasodilatación repetida

Compuestos que afectan el metabolismo

Aloxán	Retinopatía microvascular	Diabetes, ceguera
Cloroquina	Retinopatía	Padecimiento parecido a diabetes
Fructosa	Lesiones microvasculares en la retina	
Yodoacetatos	Cambios vasculares en la retina	
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina sódica, warfarina	Hematoma espinal, hematoma subdural, vasculitis	Hemorragia no controlada
<i>Colorantes de contraste radiográficos</i>		
Metrizamida; metrizoato	Coagulación, necrosis en la vasculatura celiaca y renal	
<i>Adhesivos de cianoacrilato</i>		
n-Butil-2-cianoacrilato	Granulación de arterias con masas fibrosas	
Etil-2-cianoacrilato	Degeneración de la pared vascular con trombosis	
Metil-2-cianoacrilato	Necrosis vascular	
<i>Diversos</i>		
Aminorex fumarato	Engrosamiento de la íntima y de la media de arterias pulmonares	Hipertensión pulmonar
Anticonceptivos orales	Trombosis en la vasculatura cerebral y periférica	Trastornos tromboembólicos
Aspirina	Daño endotelial, erosión gástrica de vasos de pequeño calibre, infartos de origen isquémico	

Cuadro 17-7. Agentes vasculotóxicos: agentes terapéuticos y compuestos relacionados (continuación)

Agente	Efectos vasculares notorios	Enfermedades relacionadas
	Diversos	
Colesterol, derivados oxigenados del colesterol, esteroides no colesterol	Formación de ateroma, daño arterial	Aterosclerosis
Homocisteína	Incremento de la fragilidad vascular, pérdida del endotelio, proliferación de células de músculo liso, promoción de la formación de ateroma	Aterosclerosis
Penicilamina	Lesión vascular en la matriz de tejido conectivo de la pared arterial, depósito de complejos inmunitarios en los glomérulos, inhibición de la síntesis de tejido conectivo vascular	Glomerulonefritis
Sodio, tetradeilsulfato de, Talco y otros silicatos	Esclerosis de venas	
Tromboxano A ₂	Trombosis arteriolar pulmonar, émbolos	Isquemia cerebrovascular
	Vasocostricción cerebral extrema	

ratas. Las múltiples toxicidades de órgano que se observan después de inhalación crónica de alilamina se caracterizan por un componente vascular notorio que comprende hipertrofia de las arterias mesentérica, pancreática, testicular y pulmonar, y hemorragia alveolar y edema pulmonar ocasionales. La especificidad de la respuesta vasculotóxica puede relacionarse con la acumulación de alilamina en arterias elásticas y musculares en el momento de la administración *in vivo*. Las lesiones macroscópicas son evidentes en el miocardio, la aorta y las coronarias de animales expuestos a alilamina. La administración crónica se relaciona con la aparición de lesiones parecidas a las ateroscleróticas, caracterizadas por proliferación de células de músculo liso y fibrosis.

La desaminación oxidativa de la alilamina produce la formación de acroleína y peróxido de hidrógeno, metabolitos que median los efectos tóxicos agudos y a largo plazo de la alilamina. La bioactivación específica para el sistema vascular de la alilamina es un requisito para la toxicidad. Se cree que la benzilaminooxidasa, también conocida como aminooxidasa sensible a semicarbazida, cataliza la desaminación oxidativa de la alilamina. Esta enzima se encuentra en el tejido cardiovascular en concentraciones más altas que en cualquier otro tejido. La alilamina lesiona de preferencia células de músculo liso en comparación con otros tipos de células en la pared vascular. Las mitocondrias se han identificado como blancos tempranos de la toxicidad por alilamina, observación congruente con el enriquecimiento de la actividad de aminooxidasa en este compartimiento subcelular. Puesto que la respuesta citotóxica también comprende alteraciones del estado de glutatión celular que alteran la integridad de compartimientos de membrana, la regulación del estado de glutatión por acroleína o peróxido de hidrógeno también puede alterar la función mitocondrial.

La acroleína es un aldehído muy reactivo que altera el equilibrio de tioril de las células blancas, incluso células vasculares; desnatura proteínas, e interfiere con la síntesis de ácido nucleico. Aunque muchas moléculas reaccionan con la acroleína en condiciones fisiológicas, los productos de la reacción principal aparecen por adición nucleófila en el carbono etilénico terminal. La toxicidad por acroleína también puede comprender conversión por enzimas microsómicas dependientes de NADPH en glicilaldehído, un mutágeno y carcinógeno conocido.

Metales pesados

Se cree que la toxicidad vascular de elementos transportados por el agua y los alimentos (selenio, cromo, cobre, zinc, cadmio, plomo y mercurio), así como por el aire (vanadio y plomo), está mediada por reacciones de metales con grupos sulfhidrilo, carboxilo o fosfato. Los

metales como el cobalto, magnesio, manganeso, níquel, cadmio y plomo también interactúan con los canales del calcio y los bloquean.

Una porción grande del cadmio que se acumula en el organismo está unido estrechamente a la metalotioneína hepática y renal, un mecanismo de destoxicación conocido. Las cifras bajas de metalotioneína en el tejido vascular en realidad pueden predisponer a una persona a los efectos tóxicos del cadmio. La exposición a largo plazo de animales de laboratorio a cifras bajas de cadmio se ha relacionado con la aparición de aterosclerosis e hipertensión en ausencia de otros efectos tóxicos. El selenio y el zinc inhiben los efectos hipertensivos del cadmio, en tanto el plomo los potencia. Las concentraciones de cadmio que aumentan la presión arterial no incrementan esta última en presencia de calcio. En contraste, los efectos protectores del zinc y el selenio pueden relacionarse con su capacidad para aumentar la síntesis de proteínas de unión al cadmio y, así mejorar la destoxicación. El cadmio aumenta la retención de sodio, induce vasoconstricción, incrementa el gasto cardíaco y produce hiperreninemia. Cualesquiera de estos mecanismos podría explicar los efectos hipertensivos putativos del cadmio.

En el cuadro 17-5 se resumen los efectos vasculotóxicos de otros metales pesados. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos que un porcentaje grande de pacientes con hipertensión esencial tiene reservas corporales aumentadas de plomo. También se ha observado presión arterial alta durante intoxicación por plomo en la niñez.

Nitroaromáticos

Estudios de mortalidad retrospectivos en trabajadores expuestos a diario a dinitrotolueno han mostrado que los dinitrotoluenos causan trastornos circulatorios de origen aterosclerótico en seres humanos. Al igual que con otras enfermedades ocupacionales crónicas, la mortalidad aumentada por trastornos cardiovasculares en el momento de la exposición a dinitrotoluenos se ha relacionado con la duración de la exposición y la intensidad de la misma.

La exposición repetida *in vivo* de ratas al dinitrotolueno se relaciona con displasia y reordenamiento de las células de músculo liso aórticas. Los dinitrotoluenos se metabolizan hacia un conjugado glucurónido que se cree es hidrolizado por la microflora intestinal hacia un metabolito tóxico o el precursor de un metabolito tóxico.

Hidrocarburos aromáticos

Los hidrocarburos aromáticos, entre ellos los policíclicos y las dibenzop-dioxinas policloradas, son contaminantes ambientales tóxicos persistentes. Varios hidrocarburos aromáticos se han identificado como

toxinas vasculares que pueden iniciar el procesado aterógeno en animales de experimentación o favorecerlo. El benzo(a)pireno desencadena alteraciones de la proliferación de células de músculo liso mediante varios mecanismos, entre ellos transcripción aumentada de genes relacionados con el crecimiento por medio de vías mediadas por receptor de hidrocarburo aril, interacción e inactivación de proteincinasa C, y conversión de la molécula original en metabolitos que pueden formar aductos de DNA covalentes.

Gases

Monóxido de carbono

Induce daño focal y edema de la íntima en animales de laboratorio a 180 partes por millón (ppm), una concentración a la cual los seres humanos pueden quedar expuestos a partir de fuentes ambientales, como gases de combustión emitidos por automóviles, humo de tabaco y combustibles fósiles. Puesto que la mayor parte de las fuentes de monóxido de carbono son mezclas complejas de sustancias químicas, los intentos por distinguir entre los efectos directos del monóxido de carbono y los de sustancias químicas, como óxidos de azufre, óxidos de nitrógeno, aldehidos e hidrocarburos, no han dado resultados claros. Esto se ejemplifica por los efectos vasculotóxicos notorios observados en el momento de la exposición de animales de laboratorio a otras mezclas de gases complejas. Por ejemplo, los gases de combustión emitidos por automóviles causan cambios estructurales en el miocardio y la aorta de cobayos, así como hemorragia e infarto en los hemisferios y los ganglios basales de ratas que presentan hipertensión de manera espontánea. Además, pueden quedar afectados la composición y el depósito de lípidos en la pared de la aorta de ratas. Sin embargo, no está claro cuáles de las muchas sustancias químicas presentes en estas mezclas median el efecto aterógeno. Se han producido experimentalmente cambios degenerativos de las arteriolas miocárdicas en perros forzados a fumar. También se han detectado cambios similares en seres humanos que fumaron mucho y murieron por causas no cardíacas.

La exposición a corto plazo al monóxido de carbono se ha relacionado con daño directo de células de músculo liso y endoteliales vasculares. La lesión de las células endoteliales aumenta la permeabilidad de la íntima y permite la interacción de componentes de la sangre con componentes subyacentes de la pared vascular. Esta respuesta puede explicar en parte la habilidad del monóxido de carbono para inducir lesiones ateroscleróticas en varias especies de animales. Los efectos tóxicos del monóxido de carbono se han atribuido a su interacción reversible con la hemoglobina. La carboxihemoglobina dismi-

nuye la capacidad acarreadora de oxígeno de la sangre y desvía la curva de saturación de oxihemoglobina hacia la izquierda. Estas acciones hacen más difícil descargar oxígeno y a la postre causan anemia funcional originada por disponibilidad reducida de oxígeno. Se han presentado pruebas de que el monóxido de carbono interactúa con proteínas celulares, como la mioglobina y la citocromo-c oxidasa, y de que el monóxido de carbono desencadena una respuesta vasodilatadora directa de la circulación coronaria.

Oxígeno

La administración de O_2 a un recién nacido prematuro puede causar vasoconstricción irreversible y obliteración de la vasculatura retiniana, lo que produce ceguera permanente. La exposición a presiones altas de O_2 durante periodos relativamente breves (menos de ocho horas) daña a las células endoteliales pulmonares en varias especies. El ozono afecta la vasculatura pulmonar y las lesiones regularmente adoptan la forma de lesiones arteriales pulmonares que dan pie a engrosamiento de las paredes de las arterias.

Disulfuro de carbono

El disulfuro de carbono (anhídrido ditiocarbónico) ocurre en el alquitrán de hulla y en el petróleo crudo, y suele utilizarse en la elaboración de rayón y de desinfectantes del suelo. Esta sustancia química se ha identificado como aterógeno en animales de laboratorio. En seres humanos, se ha informado duplicación o triplicación de la cardiopatía coronaria. Aunque se desconoce el mecanismo de toxicidad, se han sugerido alteraciones del metabolismo de la glucosa, o de lípidos, o de ambos, así como de la coagulación de la sangre. El mecanismo para la producción de ateroma de CS_2 también puede incluir lesión directa del endotelio, junto con hipotiroidismo, porque el tiocarbamato (tiourea), una sustancia antitiroidea potente, es un principal metabolito urinario del CS_2 .

1,3-Butadieno

Se ha demostrado en estudios que el 1,3-butadieno, una sustancia química que se utiliza en la producción de caucho de estireno-butadieno, aumenta la incidencia de hemangiosarcomas cardiacos, que son neoplasias de origen endotelial. Aunque también se han observado hemangiosarcomas en el hígado, pulmones y riñones, las neoplasias cardiacas constituyen una importante causa de muerte en animales expuestos a esta sustancia química. Los efectos tóxicos del 1,3-butadieno dependen de su activación metabólica por el citocromo P-450 hacia metabolitos epóxido tóxicos. Los resultados finales de la

exposición quizás están influidos por las tasas de destoxicación de metabolitos oxidativos mediada por glutatión.

Agentes farmacéuticos

Agentes que actúan sobre el sistema nervioso autónomo

Aminas simpatomiméticas. Las aminas simpatomiméticas (entre ellas adrenalina, noradrenalina, dopamina e isoproterenol) pueden dañar la vasculatura arterial por medio de diversos mecanismos. La anfetamina, un simpatomimético no catecolamina, daña las arterias cerebrales en modelos animales de experimentación. La noradrenalina en dosis grandes produce efectos tóxicos sobre el endotelio de la parte torácica de la aorta de conejos. El efecto aterosclerótico de las catecolaminas probablemente se relaciona con su habilidad para inducir lesión de células endoteliales o regular la proliferación de células vasculares, o ambos aspectos. La formación de lesiones arterioscleróticas en ciertas formas de hipertensión se puede inicial o apoyar por cifras altas de catecolaminas circulantes.

Nicotina. Es un alcaloide que se encuentra en diversas plantas, e imita las acciones de la acetilcolina en receptores nicotínicos en todo el organismo. A concentraciones farmacológicas, la nicotina aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial como resultado de estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal. La nicotina es un factor causal o agravante en el infarto de miocardio y cerebral, gangrena y aneurisma. Se ha sugerido que los efectos de la nicotina se deben a inhibición competitiva de la ciclooxigenasa, lo que impide la formación de endoperoxidos de prostaglandina in vivo.

Cocaína. Los trastornos cardiovasculares se encuentran entre las complicaciones relacionadas con mayor frecuencia con el consumo de cocaína. Las acciones centrales de ésta desencadenan un incremento de las cifras circulantes de catecolaminas, y un estado de vasoconstricción generalizado. La hipertensión y las apoplejías cerebrales son complicaciones vasculares frecuentes. En embarazadas, los cambios vasculares inducidos por cocaína se han relacionado con abortos y desprendimiento prematuro de placenta.

Psicotrópicos

Varios miembros de la clase de psicotrópicos (trifluoroperazina, clorpromazina) se han identificado como aterógenos potenciales. Además de los efectos aterógenos, se ha identificado hipotensión postural como el efecto secundario cardiovascular más frecuente de los antidepresores tricíclicos.

Antineoplásicos

Las respuestas vasculotóxicas desencadenadas por antineoplásicos varían desde lesiones arteriales asintomáticas hasta microangiopatía trombótica. Se ha informado enfermedad venooclusiva pulmonar después de la administración de varios agentes, entre ellos 5-fluorouracilo, doxorubicina y mitomicina. Las latencias prolongadas caracterizan la aparición de este trastorno. La ciclofosfamida causa lesiones cerebrovasculares y viscerovasculares, que produce hemorragias.

Analgésicos y antiinflamatorios no esteroides

La aspirina puede producir daño endotelial como parte de un modelo de erosión gástrica. Estudios en ratas han mostrado cambios tempranos en la membrana basal de células endoteliales de los capilares y de las vénulas poscapilares, lo que da pie a obliteración de vasos de pequeño calibre e infartos de origen isquémico en el intestino grueso. El uso regular de analgésicos que contienen fenacetina se ha relacionado con aumento del riesgo de hipertensión y morbilidad cardiovascular. Los antiinflamatorios no esteroides pueden inducir hipertensión como resultado de interferencia con la regulación mediada por prostaglandina del tono vascular.

Anticonceptivos orales

Los esteroides anticonceptivos orales llegan a producir trastornos tromboembólicos. Las usuarias de anticonceptivos orales pueden tener aumento del riesgo de infarto de miocardio en comparación con no usuarias, correlación que se exagera de manera notoria por el tabaquismo; experimentan un aumento del riesgo de trombosis cerebral, hemorragia, trombosis venosa y embolia pulmonar. Aunque esto no se ha establecido con certeza, varios grupos han propuesto que un mecanismo inmunitario media las acciones vasculotóxicas de los anticonceptivos orales. Aun así, no está claro el mecanismo por el cual dichos compuestos aumentan el riesgo de enfermedad vascular.

Colorantes de contraste radiográficos

Los colorantes de contraste radiográficos yodados, que se utilizan para visualizar vasos sanguíneos en angiografía, pueden causar tromboflebitis. Los adhesivos de cianoacrilato utilizados en la reparación de vasos sanguíneos y otros tejidos han producido cambios degenerativos en las arterias de perros. Ciertas preparaciones de poliuretano que se polimerizan con rapidez, y que se utilizan para técnicas de embolización transcatéter en intervenciones quirúrgicas han producido disolución de las paredes arteriales. En diversas especies animales se han informado

lesiones microvasculares dérmicas después de aplicación de películas de plástico a manera de apósitos para heridas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La clase de compuestos que incluye inhibidores de la fosfodiesterasa se relaciona con toxicidad en arterias de mediano calibre del mesenterio, testículos y miocardio.

Productos naturales

Endotoxinas bacterianas

Producen diversos efectos tóxicos en muchos lechos vasculares. En el hígado, causan tumefacción de las células endoteliales y adherencia de plaquetas a las paredes de los sinusoides. En los pulmones, las endotoxinas generan incremento de la permeabilidad vascular, e hipertensión pulmonar. La administración de endotoxina por vía intravenosa lenta en animales de experimentación produce engrasamiento de las células endoteliales y formación de trombos de fibrina en venas de pequeño calibre. La fase terminal de los efectos de la endotoxina sobre la vasculatura sistémica da por resultado hipotensión notoria. La habilidad de la vitamina E para prevenir coagulación intravascular diseminada inducida por endotoxinas bacterianas en ratas sugiere que este trastorno se relaciona con mecanismos mediados por radicales libres.

Acido hidrazinobenzoico

Es una sustancia química con unión de nitrógeno a nitrógeno, que se encuentra en el hongo cultivado *Agaricus bisporus*. La habilidad del ácido hidrazinobenzoico para causar neoplasias de células de músculo liso vascular es compartida por otras hidrazinas sintéticas y que ocurren de manera natural. Aunque los angiomiomas (o leiomiomas vasculares) derivados desde el punto de vista histogenético a partir de la media de vasos sanguíneos y linfáticos ocurren con mayor frecuencia en la cavidad bucal y la piel, aparecen leiomiomas primarios en la parte abdominal de la aorta.

Toxina T-2

Las micotoxinas tricoteceno, clasificadas con frecuencia como sesquiterpenos tetracíclicos, son metabolitos citotóxicos que ocurren de manera natural de especies de *Fusarium*. Estas micotoxinas, incluso la toxina T-2 (4 β , 15 diacetoxi-8 α -(3-metilbutiriloxi)-3 α -hidroxi-12,13-epoxitricotec-9-eno), son contaminantes importantes de alimentos para

seres humanos y animales, y pueden causar enfermedad en unos y otros. La administración aguda por vía parenteral de toxina T-2 en animales de laboratorio induce choque, hipotermia y muerte por insuficiencia cardiovascular y respiratoria. La administración por vía intravenosa de toxina T-2 en ratas causa un decremento inicial de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, seguido por taquicardia e hipertensión y finalmente por bradicardia e hipotensión. Estas acciones pueden relacionarse con un efecto central sobre la presión arterial y la liberación de catecolaminas. La exposición aguda a toxina T-2 causa destrucción extensa de los capilares miocárdicos, en tanto la dosificación repetida favorece el engrosamiento de coronarias de gran calibre.

Vitamina D

La hipervitaminosis por vitamina D causa degeneración de la media, calcificación de las coronarias y proliferación de células de músculo liso en animales de laboratorio. Los efectos tóxicos de la vitamina D pueden relacionarse con su similitud estructural con el 25-hidroxicolessterol, una potente toxina vascular.

RESPUESTAS VASCULOTÓXICAS EN ÓRGANOS VITALES

Las respuestas tóxicas de diversos órganos pueden incluir un importante componente microvascular. De hecho, la deficiencia metabólica relacionada con estados morbosos como diabetes sacarina conduce a alteraciones de la microcirculación de la piel, los riñones, los linfáticos y los vasos de gran calibre.

Cerebro

La microvasculatura del cerebro es el componente anatómico y fisiológico de mayor importancia de la barrera hematoencefálica. Las células endoteliales capilares del cerebro se encargan de la formación de la barrera hematoencefálica y, así, son accesibles a compuestos circulantes en potencia peligrosos. Las alteraciones de la integridad microvascular pueden precipitarse por lesiones cerebrales, hipoxia cerebral, exposición crónica a alcohol, y envejecimiento. La integridad de la barrera hematoencefálica se fundamenta en la integridad estructural y funcional de las células endoteliales, así como en lo apretado de las uniones entre ellas. La anoxia y la isquemia del cerebro causan tumefacción de células endoteliales y abertura de las uniones. Los compuestos como cationes divalentes, concentraciones altas de noradrenalina y serotonina, y crisis convulsivas inducidas por sustancias químicas (p. ej., metrazol) aumentan la permeabilidad cerebro-

vascular. Diversos citolíticos, como los solventes lípidos, veneno de cobra, surfactantes y concentraciones altas de inhibidores sulfhidrilo, pueden romper la barrera hematoencefálica al alterar las membranas celulares y los capilares.

La administración de alcohol durante 30 minutos se ha relacionado con vasoconstricción dependiente de la dosis de arteriolas corticales de ratas. Las dosis de más de 300 mg/dl causan espasmos arteriulares reversibles que suelen producir rotura del vaso. El consumo crónico de alcohol puede activar el sistema oxidante de etanol P-450 y, así, aumentar el consumo de oxígeno. La producción de radicales libres que surgen a partir de estos procesos de oxidación podría inducir daño de células cerebrales y vascularización compensadora.

El plomo produce encefalopatía con edema cerebral al ejercer sus efectos tóxicos sobre las células endoteliales. Estos cambios en realidad llegan a preceder a los que afectan a las neuronas y a la neuroglia. La exposición aguda al plomo puede causar tumefacción, edema, hemorragia, necrosis y alteraciones de la permeabilidad capilar del tejido cerebral. Estudios autorradiográficos en ratas en desarrollo han sugerido que las células endoteliales capilares cerebrales constituyen un importante sitio de acumulación de plomo.

Corazón

Un gran número de sustancias endógenas (p. ej., adrenalina, angiotensina, histamina, tromboxano y leucotrienos) causan constricción de las coronarias, lo que puede dar por resultado hipoxia y muerte del miocardio en personas con cardiopatía preexistente. La nitroglicerina tiene profundos efectos sobre la microcirculación sistémica, así como sobre la cardíaca; sus acciones están mediadas por estimulación de la guanilato ciclasa soluble en células de músculo liso vascular. La exposición a largo plazo de trabajadores industriales a nitratos se ha relacionado con síntomas de supresión, y con muerte súbita por enfermedades cardiovasculares.

El etanol afecta la densidad capilar miocárdica. En ratas, después de tres semanas de administración de etanol, la densidad y el diámetro de los capilares permanecieron constantes, pero los núcleos de células endoteliales capilares aumentaron. Después de cinco meses de exposición al etanol, hubo aumento de la densidad de capilares miocárdicos con un decremento del diámetro de los capilares.

Riñones

La función renal apropiada requiere función glomerular intacta. La sangre viaja por las arteriolas renales hacia las asas capilares glomerulares, lo que da por resultado presiones hidrostáticas altas en los

glomérulos. La glomerulonefritis aguda se caracteriza por proteinuria, edema, hematuria, insuficiencia renal e hipertensión. Uno o más de estos fenómenos puede comprender formación de radicales libres. Los mecanismos por los cuales se cree que las cifras altas de colesterol inducen lesión glomerular incluyen depósito mesangial aumentado de lipoproteínas, proliferación de células mesangiales inducida por hiperlipemia, aumento de la actividad de macrófagos glomerulares, y alteraciones de la membrana basal glomerular. Las concentraciones séricas altas de colesterol se han relacionado con incremento de la resistencia vascular renal en riñones aislados.

Varias nefrotoxinas afectan los vasos sanguíneos de los riñones y pueden inducir constricción de las arterias renales. El daño peroxidativo inducido por radicales libres de oxígeno en conejos se relaciona con agrandamiento capilar, tumefacción subendotelial, separación entre el endotelio y la membrana basal, mesangiólisis y microaneurismas. Las nefropatías inducidas por cadmio, plomo y ciertos analgésicos pueden producir hipertensión arterial sistémica al afectar uno o más de los componentes del sistema regulador de la presión arterial renal. Luego de exposición crónica a cadmio en animales de experimentación se han informado cambios estructurales en los vasos renales, que constan de fibrosis difusa de los capilares. Los depósitos de complejos inmunitarios en las membranas basales de los capilares glomerulares son característicos de reacciones de hipersensibilidad inducidas por muchas sustancias químicas, entre ellas sales de oro y penicilamina en seres humanos, y HgCl_2 en animales de experimentación.

Hígado

Desde el punto de vista anatómico, el hígado es un conglomerado de varios tipos de células, incluso hepatocitos y células de Kupffer, junto con una extensa red vascular compuesta de células endoteliales y de músculo liso. La exposición aguda de seres humanos a etanol da por resultado depresión de la función reticuloendotelial, así como alteraciones de la respuesta inmunitaria. En seres humanos intoxicados por etanol, y durante hepatopatía relacionada con alcohol, se han observado cifras altas de endotoxina circulante. El incremento de la endotoxina circulante en alcohólicos se ha atribuido a derramamiento de endotoxina derivada del intestino, que las células de Kupffer deprimidas ya no eliminan. Se ha investigado en estudios los efectos agudos del etanol sobre la microvasculatura hepática en ratones. El etanol administrado a una dosis de 4 g/kg desencadenó daño hepatocelular, según quedó de manifiesto por la formación de vacuolas y organelos tumefactos, tumefacción de células endoteliales vasculares, y taponamiento transitorio del flujo sanguíneo sinusoidal por leuco-

citosis. Estos fenómenos corren parejos con los fenómenos intravasculares que se observan en la septicemia, y con los que se aprecian con la administración de factor de necrosis tumoral.

Las hepatotoxinas que producen necrosis hemorrágica (p. ej., dimetilnitrosamina) finalmente producen oclusión de venas. Los alcaloides pirrolizidina generan efectos idénticos, lo que suscita enfermedad venooclusiva hepática. La lesión inicial consta de una proliferación del endotelio en las venas eferentes de pequeño calibre, seguida por proliferación del tejido conectivo vascular, lo que genera oclusión de estas venas. Los anticonceptivos orales han producido trombosis en la circulación portal, que se deriva de proliferación de la íntima y engrosamiento de la misma. Un trastorno raro, la peliosis, es inducido por esteroides estrógenos y andrógenos. Esta lesión consta de islas de sinusoides portales dilatados, y puede ocurrir hemorragia letal por su rotura. Las endotoxinas producen tumefacción de las células de Kupffer y de las células endoteliales, así como adherencia de las plaquetas a las paredes de los sinusoides, todo lo cual afecta la microcirculación. La hepatitis crónica inducida por oxifenacetina o nitrofurantoína, y la cirrosis inducida por etanol, arsenicales o metotrexato, conducen a la aparición de hipertensión portal. Se han inducido neoplasias de la vasculatura hepática por medio de dióxido de torio y cloruro de vinilo; se han informado hemangioendoteliomas y hemangiosarcomas, respectivamente.

Pulmones

Las células epiteliales pulmonares muestran datos ultraestructurales de daño después de administración de paraquat. La monocrotalina es un alcaloide carcinógeno derivado de las semillas de *Crotalaria spectabilis*. Este alcaloide causa hipertrofia y proliferación celulares principalmente de las arteriolas pulmonares, aunque también se han notado cambios en el ventrículo derecho del corazón y en los vasos de calibre más grande. La monocrotalina causa engrosamiento medial de las arterias y de arteriolas pulmonares, así como hipertensión pulmonar.

La fragilidad y los cambios de permeabilidad de los capilares alveolares dan por resultado edema pulmonar, a menudo después de inhalación de gases irritantes. La administración excesiva de líquidos por vía intravenosa lenta es la causa más frecuente de edema pulmonar yatrógeno, en especial luego del reemplazo de pérdida de sangre mediante soluciones de electrolitos. Los opiáceos (heroína, metadona) pueden producir edema pulmonar tardío después de administración intravenosa; quedan comprendidas alteraciones neurógenas de la permeabilidad capilar. Los adictos a drogas que se aplican a sí mismos por vía intravenosa tabletas disueltas presentan embolia y trombosis

www.rinconmedico.org

pulmonares debido al vehículo talco. La tromboembolia pulmonar se ha relacionado con dosis altas de estrógenos anticonceptivos orales en mujeres predispuestas a trombosis.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta D (ed): *Cardiovascular Toxicology*, 2d ed. New York: Raven, 1992.

LA PIEL COMO UNA BARRERA

La piel, un órgano de los seres humanos grande y muy accesible, protege al cuerpo contra fenómenos adversos externos para conservar la homeostasia interna. Su complejidad biológica le permite realizar muchísimas funciones más allá de las de una armadura. Desde el punto de vista fisiológico, la piel participa de manera directa en la regulación térmica, de electrolitos, hormonal, metabólica e inmunitaria, sin la cual un ser humano perecería. Más que meramente repeler agentes físicos nocivos, la piel puede reaccionar con ellos con diversos mecanismos de defensa que sirven para prevenir daño interno o daño cutáneo difundido. Si un fenómeno adverso es grave o suficientemente intenso como para abrumar la función protectora de la piel, la lesión aguda o crónica queda de manifiesto con facilidad de diversas maneras (cuadro 18-1).

Aspectos histológicos de la piel

La piel consta de dos componentes principales (la epidermis externa y la dermis subyacente) separados por una membrana basal (fig. 18-1). La unión en circunstancias ordinarias no es plana, sino que tiene un aspecto ondulado (papilas dermoepidérmicas). Además, los apéndices epidérmicos (folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas ecrinas) abarcan la epidermis y están embebidos en la dermis. La dermis constituye alrededor de 90% del grosor de la piel, y tiene en gran parte una función de apoyo. Tiene un alto contenido de colágena y elastina secretados por fibroblastos dispersos, lo que proporciona a la piel propiedades elásticas. Hay una capa de adipocitos que separa a la dermis de los tejidos subyacentes; la grasa que acumula tiene una acción amortiguadora. El riego sanguíneo de la epidermis se origina en los capilares localizados en las papilas dermoepidérmicas en la unión dermoepidérmica. Los capilares también riegan a los bulbos de los folículos pilosos y las células secretoras de las glándulas ecrinas (sudoríparas). Los conductos que provienen de estas glándulas transportan una solución salina diluida hasta la superficie de la piel, donde su evaporación proporciona enfriamiento.

Cuadro 18-1. Factores que influyen sobre las respuestas cutáneas

<i>Variable</i>	<i>Comentario</i>
Sitio del organismo Palmas/plantas	Estrato córneo grueso: barrera física adecuada Sitio frecuente de contacto con sustancias químicas
Áreas intertriginosas (axilas, ingles, cuello, membranas interdigitales, ombligo, genitales)	Oclusión con ropas protectoras Áreas húmedas y ocluidas Atrapamiento de sustancias químicas Absorción percutánea aumentada
Cara	Queda expuesta con frecuencia Los lípidos de superficie interactúan con sustancias hidrófobas Las sustancias químicas suelen transferirse desde las manos
Párpados	Función de barrera inadecuada: epidermis delgada Sensibles a irritantes
Región posauricular	Atrapamiento de sustancias químicas Oclusión
Cuero cabelludo	Atrapamiento de sustancias químicas Los folículos pilosos son susceptibles a daño metabólico
Enfermedades cutáneas predisponentes Dermatitis atópica Psoriasis Factores genéticos	Aumento de la sensibilidad a irritantes Alteraciones de la función de barrera Alteraciones de la función de barrera Predisposición a trastornos cutáneos Variación de la sensibilidad a irritantes Susceptibilidad a sensibilización por contacto
Temperatura	Vasodilatación: absorción percutánea mejorada Aumento de la sudación: atrapamiento Aumento de la sudación: atrapamiento
Humedad Estación del año	Variación de la humedad relativa Agrietamiento y cambios cutáneos relacionados con el viento

Los queratinocitos de la capa basal conforman el compartimiento germinativo. Cuando una célula basal se divide, una de las células hijas se desprende desde la lámina basal y emigra hacia el exterior. A medida que las células se mueven hacia la superficie cutánea, pasan por un notorio programa de diferenciación terminal. Expresan de manera gradual nuevos marcadores de proteína y acumulan proteínas

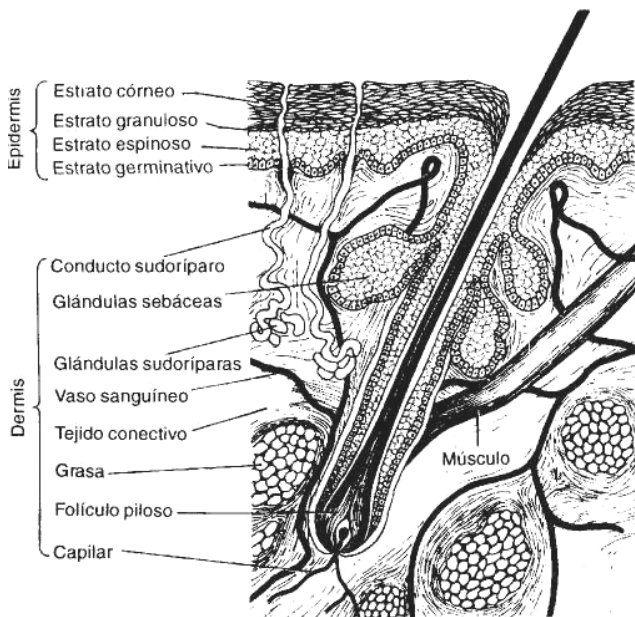


Fig. 18-1. Diagrama de un corte transversal de la piel humana.

queratina, a partir de la cual se deriva el nombre de este tipo de célula. Las queratinas forman filamentos intermediarios insolubles que explican cerca de 40% de la proteína celular total en la capa espinosa. En la capa granular, las células sufren una notoria transformación morfológica; se aplanan y aumentan de volumen casi 40 veces. Los gránulos de lípidos se fusionan con la membrana plasmática, lo que reemplaza el ambiente acuoso en el espacio intercelular con su contenido. Entretanto, las membranas plasmáticas de estas células se hacen permeables, lo que da por resultado pérdida de su ambiente reductor y en consecuencia enlaces disulfuro extensos entre las proteínas queratina. Los organelos celulares se desintegran, en tanto se sintetiza una envoltura de proteína inmediatamente por debajo de la membrana plasmática. La membrana queda alterada de manera característica por la pérdida de fosfolípidos y la adición de esfingolípidos.

Este programa de diferenciación terminal, que empieza conforme los queratinocitos abandonan la capa basal, produce la capa más externa de la piel, el estrato córneo. Las células maduras, que ya no son viables (llamadas *corneocitos*), constan de alrededor de 80% de queratina. Se desprenden de modo gradual de la superficie y quedan reemplazadas desde abajo. El proceso típicamente toma dos semanas para que las células basales alcancen el estrato córneo, y otras dos semanas para que se desprendan desde la superficie. En la enfermedad cutánea psoriasis, la emigración de células hacia la superficie es casi 10 veces más rápida que lo normal, lo que da por resultado un estrato córneo poblado por células que no están por completo maduras. Cuando la capa externa es deficiente debida a enfermedad o traumatismo físico o químico, la barrera para el ambiente que proporciona la piel es inferior a la proporcionada por piel normal y saludable.

Absorción percutánea

El estrato córneo se ha reconocido como la barrera primaria. Las enfermedades (p. ej., psoriasis) u otros padecimientos (como abrasión, heridas) en los cuales se altera esta barrera pueden permitir captación muy aumentada de sustancias para las cuales hay poca permeabilidad. La capa viable de epidermis proporciona una barrera mucho menos eficaz, porque los agentes hidrófilos se difunden con facilidad hacia el agua intercelular, en tanto los agentes hidrófobos suelen dividirse hacia las membranas celulares, y cada uno puede difundirse con facilidad hacia el riego sanguíneo en las papilas dermoepidérmicas de la dermis.

El estrato córneo evita la pérdida de agua hacia tejidos subyacentes mediante deshidratación. Esta característica hidrófoba refleja el contenido lípido del espacio intercelular, de alrededor de 15% del volumen total. Los lípidos, de los cuales un componente importante son los esfingolípidos, tienen un contenido alto de ceramidas de cadena larga, cuya eliminación altera seriamente la función de barrera según se mide por pérdida de agua transepidérmica. En circunstancias ordinarias, el estrato córneo está hidratado (típicamente con 20% de agua); la humedad reside en la proteína de corneocitos, pero en el momento de la inmersión prolongada puede captar mucha más agua, lo que reduce la eficacia de la barrera a agentes que tienen características hidrófilas. De hecho, la oclusión de la piel con envoltura de plástico, que permite la retención de la transpiración por debajo, es una técnica de uso frecuente para mejorar la captación de compuestos aplicados en la superficie cutánea.

El grado de captación depende de los detalles de las condiciones de exposición; es proporcional a la concentración de solutos (suponiendo que estén diluidos), el tiempo y la cantidad de superficie

cutánea expuesta. Además, dos factores intrínsecos contribuyen a la tasa de absorción de un compuesto dado: su hidrofobicidad, que afecta su capacidad para dividirse hacia los lípidos epidérmicos, y su tasa de difusión a través de esta barrera. Una medida de la primera propiedad es la proporción de partición de octanol/agua (K_{ow}) de uso frecuente. Una alternativa ha sido medir la captación desde solución acuosa hacia estrato córneo humano en polvo. Esto es en particular importante para la exposición a agua contaminada, como ocurre durante el baño o al nadar. Sin embargo, la partición de un agente hacia la piel está muy afectada por su solubilidad en el medio en el cual se aplica (incluso el suelo) o la adherencia al mismo. La segunda propiedad es una función inversa de peso molecular o, de manera más precisa, de volumen molecular. De este modo, los agentes hidrófobos de bajo peso molecular penetran mejor en la piel que los de alto peso molecular o los hidrófilos. Puesto que las tasas de difusión son lentas, la saturación del estrato córneo proporciona un depósito, que conduce a la penetración continua hacia el organismo durante periodos relativamente prolongados después que cesa la exposición externa a un agente.

La difusión a través de la epidermis es considerablemente más rápida en algunos sitios anatómicos que en otros. Una lista en orden de permeabilidad cada vez mayor proporciona la jerarquía que sigue: < palmas < plantas < frente < abdomen < escroto. En circunstancias ordinarias, en general se hace poco caso a la absorción a través de los apéndices epidérmicos, a pesar de la habilidad de los agentes para esquivar el estrato córneo en su trayectoria, porque el área de superficie combinada de los apéndices es una fracción muy pequeña del total disponible para captación. Empero, puesto que la saturación del estrato córneo es lenta, la penetración a través de los apéndices puede constituir una fracción apreciable del total para exposiciones breves.

Suministro de fármacos por vía transdérmica

La aplicación de fármacos en la piel puede producir efectos sistémicos, fenómeno que se observó de manera fortuita antes que se apreciara la habilidad de la piel para servir como un sistema de suministro. En la actualidad se encuentran en uso parches especialmente diseñados para administrar estradiol, nitroglicerina, escopolamina, clonidina, fentanil y nicotina para propósitos terapéuticos, y otros están en investigación. Las ventajas de este método son: proporcionar una dosificación uniforme durante periodos prolongados (típicamente uno a siete días), lo que evita concentraciones plasmáticas máximas grandes a partir de dosis de saturación, e impide la eliminación de primer paso por el hígado, si eso ocurre con la dosificación por vía oral.

Mediciones de la penetración

La piel de seres humanos es el material más útil para experimentación. Se administran dosis a voluntarios, se miden las concentraciones plasmáticas a intervalos idóneos, y se estiman las cantidades excretadas a partir del organismo. Con todo, esta opción se encuentra disponible para pocos compuestos. La piel de espesor parcial extirpada puede emplearse en cámaras de difusión especiales, aunque se necesita cuidado para preservar la viabilidad de la capa viva de la epidermis. El agente se elimina del lado interno por medio de un líquido hacia el cual se divide, lo que permite la penetración continua en lugar de difusión reversa. El método farmacocinético con sujetos intactos se emplea más a menudo con animales de experimentación. Sin verificación con el uso de piel de seres humanos, esas mediciones están sujetas a incertidumbres importantes debido a diferencias de especies de la densidad de los apéndices epidérmicos, las propiedades del estrato córneo (p. ej., grosor, composición de lípidos), y tasas de biotransformación. Con el fin de simplificar la determinación de la cinética de penetración, pueden emplearse colgajos cutáneos y vigilar el flujo sanguíneo capilar para medir la penetración. La piel de cerdo tiene utilidad particular para este propósito. Una variación promisorio que minimiza las diferencias de especies es utilizar injertos cutáneos en animales de experimentación para efectuar estas mediciones. La piel humana persiste bien sobre ratones atímicos y retiene sus propiedades de barrera normales.

Biotransformación

La habilidad de la piel para metabolizar compuestos que se difunden a través de la misma contribuye a su función de barrera. Esto influye sobre la actividad biológica potencial de xenobióticos y fármacos aplicados por vía tópica, lo que da pie a su desintegración o su activación como sensibilizantes o carcinógenos cutáneos. La epidermis y las unidades pilosebáceas son las más importantes para este fin y, en realidad, constituyen las principales fuentes de esa actividad en la piel. Desde el punto de vista del peso corporal, el metabolismo fase I en este órgano regularmente sólo es una pequeña fracción (alrededor de 2%) del que ocurre en el hígado, pero no debe subestimarse su importancia. La exposición a inductores podría influir sobre la biotransformación en la piel, e incluso sensibilizar a las células epidérmicas a otros agentes que no son buenos inductores por sí mismos, fenómeno observable en cultivo de células.

Se ha detectado biotransformación de diversos compuestos en la piel, incluso de derivados del ácido araquidónico, esteroides, retinoides y 2-aminoantraceno, lo que sugiere que se expresan múltiples activi-

dades de P-450. Quedan de manifiesto diferencias de especies en las cantidades de actividades de P-450 detectables.

Las enzimas que participan en el metabolismo fase II se expresan en la piel. En general, la actividad ocurre a una tasa mucho más baja que la observada en el hígado. La piel de seres humanos y roedores muestra reacciones fase II similares desde el punto de vista cualitativo, pero la piel de roedores ofrece un nivel más alto de actividad. Otra consideración es que especies diferentes expresan cantidades relativas distintas de las diversas isozimas, lo que podría alterar sus especificidades de blanco o grado de capacidad de respuesta.

También se han detectado otras actividades de enzimas metabólicas en células epidérmicas de seres humanos, entre ellas sulfatasas, β -glucuronidasa, y reductasas. La región intercelular del estrato córneo tiene actividades catabólicas (p. ej., proteasas, lipasas, glucosidasas, fosfatasas) proporcionadas por los cuerpos laminares a lo largo de su lípido característico.

DERMATITIS POR CONTACTO

La dermatitis por contacto es una enfermedad cutánea ocupacional prevalente. Comprende dos procesos inflamatorios distintos causados por exposición adversa de la piel, dermatitis por irritante y dermatitis por contacto alérgica. Estos síndromes por lo general tienen características clínicas indistinguibles. Clásicamente, hay eritema (enrojecimiento), induración (engrosamiento y firmeza), descamación y formación de vesículas en áreas que estuvieron en contacto directo con el agente químico. Las biopsias embebidas en parafina obtenidas a partir de los sitios afectados revelan un infiltrado inflamatorio de células mixtas de linfocitos y eosinófilos, y el dato característico de espongirosis (edema intercelular). Lamentablemente, estos datos histopatológicos no bastan para diferenciar entre dermatitis por contacto alérgica y dermatitis por irritante, dermatitis atópica o algunos otros síndromes frecuentes. Debido a que sus causas son distintas, como queda apoyado por diferencias sutiles pero claras en las reacciones inflamatorias, los dos síndromes se presentan por separado.

Dermatitis por irritante

Se origina por acción directa de un agente sobre la piel. Las variables extrínsecas, como concentración, pH, temperatura, duración, repetitividad del contacto, y oclusión, influyen mucho sobre el aspecto de la erupción. Sustancias químicas como los ácidos fuertes, bases, solventes y sustancias químicas inestables o reactivas ocupan un lugar importante en la clasificación entre los muchos irritantes posibles de seres humanos.

Las sustancias fuertemente nocivas, como las que tienen pH extremo, pueden producir una dermatitis inmediata irreversible y que en potencia produce tejido cicatrizal, después de una exposición única. Este fenómeno irritante agudo es semejante a una quemadura por sustancias químicas. Con mayor frecuencia, las exposiciones únicas a sustancias químicas en potencia irritantes no producirán reacciones graves, y se necesitan exposiciones repetidas para desencadenar cambios notables en clínica. Esas exposiciones repetidas a la postre originan una dermatitis eccematosa con cambios clínicos e histopatológicos característicos de la dermatitis por contacto alérgica, o una erupción engrosada y fisurada, sin un componente inflamatorio sustancial. Las sustancias químicas que inducen estas últimas dos reacciones se denominan *irritantes marginales*.

Puesto que los umbrales para las reacciones irritantes varían mucho de una persona a otra, se ha considerado un componente genético para la respuesta. Aunque los individuos jóvenes de tez clara parecen más sensibles a los irritantes químicos que sus homólogos de piel más oscura, el género no parece ser un factor importante. Los intentos por predecir la capacidad irritante relativa de sustancias con base en su relación química con otros irritantes han fracasado.

Los orígenes divergentes dificultan asignar un mecanismo específico para la fisiopatología de la dermatitis por irritante. Los corrosivos directos, los solventes de proteínas, los oxidantes y reductores, y los deshidratantes actúan como irritantes al alterar la ultraestructura de la queratina o lesionar de manera directa macromoléculas u organelos celulares críticos. Los irritantes marginales requieren variables multifactoriales para crear enfermedad, y pueden no ser capaces de producir reacciones en todas las circunstancias. Las evoluciones temporales variables necesarias para producir dermatitis por diferentes irritantes conocidos no sólo dependen de tasas de absorción percutánea que difieren, sino también del agente específico seleccionado. Aunque las pruebas sugieren que la dermatitis por contacto por irritante no ocurre como resultado de mecanismos inmunitarios clásicos que comprenden el reconocimiento de células presentadoras de antígeno por linfocitos T activados, otros mecanismos, entre ellos la secreción de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa por las células epidérmicas, parecen tener importancia en el reclutamiento de linfocitos para participar en la reacción inflamatoria que está surgiendo.

Ninguna prueba única ha dado buen resultado en la valoración de la potencia irritante de sustancias químicas específicas. En varias pruebas se aprovechan diversos factores contribuidores necesarios para desencadenar dermatitis por contacto debido a irritante. Estas pruebas requieren aplicación única o repetida del mismo material en la piel. El uso de animales en la práctica de pruebas de sustancias químicas

micas en potencia irritantes se basa en diversos métodos epicutáneos (superficie epidérmica), y se ha empleado durante decenios. En general, la piel tanto intacta como con abrasión de conejos albinos se prueba para una reacción a diversos materiales bajo parches ocluidos. Los parches se quitan en 24 horas, y en ese momento se evalúan las áreas probadas de la piel, y de nuevo en uno a tres días.

En la prueba con parche con fenómeno adverso repetido, que se utiliza de manera primaria en seres humanos para la valoración de sensibilización alérgica potencial, las sustancias químicas se colocan sobre la piel bajo oclusión durante tres a cuatro semanas. Los materiales de prueba se vuelven a colocar cada dos a tres días para conservar un reservorio adecuado en el sitio del parche. La prueba es similar desde el punto de vista funcional a la prueba de irritación acumulativa, en la cual se aplican a diario parches bajo oclusión durante dos semanas en paralelo con sustancias testigo. La prueba de escarificación en cámara modifica las pruebas mencionadas al producir abrasión de la piel para exponer la dermis superior. Todas estas pruebas provocadoras se fundamentan en cambios clínicos manifiestos, como eritema e induración en el sitio de la exposición a un irritante potencial. La pérdida de agua transdérmica, que no es observable visualmente, puede aumentar como una respuesta temprana a la irritación, y medirse de manera directa con un evaporómetro. Por ende, es posible documentar cambios sutiles incluso si resulta imposible inducir cambios clínicos manifiestos.

Quemaduras por sustancias químicas

Las sustancias químicas en extremo corrosivas y reactivas pueden producir necrosis coagulativa inmediata que da por resultado daño hístico sustancial con ulceración y desprendimiento. Esto es distinto de la dermatitis por irritante, porque la lesión es el resultado directo del fenómeno adverso químico, y no depende mucho de inflamación secundaria para manifestar los signos cutáneos de lesión. Además de los efectos directos de la sustancia química, el tejido necrótico puede actuar como un reservorio químico, lo que da por resultado daño cutáneo continuo o absorción percutánea y lesión sistémica después de la exposición. En el cuadro 18-2 se listan sustancias químicas corrosivas seleccionadas que tienen importancia clínica.

Dermatitis por contacto alérgica

Representa una reacción de hipersensibilidad tardía (tipo IV). Puesto que una reacción de ese tipo representa una alergia verdadera, sólo se necesitan cantidades pequeñas de material para desencadenar reacciones manifiestas. Esto difiere de la dermatitis por contacto por irri-

Cuadro 18-2. Sustancias químicas seleccionadas que producen quemaduras cutáneas

<i>Sustancia química</i>	<i>Comentario</i>
Amoniaco	Corrosivo potente de la piel El contacto con gas comprimido puede causar congelación
Calcio, óxido de (CaO)	Quemaduras químicas graves Reacción en extremo exotérmica: la disolución en agua puede causar quemaduras por calor
Cloro	El líquido y los vapores concentrados causan muerte celular y ulceración
Etileno, óxido de	Las soluciones y los vapores pueden quemar El gas comprimido puede causar congelación
Fenol	En extremo corrosivo incluso en concentraciones bajas La resorción sistémica a través de los sitios de quemadura puede suscitar arritmias cardíacas, nefropatía y muerte
Fósforo	El fósforo blanco sigue quemándose sobre la piel en presencia de aire
Hidrógeno, cloruro de (HCl)	Quemaduras graves con formación de tejido cicatrizal
Hidrógeno, fluoruro de (HF)	Las concentraciones altas producen quemaduras graves, dolorosas, que curan con lentitud La concentración más baja produce lesión cutánea tardía La absorción por vía sistémica puede conducir a anomalías de electrolitos y muerte Se utilizan medicamentos por vía tópica que contienen calcio y compuestos de amonio cuaternario para limitar el daño
Hidrógeno, peróxido de	La concentración alta produce quemaduras graves y formación de vesículas
Metilo, bromuro de	La exposición a líquidos produce formación de vesículas, quemaduras profundas
Nitrógeno, óxidos de	La piel húmeda facilita la formación de ácido nítrico que produce quemaduras graves de color amarillo
Sodio, hidróxido de	La concentración alta produce quemaduras profundas, y desnaturaliza con facilidad la queratina
Tolueno, diisocianato de	Quemaduras graves por contacto El contacto con la piel rara vez puede causar sensibilización respiratoria

tante, en la cual la intensidad de la reacción es proporcional a la dosis aplicada. Un estimado de 20% de las dermatitis por contacto es de origen alérgico. Para que ocurra esta dermatitis, es necesario quedar sensibilizado primero al alérgeno potencial. El contacto subsiguiente desencadena los datos clínicos y anatomopatológicos clásicos. La habilidad para quedar sensibilizado a agentes específicos tiene un componente genético. De este modo, para montar una reacción inmunitaria contra un sensibilizante, es necesario tener la capacidad genética para quedar sensibilizado, tener suficiente contacto con una sustancia química sensibilizante, y después de tener contacto repetido.

En general, las sustancias químicas de bajo peso molecular (haptenos) son la causa de dermatitis por contacto alérgica. Casi todas tienen menos de 1 000 daltones, y son electrófilas o hidrófilas. Algunas de estas moléculas no son inherentemente alergénicas, y deben sufrir transformación metabólica antes de participar en una respuesta alérgica. Dado que la piel tiene sustanciales capacidades metabólicas, incluso muchas enzimas de las fases I y II, esa biotransformación puede ocurrir en la piel en el sitio de contacto con la sustancia química. Los haptenos, que de manera intrínseca no son alérgenos, deben penetrar en el estrato córneo y formar un enlace con proteínas acarreadoras epidérmicas para formar un alérgeno completo.

La dermatitis por contacto puede ocurrir en el momento de exposición a cualquier número de los miles de alérgenos a los cuales las personas quedan expuestas en potencia en el transcurso de un día.

En el cuadro 18-3 se indica que las causas de dermatitis por contacto alérgica son omnipresentes en los materiales que tocan con regularidad la piel de los seres humanos. De cualquier modo, hay varios alérgenos, como el níquel, cromo, cobalto y algunos saborizantes de alimentos, que también se ingieren con gran frecuencia. Cuando un individuo tiene una sensibilidad por contacto a un agente que se administra por vía sistémica (por vía oral), puede sobrevenir una erupción cutánea generalizada con síntomas relacionados, como cefalalgia, malestar general y artralgia. Las erupciones menos notorias pueden incluir exacerbación de una dermatitis por contacto previa a la misma sustancia, erupciones vesiculares en las manos, y una erupción eccematosa en áreas de flexión. La dermatitis por contacto sistémico puede producir una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío o depósito de inmunoglobulinas y componentes del complemento en la piel. Esos depósitos son inductores potentes de una reacción inflamatoria secundaria, y son la causa de la fisiopatología inicial de muchas enfermedades con formación de vesículas, y del tejido conectivo, de la piel.

Puede haber reacciones cruzadas entre sustancias químicas si comparten grupos funcionales trascendentales para la formación de alérgenos completos (hapteno más proteína acarreadora). Estas reaccio-

Cuadro 18-3. Alérgenos por contacto frecuentes

<i>Fuente</i>	<i>Alérgenos frecuentes</i>	
Medicamentos por vía tópica/productos para higiene	<i>Antibióticos</i>	<i>Terapéuticos</i>
	Aminoglucósidos	Benzocaína
	Bacitracina	Corticosteroides
	Neomicina	Fluorouracilo
	Polimixina	Idoxuridina
	Sulfonamidas	α -Tocoferol (vitamina E)
	<i>Conservadores</i>	<i>Otros</i>
	Cloruro de benzalconio	Benzofenonas
	Formaldehido	Aldehído cinámico
	Liberadores de formaldehido	Etilendiamina
	Diazolidinil urea	Fragancias
	DMDM hidantoína	Lanolina
	Imidazolidinil urea	p -Fenilendiamina
	Cuaternio15	Propilenglicol
	Metilcloroisotiazolona	Tioglicolatos
Plantas y árboles	Abiótico, ácido,	Rosina (colofonia)
	Bálsamo del Perú	Sesquiterpeno lactona
	Pentadecilcatecoles	Tulipósido A
Antisépticos	Cloramina	Glutaraldehido
	Clorhexidina	Hexaclorofeno
	Cloroxilenol	Mercuriales
	Diclorofeno	Timerosal (mertiolate)
	Dodecilaminoetil glicina HCl	Colorantes
		trifenilmetano
Productos de caucho	Benzoimidazol sulfenamidas	Mercaptobenzotiazol
	Difenilguanidina	p-Fenilendiamina
	Ditiocarbamatos	Monobenzoato de resorcinol
	Hidroquinona	Tiurams
Cuero	Formaldehido	Dicromato de potasio
	Glutaraldehido	
Productos de papel	Abiótico, ácido,	Nigrosina
	Colorantes	Rosina (colofonia)
	Formaldehido	Trifenilfosfato
Pegamentos y agentes de unión	Acrílicos, monómeros,	Resinas epoxi
	Bisfenol A	Formaldehido
	Resina de p-(t-butil) formaldehido	Resinas tolueno sulfonamida
	Cianoacrilatos	Resinas urea
	Epiclorohidrina	formaldehido
Metales	Cromo	Mercurio
	Cobalto	Níquel

nes pueden causar dificultades para controlar la dermatitis por contacto, porque para que haya mejoría es necesario evitar alérgenos conocidos y sustancias químicas con potencial de reacción cruzada. En el cuadro 18-4 se listan sustancias de uso frecuente que muestran reacción cruzada. El diagnóstico apropiado puede quedar obstaculizado por sensibilización concomitante a dos sustancias químicas que se encuentran en el mismo producto, o sensibilización simultánea a dos sustancias químicas en productos diferentes.

Métodos de práctica de pruebas

Predictivo

Al igual que con la dermatitis por irritante, se han utilizado animales para determinar la alergenicidad de sustancias químicas, con la esperanza de correlacionar los datos con seres humanos. La prueba de Draize es una prueba intradérmica en la cual la inducción de sensibilización se logra por medio de 10 inyecciones por vía intracutánea de un material de prueba específico. Las exposiciones consecuentes se realizan mediante el mismo método, y las reacciones locales se clasifican por grados según su aspecto clínico. La prueba de maximización en cobayos intenta inducir alergia por medio de inyecciones intradér-

Cuadro 18-4. Sustancias químicas de uso frecuente que tienen reacción cruzada

<i>Sustancia química cruzada</i>	<i>Sustancia química que tiene reacción</i>
Abiótico, ácido, <i>p</i> -aminobenzoico, ácido	Resina de pino (colofonia) Acido <i>p</i> -aminosalicílico, sulfonamida
Bálsamo del Perú	Resina de pino, sinamatos, benzoatos
Bisfenol A	Dietilestilbestrol, éter de monobenzil hidroquinona
Canaga, aceite de	Salicilato de benzilo
Clorocresol	Cloroxilenol
Diazolidinil urea	Imidazolidinil urea, formaldehído
Etilendiaminadi-HCl	Aminofilina, piperazina
Fenol	Resorcinol, cresoles, hidroquinonas
Fenilendiamina	Parabens, ácido <i>p</i> -aminobenzoico
Formaldehído	Resina arilsulfonamida, cloruro de cloroalilhexaminio
Hidroquinona	Resorcinol
Metilhidroxibenzoato	Parabens, éter de monobenzil hidroquinona
Propilhidroxibenzoato	Éter de monobenzil hidroquinona
Tetrametiltiuram, disulfuro de	Monosulfuro y disulfuro de tetraetiltiuram

micas seriadas de un agente, con la adición del coadyuvante completo de Freund, un aumentador inmunitario que consta de proteínas micobacterianas. La exposición subsiguiente con el agente solo, bajo una cámara ocluida, se clasifica por grados en clínica. Para sustancias químicas con alergenicidad más alta, pueden realizarse pruebas cutáneas epicutáneas, lo que obvia la necesidad de sensibilización percutánea (a través de la epidermis).

Diagnóstico

La determinación de la causa de una dermatitis por contacto requiere una valoración cuidadosa de posibles exposiciones a sustancias químicas, el interrogatorio en cuanto a la enfermedad, y la distribución de las lesiones. Esto, solo, será útil en grupos o clases de alérgenos, pero será insuficiente para identificar la sustancia química lesiva específica. Esa valoración es indispensable porque sin evitación estricta, la dermatitis continuará. Las pruebas diagnósticas con parche se han utilizado en Estados Unidos durante casi 100 años. Se colocan concentraciones estandarizadas de material disueltas o suspendidas en vaselina o agua, sobre cámaras de acero inoxidable que se adhieren a cinta acrílica. Casi todo el material para la práctica de pruebas está disponible en el comercio, y las concentraciones se han probado en una población suficientemente grande como para establecer un umbral no irritante. Las cámaras se dejan colocadas durante 48 horas, y se realiza una lectura inicial en el momento en que se quitan los parches. También se efectúa una lectura subsiguiente 24 a 96 horas más tarde porque suele haber reacciones tardías. Las reacciones se clasifican por grados como positivas si aparecen eritema (enrojecimiento) e induración (engrosamiento de la piel) en el sitio de la prueba. Muchas reacciones "con resultados positivos" se correlacionan falsamente con la presencia del irritante para el cual un individuo está siendo objeto de pruebas. La importancia se determina por medio del interrogatorio del paciente acerca de las sustancias químicas con las que entró en contacto, a partir de la distribución de la erupción sobre el cuerpo, y por medio de pruebas de uso provocadoras. Las pruebas de uso o las pruebas epicutáneas abiertas simulan mejor las exposiciones cotidianas que otras pruebas cutáneas. Con la prueba de uso, un producto que contiene un alérgeno suspendido se aplica en la misma área de la piel durante varios días. El eritema con induración del área denota una prueba con resultados positivos, y contribuye a la determinación de la importancia. La evitación del alérgeno y la sustitución del agente lesivo por un equivalente funcional conducirán a mejoría en la mayoría de los pacientes en el transcurso de algunas semanas.

FOTOTOXICOLOGIA

En el transcurso de la vida, la piel queda expuesta a radiación que abarca el espectro electromagnético, incluso radiación ultravioleta (UV), visible e infrarroja, proveniente del sol, fuentes de luz artificiales y fuentes de calor. En general, la radiación solar que llega a la tierra y que tiene más capacidad para inducir cambios cutáneos se extiende desde 290 hasta 700 nm, los espectros ultravioleta y visible. Las longitudes de onda en los extremos de esta gama se filtran de manera importante por la atmósfera de la tierra o no son suficientemente energéticas para causar enfermedad cutánea. La absorción de luz en estructuras más profundas y más vitales de la piel depende de diversos parámetros ópticos (p. ej., cromóforos, grosor epidérmico y contenido de agua) que difieren de una región a otra del cuerpo. La melanina es un cromóforo importante en la piel porque tiene la capacidad para absorber una amplia gama de radiación desde el espectro UVB (290 a 320 nm) hasta el espectro visible. Otros cromóforos en la piel son aminoácidos y sus productos de desintegración, como triptófano y ácido urocánico, que tienen la capacidad para absorber luz en la banda UVB. Desde el punto de vista biológico, el cromóforo más importante es el DNA, porque el daño resultante por radiación puede tener efectos duraderos sobre la estructura del tejido y la función del mismo.

Respuestas adversas a la radiación electromagnética

Después de exposición, la piel manifiesta lesión de diversas maneras, incluso respuestas tanto agudas como crónicas. La característica aguda más evidente de la exposición a radiación ultravioleta es el eritema (enrojecimiento o quemadura por luz solar). La dosis mínima para que aparezca eritema, la dosis menor de luz ultravioleta necesaria para inducir una respuesta eritematosa, varía mucho de una persona a otra. La vasodilatación de la cual depende el cambio de color se acompaña de alteraciones importantes de los mediadores inflamatorios, como prostaglandinas D_2 , E_2 , $F_{2\alpha}$, leucotrieno B_4 y prostaciclina I_2 . Asimismo, la actividad de interleucina-1 está alta en el transcurso de horas luego de exposición a UV, y puede causar varios de los síntomas sistémicos relacionados con quemadura por luz solar, como fiebre, escalofríos y malestar general. Las condiciones ambientales que afectan la lesión inducida por luz ultravioleta incluyen: duración de la exposición, estación del año, altitud, sitio del cuerpo, pigmentación cutánea y exposición previa. Una dosificación sustancialmente mayor de UVA (320 a 400 nm) que de UVB, alcanza la Tierra; empero, su eficiencia para generar eritema en seres humanos es de alrededor de 1 000 veces menor que la de la UVB. El oscurecimiento de pigmento manifiesto puede lograrse mediante aumento de la producción de melanina por los melanocitos

o por fotooxidación de melanina. El bronceado o aumento de la pigmentación por lo general ocurre en el transcurso de tres días luego de exposición a luz ultravioleta, en tanto la fotooxidación es evidente de inmediato. La respuesta de bronceado se produce con mayor facilidad por exposición en la banda de UVB, aunque las longitudes de onda más largas de luz también tienen la capacidad para desencadenar esta respuesta en menor grado. El oscurecimiento de pigmento inmediato es característico de la exposición a luz UVA y visible. La respuesta de bronceado sirve para aumentar los efectos protectores de la melanina en la piel; sin embargo, la respuesta de oscurecimiento por fotooxidación inmediata no concierne mejoría de la fotoprotección.

De manera commensurada con la melanogénesis, la radiación ultravioleta desencadenará engrasamiento de la piel principalmente en el estrato córneo, lo que proporciona una importante defensa contra fenómenos adversos posteriores por luz ultravioleta. La exposición crónica a radiación puede inducir diversos cambios cutáneos característicos. Para la luz ultravioleta, estos cambios dependen mucho de la pigmentación cutánea basal del individuo, así como de la duración de la exposición y la localización de la misma. Las personas de piel más clara tienden a padecer cambios cutáneos crónicos más a menudo que los individuos de piel más oscura, y las ubicaciones como cabeza, cuello, manos y parte superior del tórax quedan afectadas con mayor facilidad debido a sus exposiciones sistemáticas. Los cambios pigmentarios, como la aparición de pecas y áreas hipomelanóticas, arrugas, telangiectasias (vasos sanguíneos superficiales de pequeño calibre), queratosis actínicas (lesiones precancerosas) y lesiones cutáneas malignas, como carcinomas de células basales y escamosas, y melanomas malignos, son consecuencias de la exposición crónica a la luz ultravioleta. Las exposiciones a radiación ionizante pueden producir una gama distinta de enfermedad, dependiendo de la dosis. Las exposiciones agudas grandes darán por resultado enrojecimiento local, formación de vesículas, inflamación, ulceración y dolor. Después de un periodo latente o de exposiciones crónicas subagudas, pueden aparecer cambios característicos, como engrasamiento de la epidermis, pecas, telangiectasias y ulceraciones que no cicatrizan. Asimismo, se han notado diversas enfermedades malignas cutáneas años después de exposición de la piel a radiación.

Las exposiciones naturales y ambientales a ciertas bandas de luz son vitales para la supervivencia. La radiación ultravioleta es trascendental para la conversión del 7-dehidrocolesterol en previtamina D₃, sin la cual no ocurriría la producción endógena normal de vitamina D. La luz azul dentro del límite de 420 a 490 nm puede salvar la vida, debido a su capacidad para fotoisomerizar la bilirrubina en la piel. Los lactantes con bilirrubina sérica alta tienen dificultades para depurar este subproducto debido a su hidrosolubilidad baja. Su presencia

en concentraciones séricas altas puede ser neurotóxica. La fotoisomerización mediante la luz azul hace a la bilirrubina más hidrosoluble; por ende, la excreción en la orina está muy aumentada. Además, los efectos tóxicos de la luz ultravioleta se han explotado durante decenios por medio de fuentes de luz artificiales para el tratamiento de trastornos cutáneos hiperproliferativos, como la psoriasis.

Fotosensibilidad

Descrita como una sensibilidad anormal a la luz ultravioleta y visible, la fotosensibilidad puede sobrevenir por factores endógenos o exógenos. Los primeros se ilustran por diversas enfermedades genéticas que alteran la habilidad de la célula para reparar el daño inducido por luz ultravioleta. La enfermedad autoinmunitaria lupus eritematoso también genera sensibilidad anormal a la luz ultravioleta. En porfirias hereditarias inducidas por sustancias químicas, las anomalías de enzimas alteran las vías biosintéticas que producen el hem (el grupo prostético de la hemoglobina), lo que da pie a la acumulación de precursores de porfirinao derivados de la misma en todo el cuerpo, incluso la piel. Estos compuestos en general muestran fluorescencia cuando quedan expuestos a la luz ultravioleta de 400 a 410 nm (banda de Soret), y en este estado excitado interactúan con macromoléculas celulares o con oxígeno molecular para generar radicales libres tóxicos. Se sabe que los hidrocarburos aromáticos clorados, como el hexaclorobenceno y la TCDD, inducen este síndrome.

Fototoxicidad

Las reacciones fototóxicas por sustancias químicas exógenas pueden producirse por administración o exposición sistémica o tópica. En reacciones agudas, la piel tal vez sea de color rojo y es posible que se formen vesículas minutos a horas después de la exposición a luz ultravioleta, y que semejen una quemadura grave por luz solar. Las respuestas fototóxicas crónicas logran dar por resultado hiperpigmentación y engrasamiento de las áreas afectadas. La UVA es la causa más frecuente; empero, en ocasiones puede quedar comprendida la UVB.

En el cuadro 18-5 se listan los compuestos relacionados con mayor frecuencia con reacciones fototóxicas. Estas sustancias químicas absorben con facilidad luz ultravioleta, y adoptan un estado excitado de energía más alta.

Han quedado comprendidos mecanismos no fotodinámicos en la patogenia de la fototoxicidad; los psoralenos constituyen los principales ejemplos. En el momento de la entrada a la célula, los psoralenos se intercalan con el DNA en una interacción no fotodependiente. La excitación subsiguiente con UVA causa una reacción fotoquímica que

Cuadro 18-5. Sustancias químicas fototóxicas seleccionadas

Amil o-dimetilaminobenzoico, ácido
Antiinflamatorios no esteroides
Benoxaprofén
Clorpromazina
Colorantes
Anaranjado acridina
Eosina
Furocumarinas
5-Metoxipsoraleno
8-Metoxipsoraleno
Trimetoxipsoraleno
Nalidíxico, ácido
Policíclicos, hidrocarburos aromáticos
Acridina
Antraceno
Fenantreno
Fluoranteno
Porfirina, derivados de la
Hematoporfirina
Sulfonamidas
Tetraciclinas
Demetilclortetraciclina

Finalmente da por resultado un cicloaducto enlazado de manera covalente entre el psoraleno y las bases pirimidina. Esto inhibe de manera sustancial la síntesis y reparación del DNA, lo que genera reacciones fototóxicas clínicas. Los psoralenos pueden encontrarse en concentraciones suficientemente altas en plantas (p. ej., limas y apio), de modo que el contacto con su fruto y hojas en presencia de luz solar puede causar una erupción vesicular importante denominada fitofotodermatitis.

Fotoalergia

En contraste con la fototoxicidad, la fotoalergia representa una reacción de hipersensibilidad tardía tipo IV verdadera. Por ende, en tanto las reacciones fototóxicas pueden ocurrir con la primera exposición a la sustancia química lesiva, la fotoalergia requiere sensibilización previa. La inducción y el desencadenamiento subsiguiente de reacciones llegan a sobrevenir por exposición tópica o sistémica al agente. Si es tópica, las reacciones se denominan *dermatitis por fotocoagulante*, en tanto las exposiciones sistémicas se llaman *fotoalergia sistémica*. En casi todas las situaciones, la fotoalergia sistémica es el resultado de la administración de medicamentos. Por lo general, los mecanis-

rnos de dermatitis por fotocontacto. y de fotoalergia sistémica son iguales que los descritos antes para la dermatitis por contacto alérgica. Empero, en el contexto de la dermatitis por fotocontacto se requiere luz ultravioleta para convertir una sustancia química fotosensibilizante potencial en un hapteno que desencadena una respuesta alérgica.

ACNE

A pesar de la causa multifactorial del acné, se conoce bien la influencia del sebo, hormonas, bacterias, y de factores genéticos y ambientales.

Las sustancias químicas capaces de inducir lesiones de acné se denominan comedógenas. El dato clínico característico del acné es el comedón, que puede ser abierto o cerrado (un comedón o espinilla respectivamente). Además, las pápulas, pústulas, quistes y cicatrices pueden complicar el proceso. Los folículos pilosos y las glándulas sebáceas relacionadas quedan obstruidos con queratinocitos compactados que están bañados en sebo. El cambio pigmentario más evidente en comedones abiertos depende de la melanina.

Cloracné

Es una de las formas de acné más desfigurantes en seres humanos, originada por exposición a hidrocarburos aromáticos halogenados. En el cuadro 18-6 se listan varios compuestos que suscitan cloracné. Es una enfermedad relativamente rara; sin embargo, su naturaleza recalcitrante y susceptibilidad de prevención hacen que sea una enfermedad ocupacional y ambiental de importancia. Típicamente, hay comedones y

Cuadro 18-6. Causas de cloracné

Bifeniles polihalogenados
Polibromobifeniles (PBB)
Policlorobifeniles (PCB)
Dibenzodioxinas policloradas (PCDD)
Hexaclorodibenzo- <i>p</i> -dioxina
2,3,7,8-Tetraclorodibenzo- <i>p</i> -dioxina(TCDD)
Dibenzofuranos polihalogenados
Polibromodibenzofuranos (PBDF), en especial tetrabromodibenzofurano (TBDF)
Policlorodibenzofuranos (PCDF), en especial triclorodibenzofurano, tetraclorodibenzofurano (TCDF), pentaclorodibenzofurano (PCDF) y hexaclorodibenzofurano
Policloronaftalenos (PCN)
3,3',4,4'-Tetracloroazobenceno (TCAB)
3,4,3',4'-Tetracloroazoxibenceno(TCAOB)

quistes de color paja por detrás de los pabellones auriculares y alrededor de los ojos, en hombros, espalda y genitales. Además de acné, puede haber hipertrichosis (aumento del pelo en localizaciones atípicas), hiperpigmentación, pigmentación parda de las uñas, conjuntivitis y secreción ocular. Puesto que las sustancias que producen cloracné suelen afectar a muchos sistemas, la enfermedad concurrente en el hígado y el sistema nervioso puede acompañar a los datos integumentarios.

ALTERACIONES PIGMENTARIAS

Varios factores influyen sobre la aparición de pigmentación en la piel. La melanina se produce por medio de una serie de vías enzimáticas, que empiezan con tirosina. Los errores en esta vía debidos a enzimas con alteraciones genéticas (p. ej., albinismo) o por análogos de la tirosina dan por resultado pigmentación anormal. La hiperpigmentación sobreviene por aumento de la producción de melanina o el depósito de pigmento endógeno o exógeno en la parte superior de la dermis. Los materiales endógenos por lo general son melanina y hemosiderina (un producto de la desintegración de la hemoglobina), en tanto la hiperpigmentación exógena puede surgir por depósito de metales o fármacos en el tejido dérmico. Por el contrario, la hipopigmentación es una pérdida de la pigmentación sea por pérdida de melanina, daño de los melanocitos o anomalías vasculares. En el cuadro 18-7 se listan sustancias químicas de uso frecuente que tienen la capacidad para causar alteraciones de la pigmentación.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA

Diversas enfermedades dermatológicas tienen los datos histopatológicos de inflamación granulomatosa. En general, un granuloma es un mecanismo inmunitario para "aislar" una lesión adversa. Se observa en la piel en enfermedades infecciosas (p. ej., lepra, tuberculosis), reacciones a cuerpo extraño y enfermedades idiopáticas.

URTICARIA

Representa una reacción de hipersensibilidad tipo I inmediata impulsada principalmente por liberación de histamina y péptidos vasoactivos a partir de las células cebadas. El mecanismo de liberación quizás esté mediado por mecanismos inmunitarios, por unión de alérgeno a IgE o por mecanismos no inmunitarios. Los liberadores no inmunitarios potenciales de histamina a partir de las células cebadas incluyen curare, aspirina, colorantes azo, benzoatos y toxinas de plantas y animales. Casi todas las respuestas urticariales ocurren por sustancias inge-

Cuadro 18-7. Causas seleccionadas de alteraciones pigmentarias cutáneas

I. Hiperpigmentación

Exposición a luz ultravioleta

Cambios posinflamatorios (depósito de melanina, hemosiderina, o ambas)

Hipoadrenalismo

Enfermedad maligna interna

Exposiciones a sustancias químicas

Antraceno

Bismuto

Sustancias volátiles de alquitrán de hulla

Furocumarinas (psoralenos)

Hidroquinona (paradójica)

Plomo

Mercurio

Acido pícrico

Fármacos

Amiodarona

Bleomicina

Cloroquina

Clofazimina

Minociclina

Zidovudina (AZT)

II. Hipopigmentación/despigmentación/leucodermia

Pérdida pigmentaria posinflamatoria

Vitiligo

Leucopenia/hipopigmentación por sustancias químicas

Hidroxitolueno butilado

Hidroquinona

Mercaptoaminas

Éteres de monobenzil, monoetil y monometil de hidroquinona

p-(t-butil)catecoles

p-(t-butil)fenol

Germicidas fenólicos

ridas por vía sistémica a las cuales la persona tiene una alergia específica, o por mecanismos por completo idiopáticos. En ocasiones, el contacto epicutáneo con una sustancia puede desencadenar urticaria y se denomina *urticaria por contacto*. El ácido benzoico, cloruro de cobalto, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, difenilguanidina y mentol son causas informadas de esta forma. Se han informado urticaria por contacto y muertes por alergia sistémica por exposición al caucho látex. El caucho látex natural contiene una proteína hidrosoluble caracterizada de manera incompleta, capaz de inducir respuestas alérgicas tipo I. El mero contacto con productos de caucho, como

guantes, puede causar formación diseminada de ronchas, asma, anafilaxis y muerte.

NECROLISIS EPIDÉRMICA TOXICA (TEN)

Representa una de las enfermedades dermatológicas que pone en peligro la vida de manera más inmediata, y se origina con mayor frecuencia por fármacos y sustancias químicas. Se caracteriza por necrosis de espesor total de la epidermis, acompañada de desprendimiento difundido de este material necrótico. Después que la epidermis se ha desprendido, sólo queda la dermis, y hay alteraciones graves de la homeostasia del calor, a los líquidos y los electrólitos. Su causa ha permanecido esquiva; popularmente se contemplan mecanismos inmunitarios y metabólicos.

CARCINOGENESIS

Radiación

El cáncer cutáneo es la neoplasia más frecuente en seres humanos; explica cerca de 33% de todos los cánceres diagnosticados cada año. En la actualidad, la principal causa de cánceres cutáneos (medio millón de casos nuevos por año en Estados Unidos) es la luz solar, que daña el DNA de las células epidérmicas. Los rayos ultravioleta inducen dímeros de pirimidina, lo que desencadena mutaciones en el gen supresor tumoral *p53* que selecciona para células iniciadas. También producen efectos inmunosupresores que pueden ayudar a las células cutáneas tumorales a sobrevivir al inhibir tanto la activación de células presentadoras de antígeno como la expansión de células T auxiliares. La incidencia resultante de cáncer es más alta en los trópicos y en personas de raza blanca de tez pálida, particularmente en sitios de la cabeza y el cuello que reciben la exposición más intensa. Los individuos que tienen deficiencia de ciertas vías de reparación del DNA (p. ej., el síndrome de xeroderma pigmentoso) deben evitar escrupulosamente la exposición a la luz solar para evitar la aparición de lesiones premalignas que progresan con la exposición continua. Aun cuando no causa cáncer en individuos normales, la exposición a la luz solar conduce a envejecimiento prematuro de la piel. Por esta razón, se aconseja no tomar baños de sol, y se recomiendan lociones con filtros solares.

Hidrocarburos aromáticos policíclicos

Las sustancias con alto contenido de hidrocarburos aromáticos policíclicos (alquitrán de hulla, creosota, brea [pez] y hollín) se han lie-

gado a reconocer como carcinógenos cutáneos en seres humanos y animales. Los compuestos aromáticos policíclicos solos son relativamente inertes desde el punto de vista químico, pero tenderían a acumularse en membranas y, así, perturbar la función celular si no se eliminan. Son hidroxilados por diversas isozimas del citocromo P-450, principalmente I A1 en células epidérmicas, y conjugados para eliminación desde el organismo. Sin embargo, la biotransformación oxidativa produce epóxidos electrófilos que pueden formar aductos de DNA. Los fenoles, producidos por reordenamiento de los epóxidos, se oxidan más hacia quinonas, lo que produce especies de oxígeno activas, y son también electrófilos tóxicos. Las ocupaciones que plantean riesgo de cáncer cutáneo por exposición a estos compuestos (p. ej., colocación de techados) a menudo requieren exposición considerable a la luz solar, un factor de riesgo adicional.

Arsénico

Un elemento abundante en la corteza terrestre, el arsénico, se encuentra de manera sistemática en dosis pequeñas en el aire, el agua y los alimentos. Las exposiciones altas por operaciones de fundición y por agua de pozo derivada de estratos rocosos con un alto contenido de arsénico se relacionan con queratosis arsenicales (lesiones premalignas), enfermedad de espalda y pie (un trastorno circulatorio que refleja daño de las células endoteliales), y carcinoma de células escamosas de la piel y de varios epitelios internos. La arsenita (estado de oxidación + 3) se une con avidez a tioles circunvecinos, lo que inhibe la actividad de la DNA ligasa, en tanto el arsenato (estado de oxidación + 5) puede reemplazar al fosfato en macromoléculas como el DNA, pero los esteres resultantes son inestables. Por esos medios, ambas formas generan roturas cromosómicas y amplificación de genes, una base plausible para su habilidad para causar transformación de células cultivadas y para ayudar a la aparición de neoplasias.

Hay considerable incertidumbre respecto a la forma de la curva de dosis-respuesta para cáncer cutáneo por arsénico. La pendiente de la relación entre dosis y respuesta puede ser mucho más alta a dosis altas, cuando se sobrepasa la habilidad del organismo para destoxificar la arsenita al mediarla hacia cacodilato. Las dosis bajas pueden ser entonces menos peligrosas que lo estimado mediante extrapolaciones lineales simples.

Promoción de neoplasias cutáneas en ratones

La piel de ratón ha llegado a ser un banco importante para pruebas de carcinogenicidad. La incidencia observada de carcinomas de células escamosas ha ayudado a proporcionar una base biológica para emitir

www.rinconmedico.org

conclusiones a partir de estudios epidemiológicos. De los resultados de ese tipo de pruebas es difícil hacer inferencias acerca de la sensibilidad de la piel de seres humanos a un agente dado, pero la carcinogenicidad en piel de ratón se toma como prueba de un riesgo carcinógeno más general para seres humanos. Una ventaja del modelo experimental de carcinogénesis en piel de ratón es la capacidad para separar el proceso neoplásico hacia etapas de inicio, promoción y progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnold HL, Odom RB, James WD: *Andrew's Diseases of the Skin*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990.
- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds): *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1993.
- Goldsmith LA (ed): *Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin*, 2d ed. New York: Oxford University Press, 1991.
- Marzulli FN, Maibach HI (eds): *Dermatotoxicology*, 4th ed. New York: Hemisphere, 1991.

La función endocrina de las gónadas se dirige principalmente a la perpetuación de las especies. La supervivencia de cualquier especie depende de la integridad de su aparato reproductor. Los genes localizados en los cromosomas de las células germinales transmiten información genética y regulan la diferenciación celular y la organogénesis. Las células germinales aseguran la conservación de la estructura y la función en el organismo durante su propio lapso de vida, y de una generación a otra.

Desde la Segunda Guerra Mundial se han liberado hacia el ambiente grandes cantidades de muchas sustancias químicas que alteran el sistema endocrino. La exposición a estas sustancias se ha enlazado con función tiroidea anormal en aves y peces; decremento de la fecundidad en aves, peces, mariscos y animales, y desmasculinización y desfeminización en peces, gastrópodos y aves. En la actualidad se desconoce la importancia de las sustancias químicas que trastornan el sistema endocrino, también conocidas como estrógenos ambientales o xenoestrógenos.

En seres humanos, se estima que una de cada cinco parejas es voluntariamente estéril; más de 33% de los embriones tempranos fallece, y alrededor de 159) de los embarazos reconocidos termina en aborto espontáneo. Entre los fetos sobrevivientes, en el momento del nacimiento casi 3% tiene defectos vinculados con el desarrollo (no siempre anatómicos) y, con la edad, se hace detectable un número de defectos de más del doble de esa cifra. Incluso en condiciones fisiológicas normales, el aparato reproductor no funciona en un estado óptimo. No sorprende que la imposición de sustancias químicas (o fármacos) sobre este sistema o aparato puede interferir más con diversos procesos o fenómenos biológicos.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Una comprensión de la fisiología de la reproducción exige considerar el proceso de la diferenciación sexual o el modelo de desarrollo de las gónadas, conductos genitales y genitales externos.

Sexo gonadal

Un gen que determina el testículo en el cromosoma Y convierte una gónada indiferenciada en un testículo. La organización del fundamento gonadal hacia los túbulos seminíferos o espermatógenos del varón puede estar mediada por genes que determinan testículos. Estos últimos producen dos hormonas separadas: el factor inhibidor del conducto de Müller (MIF) y la testosterona. La diferenciación masculina inducida por testosterona está regulada por receptores de andrógenos regulados por genes que se encuentran en el cromosoma X. Las alteraciones de los cromosomas sexuales pueden transmitirse por uno u otro de los progenitores (disgenesia gonadal), u ocurrir en el embrión en sí. El fracaso de los cromosomas sexuales de uno u otro de los progenitores para separarse durante la gametogénesis se denomina *no disyunción* y puede dar por resultado agenesia gonadal. El síndrome de Klinefelter se caracteriza por disgenesia testicular con morfología masculina y un cariotipo XXY; el síndrome de Turner incluye agenesia oválica con morfología femenina y un cariotipo XO.

El hermafroditismo (verdadero o pseudohermafroditismo) puede ocurrir como consecuencia de no disyunción de los cromosomas sexuales durante la mitosis de división inicial del huevo. Ese padecimiento da por resultado mosaicos sexuales de XY/XX o XY/XO. Los pseudohermafroditas tienen características sexuales secundarias que difieren de las definidas por el genotipo.

La no disyunción inducida por sustancias químicas es una anomalía genética frecuente. La no disyunción de los cromosomas Y puede detectarse por la presencia o ausencia de cuerpos fluorescentes en la cromatina del espermatozoide (espermatozoides YFF). El número de espermatozoides YFF es alto en pacientes tratados con ciertos antineoplásicos, así como con rayos X.

Sexo genotípico

El complemento de cromosomas femeninos normal es de 44 autosomas y dos cromosomas sexuales, XX. Los dos cromosomas X contenidos en las células germinales son necesarios para el desarrollo de un ovario normal. Al parecer, los autosomas también tienen actividad en el desarrollo oválico, la diferenciación de los conductos genitales y las características de los genitales externos de una mujer normal.

El varón normal tiene un complemento de cromosomas de 44 autosomas y dos cromosomas sexuales, X y Y. Otro cromosoma X no cambia la masculinidad fundamental causada por el cromosoma Y, pero las gónadas a menudo son disfuncionales (p. ej., síndrome de Klinefelter). La codificación genética en el cromosoma X puede ayudar a transformar la gónada en un testículo. El material de la cromatina

(Y) en el brazo corto (p) del cromosoma Y dirige el desarrollo de los testículos. El material de cromatina (Y) en el brazo largo (q) dirige el desarrollo de la espermatogénesis.

Sexo fenotípico (genital)

Durante las etapas tempranas del desarrollo fetal, la diferenciación sexual no requiere cualesquier productos hormonales conocidos. Empero, la diferenciación de los conductos genitales y de los genitales externos requiere hormonas. Aunque el inicio de la síntesis de testosterona por la gónada masculina es necesario para el inicio de la diferenciación masculina, los ovarios embrionarios no se necesitan para alcanzar el fenotipo femenino. Aparecen características femeninas en ausencia de secreción de andrógenos.

Los testículos fetales secretan dos tipos principales de hormonas: un esteroide andrógeno que se encarga del desarrollo de las vías reproductoras femeninas, y un factor no esteroide que produce regresión de los conductos de Müller. Las células de Sertoli son la fuente probable de MIF u hormona antimülleriana. La diferenciación y regresión de las células de Leydig corresponden bien con el inicio y la declinación subsiguiente de la síntesis de testosterona por los testículos fetales. Así, los testículos embrionarios suprimen el desarrollo de los conductos de Müller, permiten el desarrollo del conducto de Wolff y, así, impone el fenotipo masculino sobre el embrión.

Los factores que reducen la habilidad de la testosterona para ser sintetizada, activada, entrar a la célula y afectar la habilidad del núcleo celular para regular la síntesis de proteínas dependientes de andrógenos tendrían el potencial de alterar la diferenciación sexual. En el cuadro 19-1 se resumen algunos de estos factores.

Cantidades insuficientes de andrógenos pueden feminizar al feto masculino con testículos por lo demás normales y un cariotipo XY. Las deficiencias leves sólo afectan las etapas más tardías de la diferenciación de los órganos genitales externos, y dan por resultado microfalo, hipospadias (es decir, la uretra se abre sobre la superficie inferior del pene) y aspecto valviforme del escroto, con morfología masculina general. Aun así, una deficiencia grave de andrógenos (o resistencia a los mismos) permite al sistema de Müller persistir, y da por resultado órganos genitales externos de un tipo femenino (vagina y útero) que coexisten con testículos ectópicos y conductos eferentes masculinos normales. Una falta de receptores de andrógenos también puede conducir a un síndrome de tipo feminización testicular, aun cuando hay concentraciones normales de testosterona. Por último, la conducta sexual también parece estar "impresa" en el sistema nervioso central por andrógenos provenientes de los testículos, y podría estar afectada por sustancias químicas endógenas y exógenas.

Cuadro 19-1. Factores que afectan la eficacia de los andrógenos

<i>Blanco</i>	<i>Efecto</i>	<i>Ejemplo</i>
Interacción entre el hipotálamo y la hipófisis	Control de retroalimentación de la secreción de gonadotropina mediada por la LHRH	Estrógenos, progestágenos
Acción de gonadotropina	Altera procesos de control de la reproducción que comprenden gonadotropinas	Anticuerpos contra LH-FSH
Síntesis de andrógenos	Inhiben enzimas clave: p. ej., colesterol desmolasa 17 α -hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa, 5 α -reductasa	Análogos esteroides, difenilmetilanos (antenona, B,DDD), derivados de piridina (serie SU), imidas ácidas glutáricas disustituidas (glutetimidas), triazinas, hidrazinas, tiosemicarbazonas
Síntesis de DHT	Inhibe la 5 α -reductasa en tejido blanco	Ácido androsteno-17-carbosílico, progesterona
Unión en el plasma	Altera la proporción de andrógeno unido y libre en la circulación sistémica	Estrógenos
Receptores citoplasmáticos	Altera el efecto sobre tejido blanco al afectar la unión a receptores citoplasmáticos	Acetato de ciproterona, 17 α -metil- β -testosterona, flutamida
Unión celular a DHT	Bloquea el efecto de la DHT sobre el tejido blanco	Acetato de ciproterona, espironolactona, dihidroprogesterona, RU-22930

DHT = dihidrotestosterona; FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante; LHRH = hormona liberadora de hormona luteinizante.

FUNCIÓN GONADAL

Independientemente del género, las gónadas poseen una función doble: una función endocrina (es decir, la secreción de hormonas sexuales) y una función no endocrina (o sea, la producción de células

germinales, o gametogénesis). Los testículos secretan esteroides sexuales masculinos, entre ellos testosterona y dihidrotestosterona. Los testículos también secretan pequeñas cantidades de estrógenos. Los ovarios, dependiendo de la fase del ciclo menstrual, secretan cantidades variables de estrógenos y progesterona. El estradiol es el principal estrógeno esteroide secretado por los ovarios en casi todas las especies de mamíferos. Los ovarios constituyen la principal fuente de secreción de progesterona. El cuerpo amarillo y la placenta también son sitios primarios de secreción de progesterona.

Las funciones gametógenas y secretoras de los ovarios o de los testículos dependen de la secreción de gonadotropinas adenohipofisarias, hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH). En varones, la hormona luteinizante también se denomina hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH). En mujeres, la FSH estimula el desarrollo y la maduración de los folículos en los ovarios. En varones, la hormona estimulante del folículo estimula el proceso de la espermatogénesis. Las hormonas sexuales secretadas por los testículos o los ovarios regulan la secreción de gonadotropinas hipofisarias. Las células de Sertoli de los testículos secretan pequeñas cantidades de estrógenos y una hormona proteinácea llamada inhibina, que ayuda en la regulación de la espermatogénesis. La hormona estimulante de las células intersticiales (hormona luteinizante) desencadena el proceso de esteroidogénesis en los testículos.

El inicio de la pubertad da por resultado la secreción cíclica de gonadotropinas hipofisarias en la mujer. La secreción cíclica establece el ciclo menstrual normal. En varones, queda de manifiesto por la secreción continua y no cíclica de gonadotropinas.

FUNCIÓN TESTICULAR

En testículos de mamíferos, los factores reguladores locales incluyen factores del crecimiento péptidos, derivados de la proopiomelanocortina, neuropéptidos y esteroides. Hay muchas comunicaciones complejas y entre una célula y otra; cualquiera de las cuales podría servir como un sitio para perturbación por sustancias químicas o por metales pesados. Muchos agentes que pueden afectar la espermatogénesis, o la esteroidogénesis también suelen trastornar a los leucocitos y a otros factores reguladores de los testículos producidos por las células del sistema inmunitario.

Espermatogénesis

Es un proceso singular cuya cronología y etapas de diferenciación se conocen con un considerable grado de certidumbre. El epitelio ger-

minal debe producir millones de espermatozoides al día, y reemplazar también de manera continua a la población de células que da lugar al proceso, las espermatogonias.

Los espermatozoides figuran entre las células de seres humanos más pequeñas. La longitud de un espermatozoide es de alrededor de 50 μm , o sólo de alrededor de la mitad del diámetro del óvulo, la célula más grande de la mujer. El volumen relativo de un espermatozoide es de alrededor de 1/100 000 que el del huevo. El espermatozoide tiene una cabeza, pieza media, y cola, que corresponden, respectivamente, a activación y genética, metabolismo y motilidad.

En tanto sólo se liberan algunos cientos de óvulos humanos conforme las células están listas para fecundación en un lapso de vida, cada día se forman millones de espermatozoides móviles en los túbulos espermatogénicos. La espermatogénesis empieza en el momento de la pubertad y continúa casi durante toda la vida. Las células germinales masculinas primitivas son las espermatogonias, que están situadas cerca de la membrana basal de los túbulos seminíferos. Después del nacimiento, las espermatogonias se encuentran en estado latente hasta la pubertad, cuando comienza de nuevo la actividad proliferativa. El inicio de la espermatogénesis acompaña a la maduración funcional de los testículos. Hay dos tipos principales de espermatogonias: tipo A, que generan otras espermatogonias, y tipo B, que se convierten en un espermatozoide maduro. Este último tipo se desarrolla hacia espermatocitos primarios, que sufren divisiones meióticas para convertirse en espermatocitos secundarios. El proceso de meiosis da por resultado reducción del complemento normal de cromosomas (diploide) a la mitad de este número (haploide). En varones, la meiosis se completa en el transcurso de varios días. En mujeres, la división meiótica empieza durante la vida fetal pero después se suspende hasta la pubertad. La meiosis puede ser la etapa más susceptible a un fenómeno adverso químico.

Cada eyaculación contiene una gama de espermatozoides normales, así como los que son anormales o están inmaduros. La normalidad de la espermatogénesis puede valorarse desde dos puntos de vista: el número de espermatozoides producidos al día, y la calidad de los mismos.

Células de Sertoli

Las uniones de las células de Sertoli forman la barrera hematotesticular que divide el epitelio seminífero hacia un compartimiento basal, que contiene espermatogonias y espermatocitos tempranos, y un compartimiento adluminal, que contiene células espermatogénicas más completamente desarrolladas. Se mantiene un gradiente iónico entre los dos compartimientos tubulares. Los nutrientes, las hormonas y otras

sustancias químicas deben pasar sea entre las células de Sertoli o a través de las mismas para difundirse de un compartimiento a otro. Las células germinales se encuentran entre pares adyacentes de células de Sertoli o dentro de su margen luminal.

Las células de Sertoli secretan diversas hormonas y proteínas que pueden usarse para medir la función de las células de Sertoli y la presencia de un fenómeno adverso químico, incluso activador del plasminógeno hístico, proteína de unión a andrógenos, inhibina, hormona contra los conductos de Müller, transferrina y otras proteasas. La espermatogénesis normal requiere células de Sertoli.

Intersticio

Las células de Leydig o células intersticiales son el sitio primario de síntesis de testosterona. La hormona luteinizante estimula la esteroidogénesis testicular. Los andrógenos son esenciales para la espermatogénesis, la maduración de los espermatozoides en el epidídimo, el crecimiento y la actividad secretora de órganos sexuales accesorios, la masculinización somática, la conducta masculina y diversos procesos metabólicos. Un gran número de sustancias y fármacos diversos pueden causar hiperplasia/neoplasia de células de Leydig.

PROCESOS POSTESTICULARES

El producto final de la gametogénesis testicular es el espermatozoide inmaduro. Los procesos postesticulares comprenden conductos que mueven los espermatozoides en maduración desde los testículos hacia los sitios de almacenamiento, donde esperan la eyaculación. Hay varios procesos secretores que controlan la producción de líquido y la composición de iones; los órganos secretores contribuyen a la composición química (incluso proteínas específicas) del semen.

Conductos eferentes

El líquido producido en los túbulos seminíferos se mueve hacia un sistema de espacios llamados la red testicular. La composición química del líquido de la red testicular es singular y tiene una concentración total de proteína mucho más baja que la del plasma sanguíneo. Los conductos eferentes se abren hacia la cabeza del epidídimo.

Aunque el líquido de la red testicular normalmente contiene inhibina, proteína de unión a andrógenos, transferrina, mioinositol, hormonas esteroideas, aminoácidos y diversas enzimas, sólo la proteína de unión a andrógenos y la inhibina parecen ser productos específicos e indicadores útiles de la integridad funcional del epitelio seminí-

fero o de las células de Sertoli. Sin embargo, las concentraciones relativas de otros componentes pueden indicar alteraciones de las barreras de membrana o de los procesos de transporte activo. La concentración de sustancias químicas en el líquido de la red testicular, en comparación con las cifras plasmáticas no unidas, se ha utilizado para estimar la permeabilidad de la barrera hematotesticular para sustancias químicas seleccionadas.

Epidídimo

Es un conducto muy enrollado que mide aproximadamente 5 m en seres humanos. Está dispuesto desde el punto de vista anatómico en tres partes llamadas cabeza, cuerpo y cola. A partir de la red testicular, el líquido testicular entra primero a los conductos eferentes y después al epidídimo. Aquí, los espermatozoides quedan sujetos a un ambiente químico cambiante a medida que pasan por el órgano.

Las primeras dos secciones juntas (la cabeza y el cuerpo) se encargan de la maduración de los espermatozoides, en tanto el segmento terminal (la cola) es el sitio de almacenamiento de espermatozoides. El número de éstos en la cabeza y el cuerpo del epidídimo es similar en varones que han tenido reposo en el aspecto sexual y en varones que eyaculan a diario. El número de espermatozoides en la cola del epidídimo es más variable; es más bajo en varones que tienen actividad sexual.

Los procesos de transporte activo influyen sobre el volumen de líquido que fluye a través del epidídimo. Puesto que gran parte del líquido producido por los testículos al parecer se absorbe en el epidídimo, la concentración relativa de espermatozoides está aumentada.

Por ende, las funciones importantes del epidídimo son resorción del líquido de la red testicular, metabolismo, secreciones de células epiteliales, maduración de espermatozoides y almacenamiento de estos últimos. La composición química del plasma del epidídimo tiene importancia tanto en la maduración de espermatozoides como en el almacenamiento de los mismos. Las sustancias químicas ambientales perturban estos procesos y pueden producir efectos adversos.

Órganos sexuales accesorios

El plasma seminal funciona como un vehículo para transportar los espermatozoides eyaculados desde las vías de la reproducción masculinas hacia las femeninas. El plasma seminal es producido por los órganos secretores reproductivos masculinos que, junto con el epidídimo, incluyen la próstata, vesículas seminales, glándulas bulbouretrales (de Cowper) y glándulas uretrales (de Littre). Cualquier función anormal de estos órganos puede reflejarse en alteraciones de las características del plasma seminal. Este último en circunstancias nor-

males es un medio isotónico y neutro que, en muchas especies, contiene fuentes de energía, como fructosa y sorbitol, que están directamente disponibles para los espermatozoides. Se desconocen las funciones de los otros componentes, como el ácido cítrico y el inositol. En general, las secreciones a partir de la próstata y de las vesículas seminales contribuyen poco a la fertilidad.

Los órganos sexuales accesorios son dependientes de andrógenos. Sirven como indicadores de la función de las células de Leydig y de la acción de andrógenos. Los pesos de las glándulas sexuales accesorias constituyen una medida indirecta de las concentraciones circulantes de testosterona. La próstata ventral de ratas se ha utilizado para estudiar los efectos de la testosterona e investigar la base molecular de la función de genes regulados por andrógenos.

La emisión de semen en seres humanos utiliza inicialmente la secreción de las glándulas uretrales y de Cowper; a continuación viene la prostática y de espermatozoides, y al final la de las vesículas seminales. Hay considerable superposición entre las fracciones antes de los espermatozoides, con alto contenido de estos últimos, y después de espermatozoides.

La secreción de la próstata en varones y en muchas otras especies de mamíferos contiene fosfatasa ácida, zinc y ácido cítrico. La secreción prostática es la principal fuente de fosfatasa ácida en el semen de seres humanos; su concentración proporciona un método conveniente para valorar el estado funcional de la próstata. Ciertas proteínas y enzimas (fosfatasa ácida, γ -glutamyltranspeptidasa, transaminasa glutámica oxaloacética), colesterol, inositol, zinc y magnesio también se han propuesto como indicadores de la función secretora prostática.

La estructura anatómica de la vesícula seminal varía entre los animales. La vesícula seminal es un tejido glandular compacto dispuesto en forma de múltiples lóbulos que circundan a conductos secretores. Al igual que la próstata, la vesícula seminal tiene capacidad de respuesta a los andrógenos y es un útil indicador de la función de las células de Leydig. Las glándulas vesiculares pueden utilizarse como un indicador gravimétrico para andrógenos.

En varones humanos, la vesícula seminal contribuye con alrededor de 60% del líquido seminal. Las vesículas seminales secretan fructosa, proteínas y enzimas, fosforilcolina y prostaglandinas.

Erección y eyaculación

Estos procesos fisiológicos están controlados por el sistema nervioso central, pero están regulados por el sistema nervioso autónomo. La estimulación de nervios parasimpáticos da por resultado dilatación de las arteriolas del pene, lo que inicia una erección. El tejido eréctil del pene se ingurgita con sangre, las venas se comprimen para blo-

quear el flujo de salida, y aumenta la turgencia del órgano. En varones, impulsos aferentes provenientes de los genitales y de las vías descendentes, que median las erecciones en respuesta a estímulos psíquicos eróticos, alcanzan los centros integradores en los segmentos lumbares de la médula espinal. Las fibras eferentes están localizadas en los nervios espláncnicos pélvicos.

La eyaculación es un reflejo espinal que consta de dos etapas: emisión y eyaculación. La emisión es el movimiento del semen hacia la uretra; la eyaculación es la propulsión del semen hacia afuera de la uretra en el momento del orgasmo. Las vías aferentes comprenden Fibras que provienen de receptores en el glande que llegan a la médula espinal a través de los nervios pudendos internos. La emisión es una respuesta simpática que se realiza por medio de contracción del músculo liso del conducto deferente y las vesículas seminales. El semen se eyacula hacia afuera de la uretra por contracción del músculo bulbocavernoso.

Se sabe poco acerca de los efectos de las sustancias químicas sobre la erección o la eyaculación. Se sabe que los plaguicidas, en particular los organofosfatos, afectan los procesos neuroendocrinos en la erección y la eyaculación. Muchos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo afectan la potencia.

FUNCIÓN OVÁRICA

Oogénesis

En cada ovario humano hay alrededor de 400 000 folículos en el momento del nacimiento. Después del nacimiento, muchos sufren atresia, y los que sobreviven muestran reducción continua del número. Cualquier agente que dañe a los oocitos acelerará el agotamiento del fondo común y puede conducir a fecundidad reducida en mujeres. En el momento de la pubertad queda un 50% del número de oocitos que estaban presentes al nacer; el número se reduce a casi 25 000 hacia los 30 años de edad. Alrededor de 400 folículos primarios darán lugar a óvulos maduros durante el lapso de vida reproductiva de una mujer. Durante los alrededor de tres decenios de fertilidad, siempre pueden encontrarse folículos en diversas etapas de crecimiento. Después de la menopausia, ya no hay folículos en los ovarios.

Los folículos permanecen en una etapa de folículo primario después del nacimiento hasta la pubertad, cuando varios folículos empiezan a crecer durante cada ciclo ovárico. Sin embargo, casi ninguno alcanza la madurez. Para los folículos que siguen creciendo, el primer fenómeno es un incremento del tamaño de los oocitos primarios.

Los oocitos primarios pasan por dos divisiones nucleares especializadas, que dan por resultado la formación de cuatro células que con-

tienen la mitad del número de cromosomas. Aunque los núcleos de los cuatro huevos son equivalentes, el citoplasma se divide de manera desigual. Los productos finales son un óvulo grande y tres huevos rudimentarios conocidos como cuerpos polares, que después presentan degeneración. El óvulo se libera a partir del ovario en la etapa de oocito secundario; la segunda etapa de la división meiótica se desencadena en el oviducto por la entrada de los espermatozoides.

Ciclo oválico

En la figura 19-1 se describe la liberación cíclica de gonadotropinas hipofisarias que comprende la secreción de progesterona y estrógenos oválicos. Estos esteroides sexuales femeninos determinan la ovulación y preparan a los órganos sexuales accesorios para recibir a los espermatozoides. Los espermatozoides eyaculados hacia la vagina deben seguir su camino a través del cuello uterino hacia el útero, donde se capacitan; a continuación emigran hacia los oviductos, donde tiene lugar la fecundación. El producto de la concepción después regresa desde los oviductos hacia el útero y se implanta en el endometrio.

PROCESOS POSOVAHICOS

Oviductos

La participación del sistema nervioso autónomo en la taxis de las fimbrias, así como el transporte de los gametos tanto masculino como femenino por el oviducto, aumenta la posibilidad de que los fármacos que se sabe afectan el sistema nervioso autónomo puedan alterar la función y, por ende, la fecundidad.

Útero

El endometrio uterino refleja los ciclos del ovario conforme se prepara para recibir al producto de la concepción. Bajo la influencia de los estrógenos provenientes del folículo en desarrollo, el grosor del endometrio aumenta con rapidez. Después de la ovulación, el endometrio se hace un poco edematoso, y las glándulas que tienen secreción activa se tornan estrechamente enrolladas y plegadas bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona provenientes del cuerpo amarillo.

Cuando no ocurre fecundación, el endometrio se desprende y empieza un nuevo ciclo. Únicamente los primates presentan menstruación. Otros mamíferos tienen un ciclo sexual o de estro. Las hembras de animales entran en "calor" (estro) en el momento de la ovulación. Este por lo general es el único momento en que la hembra se muestra receptiva hacia el macho. En especies que presentan ovulación es-

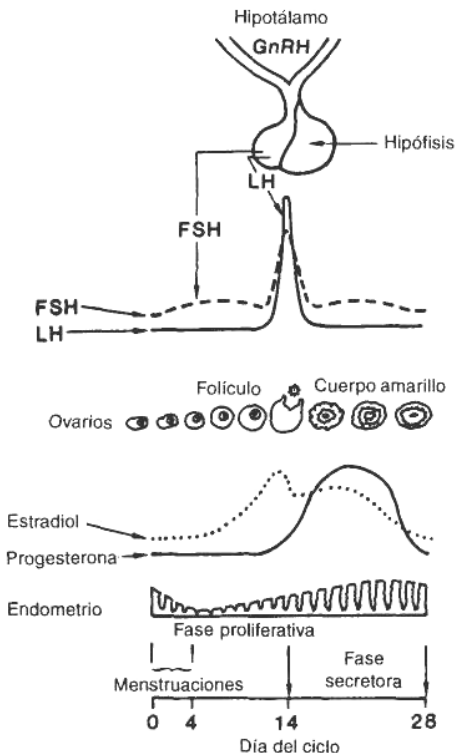


Fig. 19-1. Regulación hormonal de la función menstrual. FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

pontánea (p. ej., roedores), los fenómenos endocrinos son comparables a los que se observan en el ciclo menstrual. En la coneja, la ovulación es un reflejo producido por la copulación.

Cuello uterino

La mucosa del cuello uterino no presenta descamación cíclica, pero hay cambios regulares en el moco cervicouterino. Los estrógenos, que

hacen que el moco sea más delgado y más alcalino, favorecen la supervivencia de los espermatozoides y el transporte de los mismos. La progesterona hace que el moco sea espeso, pegajoso y celular. El moco es más delgado en el momento de la ovulación y se seca en un modelo arborizante, parecido a helecho, sobre una laminilla. Después de la ovulación y durante el embarazo, se hace más espeso y no forma la característica en helecho. Las alteraciones del cuello uterino pueden expresarse como trastornos de la diferenciación (incluso neoplasia), alteraciones de la secreción, e incompetencia. En la actualidad se utilizan citología exfoliativa (p. ej., coloración de Papanicolaou) y técnicas histológicas para valorar trastornos de la diferenciación. Varios esteroides sintéticos (p. ej., anticonceptivos orales) pueden afectar la cantidad de moco cervicouterino y las características del mismo.

Vagina

Los estrógenos producen un crecimiento y proliferación del epitelio vaginal. Las capas de células se tornan comineadas y pueden identificarse con facilidad en frotis vaginales. La cornificación vaginal se ha utilizado como un índice para los estrógenos. La estimulación con progesterona produce un moco espeso; el epitelio prolifera, y queda infiltrado con leucocitos. La alteración de la flora vaginal puede ser un padecimiento toxicológico relacionado con el uso de tapones (tampones) vaginales (a saber, síndrome de choque tóxico).

FECUNDACIÓN

La formación, maduración y unión de una célula germinal masculina y femenina son fenómenos preliminares que conducen a una célula combinada o cigoto. La penetración del óvulo por el espermatozoide, y la unión y combinación de sus núcleos respectivos constituyen el proceso de fecundación.

Sólo se requieren minutos para que el espermatozoide penetre. Desde la penetración del espermatozoide hasta la primera división regularmente se requieren alrededor de 12 horas en animales de laboratorio. A partir de una célula fecundada única (el cigoto), las células proliferan y se diferencian hasta más de billón de células de alrededor de 100 tipos diferentes que se encuentran en el organismo adulto.

IMPLANTACIÓN

El embrión en desarrollo emigra a través del oviducto hacia el útero. En el momento en que entra en contacto con el endometrio, el blastocisto queda rodeado por una capa externa o sincitiotrofoblasto,

una masa multinucleada de células sin fronteras discernibles, y una capa interna de células individuales, el citotrofoblasto. El sincitiotrofoblasto erosiona el endometrio, y se implanta el blastocisto. A continuación se establece la circulación placentaria, y continúa la función trofoblástica. Los blastocistos de casi todas las especies de mamíferos se implantan alrededor del día seis o siete después de la fecundación. En esta etapa, queda de manifiesto la diferenciación de los tejidos embrionarios y extraembrionarios (trofoblásticos).

La placenta en desarrollo consta de trofoblastos en proliferación, que se expanden con rapidez e infiltran los conductos vasculares maternos. Poco después de la implantación, el sincitiotrofoblasto está bañado por sangre venosa materna, que proporciona nutrimentos y permite un intercambio de gases.

En general, la placenta es impermeable a sustancias químicas o fármacos con pesos moleculares de 1 000 daltones o más. Casi todos los medicamentos tienen peso molecular de 500 daltones o menos. Por ende, el tamaño molecular rara vez es un factor en la negación de la entrada de un fármaco a través de la placenta y hacia el embrión/feto. La permeabilidad placentaria a una sustancia química está influida por las características de la placenta, entre ellas grosor, área de superficie, sistemas acarreadores y concentración de lípidos-proteínas en las membranas. Las características inherentes de la sustancia química en sí, como su grado de ionización, liposolubilidad, habilidad de unión a proteínas y tamaño molecular, también influyen sobre su transporte a través de la placenta.

PROCESOS INTEGRADORES

Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal

La hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante son glucoproteínas sintetizadas y liberadas a partir de una subpoblación de las células gonadotrópicas basófilas de la hipófisis. Las neuronas neuroendocrinas hipotalámicas secretan factores liberadores o inhibidores de la liberación hacia el sistema portal hipofisario, que los transporta hacia la adenohipófisis, donde actúan para estimular liberación de hormonas de la parte anterior de la hipófisis, o para inhibirla. La hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) actúa sobre las células gonadotrópicas, con lo que estimula la liberación de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante.

Las neuronas neuroendocrinas tienen terminaciones nerviosas que contienen monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina). La reserpina, la clorpromazina y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) modifican el contenido de las monoaminas cerebrales que influyen sobre las gonadotropinas, o sobre las acciones de las mismas.

Un defecto en la función de los testículos (en la producción de espermatozoides o testosterona) tenderá a reflejarse en concentraciones aumentadas de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante en el suero debido a la falta del efecto de "retroalimentación negativa" de las hormonas testiculares (fig. 19-2).

El sistema de retroalimentación hipotalámico-hipofisario-gonadal es un proceso hormonal regulado, muy delicado. Varios sitios en el proceso endocrino pueden quedar perturbados por fármacos (p. ej., anticonceptivos orales) y por diferentes sustancias químicas (fig. 19-2). Los agentes gonadotóxicos pueden actuar sobre procesos neuroendocrinos en el cerebro, o pueden actuar de manera directa sobre el órgano blanco (p. ej., la gónada). Podría esperarse que los tóxicos que alteran de

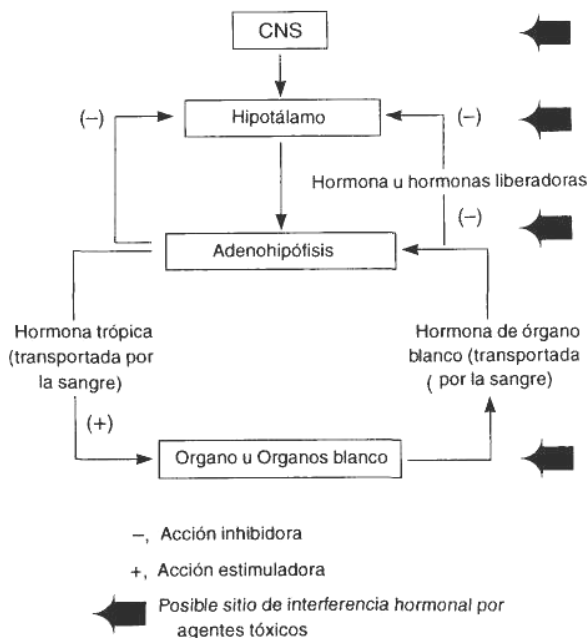


Fig. 19-2. Relación entre el eje adenohipofisario-hipotalámico y órganos blanco de hormonas.

manera adversa, o que por lo demás alteran la biotransformación hepática o renal del esteroide sexual endógeno, interfieran con el sistema de retroalimentación hipofisario.

Pubertad

El inicio de la pubertad empieza con la secreción de concentraciones cada vez más altas de gonadotropinas. El desencadenante fisiológico para la pubertad se entiende poco, pero de algún modo un gonadostato hipotalámico cambia la tasa de secreción de hormona liberadora de hormona luteinizante, lo que da por resultado incrementos de la hormona luteinizante. A medida que se aproxima la pubertad, se observa un modelo pulsátil de secreción de hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo. No se requiere la gónada en sí para activar la secreción de dichas hormonas al inicio de la pubertad, que es un fenómeno del sistema nervioso central. La pubertad femenina está sujeta a una amplia gama de influencias, entre ellas el clima, raza, herencia, actividad atlética y grado de adiposidad.

PRINCIPIOS TOXICOLOGICOS/FARMACOLOGICOS GENERALES

La interfaz maternofetal que ocurre en la placenta representa una barrera que evita que las sustancias químicas entren en contacto con el embrión en desarrollo, pero no es tan restrictiva como para evitar que la mayor parte de tales sustancias crucen la placenta. Casi todas las sustancias químicas entran a varios compartimientos o secreciones de las vías de la reproducción. De hecho, los xenobióticos y ciertos fármacos pueden detectarse con facilidad en las secreciones uterinas, en la leche de la madre que amamanta, y en el líquido seminal. Ninguna barrera especializada parece evitar que las sustancias químicas o los medicamentos actúen sobre los ovarios. Se sabe que varios medicamentos interfieren con la función de los ovarios (cuadro 19-2).

Cuadro 19-2. Quimioterápicos que producen disfunción ovárica

Prednisona	Busulfán
Vincristina	Metotrexato
Vinblastina	Arabinósido de citosina
6-Mercaptopurina	L-Asparaginasa
Mostaza nitrogenada	5-Fluorouracilo
Ciclosfosfamida	Doxorrubicina
Clorambucil	

BARRERA HEMATOTESTICULAR

Está situada en algún sitio entre la luz de un capilar intersticial y la de un túbulo seminífero. Varias estructuras relacionadas desde el punto de vista anatómico están interpuestas entre ambos espacios luminales, entre ellas el endotelio capilar, lámina basal capilar, endotelio linfático, células mioides, lámina basal de los túbulos seminíferos, y células de Sertoli. La barrera que obstaculiza o impide el intercambio libre de sustancias químicas o fármacos entre la sangre y el líquido que se encuentra dentro de los túbulos seminíferos está localizada en una o más de estas estructuras. Dichas relaciones anatómicas de las células epiteliales pueden influir sobre lo apretado del ajuste entre las células y el grado al cual puede ocurrir paso de una sustancia química. Esas uniones, o uniones celulares, a menudo muestran escape y pueden permitir el paso de una sustancia. Estas llamadas uniones de intervalo pueden incluso estar menos desarrolladas en los testículos de mamíferos inmaduros o jóvenes, lo que proporciona más oportunidades para que las sustancias químicas extrañas penetren en el túbulo seminífero.

Las moléculas de bajo peso molecular (p. ej., agua, urea) pueden cruzar con facilidad la barrera hematotesticular; se obstaculiza el paso de las sustancias más grandes (p. ej., inulina). Los grados de liposolubilidad y ionización son determinantes de importancia de si una sustancia puede penetrar la barrera hematotesticular. Se sabe que diversos factores afectan la permeabilidad de la barrera hematotesticular, entre ellos ligadura de los conductillos eferentes, orquitis autoinmunitaria y vasectomía.

BIOTRANSFORMACION DE SUSTANCIAS QUÍMICAS EXOGENAS

Las gónadas de mamíferos tienen la capacidad para metabolizar muchas sustancias químicas extrañas que han cruzado la barrera hematotesticular. Aunque las oxidasas de función mixta y las enzimas que desintegran epóxidos pueden no ser tan activas como los sistemas hepáticos, de hecho están presentes. Los citocromo P-450 (arilhidrocarburo hidroxilasas), que se encuentran en los testículos, son bastante sensibles a los efectos de diversas sustancias químicas. Las vías para la esteroidogénesis contienen varias enzimas que son afectadas por sustancias químicas o fármacos (cuadro 19-3). Al igual que en las gónadas, la esteroidogénesis en la corteza suprarrenal es vulnerable a fenómenos adversos de origen químico. Tanto un compuesto original como su o sus metabolitos pueden afectar de manera adversa a la gónada. Sea que la biotransformación ocurra en la gónada o fuera de la misma, el resultado final puede ser interferencia con la espermato-

Cuadro 19-3. Inhibidores de enzimas esteroideogénicas

<i>Enzima</i>	<i>Inhibidor</i>
División de cadena lateral de colesterol	Aminoglutetimida, 3-metoxibenzidina, cianocetona, estrógenos, azasteno, danazol
Aromatasa	4-Acetoxi-androsten-3,17-diona, 4-hidroxiandrosten-3,17-diona, 1,4,6-androstatrien-3,17-diona, 6-bromoandrosten-3,17-diona, 7 α (4' amino)feniltioandrostendiona, δ -testolactona, fenarimol, MEHP
11-Hidroxilasa	Danazol, metirapona
21-Hidroxilasa	Danazol, espironolactona
17-Hidroxilasa	Danazol, espironolactona
17,20-Desmolasa	Danazol, espironolactona
17-Hidroxiesteroide deshidrogenasa	Danazol
3-Hidroxiesteroide deshidrogenasa	Danazol
c-17-L-20-liasa	Ketoconazol

MEHP = mono-(2-etilhexil)ftalato.

génesis o la esteroideogénesis. El mecanismo de toxicidad varía mucho. La oxidación microsómica de n-hexano genera 2,5-hexanediona, que produce toxicidad gonadal al alterar la tubulina testicular y la secreción de las células de Sertoli en los túbulos seminíferos, así como al interferir con este sistema microtubular de células. El 2-metoxiacetaldehído produce toxicidad celular específica para espermatocitos paquíteno. La vinclozolina, un fungicida, se transforma en al menos dos metabolitos principales que pueden actuar con eficacia como antagonistas del receptor de andrógeno. El dietilhexilftalato (DEHP) y su metabolito MEHP son tóxicos gonadales cuyo mecanismo se debe en parte a agotamiento del zinc testicular. El DEHP y otros plastificantes pueden influir de manera adversa sobre la espermatogénesis. La exposición a DEHP en ratas suprime de manera importante la producción de estradiol por las células de la granulosa del folículo pre-ovulatorio. Aunque la deficiencia de zinc en la dieta en seres humanos causa una inhibición de la espermatogénesis, no hay informes de deficiencia de zinc inducida por ftalato que produzca infertilidad en varones. La epíclorohidrina, un electrófilo muy reactivo que se utiliza en la elaboración de glicerol y resinas epoxi, produce lesiones metabólicas de los espermatozoides. El tri-*o*-cresil fosfato (TOCP), una sustancia química industrial utilizada como plastificante en lacas y barnices, disminuye la motilidad de los espermatozoides en el epidídimo y la densidad de los mismos. El tri-*o*-cresil fosfato interfiere de

manera directa con procesos espermatógenos y con la motilidad de los espermatozoides, y no por medio de un mecanismo andrógeno o decremento de la vitamina E.

El 2-metoxietanol (2-ME), un solvente industrial, es tóxico para el aparato reproductor tanto masculino como femenino. Debe metabolizarse hacia ácido 2-metoxiacético, por medio de alcohol y aldehído deshidrogenasas para alcanzar su toxicidad testicular. Todas las etapas del desarrollo de espermatoцитos, y algunas etapas del desarrollo de espermátides pueden quedar afectadas por el 2-ME, pero parece ser más selectivo para destruir espermatoцитos primarios paquitenos en etapa temprana y tardía. El 2-metoxietanol también es embriotóxico y teratógeno en varias especies. El 2-metoxietanol (también conocido como metil celosolve), cuando se aplica por vía dérmica, puede producir una declinación de los espermatozoides en el epidídimo y de los recuentos de espermátides testiculares en ratas. El etanol también causa desarrollo testicular tardío y puede afectar las células de Sertoli o las células de Leydig. El trifluoroetanol y el trifluoroacetaldehído producen daño específico de los espermatoцитos paquitenos y en división, así como en las espermátides redondas en ratas.

Al igual que los testículos, los ovarios poseen la capacidad metabólica para biotransformar ciertos sustratos exógenos. Además, la esteroidogénesis en los ovarios, al igual que en los testículos y en la corteza suprarrenal, es susceptible a diferentes compuestos que interfieren con la biosíntesis de estrógenos (cuadro 19-3). Varios quimioterápicos pueden inhibir la función ovárica (cuadro 19-2). Al igual que en los testículos, en los ovarios se encuentran oxidasas de función mixta y diversos sistemas de citocromo.

REPARACIÓN DEL DNA

Hay variaciones de especie en la capacidad de las células espermatógenas para reparar el daño del DNA debido a tóxicos ambientales. La reparación no programada del DNA en dichas células depende de la dosis y del tiempo. Este sistema de reparación del DNA proporciona un mecanismo protector contra ciertos tóxicos; también es un índice sensible del daño de cromosomas. Al contrario de los espermatozoides maduros, los oocitos maduros mantienen una habilidad para reparar DNA. Empero, esta capacidad disminuye en momento de la maduración meiótica.

Se ha observado que diferentes riesgos ocupacionales producen tipos y grados característicos de aberraciones cromosómicas. En particular, la toxicidad por plomo puede inducir diversas roturas de cromátide y de cromosoma. El plomo fue una de las primeras sustancias que se relacionaron con efectos nocivos sobre el aparato repro-

ductor. La intoxicación por plomo se ha relacionado desde la antigüedad con decremento de la fecundidad, abortos y muertes fetales. Las sales de plomo se encuentran entre los espermatocidas conocidos más antiguos; desde hace mucho se ha sabido que el plomo es un abortivo. La exposición al plomo da por resultado una supresión general del eje hipotalámico-hipofisario-testicular en ratas y posiblemente en varones.

BLANCOS PARA TOXICIDAD QUÍMICA

Varias clases de agentes pueden afectar el aparato reproductor masculino (cuadro 19-4), así como el femenino (cuadro 19-5). Algunos de estos compuestos actúan sobre el componente neural del sistema endocrino, en tanto otros lo hacen de manera directa sobre la gónada.

Varios fármacos (p. ej., tranquilizantes, sedantes) pueden modificar el sistema nervioso central, lo que da pie a alteraciones de la secreción de hormonas liberadoras, gonadotropinas, o ambas, hipotálamicas. Los esteroides sintéticos (a saber, 19-nortestosteronas) son muy eficaces para suprimir la secreción de gonadotropina y, por ende, bloquear la ovulación.

Las gónadas también son el blanco para muchos fármacos y muchas sustancias químicas. Casi todos estos agentes son representativos de clases químicas mayores de quimioterápicos contra el cáncer, en particular los alquilantes. Los antiestrógenos (p. ej., tamoxifén), los inhibidores de aromatasa (o sea, aminoglutetimida), agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GNRH), y los antiandrógenos (es decir, flutamida) tienen la capacidad para interferir con el sistema endocrino.

Diferentes poblaciones celulares de los testículos de mamíferos muestran umbrales un poco diferentes de sensibilidad a distintos tóxicos. Así, las células germinales son más sensibles a fenómenos adversos por sustancias químicas (espermatogénesis). Las células de Sertoli poseen una sensibilidad intermedia a inhibición por sustancias químicas; las células de Leydig son más resistentes a los tóxicos ambientales.

El DBCP, un fumigante, causa infertilidad en diversas especies, entre ellas los varones, al actuar sobre las células de Sertoli e inhibir el metabolismo de carbohidratos de los espermatozoides en el paso de la NADH deshidrogenasa en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Las células de Sertoli parecen ser un blanco primario para los efectos tóxicos del dinitrobenceno (DNB) o mono-(2-etilexil)ftalato (MEHP), y dinitrotolueno. Los péptidos contra hormona luteinizante pueden afectar la esteroidogénesis en las células de Leydig. Los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (p. ej., buserelina) pueden reducir el peso de los testículos y del útero en ratas.

Cuadro 19-4. Agentes que se ha informado afectan la capacidad reproductiva masculina*Esferoides*

Andrógenos (antiandrógenos), estrógenos (antiestrógenos) y progestágenos, naturales y sintéticos

Antineoplásicos

Alcaloides: alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina)

Alquilantes: ésteres de ácido metanosulfónico (MMS, EMS, busulfán); etilendiaminas (TEM, TEPA); hidrazinas (procabazina); mostazas nitrogenadas (clorambucil, ciclofosfamida); nitrosoureas (CCNU, BCNU, MNU)

Antimetabolitos: azauridina, 5-bromodesoxiuridina, arabinósido de citosina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina

Antibióticos antitumorales: actinomicina D, doxorubicina, bleomicina, daunomicina, mitomicina C

*Fármacos que modifican el sistema nervioso**Alcoholes*

Gases y vapores anestésicos: enflurano, halotano, metoxiflurano, óxido nitroso

Antiadrenérgicos: clonidina, metildopa, guanetidina, bretilio, reserpina

Fármacos contra parkinsonismo: levodopa

Supresores del apetito

Analgésicos narcóticos y no narcóticos: opioides

Neurolépticos: fenotiazinas, imipramina y amitriptilina

Tranquilizantes: fenotiazinas, reserpina e inhibidores de la monoaminooxidasa

Otros compuestos terapéuticos

Alcoholismo: disulfuro de tetraetiltiuram (Antabuse)

Analgésicos y antipiréticos: fenacetina

Anticonvulsivos: difenilhidantoína (fenitoína)

Antiinfecciosos: anfotericina B, hexaclorofeno, hancantoda, nitrofuranos

Antiparasitarios: quinina, quinacrina, cloroquina

Compuestos contra esquistosomas: niridasol, hancantona

Diuréticos: Aldactone (espironolactona), tiazidas

Supresores de gota: colquicina (colchicina)

Histaminas y antagonistas de la histamina: clorciclizina, cimetidina

Hipoglucemiantes orales: cloropropamida

Xantinas: cafeína, teobromina

Metales y oligoelementos

Aluminio, boranos, boro, cadmio, cobre, plomo, mercurio, metilmercurio, molibdeno, níquel, plata, uranio

Insecticidas

Hexacloruros de benceno: lindano

Carbamatos: carbaril

Derivados del clorobenceno: clorofenotano (DDT), metoxicloro

Derivados del indano: aldrina, clordano, dieldrina

Esteres fosfatados (inhibidores de la colinesterasa): diclorvos (DDVP), hexametilfosforamida

Diversos: clordecona (kepona)

Cuadro 19-4. Agentes que se ha informado afectan la capacidad reproductiva masculina (continuación)*Herbicidas*

Ácidos fenoxiacéticos clorados: (2,4-D), (2,4,5-T)

Compuestos de amonio cuaternario: diquat, paraquat

Raticidas

Inhibidores metabólicos: fluoroacetato (fluoroacetamida)

Fungicidas, fumigantes y esterilizantes

Afolato, captan, disulfuro de carbono, dibromocloropropano (DBCP), dibromuro de etileno, óxido de etileno, tiocarbamatos (cinch, maneb), trifeniltina, carbendazim

Aditivos y contaminantes de alimentos

Aflatoxinas, ciclamato, dietilestilbestrol (DES), dimetilnitrosamina, gosipol, amarillo de metanil, glutamato monosódico, derivados del nitrofurano

Sustancias químicas industriales

Hidrocarburos clorados: hexafluoracetona, PBB, PCB, dioxina (TCDD)

Hidrazinas: ditiocarbamoilhidrazina

Monómeros: cloruro de vinilo, cloropreno

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH): dimetilbenzantraceno (DMBA), benzo(a)pireno

Solventes: benceno, disulfuro de carbono, glicoléteres, hexano, tiopreno, tolueno, xileno

Diversos

Hábitos personales: consumo de alcohol, tabaquismo

Agentes de abuso: marihuana, heroína, cocaína, esferoides anabólicos y otros

Factores físicos: calor, luz, hipoxia

Radiación: radiación α , β y γ ; rayos X

Isótopos estables: óxido de deuterio

En algunas especies, el plexo pampiniforme, que funciona como un eficaz sistema de intercambio de calor para asegurar que la sangre riega los testículos, se encuentra a una temperatura compatible con la espermatogénesis, queda destruido por el cadmio, lo que da pie a necrosis de los vasos sanguíneos que riegan los testículos. El epidídimo queda menos vulnerable a fenómenos adversos de origen químico, aunque las hexosas halogenadas y las porciones de glicerol sustituidas pueden alterar el paso de electrólitos y el transporte de azúcar.

El hígado y los riñones contienen sistemas de enzimas que afectan la vida media biológica de esteroides y otras hormonas. Podría esperarse que los xenobióticos que interfieren con procesos excretores alteren el sistema endocrino. Por ejemplo, los plaguicidas organofosfatos u organoclorados pueden inducir varias hidroxilasas esteroides. Puede esperarse que esas reacciones de hidroxilación hagan más polares

Cuadro 19-5. Agentes que se informa afectan la capacidad reproductiva femenina

www.rinconmedico.org

Esteroides

Andrógenos naturales y sintéticos (antiandrógenos), estrógenos (antiestrógenos) y progestágenos

Antineoplásicos

Alquilantes: ciclofostamida, busulfán

Antimetabolitos: antagonistas del ácido fólico (metotrexato)

Otros agentes terapéuticos

Gases y vapores anestésicos: enflurano, halotano, metoxiflurano

Antiparkinsonianos: levodopa

Antiparasitarios: quinacrina

Supresores del apetito

Analgésicos narcóticos y no narcóticos: opioides

Neurrolépticos: fenotiazinas, imipramina y amitriptilina

Serotonina

Aminas simpatomiméticas: adrenalina, noradrenalina, anfetaminas

Tranquilizantes: fenotiazinas, reserpina, inhibidores de la monoaminooxidasa

Metales y oligoelementos

Arsénico, plomo, litio, mercurio y metilmercurio, molibdeno, níquel, selenio, talio

Insecticidas

Hexacloruros benceno: lindano

Carbamatos: carbaril

Derivados del clorobenceno: clorofenotano (DDT), metoxiclor

Derivados del indano: aldrina, clordano, dieldrina

Esteres fosfatados (inhibidores de la colinesterasa): paratión

Diversos: clordecona (kepona), mirex, hexaclorobenceno, óxido de etileno

Herbicidas

Ácidos fenoxiacéticos clorados: (2,4-D), (2,4,5-T)

Aditivos y contaminantes de alimentos

Ciclohexilamina, dietilestilbestrol (DES), dimetilnitrosaminas, glutamato monosódico, nitrofurán (AF₂), nitrosaminas, nitrito de sodio

Sustancias químicas industriales

Materiales de construcción: formaldehído

Hidrocarburos clorados: bifeniles clorados (PCB), cloroformo, tricloroetileno

Pinturas y colorantes: anilina

Monómeros plásticos: caprolactam, estireno, cloruro de vinilo

Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH): benzo(a)pireno

Elaboración del caucho: cloropreno

Solventes: benceno, disulfuro de carbono, cloroformo, etanol, glicoléteres, hexano, tolueno, tricloroetileno, xileno

Diversos: cianocetona, hidrazinas

Productos para consumidores

Retardadores de llamas: TRIS, bifeniles polibromados (PBD)

Plastificantes: éster de ácido ftálico (DEHP)

Diversos

Etanol, nicotina, marihuana, cocaína, heroína

a los esféricos endógenos y por ende se excretan con mayor facilidad por los riñones.

PRACTICA DE PRUEBAS DE LA CAPACIDAD REPRODUCTIVA DE VARONES

El hecho de que una variedad tan amplia de sustancias químicas puede perturbar el aparato reproductor, añade otra dimensión a la dificultad al intentar valorar la toxicidad para la reproducción. No sólo hay considerable diversidad en la configuración química de los tóxicos, sino también los sitios y mecanismos de acción pueden ser muy diferentes (fig. 19-2).

Se han usado o propuesto muchas pruebas para valorar el aparato reproductor masculino (cuadro 19-6). Casi ninguna de las pruebas es en general aceptable para uso en seres humanos, porque conllevan penetración corporal; en consecuencia, el conocimiento se fundamenta en modelos animales. De hecho, en seres humanos los métodos sin penetración corporal para valorar la fecundidad/esterilidad masculina comprenden recuentos de espermatozoides, medición de las concentraciones sanguíneas de gonadotropina, y éxito previo para embarazar a una pareja. En circunstancias seleccionadas puede utilizarse biopsia testicular para valorar la espermatogénesis (esto es, infertilidad/esterilidad), pero este procedimiento obviamente conlleva penetración corporal. La azoospermia puede producirse por una sustancia química o un fármaco, por un trastorno genético (p. ej., síndrome de Klinefelter), por una infección (p. ej., parotiditis), por exposición a radiación y por defectos hormonales. Se sabe bien que las deficiencias de zinc, manganeso y vitaminas A, B y E en la dieta producen paro de la espermatogénesis.

Puede usarse análisis de los testículos con citometría de flujo para valorar de manera simultánea múltiples características célula a célula; los resultados se correlacionan con rapidez para cada tipo o propiedad de célula. El tamaño y la forma de la célula, la granularidad y pigmentación citoplásmicas, junto con mediciones de antígenos de superficie, unión a lectina, DNA/RNA, y estructura de la cromatina, se encuentran entre los parámetros intrínsecos y extrínsecos que pueden valorarse. Los parámetros dobles de susceptibilidad de coloración del DNA en contraposición con el contenido de RNA proporcionan excelente resolución de los tipos de células testiculares.

El daño de las células espermatógenas, de origen oxidativo, también se ha relacionado con disfunción de la reproducción en animales de laboratorio, y esto puede también proporcionar un índice para valorar riesgo. La habilidad de la bleomicina para reducir cambios oxidativos en poblaciones de células germinales masculinas se ha propuesto para valorar la toxicidad para la reproducción.

**Cuadro 19-6. Pruebas en potencia útiles para toxicidad
para la reproducción masculina en animales de laboratorio,
seres humanos, o ambos**

<i>Testículos</i>	Hormona liberadora de gonadotropina
Tamaño in situ	<i>Fecundidad</i>
Peso	Proporción entre hembras expuestas y gestantes
Reservas de espermátides	Número de embriones o jóvenes por hembra preñada
Valoración macroscópica en histológica	Proporción de embriones viables: cuerpos amarillos
Túbulos no funcionales (%)	Número de huevos de dos a ocho células
Túbulos con espermatozoides en la luz (%)	Espermatozoides por óvulo
Diámetro del túbulo	<i>In vitro</i>
Recuentos de espermatoцитos leptoteno	Incubación de los espermatozoides en agente
<i>Epidídimo</i>	Prueba de penetración de huevo de criceto
Peso y estudio histológico	<i>Otras pruebas consideradas</i>
Número de espermatozoides en la mitad distal	Medición tonométrica de la consistencia testicular
Motilidad de los espermatozoides, extremo distal (%)	Estudio histológico testicular cualitativo
Morfología macroscópica de los espermatozoides, extremo distal (%)	Etapas del ciclo a la cual ocurre la espermiación
Morfología detallada de los espermatozoides, extremo distal (%)	Estudio histológico testicular cuantitativo
<i>Valoraciones bioquímicas</i>	<i>Motilidad de los espermatozoides</i>
<i>Glándulas sexuales accesorias</i>	Tiempo de exposición fotográfica
Estudio histológico	Exposición fotográfica múltiple
Estudio gravimétrico	Cinemicrografía
<i>Semen</i>	Videomicrografía
Volumen total	Características de la membrana de los espermatozoides
Volumen libre de gel	Valoración del metabolismo de los espermatozoides
Concentración de espermatozoides	Cuerpos Y fluorescentes en los espermatozoides
Espermatozoides/eyaculado total	Citometría de flujo de los espermatozoides
Espermatozoides totales/días de abstinencia	Cariotipificación de los pronúcleos de espermatozoides humanos
Motilidad de los espermatozoides, visual (%)	Prueba de penetración en el moco cervical
Motilidad de los espermatozoides, videocinta (% y velocidad)	
Morfología macroscópica de los espermatozoides	
Morfología detallada de los espermatozoides	
<i>Endocrino</i>	
Hormona y luteinizante	
Hormona estimulante del folículo	
Testosterona	

La penetración de huevos de cricetos sin zona pelúcida por espermatozoides de seres humanos se ha sugerido como una prueba química útil para valorar la fecundidad masculina. Esta valoración también se ha recomendado como un indicador pronóstico en programas de fecundación in vitro.

Aunque el epidídimo tiene una función fisiológica importante en las vías reproductivas masculinas, es menos útil como un parámetro para valorar gonadotoxinas. Es posible examinar su integridad histológica, pero las valoraciones más significativas son el número de espermatozoides almacenados dentro de la cola del epidídimo, y una medición de la motilidad de los espermatozoides y de la morfología de los mismos.

El análisis cromosómico se utiliza en laboratorio y en clínica para diagnosticar enfermedades genéticas. Los órganos sexuales accesorios, por lo general de la próstata (p. ej., lóbulos ventrales en roedores) y las vesículas seminales (vacías), constituyen una medición rápida y cuantitativa de los procesos reproductivos masculinos que son dependientes de andrógenos. Los indicadores químicos, como la fructosa y el ácido cítrico en glándulas sexuales accesorias también se han usado para valorar la función de hormonas sexuales masculinas.

El análisis del semen puede utilizarse como un índice de la función de órgano testicular y posttesticular. El semen también puede recolectarse a partir de diversos animales de experimentación y domésticos con la ayuda de vaginas artificiales. También se han empleado técnicas electroeyaculatorias y eyaculaciones inducidas por sustancias químicas para obtener muestras de semen, particularmente en cría de ganado.

Puesto que el semen representa contribuciones por parte de las glándulas sexuales accesorias, así como de los testículos y de los epidídimos, únicamente el número total de espermatozoides en un eyaculado es un estimado confiable de la producción de espermatozoides. Varios factores influyen sobre el número de éstos en un eyaculado, entre ellos la edad, tamaño de los testículos, frecuencia de eyaculación, grado de despertamiento sexual, y estación (sobre todo en animales domésticos). La frecuencia de la eyaculación no influye sobre la producción diaria de espermatozoides. Aun así, debido a almacenamiento en el epidídimo, se requiere eyaculación frecuente para que el número de espermatozoides contados en el semen eyaculado refleje con exactitud la producción de espermatozoides.

Las medidas semiautomatizadas de la motilidad de los espermatozoides pueden clasificarse como métodos indirectos o directos. Los métodos indirectos de análisis de espermatozoides estiman la velocidad de natación media de células al medir las propiedades de la suspensión entera de espermatozoides. La espectrometría o los métodos turbidimétricos registran cambios de la densidad óptica. Los métodos directos pueden incluir los fotográficos, como tiempo de exposición

fotográfica, exposición fotográfica múltiple y cinematografía. El análisis del movimiento de espermatozoides, auxiliado por computadora, puede aplicarse a análisis de morfología, fisiología, motilidad, o flagelar.

Los receptores de andrógenos para testosterona y dihidrotestosterona también se han utilizado para valorar los efectos de diversas gonadotoxinas.

Se han hecho esfuerzos por identificar las denominadas enzimas marcadoras testiculares como indicadores de la diferenciación celular normal o anormal en la gónada. Al menos ocho enzimas (hialuronidasa, lactato deshidrogenasa [isoenzima X] y las sorbitol deshidrogenasas, α -glicerofosfato, glucosa-6-fosfato, malato, gliceraldehído-3-fosfato, e isocitrato) se han estudiado en lo que se refiere a su utilidad como factores predictivos de toxicidad gonadal. Varios genes se expresan de manera exclusiva en células germinales masculinas.

De los varios productos secretores de las células de Sertoli (p. ej., transferrina, ceruloplasmina, activador del plasminógeno hístico, glucoproteínas sulfatadas), la proteína de unión a andrógenos (ABP) quizá ha recibido la mayor atención como un indicador potencial para detectar lesión gonadal. La ABP de células de Sertoli, y la transferrina testicular pueden quedar afectadas por agentes reguladores similares (p. ej., hormona estimulante del folículo, insulina). El cultivo de células de Leydig de cerdo puede utilizarse para distinguir entre inhibidores específicos e inespecíficos de la esteroidogénesis. Las células de Leydig, al igual que las de Sertoli, secretan diversas proteínas, péptidos y otras sustancias (p. ej., P-endorfina, factor liberador de corticotropina). Los testículos contienen diversos neuropéptidos y factores del crecimiento. Estos incluyen hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona liberadora de tirotropina (TRH), propiomelanocortina (POMC), oxitocina, vasopresina y aun otros precursores péptidos. Muchos de estos factores contribuyen a la regulación autocrina o paracrina de los testículos.

PRACTICA DE PRUEBAS DE LA CAPACIDAD REPRODUCTIVA FEMENINA

La valoración de los procesos reproductivos de mamíferos del sexo femenino es mucho más compleja que la de los del sexo masculino. Los procesos reproductivos femeninos incluyen oogénesis, ovulación, desarrollo de receptividad sexual, coito, transporte de gametos y de cigoto, fecundación, e implantación del producto de la concepción. Todos estos procesos o fenómenos son sitios potenciales de interferencia por sustancias químicas o fármacos.

No sorprende que la valoración de las vías reproductivas femeninas para buscar perturbaciones de origen tóxico puede superponerse con métodos de práctica de pruebas para valorar la teratogenicidad y mutagenicidad. De hecho, los puntos terminales reproductivos que indican disfunción en el sexo femenino (cuadro 19-7), incluso parámetros perinales, a menudo se superponen con puntos terminales de toxicidad vinculada con el desarrollo (cuadro 19-8). El recién nacido es en particular sensible a diversos fármacos y sustancias químicas.

La anatomía patológica macroscópica (respuestas gravimétricas de los ovarios, útero y otros) y los estudios histopatológicos son importantes para la reproducibilidad, y deben valorarse. La microscopía tanto óptica como electrónica (de transmisión y de exploración) puede ser útil para valorar la ultraestructura oválica e hipofisaria. Las pruebas útiles para evaluar el aparato reproductor femenino (cuadro 19-9) pueden realizarse con una amplia variedad de puntos terminales, en sitios anatómicos diferentes, y pueden incluir parámetros bioquímicos, hormonales o morfológicos.

Los métodos para valorar de manera directa los efectos de compuestos bajo prueba sobre la oogénesis o foliculogénesis incluyen cuantificación histológica del número de oocitos o de folículos. Los efectos de sustancias químicas sobre la oogénesis pueden medirse de manera indirecta al determinar la fecundidad de la descendencia. Otras medidas indirectas de la toxicidad ovárica en animales son la valoración de la edad en el momento de la abertura vaginal, inicio de la senescencia de la reproducción, y capacidad reproductiva total.

Cuadro 19-7. Puntos terminales de la reproducción para indicar disfunción de la misma

Decremento de la libido, impotencia
Anormalidades de espermatozoides: número/motilidad disminuido, morfología
Subfecundidad: gónadas/conductos de los genitales externos, anormales; desarrollo puberal anormal; infertilidad masculina/femenina; amenorrea; ciclos anovulatorios; retraso de la concepción
Enfermedad durante el embarazo/parto; toxemia, hemorragia
Pérdida fetal temprana (a las 28 semanas)
Pérdida fetal tardía (después de las 28 semanas)/muerte fetal
Muerte intraparto
Muerte durante la primera semana
Peso al nacer disminuido
Edad gestacional en el momento del parto: premadurez, posmadurez
Proporción sexual alterada, anomalías cromosómicas
Partos múltiples, defectos congénitos
Muerte de lactante
Morbilidad durante la niñez; enfermedades malignas durante la niñez

Cuadro 19-8. Puntos terminales de toxicidad vinculada con el desarrollo*Cambios tipo I*

- (Resultados permanentes, que ponen en peligro la vida, y que suelen relacionarse con malformaciones macroscópicas)
- Reducción del número de nacidos vivos (tamaño de la carnada)
- Aumento del número de muertes fetales
- Número reducido de fetos vivos (tamaño de la carnada)
- Aumento del número de resorciones
- Incremento del número de fetos con malformaciones

Cambios tipo II

- (Resultados no permanentes, que no ponen en peligro la vida, y que no se relacionan con malformaciones)
- Pesos al nacer reducidos
- Supervivencia posnatal reducida
- Disminución del crecimiento posnatal, y de la capacidad de reproducción
- Aumento del número de fetos con retraso del desarrollo

Las pruebas morfológicas pueden cuantificar y valorar el número de células germinales primordiales, emigración de células madre, proliferación de oogonias, y desarrollo del reborde urogenital. Pueden usarse técnicas in vitro para valorar la proliferación de células germinales primordiales, emigración, diferenciación oválica y foliculogénesis. Los recuentos seriados de oocitos permiten vigilar la destrucción de oocitos o folículos en animales de experimentación.

El crecimiento folicular puede valorarse en animales de experimentación por medio de la captación de (^3H)-timidina, respuesta ovárica a las gonadotropinas, y cinética folicular. Estos métodos identifican efectos tanto directos como indirectos sobre el crecimiento folicular, e identifican fármacos y otras sustancias químicas ambientales que son ovotóxicas.

Las concentraciones séricas de estrógenos o los efectos estrógenos sobre tejidos blanco son indicadores de función folicular normal. Las respuestas de tejido y de órgano incluyen el tiempo de abertura vaginal en ratas inmaduras, peso del útero, morfología del endometrio y las concentraciones séricas de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante. Las técnicas de cultivo de células de la granulosa proporcionan investigaciones directas de la habilidad de las sustancias químicas para inhibir la proliferación celular o la producción de estrógenos. La biosíntesis de estradiol y su metabolismo hacia estrona y estriol por los ovarios constituyen otro indicador del proceso de la reproducción. La catabolia periférica de estos esteroides es principalmente una función del hígado.

Cuadro 19-9. Pruebas en potencia útiles para determinar toxicidad sobre la reproducción femenina

<i>Peso corporal</i>	<i>Útero</i>
<i>Ovario</i>	Estudio citológico e histológico
Peso del órgano	Análisis del líquido luminal
Estudio histológico	(xenobióticos, proteínas)
Número de oocitos	Respuesta decidual
Tasa de atresia folicular	Hemorragia disfuncional
Esteroidogénesis folicular	<i>Cuello uterino/vulva/vagina</i>
Maduración folicular	Estudio citológico
Maduración de oocitos	Estudio histológico
Ovulación	Producción de moco
Función del cuerpo amarillo	Calidad del moco (prueba de penetración de espermatozoides)
<i>Hipotálamo</i>	<i>Fecundidad</i>
Estudio histológico	Proporción entre hembras expuestas y gestantes
Alteraciones de la síntesis y liberación de neurotransmisores, neuroreguladores y neurohormonas	Número de embriones o jóvenes por hembra preñada
<i>Hipófisis</i>	Proporción de embriones viables: cuerpos amarillos
Estudio histológico	Proporción de implantación: cuerpos amarillos
Alteraciones de la síntesis y liberación de hormonas tróficas	Número de huevos de dos a ocho células
<i>Endocrino</i>	<i>In vitro</i>
Gonadotropina	Fecundación de huevos superovulados, sea expuestos a sustancia química en cultivo o provenientes de hembras tratadas
Concentraciones de gonadotropina coriónica	
Estrógenos y progesterona	
<i>Oviducto</i>	
Estudio histológico	
Transporte de gametos	
Fecundación	
Transporte de embrión temprano	

Los estrógenos/la progesterona nucleares y citoplasmáticos pueden proporcionar aplicaciones toxicológicas importantes. Los receptores de estradiol y de progesterona tienen importancia especial, porque las sustancias químicas (p. ej., DDT y otros plaguicidas organoclorados) compiten por estos receptores y quizás alteran su conformación molecular.

La ovulación difiere entre diversas especies de mamíferos. Algunos animales ovulan de manera espontánea en el momento de la copulación (p. ej., el conejo), en tanto otras especies (como seres humanos y primates subhumanos) tienen un ciclo dependiente de hormonas. Varios com-

puestos esferoides y no esferoides pueden interferir con este proceso neuroendocrino de ovulación. En el ciclo de estro de roedores, la ovulación ocurre a intervalos de cuatro a cinco días. La ovulación acaece durante el estro y puede detectarse con facilidad por cornificación del epitelio vaginal. El ciclo de estro de las ratas puede dividirse en cuatro etapas, y reconocer a partir de cambios en el estudio citológico vaginal: proestro, estro, metaestro y diestro.

La fecundación e implantación pueden quedar afectadas tanto por sustancias químicas como por fármacos. La formación, maduración y unión de células germinales constituyen un complejo proceso fisiológico que es sensible a sustancias extrañas. El rendimiento reproductivo se valora mejor por el embarazo, y esto representa un índice satisfactorio para valorar toxicidad endocrina (o ausencia de la misma). Los estudios de apareamiento con el uso de ratas permiten determinar la capacidad reproductiva total.

PRUEBAS DE LA REPRODUCCIÓN Y REQUISITOS REGULADORES

Algunas agencias reguladoras han adoptado programas de práctica de pruebas toxicológicas estándar para fármacos, aditivos para alimentos y plaguicidas. Las pautas para fármacos incluyen tres protocolos sobre el desarrollo, la fecundidad y el rendimiento reproductivo general. El segmento I incluye la fecundidad y la función reproductiva en ambos sexos. El segmento II comprende estudios referentes a la toxicología y teratología del desarrollo, en tanto el segmento III abarca estudios perinatales y posnatales.

Los estudios acerca de exposición a aditivos para alimentos en múltiples generaciones, para valorar los efectos de las sustancias químicas sobre la fecundidad, gestación, parto, amamantamiento y los procesos vinculados con el desarrollo y de la reproducción, de la descendencia, proporcionan información importante acerca de la seguridad de sustancias químicas, pero requieren al menos un año para completarse. Por ende, esas pruebas pueden ser muy caras. Las pautas para pruebas exigen que el nivel de dosis más alto revele algunas manifestaciones toxicológicas, pero no mortalidad.

La fecundidad es un indicador en especial importante de toxicidad para la reproducción, pero es uno de los indicadores menos sensibles en la valoración del aparato reproductor. El diseño experimental para estudios toxicológicos, particularmente en estudios que comprenden análisis del semen y valoración de la fecundidad, debe reconocer la potencia estadística.

Los estudios acerca de la toxicidad para la reproducción que se extienden en muchas generaciones son difíciles de manejar, interpre-

tar y financiar desde los puntos de vista científico y logístico. Ninguno de estos grupos de estudios único puede reemplazar a otro, aun cuando la valoración de múltiples generaciones tiene considerable mérito científico, un argumento que justifica su costo.

El estudio clásico del aparato reproductor en tres generaciones requiere exposición continua de la generación progenitora (F_0) y de la descendencia de cada generación sucesiva a la sustancia química que se está probando.

Los criterios para listar sustancias que podrían ser tóxicos para el desarrollo son muy difíciles de establecer, pero deben recalcar la importancia para seres humanos y la plausibilidad biológica.

Es evidente que se dispone de diversos sistemas de prueba para valorar el grado de cambios en el aparato reproductor inducidos por fármacos, sustancias químicas y aditivos para alimentos. En algunas de esas pruebas se utilizan muchos animales y se vigilan sus historias de reproducción durante más de una generación, en tanto en otras se emplea un método de sistemas de células que pueden tomarse como modelado del nivel molecular en la determinación del o los mecanismos de acciones toxicológicas.

FACTORES DE RIESGO HUMANOS QUE AFECTAN LA FECUNDIDAD

La mayoría de los seres humanos está expuesta a gran número de sustancias químicas que pueden ser peligrosas para su capacidad de reproducción. Muchas sustancias químicas se han identificado como peligros para la reproducción en estudios de laboratorio. Aunque la extrapolación de datos desde animales de laboratorio hacia seres humanos es inexacta, se ha demostrado que varias de estas sustancias ejercen efectos nocivos sobre el rendimiento reproductor de seres humanos. La lista incluye fármacos, en especial hormonas esteroides y quimioterápicos; metales y oligoelementos; plaguicidas; aditivos para alimentos y contaminantes de estos últimos; sustancias químicas industriales, y productos de consumidor.

La fecundidad en seres humanos, al igual que en animales de experimentación, es susceptible a sustancias químicas ambientales e industriales. La infertilidad es un problema de genera cada vez más preocupación en países industrializados. El decremento pretendido de la calidad de los espermatozoides que ha ocurrido durante los últimos 50 años se ha refutado, y atribuido en su lugar a estándares de referencia más bajos. Además, una comparación de la producción de espermatozoides a partir de testículos de diferentes especies revela que la producción de espermatozoides de seres humanos es alrededor de cuatro veces más baja que la observada en otros mamíferos, en lo que se refiere al número de espermatozoides producidos por gramo de tejido.

También se ha sugerido que el varón es más vulnerable a toxinas ambientales y ocupacionales que en otros mamíferos. Los peligros para la reproducción y los riesgos para la misma han conducido a la formulación de políticas para protección de la reproducción en ciertas ocupaciones.

Ha resultado en extremo difícil correlacionar de manera directa la exposición de seres humanos a sustancias químicas ocupacionales, con alteraciones en el aparato reproductor. Un factor que genera complicaciones en particular graves en esta enigmática dificultad es que incluso los procesos normales de la reproducción rara vez operan a un óptimo fisiológico. Por ejemplo, hasta 15% de las parejas casadas en Estados Unidos se define como estéril en clínica, y otro 25% de las mujeres muestra alteraciones de la fecundidad. Al menos 30% de las concepciones tempranas en seres humanos, y hasta 15% de los embarazos reconocidos termina por aborto espontáneo. Del 15% de embarazos reconocidos que terminan como aborto espontáneo, alrededor de 25% tiene anormalidades de origen genético, y otro 7% se produce por los llamados agentes ambientales. Con mucho, el mayor número de abortos espontáneos en embarazos identificados se debe a factores desconocidos, y esto constituye alrededor de 70% de los casos de aborto espontáneo.

Muchos otros factores pueden influir sobre la normalidad del aparato reproductor femenino, según queda de manifiesto por variaciones del proceso menstrual. Factores fisiológicos, sociológicos y psicológicos se han enlazado con trastornos menstruales. Los factores que se sabe influyen sobre la menstruación (aunque en su mayor parte no se relacionan con situaciones ocupacionales) incluyen la edad, extremos de peso corporal, enfermedad hepática, disfunción tiroidea, dispositivos intrauterinos, estrés, ejercicio y estado marital. Incluso la elección de poblaciones testigo en estudios acerca de efectos adversos sobre el aparato de la reproducción puede influir sobre los estimados de riesgo.

Extrapolación de datos en animales hacia seres humanos

El uso exclusivo de resultados en animales de experimentación para predecir los resultados en seres humanos aún representa una incertidumbre. Esta puede aliviarse un poco si se conocen datos provenientes de muchas especies, en particular primates subhumanos, y hay estudios epidemiológicos que ayuden a corroborar experimentos de laboratorio. Aunque hay muchas similitudes generales entre los mamíferos en lo que se refiere a su respuesta a fármacos y sustancias químicas, hay algunas diferencias notables. Muchas de estas diferencias de especie pueden atribuirse a la toxicocinética, en especial la biotransformación. Puede observarse mayor predecibilidad en los resul-

tados provenientes de modelos animales bien validados. Es mucho más fácil extrapolar estudios con testigos de fármacos en animales a regímenes terapéuticos exactos en seres humanos, que simular una exposición a sustancia química en un animal y equipararla con una exposición ambiental probable en seres humanos. Las exposiciones ocupacionales son inexactas, y las cifras ambientales son aún más difíciles de documentar. Las exposiciones regularmente comprenden mezclas de sustancias químicas, y los individuos pueden no estar conscientes de todas las sustancias químicas con las cuales entran en contacto. De este modo, es difícil valorar el efecto de sustancias químicas individuales, y resulta casi imposible establecer relaciones de causa y efecto.

Estudios epidemiológicos

La epidemiología adquiere cada vez más importancia en el establecimiento de relaciones entre causa y efecto. La epidemiología y la valoración del riesgo se encuentran inextricablemente relacionadas. Los programas de vigilancia de la reproducción son importantes apuntes para vigilar procesos endocrinos. La vigilancia estrecha de exposiciones de trabajadores a tóxicos industriales y ambientales ayudará a establecer condiciones más seguras.

Si ha ocurrido exposición a una sustancia química en una población de seres humanos, o si el uso de una cierta sustancia química está rodeado de preocupaciones, pueden utilizarse estudios epidemiológicos para identificar posibles efectos sobre la reproducción. El diseño de los estudios epidemiológicos puede suponer recolección retrospectiva o prospectiva de datos. Los aspectos estadísticos por considerar en estudios epidemiológicos incluyen potencia, tamaño de la muestra, nivel de importancia y la magnitud del efecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Kimmel CA, Buelke JS (eds): *Developmental Toxicology* 2d ed. New York: Raven, 1994.
- Thomas JA, Korach KS. McLachlan JA (eds): *Endocrine Toxicology*. New York: Raven. 1985.
- Witorsch RJ (ed): *Reproductive Toxicology*, 2d ed. New York: Raven Press, 1995.

Los ojos contienen derivados del ectodermo de superficie (epitelio corneal y conjuntiva) y del mesodermo (coroides, iris y estroma del cuerpo ciliar). Contiene tejido neural verdadero (la capa retiniana interna y el nervio óptico), una modificación muy específica del tejido neural, sensible a la luz (los fotorreceptores), dos áreas avasculares relativamente grandes (el cristalino y la córnea) unidas por sistemas de transporte activos que se encargan de conservar un estado estable de hidratación y, por ende, de transparencia, y un pequeño sistema privado, de líquido cefalorraquídeo (el sistema acuoso), donde los procesos de los cuerpos ciliares son análogos al plexo coroideo, donde la barrera para la sangre circulante es tan específica como la del cerebro, y donde el sistema de flujo de salida es tan crítico que el precio de la disfunción es la pérdida de la vista. Las sustancias químicas singulares en concentraciones importantes son las proteínas del cristalino específicas para órgano; los (al menos) cuatro pigmentos fotosensitivos, y el ávido aceptor de electrones, melanina, presente en los tejidos oculares a concentraciones más altas que en cualquier otro sitio en el cuerpo humano. Estas características singulares en un alcance físico pequeño contribuyen a una multiplicidad de tipos de reacciones a la lesión, y una sensibilidad en potencia alta a sustancias tóxicas.

CORNEA, CONJUNTIVA Y TEJIDOS CIRCUNVECINOS

Consideraciones especiales

La córnea (fig. 20-1) y la conjuntiva son las porciones de los ojos directamente expuestas a fenómenos adversos externos. La córnea debe mantener su transparencia para permanecer funcional. En el caso de la córnea, una cicatriz o vascularización puede destruir por completo la función. Por ende, una cantidad muy pequeña de una sustancia corrosiva (una cantidad que no genera consecuencias en otros sitios del organismo) puede ser la causa de ceguera si llega a la córnea. La transparencia de esta última se conserva por las capas límite de epitelio y endotelio, que tienen una masa pequeña y actividad metabólica rela-

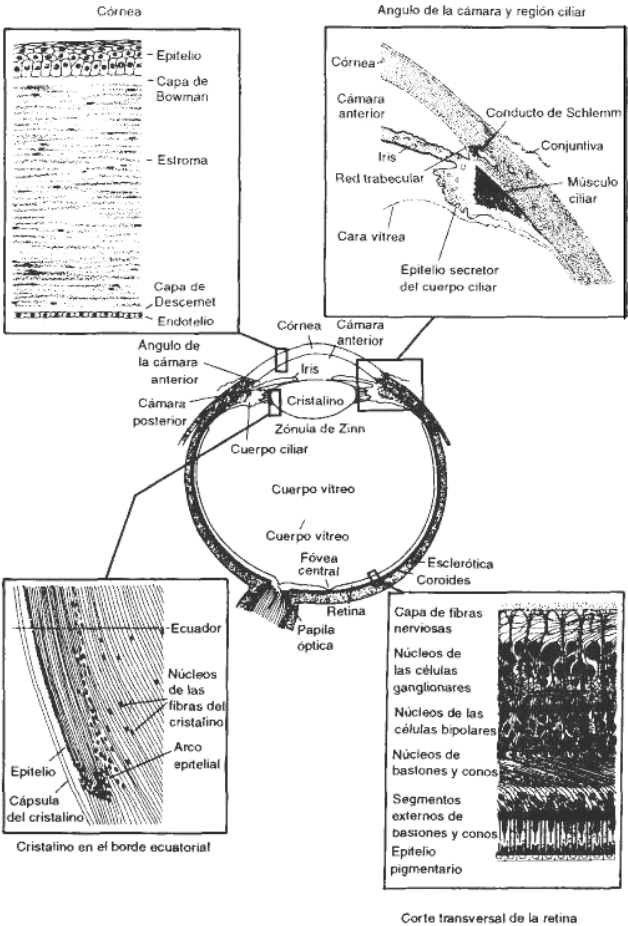


Fig. 20-1. Corte transversal horizontal diagramático del ojo, con ampliación de poder medio de detalles en la córnea, ángulo de la cámara, cristalino y retina.

tivamente alta. De este modo, la muerte de estas capas limítrofes (20 a 25 mg de tejido en el ojo de adultos) es la causa de embebimiento de agua y pérdida de la transparencia.

Agentes de contacto externo

Ácidos

El daño por ácido es una función doble del pH y de la capacidad del anión en cuestión para combinarse con proteína. Las quemaduras por ácido varían de gravedad, desde las que curan por completo hasta las que producen opacidad completa o incluso perforación del globo ocular.

Aspectos especiales de algunos ácidos complican el cuadro. El efecto deshidratante del ácido sulfúrico concentrado, así como el calor alto de la hidratación, se suman a sus propiedades acidas en la determinación de la gravedad de la quemadura. La afinidad del anión por el tejido corneal también participa en la gravedad del daño. Las soluciones amortiguadas de ácidos pícrico, túngstico y tánico producen lesiones de gravedad importante en ojos de conejos, sin grandes diferencias de gravedad con pH desde 1.5 hasta 9.

Este efecto muestra agudo contraste con el del ácido clorhídrico, que causa daño grave a pH de 1, casi sin efecto a pH de 3 o más. A medida que el pH de soluciones amortiguadas aplicadas al ojo humano disminuye desde 7.4, el inicio de molestias empieza a un pH de alrededor de 4.5. A un pH de 4.5 a 3.5, se crean soluciones de continuidad punteadas en el epitelio corneal, que pueden colorearse con fluoresceína, pero que cicatrizan en algunas horas.

Se acepta universalmente que el mejor tratamiento para quemaduras por ácido es la irrigación rápida con grandes volúmenes de agua. Es más importante la reducción de la concentración, incluso la concentración de ion hidrógeno, mediante dilución. Se logra de manera simultánea eliminación mecánica desde el sitio de lesión por medio de chorro de agua. Los intentos por obtener alguna solución amortiguada especial o lavado levemente alcalino sólo retrasan el inicio del tratamiento.

Alcalis fuertes: amoniaco, collagenasa

Además de consideraciones de pH, hay varios factores específicos para las quemaduras por álcalis. En primer lugar, en muchos hogares existen álcalis en concentraciones que pueden producir quemaduras oculares graves. Los limpiadores de drenaje de uso doméstico que contienen amoniaco e hidróxido de sodio son los principales compuestos lesivos. El segundo problema específico a álcalis son los graves efectos tardíos de las quemaduras por álcalis. Incluso las quema-

(Juras que en el momento de la lesión parecen ser leves pueden evolucionar hacia opacidad, vascularización, ulceración o perforación.

Una de las excepciones para la conducta uniforme de los cationes álcalis es la del amoniaco. De los cationes álcalis medidos, el ion amonio como hidróxido de amonio penetra en el epitelio, el estroma y la cámara anterior con mayor rapidez que cualquier otro. Esto puede deberse a la liposolubilidad del NH_3 no ionizado, a difusión rápida, o a la habilidad del NH_4OH para lesionar el epitelio corneal. El amoniaco es detectable en la cámara anterior 15 segundos después de la exposición de la córnea a NH_4OH concentrado. La uveítis puede ser una manifestación temprana en quemaduras por amoniaco.

El caso especial de las quemaduras por cal

La segunda excepción a las generalizaciones acerca de cationes es el caso del óxido de calcio, conocido popularmente como cal apagada (muerta). Esta sustancia, un componente del cemento Portland y de casi todos los yesos para pared disponibles en el comercio, absorbe agua para formar hidróxido de calcio con la liberación de calor. El hidróxido de calcio es moderadamente hidrosoluble, pero en solución (solución saturada, 0.15% pH $\approx$ 12.4) causa la quemadura habitual por álcalis. Además de la generación de calor, el problema especial en las quemaduras por cal es que en el momento en que la cal, el yeso o el cemento establecen contacto con el ojo, tiende a reaccionar con la humedad y con las proteínas que se encuentran ahí, y forma masas de compuesto húmedo, muy difíciles de quitar por medio de la irrigación habitual. Esas masas tienden a alojarse en la profundidad de los fondos de saco en posición inferior y superior, y actúan como reservorios para la liberación de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ durante periodos prolongados. El tratamiento consta de: 1) irrigación rápida, 2) desbridamiento, y 3) uso de un agente formador de complejos, de preferencia sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético, para eliminar el resto del material que genera $\text{Ca}(\text{OH})_2$ que no puede manejarse a simple vista.

Efectos tardíos. El hecho de que el aspecto temprano de una quemadura por álcalis no sea una guía adecuada para el pronóstico, y la posible aparición de infiltración, ulceración y perforación alrededor de una semana después de la lesión han generado mucha especulación acerca del mecanismo de estas secuelas tardías graves, incluso: 1) reparación epitelial tardía después de quemaduras graves del estroma; 2) aumento rápido y prolongado de la presión intraocular consecutivo a la liberación de prostaglandina; 3) liberación de enzimas líticas, en particular colagenasa, a partir de polimorfonucleares probablemente atraídos hacia el sitio por las prostaglandinas, y 4) la ob-

servación de que el ácido ascórbico en el humor acuoso disminuye hasta 30% de su valor normal (normal = 15 a 20 veces el del plasma) en las quemaduras por álcalis, lo que produce escorbuto localizado de la córnea, con inhibición de la formación de colágena de reparación. El mecanismo de acción del ascorbato puede ser como un recolector de radical superóxido, y tanto la superóxido dismutasa como el ascorbato son eficaces para prevenir ulceración después de quemaduras por álcalis estándar. La *N*-acetil- β -glucosaminidasa y la cathepsina D son enzimas marcadoras lisosómicas de leucocitos, que representan lo que puede ser una panoplia de enzimas líticas que son la causa de la destructividad tardía de las quemaduras por álcalis.

Solventes orgánicos

Los solventes orgánicos neutrales, como etanol, acetona, éter de etilo, acetato de etilo, hexano, benzol y tolueno, pueden entrar en contacto con los ojos en accidentes industriales y de laboratorio. Estas sustancias tienen en común su habilidad para disolver grasas. Como resultado, causan dolor en el momento de entrar en contacto con los ojos, y el examen después de una salpicadura generosa de solvente muestra córnea sin brillo. El epitelio presentará coloración punteada con fluoresceína. El daño parece ser pérdida dispersa de células epiteliales debido a solución de algunas de las grasas que ocurre en estas células. La sensación se debe a traumatismo de algunas de las terminaciones nerviosas corneales abundantes y sensitivas. El daño nunca es extenso ni duradero si la salpicadura ocurre a temperatura ambiente. Los solventes calientes, de baja volatilidad añaden el problema de quemadura térmica al de la acción del solvente, y el resultado final es en potencia más grave y menos predecible.

Es necesario notar un peligro industrial inducido por las necesidades de alta tecnología. El triclorosilano (SiHCl_3) se utiliza para limpiar la superficie de láminas de silicio en la fabricación de chips para microcircuitos. El solvente tiene una temperatura baja de inflamación; la mezcla de sus vapores con aire es muy explosiva; se descompone violentamente en contacto con agua, y emite vapores voluminosos que contienen HCl, que pueden quemar los ojos.

Detergentes

Un número cada vez mayor de sustancias se usa como detergentes, emulsificantes, humedecedores, antiespumantes y solubilizantes. Tienen la propiedad común de disminuir la tensión de superficie de soluciones acuosas, y poseen porciones no polares y polares separadas en la misma molécula. La porción no polar suele ser una cadena alifática larga. La porción polar puede ser catiónica, aniónica o no iónica. En

general, los detergentes catiónicos son más dañinos que los agentes aniónicos, y esos dos más que los no iónicos.

Objetos de prueba sustitutivos

Los sistemas de prueba in vitro incluyen: 1) valoración de activador del plasminógeno corneal (epitelio corneal de conejo, en cultivo); 2) valoración de membrana corioalantoidea (de polluelo, tamaño de la lesión, tres días); 3) valoración vascular de membrana corioalantoidea (exposición durante 30 minutos); 4) valoración de citotoxicidad "SIRC" (eficiencia de clonación de epitelio corneal de conejo); 5) valoración de inhibición de captación de uridina (células Balb/c 3T3); 6) valoración de acumulación de proteína celular (proteína celular por medio de colorante biorad [células NHEK]); 7) valoración de captación de rojo neutro (medición del daño de membrana); 8) prueba de motilidad de *Tetrahymena* (inhibición de la motilidad del protozooario *Tetrahymena thermophila*), y 9) prueba de liberación de cromo (liberación de Cr^{51} a partir de células de mastocitoma de ratón P815). Un nuevo sustrato interesante para práctica de pruebas de citotoxicidad consta de varias capas de fibroblastos activos desde el punto de vista metabólico, derivados del prepucio de seres humanos, crecidos en malla de nailon.

Agentes antipersonal

El daño ocular lacrimógeno se complica por el método de suministro. Las dos formas más frecuentes de liberación son la pistola de gas lacrimógeno parecida a lápiz, y el bote de aerosol, usados por las agencias que hacen cumplir la ley, bajo el nombre comercial Mace. La pistola en forma de lápiz tiene una carga de α -cloroacetofenona en polvo, impulsada por el equivalente de un cartucho de foguero calibre 22. Cuando la pistola se descarga cerca del ojo, la fuerza del propelente puede impulsar el lacrimógeno en polvo hacia la profundidad de la córnea. El relleno del cartucho también puede golpear el ojo con fuerza, lo que produce lesión mecánica. La sustancia química sola genera daño mecánico, y su concentración en los ojos excede muchas veces el umbral lacrimatorio. Este tipo de lesión puede conducir a opacidad corneal permanente. Puede sobrevenir una lesión similar pero menos grave si una lata de aerosol que contiene cloroacetofenona disuelta se descarga cerca de los ojos en lugar de a una distancia de varios pies o más, como recomienda el fabricante. Durante los últimos años, el mejor lacrimógeno parece haber sido la *o*-clorobenzilidina nitrilo. La sensibilidad extrema de las terminaciones nerviosas corneales a los lacrimógenos sugiere que funciona una reacción de agente-receptor específica. Sin embargo, hasta ahora no se ha identificado ese tipo de relación.

Sustancias diversas

Sales metálicas. Los iones de metales pesados se combinan con grupos funcionales proteínicos y pueden causar destrucción de tejido, opacidad corneal y ulceración, si una salpicadura golpea el ojo.

El depósito más sutil de componentes metálicos se encuentra en los tejidos de la córnea, conjuntiva y párpados como consecuencia del uso excesivo crónico de soluciones antibacterianas que contienen metales pesados. Los principales compuestos lesivos han sido el proteinato argéntico suave y el óxido amarillo de mercurio.

Hidroquinona. En muchas industrias se genera un polvo fino de partículas, y en ausencia de velocidad de escape adecuada, estas partículas pueden alcanzar el ojo. Esta serie de sucesos puede ocurrir en la fabricación de cualquier sustancia sólida nociva. El polvo incoloro de hidroquinona, al llegar a los ojos (con una distribución que corresponde a la fisura palpebral), se oxida a benzoquinona parda. Este material se almacena en gránulos grandes en la capa basal del epitelio corneal o cerca de la misma y, en gránulos más pequeños, en el epitelio más superficial. Es visible como una queratopatía en banda parda.

Afección corneal por sustancias administradas por vía sistémica

En raras circunstancias, un fármaco administrado por vía sistémica puede afectar de manera selectiva la córnea.

Quinacrina

El antipalúdico quinacrina (Atabrine) puede producir edema corneal. No está claro el mecanismo de acción preciso, aunque es tentador postular un efecto específico sobre el endotelio corneal.

Cloroquina

Un segundo antipalúdico que afecta la córnea después de administración por vía oral es la cloroquina. Sin embargo, del mismo modo que con las lesiones retinianas (véase más adelante), la queratopatía por cloroquina se observa principalmente en pacientes que reciben 250 a 500 mg/día para artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Los síntomas subjetivos constan de intolerancia a luz deslumbrante y halos alrededor de luces. A magnitudes de iluminación ordinarias, no hay alteraciones de la visión. El examen con lámpara de hendidura muestra turbiedad grisácea en las capas profundas del epitelio. La biopsia ha mostrado que estas partículas muestran fluorescencia, de modo que probablemente son cloroquina o un producto metabólico. El deterioro desaparece con el cese de la administración del fármaco.

Clorpromazina

Los efectos ópticos de la clorpromazina son mínimos, pero en pacientes que han recibido dosis diarias de 500 mg o más durante al menos tres años, se han notado depósitos granulares en el endotelio corneal y la cápsula del cristalino. Es razonable suponer que estos efectos de la clorpromazina se deben al compuesto que sale de la solución en el humor acuoso y que se deposita sobre superficies bañadas en este último. En un segundo tipo de depósito, el compuesto parece salir de solución de lágrimas y depositarse sobre el epitelio corneal. Este parece ser el caso con el tamoxifén y la amiodarona.

Párpados y aparato lagrimal

Otra función que puede quedar alterada por daño de los párpados es el drenaje de lágrimas a través de los puntos lagrimales en los márgenes nasales internos de los párpados superior e inferior. El flujo de lágrimas normal entra a los canalículos lagrimales en los márgenes de los párpados por medio del punto y continúa a través de canalículos comunes, el saco lagrimal y el conducto nasolagrimal hacia la nasofaringe. La acción de cualesquiera de los corrosivos que se comentaron puede causar cierre de los puntos, o de los canalículos, o de ambos, por tejido cicatrizal, con obstrucción del flujo de lágrimas y epifora (lágrimas que corren por las mejillas) molesta. Otros efectos de la formación de tejido cicatrizal puede ser la inversión de los párpados (entropión), con abrasión de la córnea por las pestañas. La eversión de los párpados (ectropión) puede causar desecación de la córnea si queda expuesta. La corrección quirúrgica de estos defectos por tejido cicatrizal es difícil y no resulta uniformemente exitosa.

El peligro muy real de la enfermedad de los párpados por tejido cicatrizal planteado por el bloqueador β -adrenérgico practolol ha resultado ser una propiedad de ese fármaco y no del grupo en conjunto. Tanto el propranolol como el timolol generan efectos secundarios oculares mínimos.

En un número limitado de pacientes, el practolol causa un "síndrome oculocutáneo" con atrofia de la glándula lagrimal, ulceración corneal e incluso perforación de la córnea. Debido a su aparición y conducta inmunitaria, el síndrome se ha denominado penfigoide cicatrizal ocular.

El ectropión cicatrizal que se informa sobreviene como consecuencia de tratamiento prolongado con 5-fluorouracilo por vía sistémica al parecer no se relaciona con hipersensibilidad. El trastorno es reversible si el paciente deja de tomar el fármaco.

IRIS: UN INDICADOR DE LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Efectos periféricos

El iris (fig. 20-1) recibe doble innervación (simpática para el dilatador de la pupila y parasimpática para el esfínter) y se encuentra detrás de una ventana transparente, la córnea. Las sustancias simpatomiméticas y parasimpatolideas dilatan la pupila, y las sustancias parasimpatomiméticas y simpatolíticas constriñen la pupila: fenómenos que se observan con facilidad en el sujeto intacto. La pupila, que permite la penetración ocular baja de sustancias muy polares, y la coexistencia de impulsos iniciados centralmente, es un excelente indicador de la actividad del sistema nervioso autónomo de fármacos y venenos administrados por vía tópica o sistémica.

Un efecto un poco extraño del iris se ha denominado "pupila del recolector de maíz". Consta de midriasis causada por operar maquinaria agrícola en un campo de maíz que contiene chamico (estramonio), *Datura atranumium*. Suficiente hiosciamina y sustancias parasimpatolíticas relacionadas provenientes de la planta alcanzan el ojo y dilatan la pupila durante un periodo de varios días.

Efectos centrales

Ningún cambio pupilar debido a sustancias tóxicas es de modo demostrable un efecto directo sobre el iris. La pupila notoriamente constreñida característica de la intoxicación por morfina parece deberse a refuerzo central del reflejo pupilar fisiológico. La constricción de la pupila causada por morfina se suprime mediante corte del nervio óptico.

De modo similar, cualesquier efectos farmacológicos observados en el animal alerta son algebraicamente aditivos con reflejos de origen central, como la dilatación simpática en el reflejo de sobresalto o la constricción pupilar que acompaña a la concentración en un objeto cercano. Estos tienden a ser transitorios y pueden diferenciarse de efectos farmacológicos tóxicos. De modo similar, los efectos de los anestésicos generales primero en la constricción de la pupila y después en la dilatación de la misma están superpuestos sobre otros efectos farmacológicos y tóxicos.

Reacciones inflamatorias del iris

El iris muy vascular es bastante sensible a traumatismo físico y químico. Su respuesta a todos los tipos de fenómenos adversos es inespecífica y consta sobre todo de incremento de la permeabilidad vascular, lo que permite la liberación de proteína hacia el humor acuoso

que normalmente tiene un bajo contenido de la misma. Tanto las proteínas séricas como la fibrina pueden entrar a la cámara anterior, y el coágulo de fibrina a la postre puede causar bloqueo del flujo de salida del humor acuoso. La segunda reacción a un fenómeno adverso consta de entrada de leucocitos desde los vasos del iris inflamados hacia el humor acuoso. La metaplasia de fibroblastos subsiguiente es, de nuevo, un peligro para el sistema de flujo de salida del humor acuoso.

Las sustancias corrosivas pueden causar iritis si alcanzan la córnea en concentraciones suficientes para penetrar en la cámara anterior, o si destruyen con rapidez la barrera epitelial corneal y después penetran. En una categoría especial están las bases relativamente liposolubles, como el amoniaco y la piridina, así como los ácidos o los anhídridos ácidos, como el dióxido de azufre, ácido acético y anhídrido acético. Estos penetran con rapidez en el epitelio corneal intacto y alcanzan el iris en concentraciones lo bastante altas como para causar iritis.

El cuerpo ciliar causa una estructura vascular pigmentada, protegida por el iris contra daño por sustancias peligrosas que penetran en la córnea, pero susceptible a escape de proteínas y leucocitos si llegan a él concentraciones suficientes de un compuesto nocivo. Los vasos del iris y el cuerpo ciliar constituyen la barrera entre la sangre y el humor acuoso. Hay pruebas adecuadas que indican que las prostaglandinas participan en la alteración de esta barrera por sustancias corrosivas o, de manera más suave, por disminución rápida de la presión intraocular.

Durante los últimos años, se han estado acumulando pruebas de que la uveítis endógena (inflamación del iris y del cuerpo ciliar con consecuencias en potencia graves) es una enfermedad autoinmunitaria. El uso de inmunosupresores, como ciclosporina, se acompaña de toxicidad potencial con la administración por vía sistémica.

Algunos fenómenos adversos para el iris son suficientemente graves como para causar pérdida de la integridad celular. Esto es más fácilmente observable cómo la liberación de gránulos de melanina desde el epitelio posterior del iris, muy pigmentado, hacia el humor acuoso. Estos gránulos pueden contribuir al bloqueo de los conductos de flujo de salida del humor acuoso, con glaucoma secundario consecuente. Los depósitos sobre el endotelio corneal y la cápsula anterior del cristalino causados por dosis altas de fenotiazinas semejan gránulos de pigmento pequeños.

SISTEMA DE FLUJO DE SALIDA DE HUMOR ACUOSO

Consideraciones generales

El humor acuoso se secreta de manera activa hacia la cámara posterior por la doble capa epitelial que cubre los procesos ciliares (fig. 20-1). El

humor acuoso fluye entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino, entra a la cámara anterior a través de la abertura pupilar, y sale del ojo en el ángulo de la cámara anterior por medio de la red trabecular, el conducto de Schlemm y las venas acuosas (fig. 20-1). Cuando el sistema de flujo de salida del humor acuoso queda gravemente incompetente como resultado de enfermedad, la secreción de humor acuoso no se suspende, y aumenta la presión intraocular. Cuando esta presión excede de 28 a 30 mm Hg, ocurre daño de origen isquémico de las fibras del nervio óptico justo antes que atraviesen la lámina cribosa para salir del ojo. Este daño debido a incremento de la presión intraocular es el glaucoma, que puede conducir a ceguera completa a menos que se trate.

Hay dos mecanismos principales por los cuales puede sobrevenir el glaucoma. El primero es la disminución gradual de la habilidad del sistema de red trabecular (conducto de Schlemm) para expulsar líquido, como con los cambios inflamatorios que se comentaron. Este tipo de enfermedad se caracteriza por un aumento insidioso de la presión hasta el límite de 30 a 40 mm Hg, falta de dolor, y una pérdida lenta del campo visual periférico, que regularmente pasa inadvertida para el afectado. Este tipo de enfermedad se conoce como glaucoma crónico simple o glaucoma crónico de ángulo abierto. Cuando aparece después de un episodio inflamatorio identificable, como una quemadura por sustancia química, puede denominarse secundario, pero aún se encuentra en la categoría de glaucoma de ángulo abierto. El segundo mecanismo sólo es operativo en ciertos individuos susceptibles que, debido a estrechez hereditaria del ángulo de la cámara, o estrechamiento de un ángulo por inflamación del cristalino con cataratas, puede experimentar oclusión repentina y completa del sistema de filtración del ángulo de la cámara por la porción más periférica del iris cuando este último se dilata (fig. 20-1). Este tipo de enfermedad se caracteriza por un incremento rápido de la presión intraocular hasta 60, 70 o incluso 100 mm Hg; dolor intenso; inyección conjuntival y de planos profundos de la esclerótica, así como pérdida rápida de la visión. Se conoce como glaucoma congestivo agudo o de ángulo cerrado.

Glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma del primer tipo, glaucoma de ángulo abierto, puede ocurrir como consecuencia de cualquier inflamación de origen tóxico. Las quemaduras por ácidos, álcalis y gases vesicantes se han documentado como iniciadores de enfermedad de ángulo abierto.

Otro tipo de glaucoma del ángulo abierto es el originado por administración tópica al largo plazo de corticosteroides antiinflamatorios para enfermedad ocular. El glaucoma por esteroides no sólo puede originarse por aplicación tópica en los ojos, sino también por vía sis-

témica. El peligro adicional con esta última vía es que el tratamiento para enfermedad de origen alérgico, reumático o de otro tipo, no quedará en manos de un oftalmólogo, y el médico puede no tener la idea de verificar la presión intraocular o el campo visual sino hasta que ha ocurrido daño grave.

Tratamiento quirúrgico del glaucoma de ángulo abierto

En circunstancias ordinarias, el glaucoma de ángulo abierto puede tratarse con buenos resultados con medicamentos por vía tópica. Aun así, un pequeño número de pacientes no muestra respuesta adecuada a los medicamentos que disminuyen la presión, y deben recibir tratamiento quirúrgico. Se refleja un colgajo conjuntival cuya base está en el limbo; se extirpa un pequeño fragmento de esclerótica límbica, lo que crea una abertura hacia la cámara anterior, y el colgajo se coloca de nuevo en su sitio por medio de puntos de sutura. Después de intervención quirúrgica satisfactoria, el humor acuoso utiliza tanto los conductos normales inadecuados como la nueva vía subconjuntival para salir del ojo, y la presión se normaliza.

Glaucoma de ángulo cerrado

El segundo tipo de glaucoma, el de ángulo cerrado, puede inducirse en un individuo que es susceptible debido a un ángulo genéticamente estrecho de la cámara anterior, o que tiene un ángulo estrechado por cambios intraoculares. Esta enfermedad suele ser yatrógena, y el fenómeno precipitadamente a menudo es midriasis para examen ocular o para el tratamiento de iritis. El fármaco lesivo de uso más frecuente es la atropina, debido a la eficacia de su acción y a las dificultades para revertir sus efectos. Con todo, cualquier midriático puede ser la causa precipitante, y todos han quedado comprendidos en uno u otro caso.

CUERPO CILIAR

El cuerpo ciliar, que yace en posición justo posterior a la raíz del iris (fig. 20-1), es una estructura con una función doble. Por medio de las fibras zonulares colagenosas que se extienden desde el cristalino hasta los procesos ciliares, el cuerpo ciliar actúa como la estructura que da apoyo físico al cristalino. Un incremento de la tensión del músculo ciliar que tiene dirección radial y que está innervado por el sistema nervioso parasimpático transmite la tensión a la cápsula del cristalino. Paradójicamente, esto parece hacer al cristalino más esférico y cambiar el enfoque de la imagen retiniana desde objetos distantes hacia

cercanos. Este es el mecanismo de acomodación estimulado por parasimpatomiméticos y paralizado por parasimpatolíticos. De este modo, en la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa, la acetilcolina actúa sobre el esfínter del iris para constreñir la pupila, y sobre el músculo ciliar para causar espasmo de la acomodación que empaña la imagen de objetos distantes que previamente estaban enfocados. Sucede lo contrario en la intoxicación por atropina. La pupila es amplia y la acomodación está paralizada, lo que dificulta ver objetos cercanos.

Hay muchos medicamentos que se dice producen visión borrosa, cuyo mecanismo de acción es menos entendible. Uno de esos casos es la visión borrosa experimentada cuando se administran dosis grandes de fenotiazinas. Parece posible que, al menos, la visión borrosa descrita sobreviene por debilidad del músculo ciliar consecutiva a concentraciones muy altas del fármaco en el cuerpo ciliar, debido a almacenamiento de la fenotiazina policíclica sobre el pigmento melanina en el cuerpo ciliar.

La segunda función del cuerpo ciliar depende de su vascularidad y de las dos capas especializadas de epitelio que lo cubren. El epitelio secreta humor acuoso a una tasa de alrededor de $1 \mu\text{l}/\text{minuto}$. Hay pruebas de que tanto la adrenalina como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, pueden disminuir la formación de humor acuoso. Los diuréticos basados en la propiedad de inhibición de la anhidrasa carbónica suelen disminuir la presión intraocular como un efecto secundario, pero no hay registros de que alguno de ellos produzca dificultades graves, como hipotonía permanente.

CRISTALINO

Descripción

Función y composición normales

El cristalino (fig. 20-1) es un tejido transparente y avascular circundado por una cápsula elástica, acelular, colagenosa. Tiene la propiedad de actuar, con la córnea transparente, como un elemento esencial en el sistema de formación de imágenes del ojo.

El cristalino está constituido principalmente por agua y proteínas. Las fibras están compuestas en su mayor parte de las proteínas solubles α , β y γ -cristalina y la proteína insoluble albuminoide. Estas proteínas son singulares por cuanto, desde el punto de vista inmunitario, son específicas para órgano, no para especie. Con una proporción tan grande de proteína, no sorprende que el cristalino sintetice de manera activa proteínas; de hecho, el crecimiento y desarrollo lenticulares dependen de un aporte continuo y abundante de proteínas biosintéticas.

El mantenimiento del equilibrio iónico con una proporción intracelular alta entre Na^+/K^+ por medio de transporte activo de K^+ a través del epitelio hacia el cristalino, y de Na^+ hacia afuera del cristalino, gasta mucha energía. La enzima que se cree se relaciona con transporte activo, Na^+ , K^+ -ATPasa, se localiza de manera casi exclusiva en el epitelio. La energía necesaria para impulsar el transporte activo y otras reacciones endergónicas se deriva del metabolismo de la glucosa y principalmente de la glucólisis aerobia. Aun así, la desintegración de la glucosa por medio del ciclo de Krebs, con síntesis subsiguiente de adenosintrifosfato (ATP) por la cadena respiratoria mitocondrial localizada sólo en el epitelio anterior y las fibras corticales superficiales, puede contribuir con hasta 30% de la producción de energía lenticular total.

Las reacciones bioquímicas importantes para el metabolismo lenticular también incluyen síntesis de ácidos nucleicos en áreas que están sufriendo mitosis, la vía de derivación de pentosa que proporciona nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido, la vía del sorbitol, y el ciclo del α -glicerofosfato. Otros componentes celulares son pequeñas cantidades de lípidos y glucoproteínas, ácido oftálmico, y una cantidad relativamente grande de glutatión reducido, cuya participación en el metabolismo lenticular no se ha valorado por completo. También se requieren pequeñas cantidades de Ca^{2+} para conservar la integridad de la membrana.

Cataratas

El cristalino normal es transparente, y permite que la luz pase a su través, y que se enfoque en la retina. La transparencia no sólo depende de la disposición celular muy ordenada, sino también del tamaño de las fibras, la uniformidad de la dimensión y la forma, la estructura molecular y la regularidad del empaque. De hecho, la función primaria del metabolismo lenticular parece estar dirigida hacia mantener dicha estructura organizada y producir transparencia. La interferencia con el metabolismo normal del cristalino, la interferencia con el transporte activo a través de límites celulares, la rotura de la cápsula del cristalino, y muchos otros tipos de fenómenos adversos, causan alteración de las propiedades ópticas.

Las cataratas pueden producirse por diversas circunstancias no relacionadas: por ejemplo, cataratas seniles debidas a la edad; cataratas congénitas posiblemente relacionadas con reacciones inmunitarias o infecciones patológicas; errores congénitos del metabolismo, como galactosemia; cataratas de origen endocrino, como en la diabetes, y cataratas inducidas por fármacos.

2,4-Dinitrofenol

Además de diversos efectos tóxicos, la administración de 2,4-dinitrofenol (DNP) por vía sistémica causa cataratas en algunos individuos. Aparece primero opacidad lenticular en la cápsula anterior, y a la postre se disemina para incluir la corteza y el núcleo. Aunque es posible que las cataratas aparezcan sólo después de meses de tratamiento, o luego de supresión del fármaco, los polos subcapsular y posterior del cristalino son los más gravemente afectados. La visión no queda obstaculizada de inmediato, pero se deteriora con rapidez conforme se desarrolla la catarata.

La actividad generadora de cataratas del DNP puede relacionarse con su habilidad para desacoplar la fosforilación oxidativa, es decir, para inhibir la síntesis de ATP sin influir sobre la transferencia de electrones a lo largo de la cadena respiratoria mitocondrial. Al igual que con cualquier célula, la eliminación de iones sodio de las células lenticulares puede ser la principal reacción que utiliza energía, para conservar equilibrios iónicos apropiados. Otros inhibidores de la respiración mitocondrial, como el cianuro y el amital, también conducen a incrementos del contenido lenticular de sodio, que iría seguido por decremento de la concentración de ATP, tumefacción y opacidad de las fibras.

Esferoides

El primer estudio con testigos acerca de la actividad generadora de cataratas de los corticosteroides se informó en 1960. Treinta y tres por ciento de los pacientes que recibieron tratamiento prolongado con cortisona, prednisona o dexametasona para artritis reumatoide presentó cataratas subcapsulares posteriores. Hubo buena correlación entre la formación de cataratas y la dosis y la duración del tratamiento. No hubo alteración grave de la visión. La investigación adicional reveló que con base en la morfología clínica de las cataratas es posible distinguir entre las inducidas por corticosteroides y las causadas por diabetes, 2,4-dinitrofenol y traumatismo, pero no las dependientes de enfermedad infraocular y radiación ionizante. Informes posteriores confirmaron la causa y la morfología, y se estableció con claridad una correlación entre la incidencia de opacidades subcapsulares posteriores y sujetos bajo prueba que habían recibido 15 mg de prednisona al día o un equivalente durante un año o más. En contraste, cuatro niños presentaron cataratas subcapsulares posteriores luego de recibir 1 a 3 mg de prednisolona o una dosis equivalente de parametasona durante sólo 3 a 10 meses, lo que sugiere una sensibilidad genética o dependiente de la edad. Una vez que se han formado vacuolas, son irreversibles incluso si se suspende el fármaco durante las fases tempranas de la opacidad, aunque no ocurrirá más progresión hacia etapas avanzadas.

Las cataratas por esferoides se observaron por vez primera de manera experimental en dos de cuatro conejos que recibieron 2 mg de betametasona por vía subconjuntival durante 41 semanas. La administración a largo plazo de varios esteroides por vía tópica también causó cambios lenticulares que se confinaron a las áreas subcapsular anterior y cortical, y por ende difirieron de las cataratas en seres humanos. En contraste, la administración a plazo corto o largo de prednisona o prednisolona por vía sistémica no dio por resultado cataratas cuando se administró sola, aunque potenció la actividad generadora de cataratas del 2,4-dinitrofenol y la galactosa.

No se ha investigado de manera suficiente el mecanismo de las cataratas inducidas por esteroides. Estudios *in vitro* indican que el cristalino no sólo puede acumular cortisol, sino que también puede biotransformarlo hacia sus conjugados sulfato y glucurónido. El cortisol también se une a las proteínas solubles β -cristalina y α -cristalina. Se ha informado que las alteraciones del transporte de ion Na^+ y K^+ dan por resultado aumento de la hidratación del cristalino. La inhibición de la síntesis de proteínas lenticulares se ha sugerido como un posible mecanismo de cataratas por esteroides. Los inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada causan cataratas subcapsulares anteriores y posteriores en seres humanos y en monos.

Clorpromazina

Aparecen gránulos de pigmento sobre la superficie anterior del cristalino, así como en el endotelio corneal en individuos que han recibido dosis grandes de clorpromazina durante periodos prolongados. Aunque estos gránulos casi sin duda son de origen exógeno al cristalino, quedan incorporados en la sustancia de este último y producen pérdida de la transparencia. Mediante estos criterios, este fenómeno produce una catarata.

Talio

Las sales solubles de acetato y sulfato de talio se han utilizado como insecticidas, raticidas, y durante un periodo como un agente depilatorio por vía sistémica o tópica. El ion taloso (TI^+) se absorbe con facilidad por la piel y el epitelio gastrointestinal. La ingestión o aplicación causa diversos síntomas tóxicos, como alteraciones del tubo digestivo, pérdida de pelo, polineuritis de los pies y las piernas, debilidad o parálisis de estas últimas, alteraciones psíquicas, neuritis del nervio óptico y, en raras circunstancias, cataratas.

El ion taloso se acumula con rapidez en el cristalino tanto *in vivo* como *in vitro*, quizá por un mecanismo de transporte activo dependiente de la acción de la Na^+ , K^+ -ATPasa. El talio se acumula en espe-

cial en tejidos que tienen concentraciones altas de K^+ lo que sugiere una competencia por los mismos mecanismos de transporte celular. De hecho, el talio sustituye al potasio en muchas enzimas que requieren K^+ para tener actividad, pero es eficaz a una concentración 10 veces más baja que la necesaria para el K^+ .

Busulfán

El busulfán (Myleran) es un alquilante 1,4-bis(metanosulfonilo)butano que se utiliza para tratar leucemia mieloide crónica. Luego de tratamiento crónico con busulfán pueden aparecer opacidades o irregularidades subcapsulares posteriores. Se han establecido paralelismos entre las cataratas por busulfán y por radiación ionizante, lo que sugiere que las especies con la actividad mitótica más baja en el cristalino presentarán cataratas con mayor lentitud. El mecanismo subyacente puede comprender alteraciones de la división de células epiteliales.

Triparanol

El triparanol (MER-29) se sintetizó a finales del decenio de 1950 como un compuesto para disminuir el colesterol sanguíneo, que evita la síntesis de colesterol al inhibir la reducción del doble enlace $C^{24,25}$ en el desmosterol. El triparanol causó aparición de opacidades subcapsulares posteriores y anteriores.

No obstante, antes de opacidad central y periférica, el triparanol causa un incremento de 10 veces del contenido de sodio en el cristalino, lo que genera hidratación y tumefacción. Cuando se reanuda una dieta normal, las cataratas se revierten a medida que se depositan nuevas fibras en la periferia, se bombea hacia afuera el exceso de Na^+ y agua, y las cifras de K^+ vuelven a lo normal. Los cambios del metabolismo oxidativo mitocondrial pueden dar por resultado deficiencias del mecanismo de bombeo de Na^+ para sacar Na^+ intracelular desde el cristalino y, en consecuencia, conducir a acumulación de Na^+ en dicha estructura.

Naftaleno

Se ha demostrado que la base bioquímica de las cataratas por naftaleno se relacionan con el metabolito hepático del naftaleno, 1,2-dihidro-1,2-dihidroxi-naftaleno. La catecol reductasa lenticular biotransforma al 1,2-dihidro-1,2-dihidroxi-naftaleno en 1,2-dihidroxi-naftaleno, que a su vez se autooxida en el aire a pH neutro hacia 1,2-naftoquinona y peróxido de hidrógeno. El glutatión oxidado y la 1,2-naftoquinona pueden competir por la enzima glutatión reductasa, que normalmente mantiene cifras lenticulares altas de glutatión reducido. Un decremento

de la concentración de éstos, junto con la eliminación de oxígeno del humor acuoso debido a la autooxidación del 1.2-dihidroxinaftaleno, puede hacer al cristalino sensible a toxicidad por naftoquinona. Otros dioles que no forman quinonas en experimentos *in vitro* similares no producen opacidades lenticulares ni aumento de las concentraciones de ácido ascórbico.

Galactosa

El mecanismo de las cataratas relacionadas con galactosa y con otros azúcares se ha explicado por hidratación excesiva del cristalino observada en etapas tan tempranas como 12 horas luego del inicio de una dieta enriquecida con galactosa. La galactosa y otros azúcares se transportan a través de la cápsula y de la membrana de las células epiteliales por medio de transporte y difusión facilitados; al entrar al cristalino, la galactosa se fosforita con lentitud hacia galactosa-6-fosfato o se reduce por medio de la aldosa reductasa dependiente de NADPH hacia dulcitol. En tanto otros alcoholes de azúcar formados por la aldosa reductasa son convertidos por la poliol-NADP oxidorreductasa en productos fácilmente difusibles, el dulcitol no se biotransforma más. Puesto que se difunde hacia afuera del cristalino sólo con mucha lentitud, el dulcitol se acumula hasta alcanzar cifras altas, y en consecuencia ejerce una potente fuerza osmótica, lo que introduce agua al cristalino para conservar el equilibrio osmótico. Si la síntesis de dulcitol queda deprimida al inhibir la aldosa reductasa con ácido 3,3-tetrametilenoglutárico, se evitan la captación del agua y la vacuolación de fibras.

Las cataratas por galactosa inducidas experimentalmente tienen su homólogo en la fisiología humana. La galactosemia es una deficiencia genética autosómica recesiva del metabolismo de la galactosa. Los lactantes afectados que reciben una dieta con leche muestran concentraciones altas de galactosa en sangre y orina, hepatomegalia, esplenomegalia, retraso mental y cataratas. El defecto genético es una deficiencia de las enzimas galactosa 1-fosfato-uridiltransferasa o galactocinasa.

CAVIDAD VITREA

La *vitrectomía de la parte plana* parece ser ejecutable sin desastre inevitable. Una consecuencia natural del procedimiento (que se logra mediante aspiración simultánea del contenido vitreo y reemplazo con líquido) es la investigación de cómo la composición del líquido de reemplazo afectará las estructuras que cubren la cavidad vitrea, en particular la retina.

Una segunda razón para explorar la tolerancia a medicamentos dentro de la cavidad vitrea es la búsqueda de un inhibidor eficaz de la retinopatía proliferativa, el mecanismo de destrucción en la retinopatía diabética.

Una tercera razón para invadir el espacio infraocular es la posibilidad de tratar enfermedad inflamatoria intraocular, que de otro modo sería inaccesible al medicamento. Es indispensable establecer niveles de toxicidad para esta modalidad de aplicación. La metilprednisolona (Depo-Medrol), una preparación antiinflamatoria de acción prolongada cuyo uso se favorece, no puede utilizarse para inyección por vía intraocular debido a la toxicidad de su conservador, cloruro de miristil-gamma-picolinio.

ANTIVIRALES PARA SUJETOS CON ALTERACIONES INMUNITARIAS E INMUNOCOMPETENTES

La diseminación rápida del problema por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha presentado a los oftalmólogos un número importante de sujetos con alteraciones inmunitarias que tienen infecciones retinianas adquiridas por citomegalovirus (CMV). Sin embargo, la habilidad para contener la infección por citomegalovirus promete proporcionar una mejor calidad de vida y visión funcional. Al menos uno de los invasores oportunistas puede restringirse. Durante los últimos años, han surgido dos fármacos como los mejores compuestos contra citomegalovirus. El primero de éstos es el ganciclovir, 9-(1,3 dihidroxi-2-propoximetil) guanina. El fármaco se surte como un polvo liofilizado para disolverse y diluirse. Los efectos adversos son granulocitopenia y trombocitopenia, y se observan con frecuencia. Para enfermedad ocular sin deterioro sistémico, el médico tiene una enorme ventaja si puede administrar una dosis terapéutica directamente en el humor vitreo. El segundo mejor fármaco es el foscarnet, sal trisódica del ácido fosfonofórmico, un análogo orgánico del pirofosfato. Inhibe *in vitro* la replicación de todos los virus del herpes conocidos. Actúa mediante inhibición selectiva en los sitios de unión a pirofosfato de DNA polimerasas e inversotranscriptasas específicas para virus, a concentraciones que no afectan a las DNA polimerasas celulares. Las cepas de citomegalovirus resistentes al ganciclovir pueden ser sensibles al foscarnet. El principal efecto secundario de este último es la alteración renal, y a grandes rasgos 33% de los pacientes que reciben tratamiento sistémico muestra aumento importante de la creatinina sérica. Al tratar enfermedad ocular sola, la aplicación del medicamento en el ojo solo, y la evitación de las complicaciones sistémicas graves, plantean una enorme ventaja.

Esfuerzos por lentificar la difusión

La inyección por vía intravítrea es muy superior al tratamiento sistémico para enfermedad restringida al ojo, pero hay dificultades con el traumatismo físico propio de las muchas inyecciones necesarias cuando un fármaco se difunde con rapidez desde el ojo. Lo anterior sin mencionar que la toxicidad farmacológica limita el tamaño de la dosis inicial. Los investigadores han buscado una solución para lentificar la difusión rápida de un fármaco de diversas maneras:

- Doxorrubicina (Adriamycin) para inhibir la retinopatía proliferativa, en microesferas de polímero biodesintegrables inyectadas en el humor vitreo.
- Fluorouracilo para retinopatía proliferativa experimental, en un implante biodesintegrable cilíndrico de 6 x 0.9 mm.
- Un dispositivo intraocular de liberación sostenida para inserción en el humor vitreo de pacientes con infección por citomegalovirus, para liberar ganciclovir.
- Iontoforesis transescleral de foscarnet.

Otros fármacos contra citomegalovirus

La sal dietanolamonio del GMP 2'-nor-cíclico es un derivado fosfato cíclico del ganciclovir. Con la inyección intravítrea de 10 µg en conejos, no se observaron efectos tóxicos. La toxicidad queda de manifiesto a 50 µg o más. La inclusión del fármaco en liposomas proporciona un tiempo medio de liberación del fármaco in vitro de 1 000 horas.

Aún otro fármaco con potencial contra citomegalovirus es la (5)-l-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil) citosina (HPMPC). Las pruebas de toxicidad se realizaron mediante inspección directa en el humor vitreo de conejos. No se detectó daño retiniano a la cifra de 100 µg. Para la trifluorotimidina inyectada en el humor vitreo, una dosis de 200 µg se toleró bien, y la ID₅₀ se mantuvo durante 30 horas (la dosis para inhibir 50% de la actividad citopática en cultivos de citomegalovirus).

Otros estudios de toxicidad para el humor vitreo

Otros fármacos probados:

- Vidarabina por vía intravítrea disuelta en DMSO. El fármaco tiene eficacia in vitro contra virus del herpes simple.
- La citarabina [1(β-D-arabinofuranosil)citosina] se probó en ojos de conejo a dos dosis diarias de 300 µg sin daño detectable. Las dosis más altas fueron tóxicas.

- El Ara-M (arabinósido de 6-metoxipurina) se probó en ojos de conejo, y las dosis de hasta 400 µg inyectadas en el humor vitreo no causaron toxicidad retiniana detectable.
- La trifluorotimidina se tolera a una dosis única de 200 µg a una concentración de 60 µg/ml en perfusión.
- El ganciclovir se tolera en líquido para administración, a cifras de 30 µg/ml o menos.
- Se ha encontrado que la concentración terapéutica superior de 5-fluorocitosina es de 100 µg en inyección intravítrea.
- La ciclosporina se tolera a 100 µg por vía intravítrea; 200 µg causan daño histológico.

RETINA Y COROIDES

La retina es la estructura neural muy compacta y compleja que se encarga de transducir la imagen de luz ocular y efectuar considerable preprocesamiento de los impulsos neurales antes de enviarlos hacia el cerebro (fig. 20-1). La capa de bastones y conos (estructuras neurales modificadas que contienen pigmentos fotosensitivos) es el receptor de la imagen de luz. Las células receptoras hacen sinapsis con células bipolares, que a su vez hacen sinapsis con células ganglionares. Además, hay sinapsis laterales con células horizontales, y hay sinapsis de retroalimentación con células amacrinas. Las células de Müller, el equivalente de la neuroglia en la retina, tienen núcleos cerca del centro del grosor retiniano y procesos largos que se extienden a través de todo el espesor de la retina. Por último, la capa única de epitelio pigmentario retiniano se encuentra por debajo de los receptores y envía procesos que envuelven los segmentos externos de los receptores. Todas estas capas de células existen en el grosor retiniano de 100 a 500 µm.

La retina en conjunto es la estructura que tiene metabolismo más activo en el organismo normal. La estructura en extremo compacta de la retina crea un real dilema cuando se desea estudiar un tipo de célula único. Una solución es la retina microdisecada liofilizada, que proporciona núcleos de cada tipo de célula para estudios metabólicos.

La coroides es una capa vascular cuyos principales componentes, además de los vasos sanguíneos, constan de tejido conectivo colagenoso y células que contienen grandes números de gránulos de melanina. Estos últimos son importantes debido a la afinidad de la melanina por compuestos aromáticos policíclicos. En primates, que tienen un riego sanguíneo retiniano bien establecido, la coroides se encarga de la nutrición únicamente de la capa de células receptoras. En vertebrados inferiores, la vasculatura de la coroides riega toda la retina. En cualquier caso, el epitelio pigmentario de ésta evita el acceso oftalmoscó-

pico fácil a la coroides. El acceso con el uso de animales albinos o fotografías infrarrojas tiene sus propias dificultades.

Debido a la proximidad física de estas dos estructuras, muchas enfermedades primarias en la coroides causan daño retiniano, y algunas enfermedades primarias en la retina generan daño de la coroides. De este modo, la coriorretinitis es un término que se encuentra con frecuencia. Se basa en la observación clínica y no indica cuál estructura es primaria para el proceso morbosos.

Cloroquina

La 4-aminoquinolina cloroquina es eficaz como: 1) un antipalúdico, que requiere dosis de 500 mg por semana durante tres a cuatro semanas, con la dosis de sostén a 250 mg por semana, y 2) un antiinflamatorio, que requiere dosis de por lo menos 250 mg al día para resultar eficaz. El tratamiento con dosis bajas utilizado para paludismo está en esencia libre de cualesquier efectos secundarios tóxicos; sin embargo, el tratamiento crónico con dosis altas que se utiliza para artritis reumatoide, así como para lupus eritematoso discoide y sistémico, causa con frecuencia una pérdida irreversible de la función retiniana.

Los datos clínicos que acompañan a la retinopatía por cloroquina son: 1) una "retina en diana", que se visualiza como un área pigmentada central, oscura, en la mácula, circundada por un anillo pálido de despigmentación, circundado a su vez por otro anillo de pigmentación; 2) alteraciones visuales subjetivas, observadas como visión borrosa y dificultades para leer, con palabras o letras faltantes en oraciones o palabras largas, 3) escotoma progresivo, 4) ceguera al color y nocturna, y 5) electrooculogramas (EOG) y electrorretinogramas (ERG) anormales.

En general se reconoce que la incidencia de estos efectos tóxicos inducidos por cloroquina aumenta conforme lo hacen la dosis diaria, la dosis total y la duración del tratamiento. Hay una diferencia cualitativa entre la depresión de la función visual que se observa en todos los pacientes, y el daño específico que sobreviene en relativamente pocos individuos. A pesar de retinopatía grave y de electrorretinograma "extinguido", el rendimiento normal o casi normal de adaptación a la oscuridad es característico de la toxicidad por cloroquina. Esto muestra notorio contraste con la retinopatía por fenotiazina.

Debido a su alta afinidad por la melanina, el mecanismo de la retinopatía inducida por cloroquina se ha relacionado con las concentraciones en extremo altas que se alcanzan en el ojo pigmentado, y que permanecen a esas cifras altas mucho después que se han agotado las concentraciones en otros tejidos. La hidroxicloroquina y la desetil-cloroquina, los principales metabolitos de la cloroquina, se comportan de manera similar. La exposición prolongada de las capas de célu-

las retinianas a la cloroquina quizá explica la naturaleza irreversible de la retinopatía en seres humanos, que puede no sólo progresar sino también aparecer después que se ha suspendido la cloroquina.

Las investigaciones acerca de la lesión retinotóxica primaria causada por la cloroquina han dado pie a dos corrientes de opinión. Con base en sus datos histológicos e histoquímicos, y en la propiedad descrita de unión a melanina de la cloroquina, una teoría indica una lesión bioquímica primaria en la capa de células de epitelio pigmentario de la retina.

La inhibición del metabolismo de proteína del epitelio pigmentario se ha propuesto como la causa primaria de los efectos retinotóxicos de la cloroquina. Experimentos in vitro con el uso únicamente de células epiteliales pigmentarias enteras han indicado que la cloroquina y la hidroxicloroquina inhiben de manera notoria la incorporación de aminoácidos en proteínas. Los antagonistas del factor activador de plaquetas pueden bloquear el efecto tóxico de la cloroquina sobre la retina neural.

Fenotiazinas

Los efectos secundarios oculares del tratamiento a largo plazo con fenotiazina en dosis altas pueden afectar la córnea y el cristalino. La disponibilidad de nuevos antipsicóticos sin efectos adversos oculares a cifras terapéuticas disminuye la importancia clínica de los antipsicóticos fenotiazinas pero en tanto esos fármacos estén disponibles, su uso inadecuado persiste como un peligro.

La fenotiazina del grupo II, piperidilclorofenotiazina (NP-207) altera la adaptación a la luz mortecina. Otras alteraciones incluyen reducción de la agudeza visual, restricción de los campos visuales, y pigmentación anormal de la retina que aparece en la periferia o la mácula como agrupaciones finas de pigmento "en sal y pimienta". Las anormalidades de la adaptación a la oscuridad, la visión de color y el electroretinograma, junto con la acumulación grave de pigmento durante las etapas avanzadas, indican efectos tóxicos en receptores tanto bastones como conos. Es imposible la reversión total, y en algunos pacientes sobrevienen pérdida grave de la visión y ceguera.

El reemplazo del 2-cloro de la NP-207 por un grupo metilmercapto da por resultado la tioridazina, un derivado de la fenotiazina eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y de ansiedad grave no de origen psicótico, sin producir algunos de los efectos secundarios frecuentes con las aminopropil fenotiazinas. La tioridazina también causa alteraciones pigmentarias y visuales similares a las producidas por la NP-207, pero se requieren dosificaciones de más de 1 200 mg al día durante 30 días para afectar la función retiniana. Al principio se observa pérdida de la agudeza visual, seguida por ceguera nocturna, dificulta-

des para adaptarse a condiciones de luz promedio después de haber estado expuesto a luz solar brillante y, por último, cambios pigmentarios retinianos. En la toxicidad grave, se encuentran depósito excesivo de pigmento y un electrorretinograma extinguido. Regularmente, el cese del medicamento se acompaña de restitución completa o parcial de la función retiniana, aunque persisten las alteraciones pigmentarias. Las dosificaciones normales no producen alteraciones de la función retiniana incluso después de años de tratamiento.

La fenotiazina del grupo I, clorpromazina, en general no produce efectos retinotóxicos. Se han informado casos raros de una pigmentación granular fina y reversible en el fondo retiniano.

No se ha informado que los derivados piperazina (grupo III) afecten la función retiniana. Puesto que estos fármacos son los derivados más potentes de la fenotiazina, se necesita menos medicamento para controlar al individuo psicótico, lo que sugiere fuertemente que el efecto terapéutico y los efectos tóxicos dependen de mecanismos diferentes.

Indometacina

La administración del antiinflamatorio indometacina en dosificaciones de 50 a 200 mg al día durante uno a dos años puede dar por resultado decremento de la agudeza visual, cambios de los campos visuales, y anormalidades de la adaptación a la oscuridad, el electrorretinograma y el electrooculograma. Sin embargo, la función visual mejora cuando se suspende la farmacoterapia, y se acompaña de regreso del electrorretinograma a la normalidad.

Oxígeno

El uso terapéutico de oxígeno en concentraciones mayores que en el aire ambiente aumenta año con año. Los adultos saludables por lo general pueden tolerar la respiración de oxígeno puro durante hasta tres horas sin mostrar cualesquier síntomas incómodos; empero, la inhalación adicional a presión atmosférica o la inhalación a corto plazo de concentraciones altas de oxígeno (a dos a tres atmósferas) ocasiona constricción progresiva bilateral de los campos periféricos, alteraciones de la visión central, midriasis y constricción de la vasculatura retiniana. Todos los síntomas son reversibles en el momento en que se inhala aire. El daño retiniano irreversible y grave en adultos es raro.

Los prematuros se colocan en incubadores y respiran oxígeno en concentraciones mayores que en el aire. Cuando se suspende la hiperoxia, presentan una enfermedad ocular bilateral irreversible conocida como fibroplasia retrolenticular. Únicamente la circulación retiniana desarrollada de manera incompleta es susceptible a las con-

centraciones tóxicas de oxígeno, en tanto un sistema vascular retiniano maduro y otras circulaciones formadas de manera incompleta no son sensibles a toxicidad por oxígeno. En el transcurso de seis horas después de colocar a un lactante en una atmósfera con alto contenido de oxígeno, ocurre constricción de los vasos inmaduros. Esto es reversible si el niño vuelve a respirar de inmediato aire, pero es irreversible si se continúa el tratamiento con hiperoxia. Aunque esta última es selectivamente tóxica para el sistema vascular retiniano inmaduro, no quedan de manifiesto efectos tóxicos sobre la retina en sí. No hay cambios de las tasas glucolíticas ni de la frecuencia respiratoria. Estos resultados contrastan con la atrofia de fotorreceptores inducida por oxígeno que se observa en animales adultos. Esta disparidad es extraña, pero es posible que simplemente indique que el daño temprano no fue detectable a partir de una medición anatómica o bioquímica no detallada.

Las concentraciones altas de oxígeno inhiben varias vías enzimáticas. Se ha informado inhibición de la respiración, del transporte de electrones, de la síntesis de ATP, de la glucólisis y de varias funciones de enzimas y coenzimas cuya actividad requiere grupos sulfhidrilo libres. La toxicidad inducida durante maduración del sistema vascular retiniano, que produce fibroplasia retrolenticular, puede explicarse por cualesquiera de las deficiencias anteriores. Con todo, la toxicidad que afecta a células fotorreceptoras maduras puede explicarse por inhibición de la glucólisis, que es esencial para la función retiniana.

Adrenalina

En ojos afáquicos, se ha notado edema macular cistoide después de extracción de cataratas luego del uso de adrenalina. Se espera que haya recuperación cuando cesa el tratamiento, pero esto no siempre ocurre.

Yodato

Durante el decenio de 1920, antes del advenimiento de los antibióticos, se hicieron intentos por combatir la enfermedad séptica sistémica, como la septicemia, por medio de inyección de antisépticos inorgánicos por vía intravenosa. Luego del uso de solución Pregl concentrada (Septoiod), varios individuos quedaron ciegos. La afección retiniana primaria fue del epitelio pigmentario; el agente tóxico causal fue el yodato de sodio, pero el mecanismo no se ha elucidado de manera adecuada.

Esparsomicina

El antibiótico esparsomicina, preparado a partir de *Streptomyces sparsogenes*, se ha utilizado como un fármaco contra cáncer. Dos pa-

cientes que recibieron esparsomicina por vía intravenosa presentaron alteraciones pigmentarias que correspondieron a escotomas en anillo bilaterales. Quizá debido a esta toxicidad, el fármaco no se ha empleado de manera extensa. Aun así, puede servir como un recurso para elucidar toxicidad ocular.

Retinoides

Los derivados del retinol natural, retiniano, familia del ácido retinoico, parecen ser útiles en enfermedades dermatológicas pero generan algunos efectos secundarios oculares. La isotretinoína, que es el ácido 13-*cis* retinoico, es eficaz contra el acné quístico, pero un pequeño porcentaje de pacientes presenta visión nocturna inadecuada y sensibilidad a la luz deslumbrante. Aunque varias pruebas de la función retiniana muestran anormalidades, no hay correlación entre el medicamento y una prueba única. El etretinato es un retinoide aromático eficaz contra el acné. Empero, algunos pacientes muestran decremento de la sensibilidad de bastones, amplitudes reducidas del electrorretinograma escotópico, y deuteranopía. Queda por corroborar la hipótesis de que el fármaco sustituye los retinoides de los fotorreceptores normales.

Tamoxifén

Este compuesto, que es un derivado trifeniletileno, tiene notorias propiedades antiestrógenos, y parece ser eficaz en ciertas circunstancias contra carcinoma mamario. Se observaron depósitos perimaculares y edema macular en cuatro pacientes que habían recibido dosis altas de tamoxifén durante más de un año.

Retinopatía experimental

Yodoacetato

Una técnica importante utilizada para examinar interrelaciones metabólicas entre las diferentes capas de células en la retina, y para determinar también qué células contribuyen a los componentes del electrorretinograma es destruir de manera selectiva capas de células individuales en animales de experimentación. Un recurso muy potente para esos estudios es el yodoacetato, que en dosis cuidadosamente controladas oblitera con rapidez y por completo células receptoras en conejos.

Alrededor de una semana después de la dosis inicial aparece pigmentación retiniana, superficialmente similar a la retinitis pigmentaria de seres humanos. El examen de retinas de conejo con microscopía

electrónica indica lesiones en los segmentos externos de bastones y conos en el transcurso de tres horas después de tratamiento con yodoacetato. La desorganización del segmento externo por formación de vesículas, y lisis, de la estructura de membrana se acompaña de tumefacción y vacuolación del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi en el segmento interno, por desintegración de mitocondrias en el elipsoide, por picnosis de los núcleos, y por lisis de las vesículas sinápticas. Aparece con rapidez cierre capilar diseminado luego de destrucción de la capa de células fotorreceptoras. Todas las pruebas orientan hacia un efecto retinotóxico selectivo del yodoacetato sobre las células fotorreceptoras, porque incluso una semana después de una dosis pequeña, se encuentran intactas las capas de células tanto de epitelio pigmentario como nucleares internas. La alteración del contenido de grupo sulfhidrilo libre de las células visuales sugiere que el efecto retinotóxico primario del yodoacetato puede ser el daño de la estructura de la membrana de las células fotorreceptoras y de los segmentos externos. Otro efecto sobre la glucólisis puede contribuir a la naturaleza de la toxicidad por yodoacetato.

Ditizona

La administración de la sustancia química diabetógena ditizona por vía intravenosa en conejos, en dosis de 17.5 a 40 mg/kg, causa lesiones retinianas. Aunque los receptores de conejo parecen ser la capa de células más sensibles a la toxicidad por ditizona, hay tumefacción de la capa de fibras nerviosas. El tratamiento previo de conejos con cisteína no protege contra el efecto retinotóxico de la ditizona como lo hace contra la intoxicación por yodato y yodoacetato. Esto sugiere diferencias de los mecanismos entre los tres compuestos retinotóxicos.

Diaminodifenoxialcanos

La familia de los diaminodifenoxialcanos parece ser específica para el epitelio pigmentario. La serie, en la cual $n = 5, 6$ y 7 son los más activos, se sintetizó originalmente para que tuviera propiedades esquisosomacidas. Nunca se informó uso en seres humanos, pero en animales susceptibles (monos, perros y gatos) una dosis única por vía oral o intravenosa causa a la postre retinopatía pigmentada y pérdida completa del electroretinograma en el transcurso de algunos días. Hay acción selectiva sobre el epitelio pigmentario, pero cuando estas células se destruyen, las células receptoras suprayacentes también muestran degeneración.

CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES Y NERVIÓ ÓPTICO**Consideraciones generales**

El atributo que separa a la célula ganglionar (fig. 20-1) del resto de la retina es que el cuerpo celular de una neurona es el que se extiende hasta la profundidad del sistema nervioso central. Los axones que provienen de la capa de células ganglionares forman la capa de fibras nerviosas de la retina y salen del ojo en la papila óptica. Casi todas las fibras, que transportan información visual, viajan alrededor de 120 mm desde el globo ocular por medio del nervio óptico, el quiasma óptico y el tracto óptico hasta el lugar donde hacen sinapsis en el cuerpo geniculado lateral del mesencéfalo. Al igual que cualquier otra neurona del sistema nervioso central, la fibra de nervio óptico muestra degeneración en ambas direcciones cuando se corta. De este modo, la célula ganglionar de la retina puede quedar dañada por acción directa sobre la misma, el cuerpo celular, o puede presentar degeneración consecutiva a destrucción del nervio óptico por un tóxico.

Una segunda propiedad singular de la célula ganglionar-nervio óptico es su conducta como una estructura doble desde el punto de vista fisiológico. El 5% central del campo de visión es la única porción que posee agudeza visual alta. Esto corresponde a un área de receptores retinianos de 1.5 mm de diámetro centrada en la fovea central. Aunque hay considerable reprocesamiento de la información visual en la retina, aún hay correspondencia entre la localización del receptor y el tipo de célula ganglionar, o la localización de la célula ganglionar, o ambos. El resultado de esta correspondencia es que la información proveniente de ese 5% central, más agudo, del campo visual, corre en un fascículo de fibras identificable: el llamado fascículo papilomacular. Más aún, este fascículo de fibras actúa como una entidad separada en su conducta hacia diversas sustancias tóxicas, así como hacia algunas enfermedades.

No está claro por qué éste debe ser el caso. Se sabe que las fibras papilomaculares son sobre todo fibras pequeñas. Es posible que en estas fibras con la mayor proporción entre área de superficie y volumen tengan la demanda metabólica más alta de todas las fibras del nervio óptico. Aun así, en el caso de algunas sustancias tóxicas, el fascículo papilomacular queda indemne, y hay daño de las fibras periféricas. De este modo, parece ser que pueden participar afinidades químicas específicas. El efecto opuesto, la pérdida del campo visual periférico por la acción de una sustancia tóxica puede no representar un caso de afinidad selectiva en absoluto. Si la sustancia tiene su acción primaria sobre la célula ganglionar y hay una pérdida uniforme de un número absoluto de células en toda el área retiniana, la parte periférica de la retina quedará destruida. El área macular sobrevivirá, a lo mucho, un decremento de la agudeza, porque hay muchas

más células en el área macular. Cualquiera que sea el mecanismo del cual depende la independencia del fascículo papilomacular, algunas sustancias tóxicas afectan el cuerpo de la célula ganglionar; otras, las fibras del fascículo papilomacular, y otras, sólo las fibras periféricas. En cada caso, la muerte de una porción de la neurona significa muerte de toda la neurona y pérdida de ese canal de transmisión de información específico. Para considerar debidamente este atributo, por el cual el daño de un cuerpo celular retiniano puede causar pérdida de la función en todo un tracto, esta sección abordará la neurona de célula ganglionar (GCN).

Otra consideración especial es la palidez del disco. Cuando cualquier número considerable de fibras nerviosas ópticas muere, su falta de demanda de nutrición es transmitida de algún modo hacia los capilares circundantes. Estos desaparecen en el transcurso de un periodo de meses. En un lugar donde los capilares del nervio óptico pueden inspeccionarse con facilidad (la papila óptica), la cabeza del nervio se torna anormalmente pálida en el momento de la inspección oftalmoscópica, debido a la pérdida del riego capilar. Hay muy buena correlación entre la palidez observada luego de la pérdida de un número grande de fibras, y atrofia óptica.

Sustancias específicas

Metanol

Un veneno que ha recibido mucha publicidad, y singularmente estadounidense, que afecta la neurona de célula ganglionar, es el metanol. La intoxicación por éste es un palimpsesto de tres enfermedades diferentes: 1) intoxicación por solvente orgánico, 2) acidosis sistémica, y 3) efectos sobre el sistema nervioso central, incluso cambios en los ojos y en los ganglios basales.

La palidez de la cabeza del nervio es un dato constante en sujetos que se recuperan luego de intoxicación por metanol, con deterioro visual permanente. En monos, se ha demostrado desmielinización notoria de la parte temporal de la retina, junto con pérdida marginal de células ganglionares. Así, la atrofia óptica es un dato definido en la intoxicación por metanol, pero hay algunas preguntas respecto a si la enfermedad es primaria en la capa de células ganglionares. En primates, la principal vía metabólica es por medio de la alcohol deshidrogenasa. En subprimates, la vía favorecida es mediante el sistema de catalasa.

El tratamiento de la intoxicación por metanol hace necesario tanto combatir la acidosis como evitar la oxidación del metanol. La hemodiálisis expedita parece ser el mejor método para prevenir oxidación de metanol al eliminarlo del organismo. Cuando no se dispone de diálisis, o cuando se retrasa, la oxidación de metanol puede prevenirse por me-

dio de administración de etanol, que compite con buenos resultados por la alcohol deshidrogenasa. Esto proporciona tiempo para que el metanol se excrete sin oxidar en la orina y en el aire espirado.

Etambutol

Por medio de investigación in vivo se encontró que esta sustancia es más eficaz c/ntra tuberculosis en ratones. Debido a su tolerancia relativamente buena por seres humanos, y su eficacia contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniazida, el fármaco se ha convertido en un miembro establecido de los recursos contra la tuberculosis. En alrededor de 10% de los pacientes que reciben 25 a 50 mg/kg al día, la pérdida de la visión aparece uno a siete meses después del inicio de esta dosificación.

El fenómeno tóxico típico es neuritis retrobulbar en el sentido de que hay afección del campo visual sin tumefacción obvia de la cabeza del nervio. Con todo, además de escotoma central, que se considera el dato característico en la neuritis retrobulbar, una proporción más pequeña de pacientes muestra pérdida del campo periférico con preservación de la visión central. Todos los síntomas visuales se relacionan con la dosis, y las alteraciones visuales parecen mostrar regresión completa cuando se suspende la administración del fármaco. Los mecanismos de la acción terapéutica y de toxicidad están lejos de ser claros.

Disulfuro de carbono

Este líquido inflamable y volátil (punto de ebullición = 46.3°C) tuvo importancia en el pasado como un solvente para el azufre en la industria del caucho, y como solvente para celulosa tratada con álcalis en el proceso viscoso para rayón y celofán. La ventilación mejorada y la sustitución por otros solventes han hecho de la intoxicación clásica por disulfuro de carbono una cosa del pasado. No se observa el impresionante complejo de escotoma central, decremento de la agudeza visual, neuritis periférica diseminada, cambios de personalidad, encefalopatía vascular, y arteriosclerosis generalizada con secuelas cardiovasculares y renales. De cualquier modo, se han emitido informes perturbadores en Japón y Finlandia, de efectos oculares sutiles, observados a concentraciones de solvente que no producen los síntomas clásicos y que hasta ahora se consideraban seguras. Extrañamente, la retinopatía que se observa en Japón, que consta de microaneurismas y hemorragias pequeñas, en trabajadores finlandeses no se observó que excediera la incidencia en testigos. En Finlandia, los datos positivos fueron llenado peripapilar tardío en la angiografía con fluoresceína, ampliación de las arteriolas retinianas, y un máximo más

bajo para la onda de pulso ocular. Está claro que el disulfuro de carbono en la industria necesita más estudio.

Talio

Ha surgido considerable experiencia clínica en cuanto a la intoxicación por talio a partir del uso durante el decenio de 1920 de acetato taloso como un depilatorio por dermatólogos, y su uso como veneno para ratas, con envenenamientos accidentales e intencionales consecuentes. Durante un periodo breve a principios del decenio de 1930, una crema depilatoria cosmética causó casos crónicos adicionales. Los síntomas sistémicos de intoxicación por talio incluyen gastroenteritis, polineuritis y alopecia. El deterioro ocular se observa por la aparición de cataratas, especialmente en ratas, y por neuritis óptica en seres humanos.

El cristalino y el nervio óptico, dos tejidos con alto contenido de potasio, también tienen la capacidad para almacenar TI^+ . Las similitudes iónicas son lo bastante grandes como para que el TI^+ pueda activar a la Na^+ , K^+ -ATPasa. Un dato adicional e inesperado es el almacenamiento alto de TI^+ en estructuras oculares que contienen melanina. Aunque el TI^+ puede actuar por el K^+ en muchos sistemas, está claro que no logra hacerlo en todos los casos. Parece lógico que la acumulación de talio donde normalmente debe haber potasio, sin que sea capaz de sustituir a este último en todos los sistemas de enzimas, es la base para la toxicidad por talio. No está claro qué partes de la neurona de célula ganglionar son las más afectadas.

Quinina

Ahora está claro que hay dos magnitudes de dosificación a las cuales la quinina (y sus congéneres) puede ser tóxica. La primera es una concentración muy baja causada por una dosis única de apenas 12 mg. Los síntomas son los de púrpura trombocitopénica. La causa es una reacción inmunitaria en la cual el fármaco actúa como un hapteno. El sistema visual queda afectado tanto o tan poco como lo estaría en la púrpura causada por cualquier otro hapteno. Sus vasos sanguíneos quedan sujetos a hemorragia consecutiva a trombocitopenia como lo haría cualquier grupo de vasos, pero no hay selectividad específica para el ojo.

El régimen terapéutico habitual para paludismo consta de 1.3 g al día en cuatro dosis divididas, durante siete días. Experimentos en voluntarios humanos ha mostrado que los efectos oculares de visión borrosa, un decremento de la agudeza visual, y pérdida del campo periférico, ocurren con dosis únicas de 2.5 a 4.0 g. Una dosis única de 8.0 g puede resultar letal. Las dosis de 2.5 g o más tienen efectos oculares específicos, que algunos han atribuido a constricción arteriolar, otros a

acción directa sobre el cuerpo de células ganglionares, y aun otros a efectos sobre toda la retina. Los cambios anatómicos más tempranos que se toman permanentes son picnosis y después pérdida generalizada de las células ganglionares retinianas. Este es casi sin duda el sitio de los efectos oculares específicos para dosis altas.

Glutamato

Una entidad experimental que comprende la neurona de célula ganglionar es la intoxicación por glutamato. La administración de dosis altas de sodio 1-glutamato a ratones lactantes causa degeneración de la capa de células ganglionares retinianas y falta de formación de la capa nuclear interna. La glutaminasa I estuvo reprimida en las retinas de estos animales, y esto se postuló como el mecanismo de la toxicidad por glutamato.

Quizás es más importante el hecho de que en tanto el glutamato sólo afecta a la retina en desarrollo, algunos de los compuestos más nuevos causan pérdida celular selectiva cuando se inyectan por vía intravítrea en animales maduros. Esto no representa un peligro para seres humanos, pero promete ser un potente recurso experimental.

Metilnitrosocarbamato

En la investigación realizada durante la Segunda Guerra Mundial acerca del vesicante metilnitrosocarbamato, se encontró que hubo cromatólisis y destrucción de la capa de células ganglionares retiniana, selectivas. El compuesto es un alquilante como las mostazas nitrogenadas, y produce alquilación de grupos funcionales de proteínas y ácidos nucleicos de una manera más o menos al azar.

Miellopticoneuropatía subaguda

Debe hacerse especial mención del daño del nervio óptico (que acompaña a la desmielinización diseminada en el sistema nervioso central) causado por la 7-yodo-5-cloro-8-hidroxiquinolina, yodoclorhidroxiquin. El fármaco es un amebicida eficaz y ha estado disponible para venta sin receta fuera de Estados Unidos principalmente para combatir la "diarrea del viajero" en casos en los cuales no se ha realizado un diagnóstico específico, y en los cuales no se dispone de control de la dosificación por parte de un médico. Particularmente en Japón, se ha identificado una entidad denominada "miellopticoneuropatía subaguda" atribuible al uso de esta sustancia.

El trastorno se caracteriza en clínica por parestesias y entumecimiento de las extremidades, ataxia y debilidad en las piernas. Veintisiete por ciento de los pacientes con miellopticoneuropatía subaguda presenta alteraciones visuales atribuidas a desmielinización del nervio óptico.

Organomercuriales

Se ha reconocido que el mercurio metálico representa un peligro relativamente bajo para los ojos. Estos últimos no parecen quedar afectados en la intoxicación por sales inorgánicas de mercurio. El dato principal y constante es necrosis de neuronas en la corteza cerebral, sobre todo en la profundidad de los surcos, y especialmente en la cisura calcarina de la corteza visual. En clínica se han observado datos de hiperemia del disco y más tarde palidez del disco.

El caso especial de las porciones de proteína

La tecnología actual permite el aislamiento y la caracterización de fragmentos de proteína (y de ácido nucleico). Las técnicas recombinantes hacen posible la preparación de cantidades importantes de estas sustancias. Donde hay aplicaciones terapéuticas potenciales o hechas realidad, los estudios de toxicidad son obligatorios.

Varios grupos han utilizado el activador del plasminógeno hístico (tPA) para producir lisis de membranas de fibrina infraoculares con el fin de tratar membranas de fibrina después de extracción de cataratas, y membranas pupilares luego de vitrectomía. Estudios de toxicidad en animales a 25 µg mostraron daño retiniano. El factor del crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante causa un incremento de la tasa de cicatrización epitelial corneal, y no es tóxico cuando se aplica localmente. El antagonista del factor activador de plaquetas (BN50730) evita la pérdida de una onda b en retina aislada de rata, perfundida con una solución de cloroquina. El interferón recombinante de conejo, inyectado en el humor vítreo en dosis de 10^4 unidades disminuye los desprendimientos causados por la inyección intravítrea de fibroblastos dérmicos en ojos de conejo. Las dosis de 10^6 unidades generan panuveítis.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartlett JD, Jaanus SD: *Clinical Ocular Pharmacology*, 3d ed. Boston: Butterworth, 1995.
- Fraunfelder FT: *Drug Induced Ocular Side Effects and Drug Interactions*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Grant WM: *Toxicology of the Eye*, 4th ed. Springfield, 111: Charles C Thomas, 1993.

Las glándulas endocrinas son acumulaciones de células especializadas que sintetizan, almacenan y liberan sus secreciones de manera directa hacia el torrente sanguíneo. Son dispositivos de detección y de emisión de señales localizados en el compartimiento líquido extracelular, y tienen la capacidad para mostrar respuesta a cambios del ambiente interno y externo para coordinar múltiples actividades que conservan la homeostasia.

Las células endocrinas que producen hormonas polipéptidas tienen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado que ensambla hormona, y un aparato de Golgi notorio para taponar la hormona en granulos para almacenamiento y transporte intracelular. Los granulos secretores son singulares para las células endocrinas secretoras de hormona polipéptida y de catecolaminas, y proporcionan un mecanismo para el almacenamiento intracelular de cantidades considerables de hormona activa preformada. Cuando la célula recibe una señal para que secrete hormona, los gránulos secretores se dirigen hacia la periferia de la célula endocrina, probablemente por la contracción de microfilamentos.

Las células secretoras de hormonas esteroides se caracterizan por cuerpos lípidos citoplasmáticos grandes que contienen colesterol y otras moléculas precursoras. Los cuerpos lípidos se encuentran en estrecha proximidad a una extensa red tubular de retículo endoplásmico liso y mitocondrias grandes que contienen los sistemas de enzimas hidroxilasa y deshidrogenasa. Estos sistemas de enzimas funcionan para fijar diversas cadenas laterales al núcleo esteroide básico. Las células productoras de esteroides carecen de gránulos secretores y no almacenan cantidades importantes de hormona preformada. Dependen de la biosíntesis continua para conservar la tasa secretora normal de una hormona particular.

Muchas enfermedades del sistema endocrino se caracterizan por alteraciones funcionales notorias y clinicopatológicas características que afectan uno o varios sistemas. El animal o ser humano afectado puede tener signos clínicos que afectan de manera primaria la piel

(pérdida de pelo causada por hipotiroidismo), sistema nervioso (crisis convulsivas generadas por hiperinsulinismo), aparato urinario (poliuria suscitada por diabetes sacarina, diabetes insípida e hiperadrenocorticismo), o músculo estriado (fracturas inducidas por hiperparatiroidismo).

La literatura sugiere que las lesiones de los órganos endocrinos inducidas por sustancias químicas predominan en las suprarrenales, seguidas en orden descendente por el tiroides, páncreas, hipófisis y paratiroides. Las neoplasias endocrinas aparecen a menudo en ratas; el tiroides ocupa el tercer lugar en frecuencia (por detrás del hígado y las glándulas mamarias), seguido por la hipófisis (cuarto lugar) y las suprarrenales (quinto lugar).

TIROIDES

Sustancias químicas bociógenas y neoplasias tiroideas en roedores

El tratamiento crónico de roedores con compuestos bociógenos da por resultado aparición de adenomas de células foliculares. El tiouracilo y sus derivados tienen este efecto en ratas y ratones. Este fenómeno también se ha observado en ratas que consumieron semillas de plantas del género *Brassica*, eritrosina, sulfonamidas y muchos otros compuestos. Estos bociógenos interfieren de manera directa con la síntesis de hormona tiroidea o la secreción de la misma en el tiroides, aumentan la catabolia de hormona tiroidea y la excreción subsiguiente hacia la bilis, o alteran la conversión periférica de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3). El decremento consiguiente de las concentraciones circulantes de hormona tiroidea da por resultado una secreción aumentada compensadora de hormona estimulante del tiroides (TSH) hipofisaria. La estimulación del tiroides por hormona estimulante del tiroides, mediada por receptor, conduce a cambios proliferativos de las células foliculares, que incluyen hipertrofia, hiperplasia y finalmente neoplasia en roedores.

También se ha informado que la excreción excesiva de hormona estimulante del tiroides sola (es decir, en ausencia de cualquier exposición a sustancia química) produce una incidencia alta de neoplasias tiroideas en ratas que recibieron una dieta con deficiencia de yodo, y en ratones que recibieron trasplantes de neoplasias hipofisarias secretoras de hormona estimulante del tiroides. El mecanismo patógeno de la aparición de neoplasias de células foliculares del tiroides en roedores comprende una estimulación excesiva sostenida del tiroides por la hormona estimulante del tiroides.

Mecanismos secundarios de oncogénesis tiroidea

La comprensión del mecanismo de acción de los xenobióticos sobre el tiroides proporciona una base racional para la extrapolación de datos de estudios a largo plazo en roedores a la valoración de la seguridad de un compuesto particular para seres humanos. Muchas sustancias químicas y fármacos alteran uno o más pasos de la síntesis de hormonas tiroideas y de la secreción de las mismas, lo que da por resultado concentraciones subnormales de tiroxina y triyodotironina, relacionadas con secreción aumentada compensadora de hormona estimulante del tiroides hipofisaria (fig. 21-1). Cuando estos compuestos se probaron especies muy sensibles, como ratas y ratones, pronto originaron hipertrofia/hiperplasia de células foliculares, y aumento del peso del tiroides, y en estudios a largo plazo produjeron un incremento de la incidencia de neoplasias tiroideas mediante un mecanismo secundario (indirecto) relacionado con desequilibrios hormonales.

En el mecanismo secundario de oncogénesis tiroidea en roedores, la sustancia química xenobiótica o perturbación fisiológica específica desencadena otro estímulo (p. ej., hipersecreción crónica de hormona estimulante del tiroides) que favorece la aparición de lesiones proliferativas nodulares (inicialmente hipertrofia, seguida por hiperplasia, después adenomas, rara vez carcinomas) derivadas de las células foliculares. Los umbrales para "efecto nulo" sobre el tiroides pueden establecerse al determinar la dosis de xenobiótico que no desencadena un incremento de la concentración circulante de hormona estimulante del tiroides. Los compuestos que actúan mediante este mecanismo indirecto (secundario) con desequilibrios hormonales por lo general muestran pocas pruebas o ninguna de mutagenicidad o de producción de daño del DNA.

En seres humanos que tienen cambios notorios de la función tiroidea y concentraciones altas de hormona estimulante del tiroides, como suele observarse en áreas con incidencia alta de bocio endémico, debido a deficiencia de yodo, hay poco aumento de la incidencia de cáncer tiroideo, si es que lo hay. El tiroides de seres humanos es mucho menos sensible a este fenómeno patógeno que el de roedores.

Se ha informado que los seres humanos con defectos congénitos de la síntesis de hormona tiroidea (bocio dishormonogenético) e incremento notorio de las concentraciones circulantes de hormona estimulante del tiroides tienen aumento de la incidencia de carcinomas tiroideos. De igual modo, los pacientes tirotóxicos con enfermedad de Graves, en la cual las células foliculares son estimuladas de manera autónoma por inmunoglobulina (estimulador tiroideo de acción prolongada) también parecen tener mayor riesgo de presentar neoplasias tiroideas.

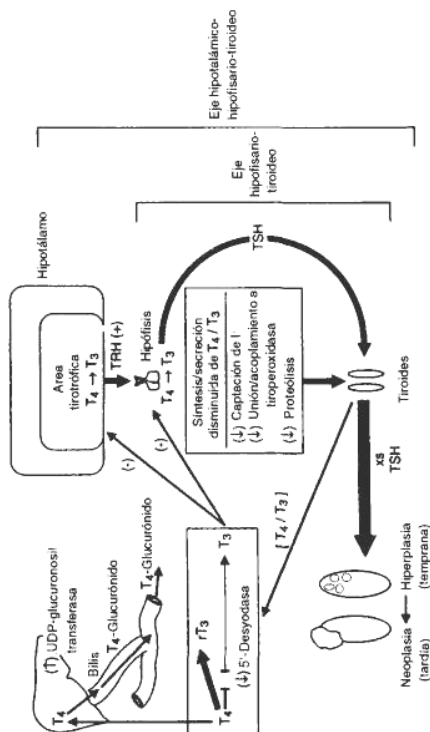


Fig. 21-1. Sitios de alteración de la triada hipotalámica-hipofisaria-tiroidea por sustancias químicas xenobióticas. Las sustancias químicas pueden ejercer efectos directos al alterar la síntesis de hormona tiroidea o la secreción de la misma, e influir de manera indirecta sobre el tiroides por medio de inhibición de la 5'-desyodasa al inducir enzimas microsómicas hepáticas (p. ej., tiroxina-UDP-glucuronosiltransferasa). Todos estos mecanismos pueden disminuir las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas (tiroxina [T_4] y triiodotironina [T_3]), lo que da por resultado una liberación de la inhibición por retroalimentación negativa, y aumento de la secreción de hormona estimulante del tiroides (TSH) por la hipófisis. La hipersecreción crónica de TSH predispone al tiroides de roedor sensible a presentar un aumento de la incidencia de lesiones hiperplásicas y neoplásicas focales (adenomas) mediante un mecanismo secundario (epigenético).

Sustancias químicas que alteran de manera directa la síntesis de hormona tiroidea y la secreción de la misma

Inhibidores de la síntesis de hormona tiroidea

Bloqueo de la captación de yodo. El paso inicial en la biosíntesis de hormonas tiroideas es la captación de yoduro a partir de la circulación, y el transporte contra un gradiente a través de las células foliculares hacia la luz del folículo. Diversos aniones actúan como inhibidores competitivos del transporte de yoduro en el tiroides, entre ellos perclorato (ClO_4^-), tiocianato (SCN^-) y pertecnetato. El tiocianato es un potente inhibidor del transporte de yoduro y un sustrato competitivo para la peroxidasa tiroidea, pero no parece estar concentrado en el tiroides. El bloqueo del mecanismo de atrapamiento de yoduro tiene un efecto perjudicial sobre el eje tiroideo-hipofisario, parecido al de la deficiencia de yodo. Las concentraciones sanguíneas de tiroxina y triyodotironina disminuyen, lo que da por resultado un incremento compensador de la secreción de hormona estimulante del tiroides por la hipófisis. La hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares después de exposición sostenida da por resultado un aumento del peso del tiroides y la aparición de bocio.

Defecto de organificación: inhibición de la peroxidasa tiroidea. Diversas sustancias químicas, fármacos y otros xenobióticos afectan la unión por pasos de yoduro a los residuos tirosilo en la tiroglobulina que requieren oxidación de yoduro inorgánico (I^-) hacia yodo molecular (reactivo) (I_2) por la peroxidasa tiroidea presente en la cara luminal (membranas de las microvellosidades) de las células foliculares y el coloide adyacente (fig. 21-1). Las clases de sustancias químicas que inhiben la organificación de la tiroglobulina incluyen: 1) las tionamidas (como tiourea, tiouracilo, propiltiouracilo, metimazol, carbimazol y goitrina); 2) derivados anilina y compuestos relacionados (p. ej., sulfonamidas, ácido paraaminobenzoico, ácido paraaminosalicílico y anfenona); 3) fenoles sustituidos (como resorcinol, fluoroglucinol y ácido 2,4-dihidroxibenzoico), y 4) inhibidores diversos (p. ej., aminotriazol, tricianoaminopropeno, antipirina y su derivado yodado [yodopirina]).

Muchas de estas sustancias químicas ejercen su acción al inhibir la peroxidasa tiroidea, lo que da por resultado alteración tanto de la yodación de residuos tirosilo en la tiroglobulina, como la reacción de acoplamiento de yodotirosinas para formar yodotironinas (triyodotironina y tiroxina).

Inhibidores de la secreción de hormona tiroidea Relativamente pocas sustancias químicas inhiben de manera selectiva la secreción de hormona tiroidea a partir del tiroides (fig. 21-1). Du-

rante años se ha sabido que un exceso de yodo inhibe la secreción de hormona tiroidea y en ocasiones puede dar por resultado bocio y función subnormal (hipotiroidismo) en animales y seres humanos. Se han utilizado dosis altas de yoduro en el tratamiento de enfermedad de Graves e hipertiroidismo para disminuir las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas. Se han sugerido varios mecanismos para este efecto de las concentraciones altas de yoduro sobre la secreción de hormona tiroidea, incluso un decremento de la actividad de proteasa lisosómica (en glándulas humanas), inhibición de la formación de gotitas de coloide (en ratones y ratas), e inhibición del incremento (mediado por hormona estimulante del tiroides) del AMP cíclico (cAMP) (en preparaciones de tiroides de perro en laminillas).

También se ha informado que el litio tiene un acentuado efecto inhibidor sobre la liberación de hormona tiroidea (fig. 21-1). El uso difundido de carbonato de litio en el tratamiento de estados maníacos en ocasiones origina la aparición de bocio, con eutiroidismo o en ocasiones con hipotiroidismo, en seres humanos. El litio inhibe la formación de gotitas de coloide estimulada por cAMP *in vivo*, e inhibe la liberación de hormonas tiroideas.

Inducción de enzimas microsómicas hepáticas, y neoplasias tiroideas

Las enzimas microsómicas hepáticas tienen importancia en la economía de la hormona tiroidea porque la glucuronidación es el paso limitador de la tasa en la excreción biliar de tiroxina y la sulfación por la fenol sulfotransferasa para la excreción de triyodotironina. La exposición a largo plazo a ratas a una amplia variedad de sustancias químicas puede inducir estas vías enzimáticas y dar por resultado estimulación crónica del tiroides al alterar el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, lo que suscita un mayor riesgo de aparición de neoplasias derivadas de las células foliculares en estudios de toxicidad/carcinogenicidad crónica durante dos años o durante el lapso de vida.

Los xenobióticos que inducen enzimas microsómicas hepáticas y que alteran la función tiroidea en ratas incluyen fármacos que actúan en el sistema nervioso central (p. ej., fenobarbital, benzodiazepinas); bloqueadores de los canales del calcio (p. ej., nifedipina, bepridil); esteroides (espirolactona); retinoides; hidrocarburos clorados (p. ej., clordano, DDT, TCDD), y bifenilos polihalogenados (PCB, PBB). Casi ningún inductor de enzimas microsómicas hepáticas tiene actividad carcinógena intrínseca manifiesta, y producen poca mutagenicidad o daño del DNA, o no lo hacen.

El fenobarbital se ha estudiado extensamente como el prototipo para inductores microsómicos hepáticos que incrementan una gama

de isoenzimas del citocromo P-450. La actividad de la uridindifosfato glucuronosiltransferasa (UDP-GT), la enzima limitadora de la tasa en el metabolismo de la tiroxina, está aumentada en microsomas hepáticos purificados de ratas macho cuando se expresa como picomoles/min/mg de proteína tncrosómica (1.3 veces) o como actividad hepática total (3 veces).

Las ratas tratadas con fenobarbital presentan cambios característicos de las concentraciones circulantes de hormona tiroidea. La triyodotironina y tiroxina plasmáticas están muy disminuidas después de una semana, y permanecen disminuidas durante cuatro semanas. Hacia las ocho semanas, las cifras de triyodotironina vuelven casi a lo normal debido a compensación por el eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo. Las concentraciones séricas de hormona estimulante del tiroides están muy altas durante todo el primer mes, pero a menudo declinan después que se alcanza un nuevo estado estable. El peso del tiroides aumenta mucho después de dos a cuatro semanas de tratamiento con fenobarbital, alcanzan un incremento máximo de 40 a 50% hacia las ocho semanas, y permanecen altos de principio a fin del periodo de tratamiento.

La administración complementaria de tiroxina (en dosis que regresan la concentración plasmática de hormona estimulante del tiroides al límite normal) bloquea los efectos promotores de neoplasias del tiroides del fenobarbital, y los efectos promotores son directamente proporcionales a la concentración plasmática de hormona estimulante del tiroides en ratas. El incremento sostenido de las cifras circulantes de dicha hormona da por resultado al principio hipertrofia de las células foliculares, seguida por hiperplasia, y finalmente coloca al tiroides de la rata en mayor riesgo de presentar una incidencia aumentada de neoplasias benignas.

Se ha informado que el fenobarbital es un promotor de neoplasias tiroideas en un modelo de inicio-promoción en ratas. Se ha demostrado que el tratamiento con una nitrosamina, seguido por fenobarbital, aumenta las concentraciones séricas de hormona estimulante del tiroides, peso del tiroides e incidencia de neoplasias de células foliculares en esta última glándula. Estos efectos podrían disminuirse de una manera relacionada con la dosis mediante tratamiento simultáneo con dosis cada vez más altas de tiroxina exógena. La activación del tiroides durante la terapéutica de roedores con sustancias que estimulan la catabolia de la tiroxina es un fenómeno bien conocido y se ha investigado de manera extensa con el fenobarbital y muchos otros compuestos. En seres humanos, una disminución de las cifras circulantes de tiroxina, pero cambio nulo de las concentraciones de hormona estimulante del tiroides y triyodotironina únicamente se ha observado con dosis altas de compuestos inductores de enzimas, muy potentes, como la rifampicina con antipirina o sin ella.

Aunque el fenobarbital es el único inductor de la UDP-GT que se ha investigado en detalle como un promotor de neoplasias tiroideas, otros inductores bien conocidos de la UDP-GT afectan la tiroxina sérica, hormona estimulante del tiroides y tiroides. Por ejemplo, la pregnelonona-16cx-carbonitrilo (PCN), el 3-metilcolantreno (3MC) y el aroclor 1254 (PCB) inducen la actividad de UDP-GT en los microsomas hepáticos hacia tiroxina. Estos inductores de la UDP-GT reducen las concentraciones séricas de tiroxina en ratas tanto testigo como en aquellas que fueron objeto de tiroidectomía que reciben tiroxina, lo que indica que las reducciones de las cifras séricas de tiroxina no se deben a un efecto directo de los inductores sobre el tiroides. Los inductores de la UDP-GT pueden afectar de manera adversa al tiroides por medio de un mecanismo secundario, pero esto únicamente se aplica a los inductores de la UDP-GT que incrementan la hormona estimulante del tiroides sérica además de reducir la tiroxina sérica. No hay pruebas convincentes de que los seres humanos tratados con fármacos o expuestos a sustancias químicas que inducen las enzimas microsómicas hepáticas tengan aumento del riesgo de aparición de cáncer tiroideo.

Inhibición química de la 5'-monodesyodasa, my neoplasias tiroideas

El FD&C Red No. 3 (eritrosina) es un ejemplo de un xenobiótico bien caracterizado que produce perturbaciones de la función tiroidea en roedores y, en estudios a largo plazo, se relaciona con un aumento de la incidencia de neoplasias tiroideas benignas. El Red No. 3 es un aditivo de color ampliamente utilizado en alimentos, cosméticos y compuestos farmacéuticos. Un efecto constante del rojo núm. 3 sobre la economía de la hormona tiroidea fue el incremento notorio de la triyodotironina inversa sérica. Los mecanismos de los cuales depende el aumento de la triyodotironina inversa sérica parecen ser, primero, acumulación de sustrato (tiroxina) debido a inhibición de la 5'-monodesyodasa, con conversión subsiguiente en triyodotironina inversa, más que en triyodotironina activa y, en segundo lugar, acumulación de triyodotironina inversa debido a inhibición de la 5'-monodesyodasa que da por resultado inhabilidad para desintegrar más a la triyodotironina inversa hacia diyodotironina (T₂).

Diferencias de especies en la economía de la hormona tiroidea

Las perturbaciones a largo plazo del eje hipofisario-tiroideo por diversos xenobióticos o alteraciones fisiológicas (p. ej., deficiencia de yodo, tiroidectomía parcial, y bociógenos naturales en los alimentos) tienen más probabilidades de predisponer a la rata de laboratorio a

una incidencia más alta de lesiones proliferativas (p. ej., hiperplasia y neoplasias [adenomas] benignas de las células foliculares) en respuesta a la exposición crónica a hormona estimulante del tiroides, que aquellas en el tiroides de seres humanos. Esto es en particular cierto en la rata macho, que tiene concentraciones circulantes más altas de hormona estimulante del tiroides que las hembras. La mayor sensibilidad del tiroides de roedores a alteración por fármacos, sustancias químicas y perturbaciones fisiológicas también se relaciona con la vida media plasmática más breve de la tiroxina en ratas que en seres humanos debido a las considerables diferencias de las proteínas de transporte para hormonas tiroideas entre estas especies.

Las cifras de hormona estimulante del tiroides son más altas en ratas macho que en hembras, y la castración disminuye tanto la hormona estimulante del tiroides sérica basal como la respuesta a la inyección de hormona liberadora de tiotropina (TRH). La altura de las células foliculares a menudo es mayor en ratas macho que en hembras en respuesta a las concentraciones circulantes más altas de hormona estimulante del tiroides. La administración de testosterona exógena a ratas macho castradas restituye las cifras de hormona estimulante del tiroides hasta las que se encuentran en ratas intactas. Las neoplasias tiroideas malignas aparecen a una incidencia más alta después de radiación en machos que en hembras (2:1), y la castración de ratas macho radiadas disminuye la incidencia hasta la que se observa en ratas hembra radiadas intactas. La restitución de testosterona en ratas macho castradas restituye la incidencia de carcinomas tiroideos inducidos por radiación en proporción a la dosis de testosterona y, de modo similar, las concentraciones séricas de hormona estimulante del tiroides aumentan de manera proporcional a la dosis de hormona de restitución. De igual modo, se ha informado incidencia más alta de hiperplasia y neoplasia de células foliculares en ratas macho que en hembras luego de la administración de una amplia variedad de fármacos y sustancias químicas en pruebas de toxicidad/carcinogenicidad crónicas.

TESTÍCULOS

Las neoplasias de células de Leydig (intersticiales) constituyen una de las neoplasias endocrinas que ocurren con mayor frecuencia en roedores en estudios de toxicidad/carcinogenicidad. Las neoplasias testiculares de roedores se clasifican en varias categorías generales, entre ellas neoplasias derivadas de células del estroma gonadal, las originadas en las células germinales, las derivadas de estructuras de los anexos o de membranas serosas y, por último, un grupo de neoplasias derivadas de los tejidos conectivos de apoyo y vasos de los testículos.

Las neoplasias del estroma gonadal incluyen neoplasias benignas y malignas derivadas de las células de Leydig, de las células de Sertoli de los túbulos seminíferos, así como una rara neoplasia mixta con una mezcla de ambos tipos de células. La neoplasia de células de Leydig es fácilmente la más frecuente que aparece en los testículos de roedores, y suele plantear un problema en la distinción entre hiperplasia focal y crecimiento neoplásico temprano (es decir, formación de adenoma).

La incidencia de neoplasias de células de Leydig en ratas de edad avanzada varía mucho dependiendo de la cepa. En general, las cepas Sprague-Dawley, Osborne-Mendel y Brown-Norway tienen una incidencia mucho más baja que otras cepas de uso frecuente en estudios de toxicidad/carcinogenicidad crónica, incluso las cepas Fischer 344 y Wistar.

En comparación con los roedores, las neoplasias de células de Leydig son en extremo raras en seres humanos: de alrededor de uno en cada cinco millones, con un máximo a alrededor de los 30 a 60 años de edad. Noventa por ciento o más de las neoplasias de células de Leydig en seres humanos es benigno, y algunos parecen tener actividad endocrina y relacionarse en clínica con ginecomastia.

Anatomía patológica de las neoplasias de las células de Leydig

El principal problema en la anatomía patológica de lesiones proliferativas focales de células de Leydig en testículos de roedores es la separación exacta y constante de hiperplasia focal y neoplasias benignas (adenomas) que poseen crecimiento autónomo. La mayoría de los patólogos concuerda en que la separación entre hiperplasia focal y adenomas derivados de las células de Leydig es arbitraria y suele basarse principalmente en el tamaño de la lesión focal, puesto que las características citológicas regularmente son similares.

El reconocimiento de que muchas lesiones proliferativas focales pequeñas de células de Leydig (es decir, entre uno y tres diámetros de túbulos) mostrarán regresión luego de eliminación del estímulo incitante, el diagnóstico de adenoma de células de Leydig puede utilizarse para una masa de células intersticiales de diámetro igual o mayor que el de tres túbulos seminíferos adyacentes, más uno o más de los criterios que siguen: compresión periférica simétrica de túbulos adyacentes, pruebas de pleomorfismo celular o un incremento de la proporción entre núcleo y citoplasma, una red vascular sinusoidal endocrina, aumento de la actividad mitótica y coalescencia de masas de células adyacentes.

Las neoplasias de células de Leydig en ratas de laboratorio rara vez muestran transformación maligna con progresión hacia la aparición de carcinomas. Los datos histológicos de enfermedad maligna inclu-

yen invasión hacia el epidídimo, el cordón espermático y la túnica albugínea. El criterio más definitivo de enfermedad maligna es la demostración de metástasis en sitios extratesticulares. Los carcinomas de células de Leydig son grandes y a menudo deforman el contorno general del testículo afectado, con áreas extensas tanto de hemorragia como de necrosis.

Estructura y regulación endocrina de las células de Leydig

En ratas, pequeños grupos de células de Leydig están agrupados al rededor de vasos sanguíneos en el intersticio, entre los túbulos seminíferos, con una capa incompleta de células endoteliales alrededor de los grupos de células de Leydig. En seres humanos, las células de Leydig están presentes como pequeños grupos en el intersticio cerca de los vasos sanguíneos o en tejido conectivo laxo, pero sin la capa circundante de células endoteliales.

La regulación endocrina de las células de Leydig exige la actividad coordinada del hipotálamo y de la adenohipófisis (parte anterior de la hipófisis), con control de retroalimentación negativa ejercido por la concentración sanguínea de esteroides gonadales. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica estimula la liberación pulsátil tanto de hormona luteinizante (LH) como de hormona estimulante del folículo (FSH) a partir de las gonadotropas en la adenohipófisis. La hormona luteinizante es el principal factor trófico que controla la actividad de las células de Leydig y la síntesis de testosterona. Las concentraciones sanguíneas de esta última ejercen retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y, en menor grado, sobre la adenohipófisis. La hormona estimulante del folículo se une a receptores sobre las células de Sertoli en los túbulos seminíferos y, junto con la concentración local de testosterona, tiene una participación crítica en la espermatogénesis. La testosterona, al controlar la liberación de GnRH, es un importante regulador de la secreción de hormona estimulante del folículo por la hipófisis. Los túbulos seminíferos también producen un glicopéptido, denominado inhibina, que ejerce retroalimentación negativa sobre la liberación de hormona estimulante del folículo por las gonadotropas.

El control hormonal de la función testicular es en gran parte el resultado de las actividades coordinadas de la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo desde la hipófisis. La hormona luteinizante se une a receptores de alta afinidad, y de baja capacidad, sobre la superficie de las células de Leydig, y activa a la adenilato ciclasa en la membrana plasmática, lo que da por resultado la generación de un mensajero Intracelular, el cAMP. Este último se une a una proteincinasa, lo que da por resultado la fosforilación de un grupo específico de proteínas en el citosol, lo que incrementa la conversión

de colesterol en pregnenolona al hacer que haya más sustrato disponible y aumentar la actividad de una enzima que rompe la cadena lateral del colesterol. La pregnenolona en las células de Leydig se convierte con rapidez en testosterona, que se libera hacia los vasos sanguíneos intersticiales o es captada por células de Sertoli adyacentes. La testosterona en las células de Sertoli se une a receptores nucleares, donde aumenta la expresión genómica y la transcripción de mRNA que dirigen la síntesis de proteínas (p. ej., proteína de unión a andrógeno, y otras) que participan en la espermatogénesis. En la rata, la fase mitótica de la gametogénesis puede ocurrir sin estimulación hormonal, pero se requiere testosterona para la meiosis de espermatoцитos hacia espermátides. La hormona estimulante del folículo se necesita para las etapas más tardías de la maduración de espermátides hacia espermatozoides. Una vez que la hormona estimulante del folículo y la testosterona inician la espermatogénesis en el momento de la pubertad en ratas, la testosterona sola es suficiente para conservar la producción de espermatozoides.

Mecanismos de la aparición de neoplasias de células de Leydig

La "sensibilidad" de los tejidos endocrinos de los roedores parece estar aumentando con el tiempo, en particular si se comparan los datos generados durante el decenio de 1970 con los recolectados durante el decenio de 1990, para el mismo compuesto. Esto parece depender de varios factores, entre ellos: 1) práctica de cría de ganado, como condiciones libres de patógenos específicos, que dan por resultado mayor supervivencia durante dos años, peso corporal alto, e inmovilidad, y 2) el proceso de selección genética para productividad alta y crecimiento rápido.

Los mecanismos patógenos que en la literatura se informa son importantes en la aparición de lesiones proliferativas de células de Leydig son: radiación, las diferencias mencionadas de especie y cepa, y la exposición a ciertas sustancias químicas, como sales de cadmio y 2-acetilaminofluoreno. Otros mecanismos patógenos son perturbaciones fisiológicas, como la criptorquidia, una alteración del riego sanguíneo hacia los testículos, y heterotrasplante hacia el bazo. Los desequilibrios hormonales también son factores importantes en la aparición de lesiones proliferativas focales de células de Leydig, incluso aumento de los esteroides estrógenos en ratones y cricetos, así como gonadotropinas hipofisarias altas, en especial hormona luteinizante en ratas. La exposición crónica a las sustancias químicas que tienen actividad antiandrogénica, como la procimidona (debido a unión al receptor de andrógeno) aumenta las concentraciones de hormona luteinizante en la circulación y origina estimulación de las células de Leydig, lo que da pie a un incremento de la incidencia de hiperplasia

y adenomas en ratas. La incidencia de adenomas de células de Leydig estuvo disminuida en ratas Fischer 344 con restricción de alimento, así como en ratas hiperprolactinélicas en comparación con un grupo alimentado a libre demanda. Un decremento notorio de la incidencia de lesiones proliferativas focales de células de Leydig se relacionó con una disminución importante de las cifras de hormona luteinizante en la circulación, por medio de retroalimentación negativa ejercida por testosterona implantada en la hipófisis.

Otro mecanismo importante por el cual las sustancias químicas xenobióticas aumentan la incidencia de neoplasias de células de Leydig en ratas es por medio de inhibición de la síntesis de testosterona por células en los testículos. Por ejemplo, el lansoprazol es un benzoimidazol sustituido que inhibe la hidrógeno-potasio ATPasa (bomba de protones) que se encarga de la secreción de ácido por las células parietales en la mucosa del fondo gástrico. El lansoprazol produjo decremento de las cifras de testosterona en la circulación, aumento de las concentraciones de hormona luteinizante, e incremento de la incidencia de hiperplasia de células de Leydig y de neoplasias benignas (adenomas) en estudios crónicos en ratas. El sitio más sensible para inhibición de la síntesis de testosterona por el lansoprazol es el transporte de colesterol hacia la enzima que rompe la cadena lateral del colesterol.

Aunque varios desequilibrios hormonales dan por resultado aumento de la incidencia de neoplasias de células de Leydig en roedores, en seres humanos varias enfermedades vinculadas con aumentos crónicos de la hormona luteinizante sérica (incluso el síndrome de Klinefelter y los adenomas gonadotropos de la hipófisis) no se han relacionado con aumento de la aparición de este tipo de neoplasia testicular rara.

Hay varios informes en la literatura de sustancias químicas xenobióticas que aumentan la incidencia de lesiones proliferativas de células de Leydig en toxicología/carcinogenicidad crónica en ratas (cuadro 21-1).

Cuadro 21-1. Fármacos que aumentan la incidencia de lesiones proliferativas de células de Leydig en estudios de exposición crónica en ratas

<i>Nombre</i>	<i>Indicación clínica</i>
Indometacina	Antiinflamatorio
Lactitol	Laxante
Metronidazol	Antibacteriano
Musclergina	Enfermedad de Parkinson
Buserelina	Carcinoma prostético y mamario, endometriosis
Cimetidina	Reducción de la secreción de ácido gástrico
Flutamida	Carcinoma prostético
Gemfibrozil	Hiperlipemia

La flutamida es un potente compuesto no esferoide, antiandrógeno, que desplaza a la testosterona desde receptores específicos en células blanco, y disminuye la retroalimentación negativa sobre el hipotálamo-hipófisis, lo que suscita concentraciones altas de hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo en la circulación. Se sabe que la administración crónica de flutamida produce un notorio aumento de la incidencia de adenomas de células de Leydig en ratas, pero estas lesiones proliferativas pequeñas de dichas células suelen ser reversibles.

Aunque se ha informado que diversas sustancias químicas xenobióticas aumentan la incidencia de adenomas de células de Leydig en estudios crónicos en ratas, compuestos similares, como la cimetidina, el ketoconazol y ciertos bloqueadores de los canales del calcio, no han originado un aumento de la incidencia de neoplasias de células de Leydig en seres humanos. En resumen, estas neoplasias constituyen una neoplasia frecuente en ratas, a menudo relacionadas desde el punto de vista mecánico con desequilibrios hormonales; de cualquier modo, no constituyen un modelo apropiado para valorar el riesgo potencial para varones de aparición de esta neoplasia testicular rara.

OVARIO

Neoplasias oválicas en roedores

Pueden subdividirse en cinco categorías amplias que comprenden neoplasias epiteliales, neoplasias del cordón-estroma sexual, neoplasias de células germinales, neoplasias derivadas de tejidos blandos no especializados del ovario, y neoplasias metastáticas hacia el ovario desde sitios distantes. Las neoplasias epiteliales de los ovarios son cistadenomas y cistadenocarcinomas, adenomas tubuloestromáticos, y mesotelioma. Los adenomas tubulares (o tubuloestromáticos) son las más importantes de las neoplasias oválicas en ratones, y son las neoplasias cuya incidencia suele aumentar por diversas perturbaciones endocrinas relacionadas con exposición a xenobióticos, senescencia, o delección genética hereditaria. Los adenomas tubulares son lesiones singulares que a menudo aparecen en el ovario de ratón, lo que explica el alrededor de 25% de neoplasias oválicas naturales en esta especie. Son raros en ratas, raros en otras especies de animales, y no se reconocen en los ovarios de mujeres. En algunas neoplasias oválicas de este tipo en ratones, hay una proliferación intensa de células del estroma (intersticiales) originadas en el cordón sexual. Estas neoplasias suelen denominarse adenomas o carcinomas tubuloestromáticos para reflejar su aspecto bimorfo.

Otro grupo importante de neoplasias oválicas son las derivadas de los cordones sexuales y del estroma oválico. Estas incluyen las neo-

plasias de células de la granulosa, luteoma, tecoma, neoplasia de células de Sertoli, adenoma tubular (con contribuciones por parte del estroma ovárico), y neoplasias indiferenciadas de cordón sexual-estroma. La neoplasia de células de la granulosa es la más frecuente de este grupo. Las neoplasias de células de la granulosa pueden aparecer dentro de ciertos adenomas tubulares o tubuloestromáticos después de perturbación a largo plazo de la función endocrina relacionada con delección génica, radiación, sustancias químicas oocitotóxicas, y timectomía neonatal.

La carcinogénesis ovárica experimental se ha investigado en cepas endogámicas e híbridas de ratones, e introducido por medio de diversos mecanismos, como radiación X, sustancias químicas xenobióticas oocitotóxicas, injerto ovárico, hacia sitios ectópicos u ortotópicos, timectomía neonatal, genes mutantes que reducen las poblaciones de células germinales, y envejecimiento. Las alteraciones de la función de los folículos de De Graaf por diversos mecanismos dan por resultado una gama de lesiones proliferativas ováricas, incluso neoplasias. Los datos en ratones mutantes apoyan el concepto de un mecanismo secundario (mediado por hormonas) de carcinogénesis ovárica, vinculado con esterilidad. Los factores patógenos que destruyen o disminuyen el número de folículos de De Graaf en los ovarios, originan decremento de la secreción de hormonas sexuales (en especial estradiol-17p), lo que da pie a una producción excesiva compensadora de gonadotropinas hipofisarias (en particular hormona luteinizante), que coloca al ovario de ratón en riesgo aumentado de aparición de neoplasias. La proliferación intensa del epitelio de superficie y de células del estroma (intersticiales) del ovario, con la aparición de adenomas tubulares singulares en respuesta a esterilidad, no parece tener un homólogo en los ovarios de mujeres adultas.

PARATIROIDES

El calcio tiene una función clave como un componente estructural esencial del esqueleto, así como en muchos procesos biológicos fundamentales, que incluyen excitabilidad neuromuscular, permeabilidad de membrana, contracción muscular, actividad enzimática, liberación de hormonas y coagulación de la sangre. El control preciso del calcio en los líquidos extracelulares es vital para la salud. Para conservar una concentración constante de calcio, a pesar de variaciones notorias de la ingestión y excreción, los mecanismos de control endocrinos constan principalmente de las interacciones de tres hormonas principales: hormona paratiroidea (PTH), calcitonina (CT) y colecalciferol (vitamina D).

Biosíntesis de hormona paratiroidea por las células principales

Las células principales paratiroideas en seres humanos y muchas especies de animales almacenan cantidades relativamente pequeñas de hormona preformada, pero muestran respuesta con rapidez a variaciones de la necesidad de hormona al cambiar la tasa de síntesis de hormona. La hormona paratiroidea, al igual que muchas hormonas péptidas, se sintetiza primero como una molécula precursora biosintética más grande que sufre procesamiento postraducciona en las células principales. La preprohormona paratiroidea (preproPTH) es el producto de traducción inicial sintetizado en ribosomas del retículo endoplásmico rugoso en las células principales. La preproPTH se convierte con rapidez, en el transcurso de un minuto o menos de su síntesis, en prohormona paratiroidea. Las enzimas dentro de las membranas del aparato de Golgi dividen un hexapéptido del extremo NH, terminal (que tiene actividad biológica) de la molécula, lo que forma hormona paratiroidea activa. Esta última se concentra hacia agregados macromoleculares limitados por membrana en el aparato de Golgi para almacenamiento subsiguiente en las células principales. En ciertas condiciones de aumento de la demanda (p. ej., concentración baja de ion calcio en el compartimiento de líquido extracelular), puede liberarse hormona paratiroidea de manera directa desde las células principales hacia gránulos de secreción mediante un proceso denominado *secreción de derivación*.

La principal forma de hormona paratiroidea activa se divide con rapidez hacia fragmentos amino y carboxiterminal en la circulación periférica, y especialmente en el hígado. La inmunoheterogeneidad causada por los muchos fragmentos circulantes de hormona paratiroidea creó problemas importantes en la creación y aplicación de radioinmunovaloraciones muy específicas a problemas diagnósticos en seres humanos y animales de experimentación.

Lesión tóxica de las paratiroides inducida por xenobiótico*Ozono*

Se ha informado que la inhalación de una dosis única del ozono (0.75 ppm) durante cuatro a ocho horas produce cambios en las paratiroides en las microscopías óptica y electrónica. En estudios subsiguientes se ha utilizado exposición más prolongada (durante 48 horas) a ozono para definir la patogenia de las lesiones paratiroideas. Al principio (uno a cinco días después de la exposición a ozono), muchas células principales presentan hipertrofia e hiperplasia compensadoras, con áreas de proliferación de células endoteliales capilares, edema intersticial, degeneración del endotelio vascular, formación de trombos de plaquetas, infiltración por leucocitos de las paredes de los vasos de cali-

bre más grande en la glándula, y alteración de las membranas basales. Las células principales tienen complejos de Golgi y retículo endoplásmico notorios, agregaciones de ribosomas libres y tumefacción de mitocondrias.

En las etapas más tardías de la exposición a ozono predominan en las paratiroides células principales inactivas con pocos granulos secretores. Hay pruebas de atrofia paratiroidea desde 12 a 20 días después de exposición a ozono, con infiltración mononuclear y necrosis de células principales. Las lesiones paratiroides en animales expuestos a ozono son similares a la paratiroiditis isoimmune en otras especies.

Aluminio

Estudios de pacientes con insuficiencia renal crónica tratados mediante hemodiálisis con líquidos que contenían aluminio, o con fármacos administrados por vía oral que contenían aluminio, sugirieron pruebas de un efecto directo del aluminio sobre las paratiroides. Estas pacientes a menudo tuvieron aumentos normales o mínimos de hormona paratiroidea inmunorreactiva, pocas pruebas histológicas de osteítis fibrosa en los huesos, y una respuesta deprimida por las paratiroides a la hipocalcemia aguda.

El mecanismo molecular por el cual el aluminio inhibe la secreción de hormona paratiroidea, lo que reduce las concentraciones de diglicéridos en las células principales, parece ser similar al del ion-calcio. El aluminio al parecer disminuye la síntesis de diglicérido, que se refleja por un decremento correspondiente de la síntesis de fosfatidilcolina y posiblemente triglicéridos; sin embargo, el aluminio no afectó la síntesis de fosfatidilinositol. El mecanismo por el cual el aluminio disminuye los diglicéridos y mantiene la síntesis de fosfatidilinositol en las células paratiroides se desconoce.

L-Asparaginasa

Los conejos a los cuales se administra L-asparaginasa presentan hipocalcemia y tetania graves caracterizadas por temblores musculares, opistótonos, espasmos carpopedales, parálisis y coma. Este fármaco despertó interés en la quimioterapia del cáncer debido a los efectos beneficiosos del suero de cobayo contra linfosarcoma en ratones.

La L-asparaginasa parece destruir de manera selectiva a las células principales paratiroides. Estas últimas son predominantemente inactivas y están desgranuladas, con presencia de vacuolas autofágicas grandes en el citoplasma de células en degeneración. Los organelos citoplasmáticos que participan en la síntesis de productos secretores y la concentración de los mismos están poco desarrollados en las célu-

las principales. Los conejos presentan hiperfosfatemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia e hiperazoemia además de hipocalcemia aguda. Los conejos con tetania clínica de origen hipocalcémico no muestran recuperación espontánea; sin embargo, la administración de extracto paratiroideo antes del tratamiento con L-asparaginasa o durante el mismo, disminuye la incidencia de tetania de origen hipocalcémico.

La aparición de hipocalcemia y tetania no se ha observado en otros animales de experimentación a los cuales se administra L-asparaginasa. No obstante, esta respuesta puede no limitarse al conejo, porque algunos seres humanos que reciben el fármaco también han presentado hipocalcemia. El hipoparatiroidismo inducido por L-asparaginasa en conejos es un modelo útil para investigar interacciones entre fármacos y células endocrinas, algo análogo a la destrucción selectiva de las células beta pancreáticas por haloxano, con reproducción de diabetes sacarina experimental.

Neoplasias de las paratiroides: adenoma de células principales

Los adenomas paratiroides en ratas adultas varían de tamaño desde microscópicos hasta nódulos unilaterales de varios milímetros de diámetro, localizados en la región cervical junto a las tiroides o, con poca frecuencia, en la cavidad torácica cerca de la base del corazón. Las neoplasias paratiroides en la parte precardiaca del mediastino se derivan de tejido paratiroideo ectópico desplazado hacia el tórax con el timo en expansión durante el desarrollo embrionario. Las neoplasias de células principales paratiroides no parecen ser una secuela del hiperparatiroidismo secundario de larga evolución, de origen renal o nutricional. Las paratiroides no afectadas pueden presentar atrofia si el adenoma es funcional, ser normales si el adenoma es no funcional, o estar agrandadas si hay hiperplasia concomitante. En adenomas funcionales, se pierde el mecanismo normal por medio del cual se controla la secreción de hormona paratiroidea (cambios de la concentración de calcio en sangre), y la secreción de hormona es excesiva a pesar de una concentración aumentada de calcio en la sangre.

Los adenomas regularmente son no funcionales (inactivos desde el punto de vista endocrino) en ratas adultas provenientes de estudios de toxicidad/carcinogenicidad crónicos. Las células principales en adenomas no funcionales son cuboideas o poliédricas, y están dispuestas en una lámina difusa, lobulillos, o acinos, con luz o sin ella. Las células principales de adenomas funcionales a menudo están estrechamente aglomeradas en pequeños grupos por tabiques de tejido conectivo delgado. El área citoplásmica varía desde tamaño normal hasta un área expandida. Hay una densidad mucho menor de células en adenoma paratiroideo funcional que en el anillo adyacente con células principales atróficas.

Los adenomas paratiroides más grandes, como los que se detectan a simple vista, a menudo incorporan a casi toda la glándula afectada. Un anillo estrecho de parénquima comprimido puede estar borrado en un lado de la glándula, o es posible que la paratiroides afectada quede incorporada por completo en el adenoma. Las células principales en este anillo a menudo están compensadas y muestran atrofia debido a presión y la hipercalcemia persistente. Los folículos situados en la periferia en el lóbulo tiroideo adyacente pueden estar comprimidos a un grado limitado por adenomas paratiroides más grandes. Las paratiroides que no contienen un adenoma funcional también muestran atrofia trófica en respuesta a la hipercalcemia, y se hacen más pequeñas.

Influencia de la edad sobre las neoplasias paratiroides

Relativamente pocas sustancias químicas o manipulaciones experimentales aumentan mucho la incidencia de neoplasias paratiroides. La insuficiencia renal de larga evolución, con hiperplasia difusa intensa, no parece aumentar la aparición de neoplasias de células principales en ratas.

Influencia de la gonadectomía sobre las neoplasias paratiroides

Hay un aumento de la incidencia de adenomas paratiroides en ratas hembras (34%) y machos (27%) de la cepa Long-Evans, a las cuales se administran 40 μCi de sodio ^{131}I y solución salina a las ocho semanas de edad. La gonadectomía a las siete semanas de edad disminuye la incidencia de adenomas paratiroides en ratas radiadas, pero hay poco cambio de la incidencia de adenomas paratiroides en hembras radiadas. La radiación de la región tiroidea-paratiroidea con rayos X también aumenta la incidencia de adenomas paratiroides.

Influencia de los xenobióticos sobre las neoplasias paratiroides

Se han encontrado con poca frecuencia adenomas paratiroides después de administración de diversas sustancias químicas en estudios de biovaloración durante dos años en ratas Fischer.

Influencia de la radiación y de la hipercalcemia inducida por vitamina D sobre las neoplasias paratiroides

La radiación aumenta mucho la incidencia de adenomas paratiroides en ratas albinas Wistar endogámicas, y la incidencia puede modificarse al suministrar dietas con cantidades variables de vitaminas D.

BIBLIOGRAFÍA

Atterwill CK, Flach JD (eds): *Endocrine Toxicology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1992.

Thomas JA, Colby HD (eds): *Endocrine Toxicology*. London: Taylor and Francis, 1996.

www.rinconmedico.org

UNIDAD 5

AGENTES TÓXICOS

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

Los plaguicidas son cualesquier sustancias o mezclas de las mismas cuyo propósito es evitar, destruir, repeler o mitigar cualquier plaga. También pueden describirse como cualquier agente físico, químico o biológico que matará a una planta o animal plaga indeseable. El término *plaga* incluye animales, plantas o microorganismos peligrosos, destructivos o problemáticos. *Plaguicida* es un nombre genérico para diversos agentes que se clasifican de manera más específica con base en las características de uso y el organismo que matan. Además de las principales clases vinculadas con la agricultura, que abarcan insecticidas, herbicidas y fungicidas, se encuentran agentes para controlar plagas agrupados como acaricidas, larvicidas, miticidas, moluscidas, pediculicidas, raticidas y escabicidas, así como atrayentes (feromonas), desfoliantes, deshidratantes, reguladores del crecimiento de plantas y repelentes.

A pesar de la creación reciente de derivados de segunda y tercera generaciones de los plaguicidas químicos tempranos, todos los plaguicidas poseen un grado inherente de toxicidad para algunos organismos vivos; de otro modo, no tendrían uso práctico. Lamentablemente, la selectividad de especie blanco de los plaguicidas no está tan bien perfeccionada como podría esperarse, y especies a las cuales no están dirigidos suelen quedar afectadas porque poseen sistemas fisiológicos o bioquímicos similares al de los organismos blanco. No se dispone de un plaguicida por completo seguro. Sin embargo, hay plaguicidas que pueden usarse con seguridad y que presentan un nivel de riesgo bajo para la salud de seres humanos cuando se aplican con atención apropiada a las instrucciones que vienen en la etiqueta. En tanto sigan usándose, pueden anticiparse intoxicación accidental o intencional de la vida salvaje, de animales y ganado domésticos, y seres humanos, y requerirá tratamiento.

En todo el mundo, las intoxicaciones atribuidas a plaguicidas se han estimado en una cifra tan alta como 3 millones de casos de intoxicaciones grave y aguda cada año, con un número igual o mayor de casos no informados, y alrededor de 220 000 muertes.

Nadie puede dudar la eficacia de los plaguicidas para la protección de cultivos en el campo, lo que proporciona frutas y vegetales abun-

dantes, económicos, sanos y atractivos. Junto con mejoría de las cepas de cultivos, los insecticidas, fungicidas y herbicidas han tenido una participación importante en la mejoría y el rendimiento de cultivos. Incluso con esas ventajas, se estima que hasta 50% de los cultivos recolectados puede quedar dañado debido a infestación por insectos, hongos, roedores y otros después de la cosecha.

Aunque quienes los necesitan reconocen los beneficios de los plaguicidas, en ciertas partes del mundo se está experimentando una violenta y repentina reacción desencadenada por los ambientalistas y los medios de comunicación masiva, hacia todo uso de plaguicidas, debido a utilización descuidada, mal uso o abuso de algunos agentes por relativamente pocos individuos en un número limitado de incidentes que han recibido buena publicidad. Sin tener alguna responsabilidad directa para la planeación o participación en el cuidado de la salud o la producción de alimentos o fibras, algunos grupos ambientales y de defensa del consumidor proponen una prohibición total sobre el uso de plaguicidas. Entre ambos extremos de uso abrumador y prohibición total está la posición que defiende el uso cuidadoso y racional de estas sustancias químicas beneficiosas.

Exposición

La valoración de los peligros que plantean los plaguicidas para la salud de seres humanos empieza con la creación de una relación entre dosis y efecto basada en información documentada y anecdótica respecto a exposición de seres humanos. Pueden identificarse varios grupos de personas con exposición a una gama de concentraciones de un agente particular, incluso: 1) intoxicaciones accidentales y con fines suicidas que ninguna cantidad de legislación o estudio puede evitar; 2) exposición ocupacional (elaboración, mezcla/carga, aplicación, recolección y manipulación de cultivos); 3) exposición de espectador a sustancias empujadas por el viento fuera del blanco de operaciones de fumigación, en algunos casos, la aparición de hipersensibilidad, y 4) el público general que consume artículos alimentarios que contienen residuos de plaguicidas como una consecuencia del uso ilegal de un agente (aldicarb sobre melones y pepinos) o su uso inadecuado, en términos de una tasa de aplicación incorrecta o recolección y envío de un cultivo demasiado rápido después de la aplicación del plaguicida, lo que da por resultado concentraciones de residuos por arriba de los niveles de tolerancia establecidos.

La forma de la curva dosis-efecto depende de un conocimiento detallado de la magnitud de exposición recibida por cada uno de estos grupos. Dentro de cada grupo, la variabilidad será considerable. Con frecuencia, las valoraciones de exposición empiezan en la parte superior de la relación, donde la exposición es mayor y se estima con

mayor facilidad y, casi siempre, los efectos biológicos agudos se observan con claridad y pueden relacionarse con un agente o una clase de sustancias químicas específico en un límite de dosificación relativamente estrecho. Cuando no se observan efectos adversos discernibles sobre la salud a cifras altas de exposición, es poco probable que se observará algo a magnitudes menores de exposición. Aunque esta hipótesis puede resultar cierta para efectos sistémicos agudos, no es aplicable a los efectos crónicos (cambios de la función de órganos, mutagenicidad, teratogenicidad, carcinogenicidad) que pueden aparecer después de algún periodo de latencia luego de una exposición alta única, exposiciones moderadas o altas repetidas, o exposición anual a cifras bajas de los agentes durante decenios.

La exposición de trabajadores puede estimarse dentro de lo razonable al considerar las diversas funciones laborales desempeñadas (p. ej., dilución de formulaciones concentradas, cargada de formulaciones diluidas para uso final en tanques, aplicación de aerosol, recolección de cultivos que fueron fumigados, manipulación después de la recolección de cosechas que fueron fumigadas, y otros). Es posible estimar la o las concentraciones potenciales de plaguicida encontradas en cada categoría laboral, y la o las vías de exposición. Casi todas las enfermedades ocupacionales que surgen por plaguicidas comprenden exposición dérmica, en ciertas categorías laborales aumentada por inhalación de una porción de la dosificación en aerosol. Muchas exposiciones parecen ser por completo dérmicas. Con pruebas de parches superficiales (gasa, tela) en diversas partes del cuerpo, es posible obtener estimados exactos de la exposición dérmica. Cuando puede considerarse que la inhalación contribuye mucho a la exposición total (como en invernaderos y otras operaciones de fumigación estructurales en ambientes cerrados, conductores en cabinas de tractores, operadores de pulverizadores con ventilador giratorio, y otras operaciones) pueden medirse las concentraciones en el aire en el ambiente de trabajo, y relacionarlas con las frecuencias respiratorias y el tiempo que se pasa en ese ambiente. El componente de inhalación de una exposición puede valorarse con monitores que toman muestras de aire, usados durante el día. Es posible hacer estimados más directos de la exposición total al medir los productos excretores (sustancia química original, productos de desintegración) en la orina y las heces durante un intervalo idóneo luego de la exposición.

La protección mínima de ciertas partes del cuerpo puede reducir mucho la exposición a un agente. La protección de las manos (6.9% de la superficie corporal) por medio de guantes apropiados, resistentes a sustancias químicas, puede reducir la contaminación hacia 33% (en fumigación forestal con pulverizador de mochila que tenga una sola boquilla), hacia 66% (control de mala hierba por medio de dispositivos montados en tractores equipados con boquillas hidráulicas),

o hacia 86% (llenado de tanques en pulverizadores activados por tractor). Los estudios para vigilar la absorción de plaguicidas aplicados en la piel de diferentes áreas del cuerpo humano han revelado notorias variaciones regionales de la absorción percutánea; la captación más grande ocurre en la región escrotal, seguida, en orden decreciente, por las axilas, frente, cara, cuero cabelludo, cara dorsal de las manos, palmas y antebrazos.

La exposición de un espectador, una persona que recibe el rocío de manera accidental pero directa, o expuesta a aerosol empujado por el aire fuera del blanco, es mucho más difícil de valorar. Las concentraciones pueden ser varias veces más bajas que las que se encuentran en la situación ocupacional, lo que dificulta más el análisis de residuos y la detección de cambios biológicos significativos. Quizá se anticipe mayor variación de los estimados de exposición y de los efectos biológicos. Los efectos adversos para la salud pueden ser sutiles e inespecíficos, lo que refleja un deterioro lento de la función fisiológica, oscurecido por el ajuste o la adaptación de la persona a los cambios, que requieren muchos años para que aparezcan hasta el punto de detección. De una manera similar, la identificación de efectos adversos para la salud relacionados con plaguicidas en la población general, que adquiere de manera inadvertida concentraciones bajas de plaguicidas a diario a partir de los alimentos y el agua, es en extremo difícil. Las concentraciones de residuos en estos medios suelen ser más bajas que las que se encuentran en exposición ocupacional o de espectador, y están en los límites de detección analítica por medio de técnicas complejas, o cerca de los mismos. Cualesquier efectos biológicos que den por resultado ese tipo de exposición baja, tienen pocas posibilidades de ser claros, y cualquier relación causal con una sustancia química o clase de agente particular tiene probabilidades de ser tenue y quedar desorientada por muchos otros factores del estilo de vida.

INSECTICIDAS

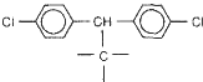
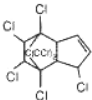
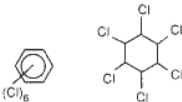
Todos los insecticidas químicos en uso actual son neurotóxicos y actúan al intoxicar el sistema nervioso de los organismos blanco. El sistema nervioso central de insectos está muy desarrollado y es semejante al de los mamíferos. Aunque el sistema nervioso periférico de los insectos no es tan complejo como el de los mamíferos, hay notorias similitudes. La creación de insecticidas se ha basado en relaciones de estructura-actividad específicas que requieren la manipulación de una estructura química básica para obtener una forma y configuración óptimas para especificidad hacia una característica bioquímica o fisiológica singular del sistema nervioso. Dado que los insecticidas no son selectivos y afectan a especies no blanco con tanta facilidad como a los organismos blanco, no sorprende que una sustancia quí-

mica que actúa sobre el sistema nervioso de insectos desencadenará efectos similares en formas superiores de vida. Los sitios blanco y el o los mecanismos de acción pueden ser similares en todas las especies; únicamente la dosificación (nivel de exposición y duración de la misma) dictará la intensidad de los efectos biológicos. En esta etapa es suficiente indicar los sitios potenciales de acción de las clases de insecticidas y su interferencia con el transporte de membrana de iones sodio, potasio, calcio y cloro; la inhibición de actividades enzimáticas selectivas, o la contribución a la liberación y la persistencia de transmisores químicos en las terminaciones nerviosas.

Insecticidas organoclorados

Los insecticidas organoclorados (hidrocarburos clorados) constituyen un grupo diverso de agentes que pertenecen a tres clases químicas distintas: estructuras relacionadas con diclorodifeniletano, ciclodieno clorado, así como con benceno y ciclohexano clorados (cuadro 22-1). Las propiedades (volatilidad baja, solubilidad química, liposolubilidad, tasa baja de biotransformación y desintegración) que hacen que esas sustancias químicas sean insecticidas tan eficaces, también desencadenan su desaparición debido a su persistencia en el ambiente, bioconcentración y bioamplificación dentro de diversas cadenas alimentarias.

Cuadro 22-1. Clasificación estructural de los insecticidas organoclorados

Diclorodifeniletanos		DDT, DDD Dicofol Pertano Metoxiclor Metioclór
Ciclodienos		Aldrina, Dieldrina Heptaclor Clordano Endosulfán
Bencenos clorados Ciclohexanos		HCB, HCH Lindano (α -BHC)

DDT = diclorodifeniltricloroetano; DDD = diclorodifenildicloroetano;
HCB = hexaclorobenceno; HCH = hexaclorociclohexano.

Se reconoció que muchas especies salvajes portaban cargas corporales con actividad biológica que, si bien no eran letales, ciertamente interfirieron con el éxito de la especie en cuanto a reproducción.

Estudios definitivos en especies tanto salvajes como en laboratorios han demostrado potentes propiedades estrógenas e inductoras de enzimas de los insecticidas organoclorados, que interfieren de manera directa o indirecta con la fecundidad y la reproducción. En especies aviarias, esa interferencia se relaciona con el metabolismo de esteroides y la inhabilidad de las aves para movilizar suficiente calcio para producir una cáscara de huevo suficientemente fuerte como para resistir los rigores de ser zarandeado en un nido; la formación resultante de grietas permite la entrada de bacterias y el embrión en desarrollo muere. La reproducción en peces queda afectada de modo adverso por la bioconcentración de estos agentes en el saco vitelino de las crías. Los insecticidas organoclorados se utilizan de manera extensa en países no industrializados porque su elaboración es económica, son muy eficaces, y son relativamente seguros; se dispone de pocos sustitutivos, y la proporción entre riesgo y beneficio está muy inclinada a favor de su uso continuo para el control de insectos que producen devastación de cosechas y de la salud de seres humanos. Estos insecticidas también tienen importancia desde el punto de vista toxicológico.

Signos y síntomas de intoxicación

Dada la diversidad de estructuras químicas, no sorprende que los signos y síntomas de toxicidad y los mecanismos de acción sean un poco variados (cuadro 22-2).

Al contrario de la situación en el DDT, en el cual se han registrado algunos decesos luego de intoxicación, se han observado varias muertes luego de intoxicación por los insecticidas tipo ciclodieno y hexaclorociclohexano. Los insecticidas ciclodieno clorados se encuentran entre los plaguicidas conocidos más tóxicos y que persisten más en el ambiente. Una diferencia importante entre el DDT y los ciclodienos clorados es que estos últimos se absorben de manera eficiente a través de la piel y, por ende, plantean un peligro apreciable para individuos con exposición ocupacional.

Sitio y mecanismo de acciones tóxicas

Cuando se examina el mecanismo de acción de los insecticidas tipo DDT, la observación más notoria en un insecto o mamífero intoxicado es el despliegue de secuencias periódicas de temblor o crisis convulsivas persistentes sugerentes de actividad repetitiva en neuronas. La segunda observación más notoria es que los temblores, crisis convulsivas y actividad eléctrica repetitivos pueden iniciarse por medio

Cuadro 22-2. Signos y síntomas de toxicidad aguda y crónica después de exposición a insecticidas organoclorados

<i>Clase de insecticida</i>	<i>Signos agudos</i>	<i>Signos crónicos</i>
Diclorodifeniletanos	Aprensión	Artralgia
DDT	Ataxia, marcha anormal	Ataxia, falta de coordinación,
DDD (Rothane)		lenguaje cercenado,
DMC (Dimite)	Confusión	opsoclono
Dicofol (Kelthane)	Mareos	Dolor precordial
Metoxiclor	Fatiga, letargia	Cambios de las características del EEG
Metioclor	Hiperreflexia	
Clorbenzilato	Náuseas, vómitos	
	Parestesias de la cara, labios y lengua	
Hexaclorociclohexanos	Depresión	Convulsiones epileptiformes
Lindano (isómero α)	respiratoria, coma, muerte	Cefalalgia, mareos, hiperexcitabilidad
Hexaclorobenceno (isómeros mixtos)	Crisis convulsivas tonicoclónicas, convulsiones generalizadas	Contracciones espasmódicas musculares intermitentes y sacudidas mioclónicas
Ciclodienos		Pérdida del conocimiento
Endrina		Pérdida de la memoria reciente
Telodrina		Pérdida de peso, anorexia
Isodrina		Anemia leve
Endosulfán		Debilidad muscular, temblores de las manos
Heptaclor		Nerviosismo, irritabilidad, depresión
Aldrina		Trastornos psicológicos, entre ellos insomnio, ansiedad, irritabilidad
Dieldrina		Deterioro grave de la espermatogénesis
Clordano		Exantemas cutáneos
Toxafeno		Dificultades visuales, inhabilidad para enfocar y fijar
Clordecona (Kepona)		
Mirex		

de estímulos táctiles y auditivos, lo que sugiere que el sistema nervioso sensitivo parece tener mucha mayor capacidad de respuesta a los estímulos. En nervios intoxicados por DDT, ocurre una prolongación característica de la fase decreciente del potencial de acción (el potencial ulterior negativo). La membrana de nervios permanece en parte despolarizada y en parte en un estado repolarizado, y es en extremo sensible a la despolarización completa de nuevo por estímulos muy pequeños. De este modo, después de exposición a DDT, la estimulación repetitiva de los nervios sensitivos periféricos por tacto o sonido está aumentada en el sistema nervioso central, lo que produce temblor generalizado en todo el cuerpo.

¿Cómo desencadena su efecto el DDT? Hay al menos cuatro mecanismos; posiblemente todos funcionan de manera simultánea. El DDT afecta a la permeabilidad a iones potasio, lo que reduce el transporte de este último a través de la membrana. El DDT altera los conductos de poros a través de los cuales pasan los iones sodio; estos conductos se activan (abren) de modo normal pero, una vez abiertos, se inactivan (cierran) con lentitud, lo que interfiere con el transporte activo de sodio hacia afuera del axón nervioso durante la repolarización. El DDT inhibe la Na^+ , K^+ -ATPasa y a la Ca^{2+} -ATPasa que tienen funciones vitales en la repolarización de neuronas. El DDT también inhibe la habilidad de la calmodulina para transportar los iones calcio esenciales para la liberación intraneuronal de neurotransmisores. Todas estas funciones inhibidas reducen la tasa a la cual ocurre la repolarización y aumentan la sensibilidad de las neuronas a estímulos pequeños que no desencadenarían una respuesta en una neurona repolarizada por completo.

Los insecticidas tipo ciclodieno, benceno y ciclohexano clorados difieren del DDT en muchos aspectos (cuadro 22-2). El aspecto general del individuo intoxicado es el de estimulación del sistema nervioso central.

Los compuestos ciclodieno antagonizan la acción del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA), que induce la captación de iones cloruro por las neuronas. El bloqueo de esta actividad por insecticidas picrotoxina, picrotoxina o ciclodieno sólo produce repolarización parcial de la neurona y un estado de excitación no controlada. Los insecticidas ciclodieno también son potentes inhibidores de la Na^+ , K^+ -ATPasa y, lo que es importante, de la enzima Ca^+ , Mg^{2+} -ATPasa, que es esencial para el transporte (captación y liberación) de calcio a través de las membranas. La inhibición de la Ca^{2+} , el Mg^{2+} -ATPasa da por resultado acumulación de iones calcio libres intracelulares, con la promoción de la liberación de neurotransmisores (inducida por calcio) a partir de vesículas de almacenamiento y la despolarización subsiguiente de neuronas adyacentes, y la propagación de los estímulos hacia todo el sistema nervioso central.

Biotransformación, distribución y almacenamiento

La biotransformación procede a una tasa excepcionalmente baja, debido en parte a las estructuras en anillo aromáticas complejas y la extensión de la cloración, puesto que estos sustituidores en anillo son en extremo difíciles de eliminar mediante los procesos enzimáticos disponibles en los tejidos corporales. El DDT sufre biotransformación lenta pero extensa en mamíferos. No sorprende que el análisis de los tejidos corporales revele una mezcla de DDT y diversos metabolitos, todos los cuales poseen un grado relativamente alto de liposolubilidad. Los resultados de ese tipo de análisis suelen presentarse en términos de material total derivado de DDT. En contraste, la biotransformación de los insecticidas tipo ciclodieno es en extremo lenta; la aldrina y el heptaclor se convierten por medio de reacciones oxidativas en dieldrina y heptaclor epóxido, respectivamente, sin alterar mucho las características de liposolubilidad o sus propiedades toxicológicas. Aun cuando los isómeros α , β y γ del hexaclorociclohexano se biotransforman a tasas muy diferentes *in vivo* por medio de deshidrocloración, conjugación con glutatión, e hidroxilación de anillo aromático para producir diversos productos fenólicos que pueden excretarse, el isómero β se metaboliza con mucha más lentitud y se encuentra como el residuo predominante en los tejidos. El toxofeno, una mezcla compleja de confenos clorados (clorobornanos) que poseen actividades biológicas muy variables, se biotransforma de modo extenso por medio de citocromo P-450 monooxigenasas oxidativas y reductivas. Hay pocas pruebas de cualquier biotransformación *in vivo* de los complejos clordecona y mirex con estructura en jaula, además de la conversión oxidativa de mirex hacia la cetona clordecona, antes de excreción lenta hacia las heces o almacenamiento en la grasa corporal.

La naturaleza muy liposoluble de los insecticidas organoclorados, caracterizados por coeficientes grandes de partición grasa-agua, asegura que estas sustancias químicas quedarán secuestradas en los tejidos corporales (hígado, riñones, sistema nervioso, tejido adiposo) que tienen un contenido alto de lípidos, en los cuales los residuos desencadenan algún efecto biológico o, como sucede con el tejido adiposo, permanecen almacenados y sin alteraciones. Después que termina la exposición, los insecticidas organoclorados se eliminan con lentitud desde los sitios de almacenamiento *in vivo*. La eliminación del DDT desde el organismo ocurre a una tasa de alrededor del 1.0% de la cantidad almacenada por día. La tasa de eliminación y el agotamiento de los sitios de almacenamiento corporales puede aumentar por el ayuno, que da por resultado movilización del tejido adiposo y del insecticida contenido en el mismo. Con todo, con una carga corporal alta de tóxico, hay posibilidad de aumento de la toxicidad por la redistribución del agente circulante hacia órganos blanco. En animales con

una carga corporal de DDT, el tratamiento con fenobarbital ha originado aumento de la eliminación del agente y de los metabolitos, según se mide por las cifras de residuos en líquidos y tejidos biológicos.

Tratamiento de la intoxicación

La situación que pone en peligro la vida en la intoxicación por insecticidas organoclorados se relaciona con los temblores, las crisis convulsivas motoras y la interferencia con la función respiratoria (hipoxemia y acidosis resultante) que surgen por estimulación repetitiva del sistema nervioso central. Además de la descontaminación general y del tratamiento de sostén, puede administrarse diazepam o fenobarbital por medio de inyección lenta para controlar las convulsiones.

La administración por vía oral de la resina de intercambio aniónico, colestiramina, a pacientes intoxicados por clordecona originó aumento de 3 a 18 veces de la excreción fecal de clordecona, redujo mucho la vida media biológica de la clordecona almacenada, y aumentó la tasa de recuperación luego de manifestaciones de origen tóxico. El fundamento para el uso de colestiramina es la circulación biliar-enterohepática de la clordecona, la resina de intercambio aniónico que une al insecticida secretado, lo que reduce la resorción y retiene el agente unido en la luz del tubo digestivo para excreción fecal. De manera indirecta, la colestiramina puede reducir la resorción de clordecona mediante unión de sales biliares y, así, reducción de la formación de emulsiones y de la captación de este agente liposoluble.

Insecticidas anticolinesterasa

Los agentes que componen este tipo de insecticida tienen un mecanismo de acción común, pero surgen a partir de dos clases diferentes de sustancias químicas, los ésteres del ácido fosfórico o fosforotioico, y los del ácido carbámico (fig. 22-1). Los insecticidas anticolinesterasa están representados por una vasta gama de estructuras que ha demostrado lo último en relaciones de estructura-actividad en intentos por producir toxicidad potente y selectiva para insectos en tanto se minimiza la toxicidad hacia especies no blanco. En la actualidad hay alrededor de 200 insecticidas de éster organofosforado y aproximadamente 25 insecticidas de éster de ácido carbámico en el mercado, formulados hacia miles de productos.

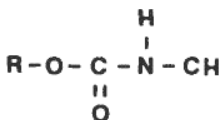
Signos y síntomas de intoxicación

Aunque las estructuras son diversas, el mecanismo por el cual los insecticidas de éster organofosforado y de carbamato desencadenan su toxicidad es idéntico y se relaciona con la inhibición de la acetilcolina.

Esteres organofosforados



Esteres de carbamato



X	}	Alquilo	Z	}	Arilo	R	}	Arilo
		Alcoxi			Alquilo			Alquilo
Y		Amido			Alcoxi			

Fig. 22-1. Las estructuras básicas de los dos tipos de insecticidas clase anticolinesterasa, los esterres organofosforados y de carbamato. Con los compuestos organofosforados, los esterres pueden ser de ácido fosfórico (P = O) o de ácidos fosforotiolcos (P = S). Los sustituidores X, Y, Z y R denotan la variedad de grupos fijados de manera directa, o a través de un oxígeno, al fósforo.

nesterasa (AChE) en el tejido nervioso, la enzima que se encarga de la destrucción y la terminación de la actividad biológica de la neurotransmisor acetilcolina (ACh). Con la acumulación de acetilcolina libre, no unida, en las terminaciones nerviosas de todos los nervios colinérgicos, hay estimulación continua de la actividad eléctrica. En el cuadro 22-3 se listan los signos de toxicidad.

El cuadro clásico de la intoxicación por insecticidas anticolinesterasa se ha hecho más complejo durante los últimos años con la identificación de signos adicionales y persistentes de neurotoxicidad que previamente no se habían relacionado con estas sustancias químicas. En

Cuadro 22-3. Signos y síntomas de intoxicación por insecticidas anticolinesterasa

<i>Tejido nervioso y receptores afectados</i>	<i>Sitio afectado</i>	<i>Manifestaciones</i>
Fibras nerviosas posganglionares del sistema nervioso autónomo parasimpáticas (receptores muscarínicos)	Glándulas exocrinas Ojos	Aumento de la salivación, lagrimación, transpiración Miosis (puntiforme y no reactiva), ptosis, visión borrosa, inyección conjuntival, "ojos sanguinolentos"
	Tubo digestivo	Náuseas; vómitos; sensación de estrechez, inflamación y cólicos abdominales; diarrea; tenesmo; incontinencia fecal
	Vías respiratorias	Secreciones bronquiales excesivas, rinorrea, jadeo, edema, sensación de estrechez en el tórax, broncospasmos, broncoconstricción, tos, bradipnea, disnea
	Sistema cardiovascular Vejiiga	Bradicardia, decremento de la presión arterial Frecuencia e incontinencia urinarias
Fibras del sistema nervioso autónomo parasimpáticas y simpáticas (receptores nicotínicos)	Sistema cardiovascular	Taquicardia, palidez, aumento de la presión arterial
Fibras nerviosas motoras somáticas (receptores de nicotina)	Músculos estriados	Fasciculaciones musculares (párpados, músculos faciales finos), calambres, reflejos tendinosos disminuidos, debilidad muscular generalizada en los músculos periféricos y respiratorios, parálisis, tono flácido o rígido
		Inquietud, actividad motora generalizada, reacción a estímulos acústicos, temblor, labilidad emocional, ataxia
		Somnolencia, letargia, fatiga, confusión mental, inhabilidad para concentrarse, cefalalgia, sensación de presión en la cabeza, debilidad generalizada
Cerebro (receptores de acetilcolina)	Sistema nervioso central	Coma con falta de reflejos, temblores, respiración de Cheyne-Stokes, disnea, crisis convulsivas, depresión de los centros respiratorios, cianosis

primer lugar, y relacionado con frecuencia con exposición a concentraciones altas de los insecticidas (como resultado de intentos suicidas o por quedar empapado con sustancias químicas diluidas o concentradas), están los efectos que pueden persistir varios meses después de la exposición y que afectan las funciones neuroconductual, cognoscitiva y neuromuscular. Los síntomas característicos subdividieron a estos pacientes en dos grupos. El primero y más grande grupo se caracterizó por disminución persistente de la vitalidad y la ambición; defectos de la regulación del sistema nervioso autónomo, que dan pie a cefalalgia y a síntomas gastrointestinales y cardiovasculares; declinación prematura de la potencia y la libido; intolerancia al alcohol, nicotina y diversas medicinas, y una impresión de envejecimiento prematuro. El segundo grupo, además de los síntomas anteriores, mostró uno o más de los siguientes: trastornos depresivos o subdepresivos de la función vital, ataques vegetativos (síncopales) cerebrales, efectos amnésicos o demenciales leves o moderados, y defectos organoneurológicos leves. Estos síntomas aparecieron y persistieron durante alrededor de 5 a 10 años después de la exposición a estos esteres organofosforados más tóxicos.

Si bien casi todas las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda se resuelven en el transcurso de días a semanas, algunos síntomas, en particular los de naturaleza neuropsicológica, parecen persistir meses o más.

Médicos en Sri Lanka que se encargan de tratar intentos suicidas han descrito una segunda manifestación clara de la exposición a insecticidas de éster organofosforado. Este padecimiento paralítico, llamado el *síndrome intermedio*, constó de una secuencia de signos neurológicos que aparecieron alrededor de 24 a 96 horas después de la crisis colinérgica aguda pero antes del inicio esperado de neuropatía tardía; el principal efecto es debilidad muscular, que afecta principalmente a los músculos inervados por los pares craneales (flexores del cuello, músculos de la respiración), así como los de las extremidades. Las parálisis de pares craneales fueron frecuentes. Hubo un claro riesgo de muerte durante este periodo debido a depresión y dificultad respiratorias, que requirieron apoyo ventilatorio urgente y no mostraron respuesta a la atropina o a oximas. Las sustancias químicas en estas intoxicaciones distintivas incluyeron fentión, dimetoato, monocrotofos y metamidofos. No hubo diferencias clínicas obvias durante la fase de intoxicación aguda en pacientes que presentaron el síndrome intermedio y otros que no lo hicieron, y todos los pacientes se trataron de la misma manera.

Un tercer síndrome, la neurotoxicidad tardía inducida por organofosfato (OPIDN), se origina por algunos esteres de fosfato, fosfonato y fosforamidato, sólo algunos de los cuales alguna vez se han usado como insecticidas (fig. 22-2). La flaccidez inicial, caracterizada por debilidad muscular en los brazos y las piernas, que dio lugar a una

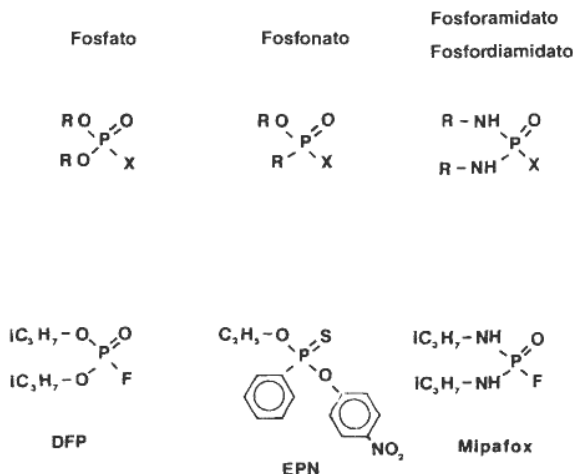


Fig. 22-2. Las estructuras básicas y la nomenclatura de los esteres organofosforados, con ejemplos, capaces de producir neurotoxicidad tardía inducida por organofosfato (OPIDN).

marcha torpe, arrastrando los pies, quedó reemplazada por espasticidad, hipertonicidad, hiperreflexia, clono y reflejos anormales, indicativos de daño de las vías piramidales y un síndrome permanente de neurona motora superior. En muchos de los afectados, la recuperación se limitó a los brazos y las manos, y el daño de las extremidades inferiores (pie caído, espasticidad, y reflejos hiperactivos) fue permanente, lo que sugiere daño de la médula espinal. Ocurrió una neuropatía similar con un insecticida éster organofosforado experimental, el mipafox. Varios insecticidas organofosforados (entre ellos ometoato, triclaronato, triclorofón, paratión, metamidofos, fentión y clorpirifos) han quedado comprendidos en el origen de OPIDN en seres humanos. De cualquier modo, cabe recalcar que estos incidentes típicamente comprendieron exposición accidental o suicida a concentraciones excesivamente altas. Los signos y síntomas de intoxicación aguda por insecticidas carbamato son similares a los descritos para compuestos organofosforados; sólo difieren en la duración de la toxicidad y la intensidad de la misma. Las razones más evidentes de la duración de acción relativamente breve y de la gravedad leve a moderada de los signos son que: 1) los insecticidas carbamato son inhibidores reversibles de la acetilcolineste-

rasa en el tejido nervioso, al contrario de casi todos los esteres órganofosforados, y 2) se biotransforman con rapidez *in vivo*. A pesar de la extensa investigación que demuestra que los esteres de carbamato plaguicidas son sustancias químicas "relativamente seguras" que sólo producen toxicidad transitoria y a corto plazo después de administración aguda, se ha informado toxicidad por insecticidas carbamato en seres humanos, y han ocurrido muertes. Estas intoxicaciones graves siempre han comprendido carbaril, y han ocurrido como consecuencia de exposición accidental o intencional (con fines suicidas) a concentraciones altas. Una dosis única por vía oral de 250 mg de carbaril (2.8 mg/kg de peso corporal) basta para desencadenar intoxicación moderadamente grave en un varón adulto. También se ha observado toxicidad moderada pero transitoria luego de exposición a algunos de los insecticidas de éster de carbamato más potentes, como un meto mil (Lannate) y propoxur (Baygon).

Aunque hay pocas pruebas de neurotoxicidad prolongada luego de exposición a insecticidas de éster de carbamato, esta declaración debe hacerse con precaución porque la señal de peligro parece relacionarse con exposiciones únicas agudas a dosis masivas, o al menos exposiciones repetidas a dosis grandes en algunos casos anecdóticos.

Sitio y mecanismo de acción tóxica

Aunque los insecticidas tipo anticolinesterasa tienen un modo de acción común, hay diferencias importantes entre los esteres organofosforado y de dicarbamato. La reacción entre un éster organofosforado y el sitio activo en la proteína de acetilcolinesterasa (un grupo serina hidroxilo) da por resultado la formación de un complejo intermediario transitorio que se hidroliza en parte con la pérdida del grupo sustituidor "Z", lo que deja una enzima inhibida estable, fosforilada, y en gran parte no reactiva, que, en circunstancias normales, sólo puede reactivarse a una tasa muy lenta (fig. 22-3). Con los muchos insecticidas de esteres organofosforados, se forma una enzima inhibida de manera reversible, y los signos y síntomas de intoxicación son prolongados y persistentes, lo que requiere intervención médica vigorosa, incluso la reactivación de la enzima con antídotos químicos específicos. Sin intervención, la toxicidad persistirá hasta que se sintetizen cantidades suficientes de acetilcolinesterasa "nueva" en 20 a 30 días para destruir el neurotransmisor excesivo.

En contraste, los esteres de ácido carbámico, que se unen al sitio reactivo de la acetilcolinesterasa, sufren hidrólisis en dos etapas: la primera es la eliminación del sustituidor "X" (un grupo arilo o alquilo), con la formación de una enzima carbamoilada; la segunda es la descarbamoilación de la enzima inhibida, con la generación de enzima activa, libre (fig. 22-3).

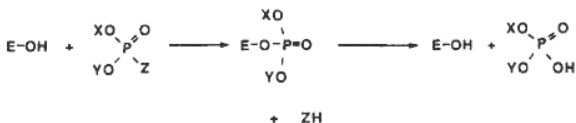
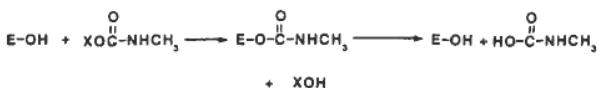
Ester organofosforado**Ester de carbamato**

Fig. 22-3. Interacción entre un éster organofosforado o de carbamato con el grupo serina hidroxilo en el sitio activo de la enzima acetilcolinesterasa (E-OH). No se muestran los complejos intermedios, inestables, que se forman antes de la liberación de los "grupos residuales" (ZH y XOH). La desfosforilación o descarbamoilación de la enzima inhibida es el paso limitador de la tasa para la formación de enzima libre.

La única diferencia instintiva entre los dos insecticidas tipo anticolinesterasa yace en la tasa a la cual ocurre la desfosforilación o descarbamoilación. La tasa es en extremo lenta para esteres organofosforados: tanto que la enzima suele considerarse inhibida de modo irreversible. La tasa de descarbamoilación es suficientemente rápida como para que los carbamatos con frecuencia se consideren inhibidores reversibles con tasas de recambio bajas.

Diversos esteres organofosforados (fosfato, fosfonato y fosforamido) (fig. 22-2), los agentes de guerra química sarín, somán y tabún, así como algunos otros compuestos (como DFP, mipafox y leptofos) tienen la habilidad de unirse de manera tenaz al sitio activo de la acetilcolinesterasa y de esterasa blanco neuropática para producir una enzima inhibida de manera irreversible por medio de un mecanismo conocido como *envejecimiento*. El proceso de envejecimiento depende del tamaño del sustituidor alquilo (R) y la configuración del mismo; la potencia de éster aumenta en el orden de dietilo, dipropilo y dibutilo para análogos como DFP y mipafox, y se origina por la desalquilación de las enzimas dialquilfosforiladas intermedias.

Biotransformación, distribución y almacenamiento

Los insecticidas tanto de éster organofosforado como de carbamato sufren biotransformación extensa en todas las formas de vida. Tanto

la o las vías como la o las tasas de metabolismo son muy específicas para especie y dependen de los grupos químicos sustituidores unidos a la estructura básica de estos ésteres (fig. 22-1). Las enzimas tanto de fase I (oxidativas, reductivas, hidrolíticas) como de la fase II (reacciones de transferencia o de conjugación con glutatión, ácido glucurónico, glicina y otros) se encuentran en un modelo difundido en especies de plantas, invertebrados y vertebrados y, en realidad, se encargan de algunos aspectos de la sensibilidad de la especie o de resistencia tanto natural como adquirida a muchos de estos insecticidas.

Los ésteres organofosforados pueden sufrir ataque enzimático simultáneo en diversos puntos en la molécula (fig. 22-4). Únicamente una reacción, la desulfuración oxidativa de ésteres de fosfortioato (mecanismo I), da por resultado un incremento importante de la toxicidad del producto de biotransformación, un análogo de oxígeno. En los ésteres de fosfortioato (paratión, metilparatión, fenitrotión y otros) o fosforditioato (azinfosmetil, malatión), la presencia de este gru-

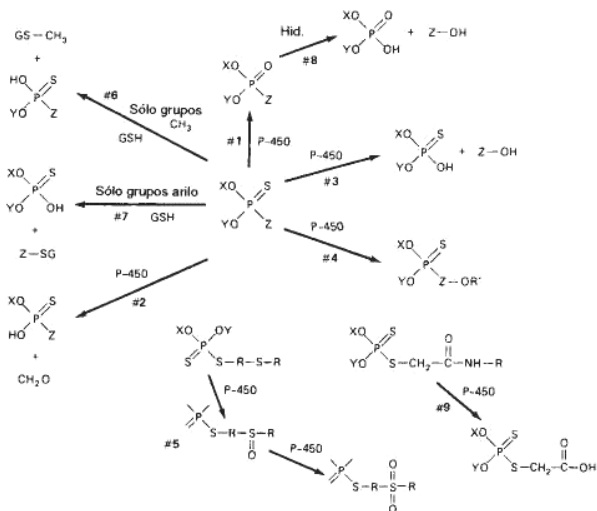


Fig. 22-4. Diagrama esquemático que describe las diversas vías de biotransformación fases I y II de un éster organofosforado, y la naturaleza de los productos formados como una consecuencia de transferencia y conjugación oxidativas, hidrolíticas, mediadas por glutatión reducido (GSH), de metabolitos intermedios en mamíferos.

po tiono reduce las propiedades inhibitoras de la acetilcolinesterasa del éster, confiere mayor estabilidad química (hidrólisis no enzimática) en la molécula, y confiere también selectividad para especie. En tanto la desulfuración oxidativa da por resultado la formación de un análogo de oxígeno más tóxico, este intermediario puede hidrolizarse con facilidad por hidrolasas arilo y alifáticas que se encuentran en tejidos de mamíferos, en tanto las especies de insectos con frecuencia son deficientes en estas enzimas, lo que hace que los insectos sean más susceptibles a ese tipo de agentes (mecanismo 8).

Las reacciones de desalquilación y desarilación oxidativas (mecanismos 2 y 3) comprenden enzimas que utilizan la coenzima reducida dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH), el sistema de citocromo P-450 distribuido de manera omnipresente, y un sistema de regeneración de NADPH para proporcionar el oxígeno y los electrones necesarios para producir metabolitos polares. La desmetilación, con la formación de un aldehído, ocurre con facilidad, pero esta vía de reacción no funciona de modo eficiente cuando el grupo alquilo se hace más largo (esto es, etilo, propilo) (mecanismo 2). La desarilación ocurre de una manera similar, con la formación de un fenol y de un ácido dialquilfosfórico o dialquilfosforotioico (mecanismo 3). El sistema de monooxigenasa también puede catalizar varias reacciones que comprenden sustituidores en grupos laterales, que dan por resultado: 1) hidroxilación de anillo aromático (mecanismo 4), 2) oxidación tioéter (mecanismo 5), 3) desaminación, 4) alquil y *N*-hidroxilación, 5) formación *N*-óxido, y 6) *N*-desalquilación. Varias transferasas utilizan glutatión (γ -glutamyl-L-cisteinil glicina, GSH) como un cofactor y aceptor para grupos *O*-alquilo y *O*-arilo (mecanismos 6 y 7) para producir productos monodesmetil más *S*-metil-glutatión o ácidos dialquilfosfórico o dialquilfosforotioico más derivados arilglutatión, respectivamente.

La hidrólisis de los ésteres del ácido fosfórico y fosforotioico ocurre por medio de diversas hidrolasas hísticas (carboxilesterasas inespecíficas, arilesterasas, fosforilfosfatasas, fosfotriesterasas, carboxiamidasas) dispersas de manera omnipresente en los reinos vegetal y animal; la actividad depende mucho de la naturaleza de los sustituidores. Modificaciones estructurales leves de los sustituidores en la molécula de insecticida pueden alterar de modo notorio la especificidad de estas enzimas hacia un agente, y afectar la selectividad de especies. Las fosforilfosfatasas y fosfotriesterasas tienen participación limitada en la biotransformación de insecticidas de éster organofosforado, pero participan en la destoxicación de algunos de los agentes de guerra química.

Las reacciones de conjugación fase II tienen uso limitado en la biotransformación de insecticidas de éster organofosforado, y regularmente se relegan a la tarea de producir glucuronidación o sulfación de fenoles aromáticos, cresoles y otras sustancias hidrolizadas a partir del éster.

De una manera similar, los insecticidas de éster de carbamato pueden sufrir ataque simultáneo en varios puntos de la molécula, dependiendo de la naturaleza de los sustituidores fijos a la estructura básica. Además de la hidrólisis del grupo éster de carbamato por carboxilesterasas hísticas y la liberación de un fenol sustituido, dióxido de carbono, y metilamina, pueden proceder varias reacciones de oxidación y reducción que comprenden monooxigenasas relacionadas con el citocromo P-450; los productos finales son mucho más polares que el insecticida original. El tipo de reacciones oxidativas observadas con esteres de carbamato puede simplificarse hacia dos grupos principales: 1) hidroxilación de anillo directa y 2) oxidación de cadenas laterales apropiadas, lo que da por resultado la hidroxilación de grupos /V-metilo o grupos metilo para formar grupos hidroximetilo, N-desmetilación de aminas secundarias y terciarias, O-desalquiliación de cadenas laterales alcoxi, oxidación de tioéter y otras por el estilo. Las reacciones de conjugación fase II pueden ocurrir en cualquier agrupación reactiva, libre, con derivados glucurónico y sulfato, y pueden formarse conjugados GSH (mercapturatos).

Tratamiento de la intoxicación

A pesar de las diferencias cualitativas y cuantitativas entre las intoxicaciones por insecticidas organofosforados y a base de carbamato, todos los casos de intoxicación por anticolinesterasa deben tratarse como urgencias médicas graves, y el paciente debe quedar hospitalizado tan pronto como sea posible. Es necesario vigilar el estado del enfermo por medio de análisis repetidos de la colinesterasa plasmática (sérica) y de la acetilcolinesterasa eritrocítica; la inhibición de las actividades de estas dos enzimas es un buen indicador de la gravedad de la intoxicación por éster organofosforado, porque únicamente la acetilcolinesterasa eritrocítica queda inhibida por esteres de carbamato (salvo a cifras de exposición demasiado altas). Como una consecuencia de la afección extensa de todo el sistema nervioso, los signos que ponen en peligro la vida exigen tratamiento inmediato.

La atropina se utiliza para contrarrestar los efectos muscarínicos iniciales del neurotransmisor en acumulación. Sin embargo, la atropina es un antídoto muy tóxico, y debe administrarse con mucho cuidado. El estado del paciente debe vigilarse de modo continuo, con examen para buscar desaparición de secreciones (boca y nariz secas) y sudación, rubor facial y midriasis (dilatación de las pupilas).

El tratamiento complementario exige administración intravenosa de una oxima (cloruro de pralidoxima, o 2-PAM, y pralidoxima metanosulfonato, o P2S) para reactivar la acetilcolinesterasa del tejido nervioso inhibida. El uso de pralidoxima puede no ser necesario para casos de intoxicación leve, y debe reservarse para intoxicaciones

moderadas a graves, porque la pralidoxima se une con eficacia a los iones calcio y causa espasmos musculares semejantes a los desencadenados por los esteres organofosforados. Los calambres musculares intensos, particularmente en las extremidades, pueden aliviarse por medio de soluciones de calcio por vía oral o intravenosa.

La acción terapéutica de los compuestos oxima reside en su capacidad para reactivar a la acetilcolinesterasa sin contribuir con acciones muy tóxicas por sí mismos. Los esteres organofosforados que poseen buenos "grupos residuales" (esto es, la porción "X") fosforilan la acetilcolinesterasa del tejido nervioso por medio de un mecanismo similar al de acetilación por el sustrato acetilcolina. Estos esteres a menudo se denominan inhibidores irreversibles porque la hidrólisis de la enzima fosforilada por agua es en extremo lenta. De cualquier modo, diversos agentes nucleófilos que contienen un grupo amonio sustituido producirán desfosforilación de la enzima fosforilada a una tasa mucho más rápida que el agua.

Una limitación práctica para la utilidad de reactivadores oxima yace en la inhabilidad de estos agentes para reactivar acetilcolinesterasa "vieja", en la cual la enzima fosforilada ha sido objeto de desalquilación adicional y el grupo fosforilo queda estrechamente unido al sitio reactivo.

El tratamiento clínico de la toxicidad por carbamato es similar al que se utiliza para la intoxicación por insecticidas de éster organofosforado, con la excepción de que está contraindicado el uso de oximas.

El diazepam puede incluirse en el régimen terapéutico de todos los casos de intoxicaciones por organofósforo o carbamato salvo los más leves. Además de aliviar cualquier ansiedad mental relacionada con la exposición, el diazepam contrarresta algunos aspectos de los signos en el sistema nervioso central y neuromusculares que no son afectados por la atropina. Otros fármacos de acción central que pueden deprimir la respiración no se recomiendan sin respiración artificial.

Tiene importancia apreciar que el tratamiento vigoroso de la intoxicación por insecticidas tipo anticolinesterasa no ofrece protección contra la posibilidad de neurotoxicidad de inicio tardío o los defectos sensitivos, cognoscitivos y motores persistentes que se comentaron. Estos déficit, aunque son reversibles en el transcurso de un intervalo prolongado, aparecen de manera constante en intoxicaciones, y se originan por mecanismos aún desconocidos. Ciertas pruebas orientan hacia daño grave de las uniones neuromusculares en el músculo estriado, lo que da por resultado debilidad persistente de músculos periféricos.

Insecticidas piretroides

Los piretroides sintéticos surgen a partir de una clase mucho más antigua de insecticidas botánicos, el piretro, una mezcla de seis esteres insecticidas (piretrinas, cinerinas y jasmolinas) extraídas a partir de

llores secas de piretro (pelitre) o crisantemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*, *C. coccineum*). Los piretroides sintéticos son componentes de aerosoles domésticos, preparaciones contra pulgas para animales de compañía, y aerosoles de plantas para uso doméstico y en invernaderos.

Los principios activos más importantes en el piretro son piretrina I, esteres del ácido crisantémico (piretrina I, cinerina I y jasmolina I), y piretrina II, esteres del ácido pirétrico (piretrina II, cinerina II y jasmolina II). La piretrina I es el ingrediente más activo para letalidad, y la piretrina II posee notorias propiedades para eliminar una amplia variedad de insectos caseros, veterinarios y de almacenamiento después de la recolección.

Signos y síntomas de intoxicación

Con base en los síntomas producidos en animales que reciben dosis tóxicas agudas, los piretroides caen en dos clases de sustancias químicas (cuadro 22-4). La mayor parte de las pruebas orienta hacia el hecho de que el síndrome tipo II comprende principalmente una acción en el sistema nervioso central de mamíferos, en tanto en el síndrome tipo I, también hay afección de nervios periféricos. No hay indicación de una diferencia fundamental entre el modo de acción de los piretroides sobre las neuronas de especies blanco y no blanco, y las respuestas neurotoxicológicas dependen de una combinación de propiedades fisicoquímicas del éster piretroide particular, la dosis aplicada, el tiempo transcurrido después del tratamiento, y las propiedades fisiológicas del modelo particular usado.

Aunque estos insecticidas no pueden considerarse muy tóxicos para mamíferos, su uso en espacios cerrados y mal ventilados han originado algunos signos y síntomas interesantes de toxicidad para seres humanos. Se sabe que la exposición a la mezcla de piretro natural causa dermatitis por contacto, y los efectos varían desde eritema localizado hasta una erupción vesicular grave. La calidad alergénica de este producto natural no sorprende; entre las respuestas observadas figuran ataques parecidos a asma y reacciones anafilácticas con colapso vascular periférico. La toxicidad para seres humanos relacionada con las piretrinas naturales se deriva de sus propiedades alergénicas más que de neurotoxicidad directa. Se han encontrado pruebas limitadas de las reacciones tipo alérgico en seres humanos expuestos a esteres piretroides sintéticos.

Una forma de toxicidad notable relacionada con los piretroides sintéticos ha sido una parestesia cutánea observada en trabajadores que rocían esteres que contienen un sustituidor α -ciano (deltametrina, cipermetrina, fenvalerato). Las parestesias aparecieron varias horas después de la exposición, y se describieron como una sensación de

Cuadro 22-4. Clasificación de insecticidas éster piretroide con base en la estructura química y la actividad biológica observada

	Estructura	Signos y síntomas		Sustancias químicas
		Cucaracha	Rata	
Síndrome tipo I (síndrome "T")	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{O} \quad \text{R} \end{array} $	Inquietud Falta de coordinación Postración Parálisis	Hiperexcitación Peleas Agresividad Respuesta de sobresalto aumentada Temblor de todo el cuerpo Postración	Piretrina I Aletrina Tetrametrina Kadetrina Resmetrina Fenotrina Permetrina
Síndrome tipo II (síndrome "SC")	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CN} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{O} \quad \text{R} \end{array} $	Hiperactividad Falta de coordinación Crisis convulsivas	Excavación de madrigueras Sensación de hormigueo dérmico Crisis convulsivas clónicas Contorsiones sinuosas Salivación profusa	Cipermetrina Fenpropatrina Deltametrina Cifentiozina Fenvalerato Fluralaner

escozor o ardor en la piel que en algunos casos progresó hacia hormigueo y entumecimiento; los efectos duraron alrededor de 12 a 18 horas.

Sitio y mecanismo de toxicidad

Como una consecuencia de la complejidad del sistema nervioso de mamíferos, los estudios de animales intactos no han proporcionado información fundamental concluyente respecto al mecanismo de acción de estos agentes. Los esteres piretroides tipo I afectan los canales del sodio en membranas nerviosas, lo que produce actividad neuronal repetitiva (sensorimotora) y un potencial ulterior negativo prolongado; los efectos son bastante similares a los producidos por el DDT. Los piretroides tipo I producen incrementos leves de la constante de tiempo para la inactivación de corriente de sodio. Aunque las descargas repetitivas podrían ocurrir en cualquier región del sistema nervioso, las que aparecen en terminales nerviosas presinápticas tendrían el efecto más notorio sobre la transmisión sináptica (esto es, el sistema nervioso central y los ganglios periféricos), lo que da lugar a los signos documentados en el cuadro 22-4. Estos cambios no se acompañan de gran despolarización de membrana, de modo que no hay bloqueo de la conducción de impulsos. Los piretroides tipo II extienden la constante de tiempo para inactivación hacia cientos de milisegundos a segundos, lo que genera una despolarización persistente y un bloqueo de la conducción dependiente de la frecuencia en axones sensorimotores, y activación repetitiva prolongada de órganos terminales sensitivos (sensoriales) y fibras musculares. La acción despolarizante tendría un efecto notorio sobre el sistema nervioso sensitivo, porque ese tipo de neuronas tiende a presentar actividad cuando están despolarizadas incluso levemente, lo que origina un incremento del número de activaciones. Esto solo, podría explicar la sensación de hormigueo o ardor que se percibe en la piel expuesta. Además, una despolarización leve en terminales nerviosas presinápticas daría por resultado aumento de la liberación de neurotransmisor, alteración grave de la transmisión sináptica, y generación de los síntomas relacionados con esteres tipo II.

Se han notado otros sitios de acción para esteres piretroides. Varios agentes (permetrina, cipermetrina, deltametrina) inhiben la Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPasa, lo que suscita incremento de las concentraciones de calcio intracelular, acompañado por liberación de neurotransmisor y despolarización postsináptica aumentadas. En tanto la deltametrina tuvo una acción inhibitoria sobre el complejo de receptor de GABA y canal del cloruro, la acción de otros piretroides no está clara y el mecanismo de acción puede tener poca importancia en comparación con los efectos sobre los canales del sodio. La deltametrina, un éster tipo II, produjo un decremento manifiesto de la permeabilidad al cloruro

en reposo en el músculo y en fibras C vagales no mielinizadas a cifras más bajas que las que inician inactivación de los canales del sodio, en (anto la cismetrina, un éster tipo I, no tuvo efecto.

Biotransformación, distribución y almacenamiento

Los esteres piretroides desencadenan poca toxicidad crónica en animales o seres humanos. Estudios crónicos acerca de alimentación en animales revelaron niveles altos de "efecto nulo", lo que sugiere que hay poco almacenamiento o acumulación de una carga corporal de estos agentes y, quizás, una destoxicación eficiente de las sustancias químicas.

Los esteres piretroides son susceptibles a desintegración por enzimas hidrolíticas, quizá por carboxilesterasas inespecíficas que se encuentran relacionadas con la fracción microsómica de homogeneizados de tejido en diversas especies. Se ha informado hidrólisis del grupo metoxicarbonilo en la piretrina II por una esterasa en el hígado de rata, pero el principal sitio de actividad hidrolítica parecería ser el enlace éster central. La importancia de la hidrólisis de éster como una vía de destoxicación se verifica por el hecho de que muchos esteres organofosforados, que tienen la capacidad para inhibir esterasas hísticas, potencian la toxicidad por éster piretroide por diversas especies. La susceptibilidad de especie a toxicidad por éster piretroide parecería depender mucho de la naturaleza de la esterasa hística, magnitud de actividad detectada, especificidad de sustrato y tasa de hidrólisis encontrada en especies blanco y no blanco.

El sistema de monooxigenasa microsómico es activo en la destoxicación de cada éster piretroide en mamíferos y de algunos de estos agentes en especies de insectos y peces. La importancia de los mecanismos oxidativos en la destoxicación se demuestra por la inclusión del piperonil butóxido sinérgico, un inhibidor clásico de la monooxigenasa, en preparaciones tóxicas para moscas domésticas y otros insectos, para aumentar La potencia de los esteres piretroides dentro del alcance de 10 a 300 veces.

Tratamiento de la intoxicación

No se ha informado un tratamiento específico, salvo medidas sintomáticas y de sostén.

Insecticidas botánicos

Diversos agentes naturales de origen vegetal se han usado para controlar plagas de insectos. Estas sustancias químicas variaron desde agentes muy tóxicos (contra especies tanto blanco como no blanco), como

la nicotina, hasta sustancias relativamente inocuas, como la raíz de derris.

Nicotina

Se ha utilizado como un insecticida por contacto, veneno estomacal y fumigante en forma de alcaloide nicotina, la sal sulfato o en forma de otros derivados. La nicotina es en extremo tóxica; la LD₅₀ por vía oral, aguda, en ratas es de alrededor de 50 a 60 mg/kg. Se absorbe con facilidad a través de la piel, y cualquier contacto con soluciones de nicotina debe lavarse de inmediato. La nicotina imita la acción de la acetilcolina en todas las sinapsis ganglionares y en uniones neuromusculares, lo que produce fasciculaciones musculares, crisis convulsivas y muerte por parálisis de los músculos respiratorios por bloqueo de las uniones neuromusculares (cuadro 22-3). Funciona como un insecticida en gran parte de la misma manera, al producir un bloqueo de sinapsis relacionadas con nervios motores en insectos.

Rotenoides

Hay seis esteres rotenoides naturales, y se aísla a partir de la planta *Derris elíptica*, que se encuentra en el sudeste de Asia, y a partir de la planta *Lonchocarpus utilis* o *L. urucu*, nativa de Sudamérica. La rotenona, uno de los alcaloides, es el más potente y puede purificarse por medio de extracción de solvente y recristalización. Puede utilizarse como un veneno por contacto o estomacal. Sin embargo, es inestable en la luz y el calor, y es posible que casi toda la toxicidad se pierda después de dos a tres días durante el verano.

Puesto que la toxicidad de los polvos de derris excede la del contenido equivalente de rotenona, es obvio que los otros esteres en preparaciones brutas tienen actividad biológica importante. La intoxicación aguda en animales se caracteriza por una estimulación respiratoria inicial, seguida por depresión respiratoria, ataxia, convulsiones y muerte por paro respiratorio. La acción parecida a la de los anestésicos sobre los nervios parece relacionarse con la habilidad de la rotenona para bloquear el transporte de electrones en las mitocondrias al inhibir la oxidación enlazada a NADH, lo que da por resultado bloqueo de la conducción de nervios. Aunque se ha informado toxicidad en animales de laboratorio y domésticos con valores de LD₅₀ de 10 a 30 mg/kg, las intoxicaciones de seres humanos son raras. La dosis oral letal estimada para un varón de 70 kg es de alrededor de 10 a 100 g. La rotenona se ha utilizado por vía tópica para el tratamiento de pediculosis de la cabeza, escabiasis y otras ectoparasitosis, pero el polvo es muy irritante para los ojos (en potencia causa conjuntivitis), la piel (produce dermatitis por contacto) y la parte alta de las vías respiratorias (suscita rinitis) y la garganta (relacionada con faringitis).

HERBICIDAS

Un herbicida, en la definición más amplia, es cualquier compuesto que tiene la capacidad para matar o lesionar gravemente plantas, y puede utilizarse para eliminación del crecimiento de plantas o matar partes de plantas. Durante los dos decenios pasados, los herbicidas han representado la sección en crecimiento más rápido del negocio de los plaguicidas agroquímicos, debido en parte a: 1) movimiento hacia prácticas de monocultivo, donde el riesgo de infestación por mala hierba ha aumentado porque el barbechado y la rotación de cultivos que cambiaría las especies de mala hierba ya no están en boga, y 2) mecanización de las prácticas agrícolas (siembra, cuidado, recolección) debido a incremento de los costos de la mano de obra.

Los herbicidas pueden clasificarse de diversas maneras. La primera clasificación es según la estructura química, aunque esto no es muy informativo, debido a efectos biológicos que se superponen para diversas estructuras químicas. El segundo método de clasificación se relaciona con cómo y cuándo se aplican los agentes. Los herbicidas para antes de la siembra se aplican en el suelo antes de sembrar un cultivo. Los herbicidas para antes del brote se aplican en el suelo antes del tiempo habitual de aparición de la vegetación no deseada. Los herbicidas para después del brote se aplican en el suelo o en el follaje después de la germinación del cultivo y de las malas hierbas. Los bioquímicos botánicos clasifican a los herbicidas según su mecanismo de toxicidad en las plantas; su acción se denomina *selectiva* (tóxica para algunas especies), *por contacto* (actúan cuando entran en contacto con el follaje de la planta), o *translocada* (se absorbe a partir del suelo o a través del follaje hacia el xilema y el floema de la planta). En el cuadro 22-5 se muestran los diversos mecanismos por los cuales los herbicidas ejercen sus efectos biológicos, junto con los nombres genéricos y químicos de las clases de herbicidas, y algunos ejemplos de cada clase. Se ha afirmado que puesto que los modos de acción comprenden fitoprocesos bioquímicos que no tienen homólogos en sistemas de mamíferos, estas sustancias químicas no se relacionan con riesgo de toxicidad para mamíferos. Con la excepción de algunas sustancias químicas, los herbicidas han demostrado toxicidad baja en mamíferos. Sin embargo, la controversia actual acerca de estas sustancias químicas se centra en mutagenicidad, teratogenicidad y carcinogenicidad demostradas o sospechadas, relacionadas sea con los agentes o contaminantes y subproductos industriales que se encuentran en cantidades mínimas en productos de tecnología. La presencia de algunos de estos contaminantes se ha ignorado en gran parte, con poca comprensión de que las toxicidades relacionadas con ellos difieren de las que se observan con la sustancia química herbicida, y a menudo ocurren a dosificaciones mucho más bajas.

Cuadro 22-5. Mecanismos de acción de los herbicidas

<i>Mecanismo(s)</i>	<i>Clases de sustancias químicas</i>
Inhibición de la fotosíntesis por alteración de las reacciones a la luz, y bloqueo del transporte de electrones	Ureas, 1,3,5-triazinas, 1,4-triazinas, uracilos, piridazonas, 4-hidroxibenzonitrilos, N-arilcarbamatos
Inhibición de la respiración por bloqueo de la transferencia de electrones desde el NADH	Dinitrofenoles
Bloqueo de la transferencia de electrones hacia el ADP para formar ATP	Halofenoles
Estimulantes del crecimiento, "auxinas"	Ácidos ariloxialquilcarboxílicos
Inhibidores de la división de la célula y del núcleo	Ácidos benzoicos
Inhibición de la síntesis de proteína	Alquil N-arilcarbamatos
Inhibición de la síntesis de carotenoide, pigmentos protectores en cloroplastos para evitar que la clorofila quede destruida por reacciones oxidativas	Dinitroanilinas
Inhibición de la síntesis de lípidos	Cloracetamida
	Difeniléteres O-sustituidos
	Hidrazinas
Mecanismos desconocidos, sustancias químicas no selectivas	S-alquil dialquilcarbamoilatoos
	Ácidos clorocarboxílicos alifáticos
	Agentes inorgánicos (sulfato de cobre, ácido sulfúrico, sodio, clorato, borato de sodio)
	Agentes orgánicos (diclobenil, clortiamid, bentazona, difenamid, benzoilpropetil)

En términos de toxicidad general, puesto que la principal vía de exposición a herbicidas es dérmica, y debido a que estos agentes tienden a ser ácidos fuertes, aminas, ésteres y fenoles, son irritantes dérmicos, y producen exantemas cutáneos y dermatitis por contacto incluso cuando la exposición es a formulaciones diluidas. Parece haber subpoblaciones de individuos hipersensibles a contacto dérmico con soluciones o aerosoles de ciertos tipos de herbicidas, y se ha observado que la urticaria moderada a grave persiste 5 a 10 días después de la exposición. Ciertos individuos, en particular los que están propensos a reacciones alérgicas, pueden experimentar dermatitis grave por contacto, ataques parecidos a asma, e incluso reacciones anafilácticas después

de contacto dérmico o por inhalación con herbicidas formulados. No se ha establecido si estos defectos son específicos para sustancia química para el herbicida o emulsificantes, cosolventes, y los llamados compuestos inertes que se encuentran en las formulaciones. Aunque las pruebas de parche cutáneas de sustancias químicas herbicidas por lo general han resultado negativas, las respuestas de los pacientes pueden relacionarse con un efecto irritante generalizado e inespecífico de la formulación. Muchas de estas reacciones dérmicas y pulmonares muestran respuesta satisfactoria al tratamiento con antihistamínicos.

Compuestos clorofenoxi

Los compuestos clorofenoxi (fig. 22-5), entre ellos los ácidos, sales, aminas y ésteres, fueron los primeros productos disponibles en el comercio. Esta clase de herbicidas ha observado uso continuo, extenso e ininterrumpido en agricultura para malas hierbas de hojas anchas, así como en el control de plantas leñosas a lo largo de bordes de carreteras, vías férreas, y derechos de paso de servicios públicos y en programas de reforestación. En las plantas, estas sustancias químicas imitan la acción de las auxinas, hormonas relacionadas desde el punto de vista químico con el ácido indolacético, que estimulan el crecimiento. No se ha observado actividad hormonal en mamíferos ni otras especies, y más allá de la toxicidad de órgano blanco que puede relacionarse con la farmacocinética, biotransformación o eliminación de estas sustancias químicas, sus mecanismos de acción tóxica se entienden poco.

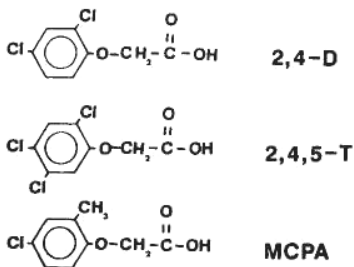


Fig. 22-5. Estructura molecular de los tres herbicidas de ácido clorofenoxiacético de uso más frecuente: 2,4-D, ácido 2,4-diclorofenoxiacético; 2,4,5-T, ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, y MCPA, ácido 4-cloro-o-toloxiacético. Además de las sales de los ácidos, se comercializan derivados éster y amina.

Los valores de LD₅₀ por vía oral variaron desde 300 hasta > 1 000 mg/kg en diferentes especies de animales, y únicamente el perro pareció ser en particular sensible, quizá con base en que tiene considerables dificultades en la eliminación renal de ese tipo de ácidos orgánicos. Los animales tolerarán exposición repetida por vía oral a dosis de herbicidas clorofenoxi marginalmente por debajo de la dosis oral tóxica única, sin mostrar signos importantes de toxicidad: una observación que sugiere que hay poco efecto acumulativo sobre los órganos blanco. Para dosificaciones que producen toxicidad, se observaron pocos signos específicos en animales, salvo deterioro muscular y neuromuscular, aunque se han informado tensión, rigidez de las extremidades, debilidad muscular, ataxia y parálisis. En estudios de letalidad aguda en animales se han observado lesiones hepática y renal, además de irritación de la mucosa gastrointestinal.

La mayoría de los pacientes se queja de cefalalgia, mareos, náuseas, vómitos, dolores abdominales, diarrea, complicaciones respiratorias, dolorimiento e hipersensibilidad musculares, miotonía, debilidad y fatiga. En clínica, hay algunas pruebas de disfunción renal, y en algunos pacientes se ha observado albuminuria transitoria. Hay pocas pruebas documentadas de neurotoxicidad relacionada con herbicidas clorofenoxi. Se ha informado una amplia gama de dosificaciones letales de 2,4-D, y la dosis letal promedio es de más de 300 mg/kg. La dosis por vía oral necesaria para desencadenar síntomas es de alrededor de 50 a 60 mg/kg.

Se han manifestado serias reservas acerca de las propiedades tóxicas de los herbicidas clorofenoxi, porque ese tipo de neuropatías no se ha observado durante los últimos años, con exposición ocupacional o accidental a concentraciones altas de los agentes. Muchos de estos efectos biológicos no se relacionaron con el herbicida, sino con un contaminante, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD, o la dioxina de las noticias en los medios de comunicación masiva), un subproducto formado durante la síntesis si no se ejerce control estricto de la temperatura. Se ha estimado que han ocurrido concentraciones de TCDD de alrededor de 30 a 50 µg/g en el 2,4,5-T comercial. Se encontró que la muestra de 2,4,5-T usada en los estudios teratológicos contenía 30 µg de TCDD/g. Estudios teratológicos más recientes, realizados con 2,4,5-T "limpio" (es decir, < 0.5 ppm de TCDD), han demostrado que se requirieron dosificaciones de alrededor de 15 a 100 mg/kg al día durante la organogénesis para desencadenar defectos congénitos (paladar hendido, riñón quístico) y efectos fetotóxicos en ratones y cricetos, en tanto las ratas y los monos parecieron ser resistentes a la teratogenicidad inducida por 2,4,5-T.

Se ha demostrado que la TCDD es en extremo tóxica para diversas especies de animales. Los valores de LD₅₀ por vía oral, aguda, variaron desde 0.0006 hasta 0.283 mg/kg; se demostró que el cobayo es la

especie más susceptible. De cualquier modo, cabe hacer hincapié en que la muerte no ocurre de inmediato; los animales presentan una declinación lenta pero progresiva hacia un estado moribundo relacionado con aumento de la incidencia de infecciones y muerte alrededor de 14 a 28 días después del tratamiento. Parece ser que el ambiente de los animales se torna tóxico para ellos de manera repentina, lo que condujo a los investigadores a examinar la respuesta inmunitaria y al descubrimiento de que la TCDD y los compuestos relacionados causan notoria atrofia del timo, la fuente de los componentes de células T de la respuesta inmunitaria.

Derivados dipiridilo

Una clase química de herbicidas que merece atención particular es el grupo dipiridilo, de manera específica el paraquat (dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilio, metilviologen) y diquat (dibromuro de 1,1'-etilén-2,2'-bipiridilio). El paraquat, un herbicida por contacto no selectivo, es uno de los tóxicos pulmonares más específicos conocidos. Se encontró mortalidad alta en casos de intoxicación. El análogo, diquat, es mucho menos potente que el paraquat, pero puede causar intoxicación aguda y crónica grave.

En animales, el paraquat muestra toxicidad aguda moderada; los valores de LD₅₀ por vía oral para diversas especies varían desde 22 hasta 262 mg/kg. La intoxicación produce una combinación de signos y síntomas que incluyen letargia, hipoxia, disnea, taquicardia, hiperpnea, adipsia, diarrea, ataxia, hiperexcitabilidad y crisis convulsivas, dependiendo de la dosificación y de la especie estudiada. La necropsia revela pulmones hemorrágicos y edematosos, hemorragia intraalveolar, congestión y fibrosis pulmonar, necrosis hepática centrilobulillar y necrosis de los túbulos renales. Los pulmones son los órganos blanco más susceptibles, y se observa el mismo cuadro histopatológico de lesiones pulmonares en ratones, ratas, perros y seres humanos. En intoxicaciones, por lo general no se observan efectos inmediatos en animales, sino que en el transcurso de 10 a 14 días aparece respiración rápida y superficial, y los cambios morfológicos observados incluyen degeneración y vacuolación de neumocitos, daño de células epiteliales alveolares tipos I y II, destrucción de las membranas epiteliales, y la proliferación de células fibróticas.

El paraquat, un compuesto muy popular, se absorbe poco a partir del tubo digestivo, y experimentos en ratas demuestran que 52% de la dosis aún se localizó en el tubo digestivo alrededor de 32 horas después de la administración. Se absorbe aproximadamente 5 a 10% de una dosis ingerida. Se ha sugerido que en intoxicaciones en seres humanos por concentrados de formulación, la presencia de emulsificantes o cosolventes bien puede aumentar la absorción. Hay consenso de

que el paraquat no se metaboliza de manera extensa *in vivo*, aunque la microflora intestinal puede ser la causa de alrededor de 30% de los metabolitos excretados, no identificables, en estudios en animales.

El tejido pulmonar adquiere concentraciones mucho más altas de paraquat que la mayor parte de los otros tejidos del organismo, con la excepción de los linones, y durante un periodo de 30 horas después del tratamiento, las concentraciones pulmonares aumentan de manera desproporcionada a las cifras que se encuentran en otros tejidos. Estudios bioquímicos revelaron que las células alveolares adquieren de manera activa el paraquat por medio de un sistema de transporte de diamina/poliamina, mediante el cual sufre reducción (dependiente de NADPH) de un electrón, para formar un radical libre que tiene la capacidad para reaccionar con oxígeno molecular (en aporte abundante) para volver a formar el catión paraquat más un oxígeno reactivo (anión superóxido, O_2^-). Este anión superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno mediante la enzima superóxido dismutasa. El peróxido de hidrógeno y el anión superóxido pueden atacar los lípidos poliinsaturados presentes en las membranas celulares para producir hidroperóxidos lípidos que tal vez reaccionen a su vez con otros lípidos insaturados para formar más radicales libres de lípidos, lo que perpetúa así el sistema. El daño resultante de la membrana celular disminuye la integridad funcional de la célula, afecta el transporte e intercambio eficiente de gases, e induce alteración respiratoria. La gravedad de los efectos celulares puede regularse por la disponibilidad de oxígeno, y los animales conservados en aire con sólo 10% de oxígeno evolucionan mucho mejor que los conservados en aire ambiente. En intoxicaciones por paraquat, aun cuando los pacientes pueden padecer hipoxia e insuficiencia respiratoria, el oxígeno hiperbárico está contraindicado porque parece favorecer la toxicidad celular.

El tratamiento de la intoxicación por paraquat debe ser vigoroso, e iniciarse tan pronto como sea posible. El lavado gástrico debe ir seguido por la administración de carbón activado para unir cualquier paraquat no absorbido que quede en el tubo digestivo. Pueden administrarse purgantes. El paraquat absorbido puede eliminarse del torrente sanguíneo mediante hemoperfusión enérgica y prolongada a través de carbón o por hemodiálisis. Con el fin de evitar daño pulmonar excesivo, el oxígeno complementario debe reducirse a una cifra que justo sea suficiente para mantener tensión arterial de oxígeno aceptable (> 40 a 50 mm Hg).

El diquat es un herbicida por contacto de acción rápida usado como desecador, para el control de algas, y para tratar papas (patatas) antes de la recolección. El diquat es un poco menos tóxico que el paraquat; los valores de LD_{50} por vía oral en varias especies son de alrededor de 100 a 400 mg/kg. Parte de la toxicidad reducida puede relacionarse

con el hecho de que se absorbe poco a partir del tubo digestivo; sólo 6% de una dosis ingerida se excreta en la orina, en tanto después de administración por vía subcutánea, 90 a 98% de la dosis se elimina por la orina. Se observa un periodo de latericia de 24 horas antes que haya efectos tóxicos visibles.

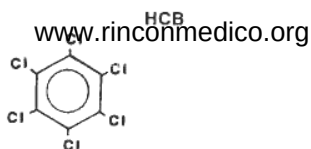
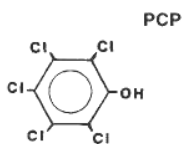
Después de exposición aguda a dosis altas, o de exposición crónica de animales a diquat, los principales órganos blanco son el tubo digestivo, hígado y riñones. Se considera que el diquat puede formar radicales libres, y la necrosis hística se relaciona con el o los mismos mecanismos de peroxidación inducida por superóxido que los observados con el paraquat. Aun así, al contrario de este último, el diquat no muestra afinidad especial por los pulmones, y no parece tener el mismo mecanismo que concentra de manera selectiva el paraquat en los pulmones.

Diversos herbicidas representativos de varias clasificaciones químicas y con estructuras diversas se han introducido en las prácticas agrícolas con los años. En general, estas sustancias químicas tienen toxicidad aguda relativamente baja, los valores de LD₅₀ por vía oral son de alrededor de 100 a 10 000 mg/kg en ratas. Pueden administrarse dosis grandes en estudios de toxicidad subcrónicos y crónicos sin desencadenar efectos biológicos importantes. Las intoxicaciones en seres humanos por lo general se han relacionado con exposición ocupacional a concentraciones altas durante la elaboración o las fases de mezcla/carga de la aplicación, o con algunos incidentes atípicos pero a veces bien publicitados. Sin embargo, como se encontró con los herbicidas clorofenoxi, muchas de estas sustancias químicas son antiguas y se registraron en una época en la cual los protocolos y la calidad de la valoración toxicológica no eran tan estrictos como los que se exigen en la actualidad.

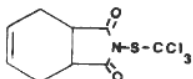
Al volver a examinar estas sustancias químicas por medio de las técnicas más avanzadas que se aplican hoy, las sustancias químicas en sí, o los subproductos contaminantes menores de la síntesis han desencadenado potencial mutágeno, teratógeno o carcinógeno no detectado antes. Además, la aplicación de técnicas analíticas complejas al análisis de residuos de aguas freáticas, alimentos y aire ha revelado la presencia de concentraciones bajas de muchos de estos agentes en medios a los cuales está expuesto el público general.

FUNGICIDAS

Los fungicidas químicos se derivan a partir de diversas estructuras, que varían desde compuestos inorgánicos simples, como azufre y sulfato de cobre, pasando por los compuestos arilo y alquilo mercuriales y los fenoles clorados, hasta derivados del ácido tiocarbámico, que contienen metal (fig. 22-6). Los fungicidas foliares se aplican como líquidos o polvos a las partes verdes aéreas de plantas, lo que



Captán



Folpet

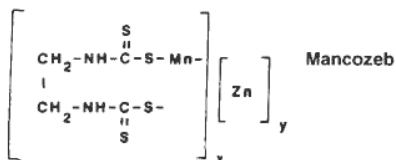
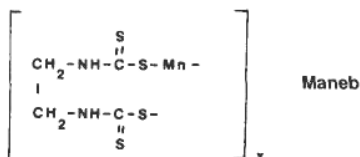
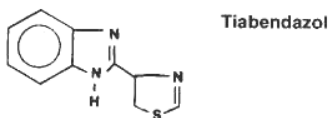
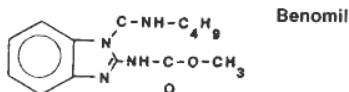
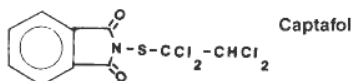
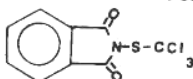


Fig. 22-6. Estructuras químicas de fungicidas representativos de diversas clasificaciones químicas.

produce una barrera protectora sobre la superficie cuticular y toxicidad sistémica en el hongo en desarrollo. Los fungicidas para el suelo se aplican como líquidos, polvos secos, o gránulos, que actúan sea por medio de la fase de vapor o mediante propiedades sistémicas. Los fungicidas de revestimiento se aplican como líquidos o polvos secos en el cultivo después de la cosecha (granos de cereales, tubérculos, bulbos y otros) para evitar infestación de la cosecha por hongos, en particular si es posible que se almacene en condiciones menos que óptimas de temperatura y humedad. La pérdida de cosechas de alimentos debido a enfermedad después de la recolección es un serio problema mundial.

Los fungicidas pueden ser protectores, curativos o erradicadores según su modo de acción. Los fungicidas protectores, aplicados a la planta antes de la aparición de cualesquier hongos fitopáticos, evitan la infección por medio de actividad esporicida o al cambiar el ambiente fisiológico en la superficie de la hoja. Los fungicidas curativos se utilizan cuando una infestación ya ha empezado a invadir la planta, y estas sustancias químicas funcionan al penetrar en la cutícula de la planta y destruir los micelios micóticos (las hifas) jóvenes que crecen en la epidermis de la planta, lo que evita el desarrollo adicional. Los fungicidas erradicadores controlan el desarrollo de hongos después de la aparición de síntomas, regularmente después de la esporulación, al matar tanto las nuevas esporas como el micelio y al penetrar en la cutícula de la planta hasta el nivel subdérmico.

Para ser un fungicida eficaz, una sustancia química debe poseer las propiedades que siguen: 1) toxicidad baja para la planta, pero toxicidad alta para el hongo particular, 2) acción por sí misma o capacidad de conversión (por medio de enzimas de la planta o de hongos) en un intermediario tóxico, 3) la habilidad para penetrar en las esporas de los hongos o en el micelio en desarrollo para llegar a un sitio de acción, y 4) formación de un depósito protector y tenaz sobre la superficie de la planta que resistirá a los rigores del clima, como luz solar, lluvia y viento. Como podría esperarse, esta lista de propiedades nunca se satisface por completo por cualquier fungicida único, y todos los compuestos disponibles en el comercio muestran cierta citotoxicidad, falta de persistencia debido a desintegración en el ambiente, y otros por el estilo. De este modo, la cronología de la aplicación es trascendental en lo que se refiere al desarrollo de la planta, así como del hongo.

Con pocas excepciones, casi todas estas sustancias químicas producen toxicidad baja para mamíferos; los valores de LD₅₀ por vía oral en ratas son de alrededor de 800 a 10 000 mg/kg. Empero, todos los fungicidas son citotóxicos y casi todos producen resultados positivos en los sistemas de pruebas de mutagenicidad microbianos *in vitro* habituales. Esos resultados no sorprenden, porque los microorganismos

(*Salmonella*, coliformes, levaduras y hongos) que se utilizan en estos sistemas de prueba son similares a los sistemas de células a los cuales los fungicidas se diseñaron para matar, sea mediante un efecto letal directo o mutaciones genéticas letales. Un fungicida seguro (no mutágeno en sistemas de células de prueba) sería inútil para la protección de alimentos y de la salud. En una valoración de 11 fungicidas se concluyó que aunque el área tratada con estas sustancias químicas sólo representó 10% de la extensión tratada cada año con plaguicidas, podrían explicar 60% del riesgo carcinógeno estimado total por la dieta.

Hexaclorobenceno (HCB)

Tuvo uso extenso como fungicida de revestimiento aplicado a granos de semillas como un polvo seco. La toxicidad dérmica se caracterizó por formación de vesículas dérmicas y epidermólisis, infección con cicatrices pigmentadas, y alopecia. Hubo fotosensibilidad cutánea; se observó pigmentación de las partes expuestas, así como cubiertas, del cuerpo. Los casos más graves presentaron una artritis supurativa, osteomielitis y osteoporosis de los huesos de las manos. Se encontró hepatomegalia en la mayoría de los pacientes hospitalizados, y alrededor de 30% de los casos mostró agrandamiento del tiroides, aunque no hubo cambios funcionales. Los niños de corta edad tuvieron riesgo en particular alto, y los lactantes en amamantamiento presentaron una lesión que se relacionó con mortalidad de 95% y mostró vínculo con la adquisición de hexaclorobenceno transplacentaria y mediante la leche a partir de mujeres que habían consumido grano contaminado. Al igual que los insecticidas organoclorados, el hexaclorobenceno posee todas las propiedades de estabilidad química y persistencia ambiental, una tasa lenta de desintegración, metabolismo lento, bioacumulación en el tejido adiposo y otros órganos con contenido alto de membranas lípidas, y la habilidad para inducir enzimas monooxigenasa microsómicas. La exposición crónica de animales dio por resultado hepatomegalia, porfiria y alopecia focal con escozor y erupciones dérmicas, seguidos por cicatrices pigmentadas, anorexia y neurotoxicidad, que se expresó como aumento de la irritabilidad, ataxia y temblores.

Organomercuriales

En el pasado, los compuestos mercuriales alquilo, alcoxialquilo y arilo, como cloruro metil o metoxietilmercúrico y diciandiamida, acetato fenilmercúrico, acetato totilmercúrico, sulfanilida etilmercúrica p-tolueno, y agentes similares, se utilizaron de manera extensa como fungicidas de revestimiento para prevenir enfermedades transmitidas por semillas, de granos de cereal, vegetales, algodón, soja (soja) y remolacha

azucarera. Después de intoxicación aguda por uno de estos agentes, los signos y síntomas por lo general dependen del catión mercuríco, y el cuadro clásico surge a partir de efectos sobre todo en dos sistemas, el tubo digestivo y los riñones. En contraste, la intoxicación crónica por lo general es de inicio lento e insidioso, y a la postre invadirá casi todos los sistemas. Con todo, los principales defectos se relacionarán con la debilitación de los nervios sensitivos y motores periféricos, así como del sistema nervioso central. El individuo perinatal es en particular vulnerable a la intoxicación por organomercuriales. Aunque las embarazadas por lo general no tienen síntomas, los fetos adquieren la mayor parte del metilmercurio, con efectos tan desastrosos sobre el sistema nervioso central en desarrollo, que el desarrollo cerebral posnatal al cabo del tiempo cesa.

Lamentablemente, aunque estas sustancias químicas están prohibidas en muchos países, aún se encuentran en uso en países no industrializados, y todavía presentan un peligro para la salud.

Pentaclorofenol

Alguna vez utilizado en grandes volúmenes como un biocida en el curtido de cuero, la preservación de madera, la industria del papel y de la celulosa, y en pinturas, esta sustancia química se ha dejado de usar de manera paulatina debido al descubrimiento de que muchos productos comerciales estuvieron contaminados por dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados, predominantemente por congéneres hexaclorados, heptaclorados y octaclorados. El pentaclorofenol no fue teratógeno en ratas y no se considera que sea carcinógeno en ratones o ratas. Varios problemas ambientales se han relacionado con PCP.

Ha ocurrido intoxicación de seres humanos por PCP comercial, por lo general relacionada con exposición ocupacional y casos de manipulación descuidada e incumplimiento de los principios higiénicos. La sustancia química se absorbe con facilidad a través de la piel, la vía más habitual de adquisición; varios productos, incluso PCP, se detectan en la orina. La exposición alta puede dar por resultado aumento de la temperatura corporal (42°C o 108°F), sudación profusa y deshidratación, notoria pérdida del apetito, decremento del peso corporal, sensación de estrechez en el tórax, disnea después de ejercicio, pulso rápido, náuseas y vómitos, cefalalgia, falta de coordinación, debilidad generalizada, coma temprano, y muerte. El pentaclorofenol actúa al nivel celular para desacoplar la fosforilación oxidativa; la enzima blanco es la Na^{+} , K^{+} -ATPasa. Los sobrevivientes suelen mostrar irritación y exfoliación dérmicas, irritación de la parte alta de las vías respiratorias, y posible deterioro de la función del sistema nervioso autónomo y de la circulación.

Ftalimidas

De las tres sustancias químicas que pertenecen a esta clasificación, únicamente el folpet y el captfol son ftalimidas verdaderas; el prototipo químico, captan, es diferente desde el punto de vista estructural, con un anillo ciclohexeno (fig. 22-6). Los compuestos que contienen un grupo *N*-triclorometiltio se reconocieron como potentes fungicidas de superficie. El captan fue un fungicida foliar persistente y eficaz, en particular para mohos *Botrytis* sobre frutas blandas, manzanas y moteado de la pera; para manchas negras sobre rosas, y como revestimiento de semillas. Después se crearon el captfol y el folpet como fungicidas foliares. Las tres sustancias químicas tienen valores de LD₅₀ por vía oral de alrededor de 10 000 mg/kg en ratas.

Aunque se desconocen los mecanismos por los cuales el captan y sus análogos ejercen su toxicidad celular, se ha demostrado que el captan reacciona con tioles celulares para producir tiofosgeno, una potente sustancia química inestable. El tiofosgeno podría envenenar células al interactuar con enzimas que contienen sulfhidrilo, amino o hidroxilo: una hipótesis apoyada por el hecho de que la fungitoxicidad de estas tres sustancias químicas puede nulificarse por la adición de tioles. Otros investigadores afirman que se requiere la molécula entera para reaccionar con grupos tiol en células micóticas. Es posible que haya varios mecanismos mediante los cuales estas sustancias químicas pueden inducir toxicidad celular. Los experimentos han mostrado que un producto de desintegración volátil del captan originó la actividad mutágena, y que el mutágeno volátil tuvo vida y se formó a cifras mucho más altas a un pH alcalino, quizá relacionado con la hidrólisis de la molécula. También hay un mutágeno difusible que produce actividad biológica distinta de la producida por el componente volátil. Es interesante notar que nunca apareció resistencia micótica al captan, en tanto los hongos se han hecho resistentes tanto al folpet como al captfol.

Ditiocarbamatos

Los compuestos dimetil y etilenbisditiocarbamato (EBDC) se han empleado como fungicidas, y las sustancias químicas EBDC tuvieron uso difundido en una gran variedad de frutas pequeñas y vegetales. La nomenclatura de estos compuestos surge a partir de los cationes metal con los cuales se relacionan; por ejemplo, el ácido dimetilditiocarbámico unido al hierro o al zinc forma ferbán y ziram, respectivamente, en tanto los compuestos EBDC relacionados con sodio, manganeso y zinc son nabam, maneb y zineb, respectivamente. Como se muestra en la figura 22-6, estas sustancias químicas son estructuras poliméricas que poseen estabilidad ambiental y proporcionan buena

protección foliar, así como un orden bajo de toxicidad aguda, con valores de LD_{50} de más de 6 000 mg/kg; el nabam (395 mg/kg) es una excepción. El mancozeb es una mezcla polimérica de una sal zinc y la sustancia química maneb.

Se ha informado que el maneb, nabam y zineb son teratógenos. No se ha demostrado que el mancozeb sea teratógeno en ratas, pero se ha relacionado con espermatozoides de modo anormal. El maneb se ha relacionado con resultados adversos de la reproducción (embriotoxicidad; cambios del número habitual de descendencia por camada, tasa de gestación, ciclo de estro, desarrollo fetal). El maneb causó neoplasias pulmonares en ratones, pero los resultados de estudios en ratas han sido dudosos. La desintegración ambiental y por mamíferos de los compuestos EBDC hacia etilentiourea (ETU), un mutágeno, teratógeno y carcinógeno conocidos, así como un antitiroideo, ha suscitado sospechas acerca de estos agentes, y fomentado solicitudes de estudios más profundos. También hay pruebas de que la ETU puede formarse durante el procesamiento y el cocinado de productos contaminados con EBDC. Algunos estudios adicionales, definitivos y más recientes han proporcionado cualquier prueba de consecuencias respecto a peligros para la salud.

No se ha atribuido neurotoxicidad a fungicidas EBDC en animales de experimentación o seres humanos, salvo en dosis excesivamente altas. Una exposición dérmica ocupacional aguda doble (en el transcurso de dos semanas) al Mandizan (una mezcla de maneb y zineb) dio por resultado molestias iniciales de debilidad muscular, mareos y fatiga; poco después de la segunda exposición aparecieron desorientación, lenguaje cercenado, falta de coordinación muscular, pérdida del conocimiento y convulsiones tónico-clónicas.

FUMIGANTES

Este tipo de agentes se utiliza para matar insectos, nematodos, semillas de mala hierba y hongos en el suelo, así como en granos de cereal almacenados en silos, frutas y vegetales, ropas y otros consumibles; por lo general el tratamiento se lleva a cabo en espacios cerrados debido a la volatilidad de casi todos los productos. Los fumigantes varían desde acrilonitrilo y disulfuro de carbono hasta tetracloruro de carbono, dibromuro de etileno, cloropirrina, y óxido de etileno; sus propiedades toxicológicas se comentan bajo otros encabezados porque pueden tener otros usos. En esta sección sólo se pondrá atención a algunos agentes, aunque todas las sustancias químicas mencionadas tienen el potencial de exposición por inhalación y, para algunas de ellas, exposición dérmica y por ingestión.

Los fumigantes pueden ser líquidos (dibromuro de etileno, dibromocloropropano, formaldehído) que se vaporizan con facilidad a tempe-

ratura ambiente, sólidos que pueden liberar un gas tóxico al reaccionar con agua (Zn_2P_3 , A 1P) o con ácido [NaCN , $\text{Ca}(\text{CN})_2$], o gases (metilbromuro, cianuro de hidrógeno, óxido de elileno). Estas sustancias químicas son no selectivas, muy reactivas, y citotóxicas. Las propiedades fisicoquímicas de estos agentes y por ende su o sus modelos de uso varían de manera considerable. Con la atención apropiada al uso y con precauciones de seguridad adecuadas, debe haber poco efecto salvo exposición ocupacional ocasional, porque los agentes son tan volátiles que cuando el espacio cerrado se abre, el gas por el vapor escapa con facilidad. Sin embargo, informes en la literatura han indicado la presencia de concentraciones residuales bajas de dibromuro de etileno, metilbromuro y otras sustancias químicas en varias muestras de alimentos que se han tratado.

Fosfina (PH_3)

Utilizada de modo extenso como un fumigante de granos, se libera a partir del fosfuro de aluminio (A1P) por la humedad natural en el grano durante un periodo prolongado, lo que proporciona protección continua durante el transbordo del grano.

Dibromuro de etileno/dibromocloropropano

Cuando se inhala a concentraciones relativamente altas (> 200 ppm), el dibromuro de etileno puede causar edema e inflamación pulmonares en animales expuestos. Como podría esperarse, las exposiciones repetidas a concentraciones más bajas produjeron daño hepático y renal que se visualizó como cambios morfológicos. En una intoxicación letal en la cual el individuo ingirió 4.5 ml de dibromuro de etileno, se observaron necrosis hepática centrilobulillar y daño de los túbulos proximales en los riñones. Se encontró que esta sustancia química, junto con el 1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP), desencadena carcinomas gástricos malignos de células escamosas en ratones y ratas. También se encontró que el DBCP produce esterilidad en animales machos, y concentraciones de apenas 5 ppm tuvieron un efecto adverso sobre la morfología testicular y la espermatogénesis. Empero, estos resultados en animales sólo se dieron a conocer cuando se detectó una situación similar en trabajadores que fabricaron el agente. Se han informado resultados dudosos para la mutagenicidad del DBCP, que produce sustitución de pares de bases, pero no una mutación de desplazamiento de marco en cepas de *Salmonella*. En estudios en animales de la valoración letal dominante, el DBCP resultó positivo (mutágeno) en ratas mas no en ratones. El DBCP fue un tóxico para la reproducción en conejos y ratas, pero no en ratones.

RATICIDAS

Muchos vertebrados, entre ellos ratas, ratones, ardillas, murciélagos, conejos, mofetas, monos e incluso elefantes, a veces pueden considerarse plagas. Los roedores, de los cuales los más importantes son la rata negra (*Rattus rattus*), rata parda o noruega (*Rattus norvegicus*), y el ratón doméstico (*Mus musculus*), son problemas en particular serios porque actúan como vectores para varias enfermedades de seres humanos. Pueden consumir grandes cantidades de alimentos recolectados y almacenados, y estropear o contaminar cantidades aún más grandes de productos alimenticios con orina, heces, pelo y bacterias que producen enfermedades.

Para que un raticida sea eficaz pero seguro, debe satisfacer los criterios que siguen: 1) ser de sabor agradable para la especie blanco, y por ende, ser potente; 2) no hacer que los roedores huyan del señuelo, de modo que el animal seguirá, comiéndolo; 3) la muerte debe ocurrir de una manera que no suscite sospechas en los sobrevivientes; 4) debe hacer que el animal intoxicado salga hacia espacios abiertos para morir (de otro modo, los cadáveres en putrefacción crean peligros para la salud), y 5) debe ser específico para especie, con toxicidad considerablemente más baja para otros animales que podrían consumir de manera inadvertida el señuelo o comer el roedor intoxicado. Los agentes que se utilizan constituyen una gama diversa de estructuras químicas con diversos mecanismos de acción para que los intentos por alcanzar selectividad de especie resulten al menos en parte satisfactorios. Con algunas sustancias químicas, se han aprovechado la fisiología y la bioquímica singulares para roedores. Con otros raticidas, los sitios de acción son comunes a casi todos los mamíferos, pero se aprovechan los hábitos del animal plaga, la dosificación, o ambos, con el fin de minimizar la toxicidad para especies no blanco.

Aunque la mayor parte de los raticidas está formulada en señuelos de sabor desagradable para seres humanos, lo que minimiza el peligro potencial, hay números sorprendentes de intoxicaciones por raticida cada año. Con sólo algunas excepciones, la ingestión accidental o intencional de casi todos los raticidas plantean un serio problema toxicológico agudo porque la dosis ingerida siempre es alta, y los signos y síntomas de intoxicación regularmente se encuentran bastante avanzados y son graves cuando el paciente es atendido por un médico. Al igual que con otros productos de uso doméstico, la intoxicación por raticida se observa con mayor frecuencia en niños, cuyo peligro adicional es un peso corporal pequeño en relación con la dosis ingerida.

Diversos compuestos inorgánicos, entre ellos sulfato de talio, óxido de arsénico, otras sales del arsénico, carbonato de bario, fósforo amarillo, fosfuro de aluminio y fosfuro de zinc, se han utilizado como raticidas. Se ha utilizado una mezcla de cianuro de sodio con carbo-

nato de magnesio y sulfato de magnesio anhidro en madrigueras de conejos y topos, lo que hace que se libere con lentitud gas cianuro de hidrógeno cuando entra en contacto con humedad. En el pasado se han utilizado sustancias químicas orgánicas naturales o sintéticas, entre ellas estricnina, escila (esquila, cebolla albarrana, albarranilla) roja (escilarén glucósidos) y DDT. Todos estos compuestos son no selectivos, muy tóxicos y peligrosos para otras formas de vida y, con la excepción del fosfuro de zinc, se han abandonado a favor de sustancias químicas selectivas, específicas para blanco.

Fosfuro de zinc

Este agente se utiliza en países no industrializados porque es un raticida tanto económico como eficaz. La toxicidad de la sustancia química puede explicarse por la fosfina (PH_3) que se forma después de una reacción hidrolítica con agua en el estómago en el momento de la ingestión. La fosfina causa toxicidad celular difundida, con necrosis del tubo digestivo y lesión de otros órganos, como el hígado y los riñones. Aunque el fosfuro de zinc húmedo emite un olor desagradable, de pescado podrido, los roedores lo aceptan a concentraciones de 0.5 o 1.0% en señuelos.

Las intoxicaciones accidentales son raras en adultos, pero constituyen un problema definido en niños. Los signos y síntomas son: náuseas, vómitos, cefalalgia, mareos, disnea, hipertensión, edema pulmonar, arritmias y crisis convulsivas. Dosis de alrededor de 4 000 a 5 000 mg han resultado letales, pero otros individuos han sobrevivido a dosis de 25 000 a 100 000 mg cuando ha ocurrido vómito temprano. Las medidas de descontaminación habituales y el tratamiento de sostén suelen dar buenos resultados si se inician en etapas tempranas.

Acido fluoroacético y derivados

El fluoroacetato de sodio (compuesto 1080) y la fluoroacetamida (compuesto 1081) son de color blanco, inodoros e insípidos. La toxicidad extrema de estas dos sustancias químicas ha restringido su uso a señuelos preparados. Ambos agentes se absorben bien a partir del tubo digestivo. La toxicidad por vía oral, aguda, del fluoroacetato en ratas es de alrededor de 0.2 mg/kg, en tanto la de la fluoroacetamida es de 4 a 15 mg/kg. El mecanismo de acción comprende la incorporación del fluoroacetato hacia la fluoroacetylcoenzima A, que se condensa con el oxaloacetato para formar fluorocitrato, el producto que inhibe la enzima aconitasa y evita la conversión de citrato en isocitrato en el ciclo tricarboxílico (de Krebs). La inhibición de este sistema por fluorocitrato origina reducción del metabolismo de glucosa y de la respiración celular, y afecta las reservas de energía hísticas. Estas sus-

tancias químicas son singularmente eficaces en ratones y ratas debido al alto índice metabólico en tejidos susceptibles a inhibición.

Los estimados de la dosis letal de fluoroacetato en seres humanos yacen en el límite de 2 a 10 mg/kg. Al principio se observan síntomas gastrointestinales en alrededor de 30 a 100 minutos después de la ingestión. Las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal iniciales quedan reemplazados por taquicardia sinusal, taquicardia o fibrilación ventriculares, hipotensión, insuficiencia renal, espasmos musculares y síntomas del sistema nervioso central, como agitación, estupor, crisis convulsivas y coma. El examen histopatológico de muestras post mortem ha revelado degeneración y atrofia del cerebelo. No hay antídotos conocidos para intoxicación por fluoroacetato, aunque el monoacetato de glicerol resultó beneficioso en el tratamiento de monos intoxicados.

α -Naftiltiourea (ANTU)

Después del descubrimiento de que la feniltiourea era letal para ratas pero no resultó tóxica para seres humanos, la ANTU se introdujo como un raticida relativamente selectivo. Se ha informado una amplia gama de valores del LD₅₀ por vía oral, aguda, para diferentes especies; la rata es la más sensible, a 3 mg/kg, y el mono el menos susceptible, a 4 g/kg. Se desconoce el mecanismo exacto de acción, pero se sospecha que la ANTU se biotransforma *in vivo* hacia un intermediario reactivo. Las ratas jóvenes son resistentes a la sustancia química, en tanto las de mayor edad se hacen tolerantes a la misma, lo que sugiere que quizá las monooxigenasas microsómicas en ratas jóvenes metabolizan el agente con demasiada rapidez hacia productos no tóxicos, en tanto en ratas de mayor edad las cifras más bajas de monooxigenasas o la inhibición de estas enzimas da por resultado menos activación y proporciona protección. La ANTU causa edema pulmonar y derrame pleural extensos como una consecuencia de la acción sobre los capilares pulmonares. Después de exposición a ANTU, hay diversos efectos bioquímicos, como alteraciones del metabolismo de carbohidratos, estimulación suprarrenal e interacción de la sustancia química con grupos sulfhidrilo, pero ninguno de estos parece tener relación alguna con los signos de toxicidad observados.

Aunque parecería que los seres humanos son resistentes a la intoxicación por ANTU, quizá porque se ingieren cantidades insuficientes, han ocurrido intoxicaciones, con hipersecreción traqueobronquial de una espuma de color blanco, no mucosa, que contiene poca proteína; edema pulmonar, y dificultad respiratoria.

Anticoagulantes

Con el descubrimiento de que Coumadin [3-(α -acetoniobenzil)-4-hidróxido-cumarina, warfarina], aislado a partir de trébol cloroso (tré-

bol de olor, meliloto) echado a perder, actuó como anticoagulante al antagonizar las acciones de la vitamina K en la síntesis de factores de la coagulación (factores II, VII, IX y X), se introdujo como un raticida. El inicio de la anticoagulación se retrasa 8 a 12 horas después de la ingestión de warfarina; este periodo latente de inicio depende de las vidas medias de los diversos factores de la coagulación. La seguridad de la warfarina como un raticida se fundamenta en los hechos de que se requieren muchas dosis antes que aparezca toxicidad, y de que las dosis únicas tienen poco efecto. La exploración de relaciones entre estructura y actividad condujo a la creación de las superwarfarinas (brodifacum, bromadiolona, cumaclor, difencumarina), y una nueva clase de anticoagulantes, las indandionas (difacinona, clorofacinona, pindona), que son más hidrosolubles. Todos estos agentes más nuevos difieren entre sí en lo que se refiere a toxicidad aguda, rapidez de acción y aceptación por parte del roedor. Hasta la fecha no ha aparecido resistencia de estas sustancias químicas.

Las intoxicaciones en seres humanos por estos agentes son raras porque se surten en señuelos basados en granos. Después de consumo durante un periodo de días, ocurre hemorragia de las encías y de la nariz; aparecen equimosis y hematomas en las articulaciones de la rodilla y del codo, así como en los glúteos, y hemorragia del tubo digestivo con heces oscuras y alquitranadas. A continuación sobreviene hematuria acompañada de dolor abdominal o lumbar (en el flanco), epistaxis y enfermedades cerebrovasculares. Los signos y síntomas persisten durante muchos días luego del cese de la exposición, particularmente en el caso de las superwarfarinas, que tienen vida media biológica prolongada (p. ej., el brodifacum con 156 horas en comparación con 37 horas para la warfarina).

CONCLUSIONES

Con el advenimiento de los plaguicidas químicos, con su naturaleza, estructuras y actividad biológica diversas, ha surgido el problema de clasificar el peligro que plantea cada uno. ¿Un sistema de clasificación ha de basarse en la toxicidad aguda sola, o debe utilizarse algún sistema de puntuación numérico para valorar otros puntos terminales de toxicidad? ¿El sistema de clasificación debe basarse en las vías de exposición oral, dérmica o por inhalación al ingrediente activo o un concentrado de la formulación? Si se elige la toxicidad aguda y un punto terminal definitivo expresado como la LD_{50} , es necesario estar enterado de que la LD_{50} es un estimado; las fluctuaciones y los límites de confianza para cualquier sustancia química particular probablemente se superponen en un límite de clase. Sería imposible establecer un sistema de clasificación con base en otros puntos terminales toxico-

www.rinconmedico.org

lógicos, dada la variabilidad de los efectos biológicos, de las dosificaciones necesarias para alcanzarlos, así como la importancia de esos resultados en lo que se refiere a exposición de seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ecobichon DJ, Joy RM: *Pesticides and Neurological Diseases*, 2ded. Boca Raton, FL: CRC, 1994.
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (eds): *Ellenhorn 's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- Forget G, Goodman T, deVilliers A (eds): *Impact of Pesticide Use on Health in Developing Countries*. Ottawa, Canada: International Development Research Centre, 1993.
- Hayes WJ Jr, Laws ER Jr (eds): *Handbook of Pesticide Toxicology. Classes of Pesticides*. New York: Academic, 1991.

Los metales difieren de otras sustancias tóxicas por cuanto los seres humanos no los crean ni los destruyen. Sin embargo, su utilización por estos últimos influye sobre el potencial de efectos sobre la salud al menos de dos maneras importantes: en primer lugar, por el transporte ambiental (por contribuciones humanas o antropógenas al aire, el agua, el suelo y los alimentos) y, en segundo lugar, al alterar la especiación o la forma bioquímica del elemento.

Los metales se redistribuyen de manera natural en el ambiente por medio de ciclos tanto geológicos como biológicos. El agua de lluvia disuelve rocas y minerales, y transporta físicamente material hacia arroyos y ríos, deposita y arranca materiales desde el suelo adyacente, y a la postre transporta estas sustancias hacia el océano para que se precipiten como sedimento o se capten en el agua de lluvia para trasladarse a otro sitio sobre el globo terráqueo. Los ciclos biológicos incluyen bioconcentración por plantas y animales, e incorporación hacia ciclos de alimentos. Estos ciclos naturales pueden exceder el ciclo antropógeno, como sucede con el mercurio. Empero, la actividad industrial humana puede acortar mucho el tiempo de residencia de metales en minerales, formar nuevos compuestos, y aumentar mucho la distribución mundial.

RELACIONES ENTRE DOSIS Y EFECTO

La definición más precisa de dosis es la cantidad de metal dentro de las células de órganos que manifiestan un efecto toxicológico. Los resultados de mediciones únicas pueden reflejar exposición reciente o exposición a plazo más largo o pasada, dependiendo del tiempo de retención en el tejido particular. Un determinante crítico del metabolismo y la conducta tóxica de un metal es su tiempo medio biológico, es decir, el tiempo que requiere el organismo para excretar 50% de una cantidad acumulada.

Los blancos celulares para toxicidad son procesos bioquímicos específicos (enzimas) o membranas de células y organelos. El efecto tóxico del metal regularmente comprende una interacción entre el ion metálico libre y el blanco toxicológico. La toxicidad está determinada por la

dosis al nivel celular, y factores como la forma o la especie química y la unión a ligando se convierten en factores críticos. Los compuestos alquilo son liposolubles y cruzan con facilidad membranas biológicas sin alteraciones por su medio circundante. Sólo se desalquilan o transforman en sales inorgánicas con lentitud. Por ende, su excreción tiende a ser más lenta que la de formas inorgánicas, y el tipo de toxicidad por formas orgánicas tiende a diferir del de las inorgánicas.

La sangre, la orina y el pelo son los tejidos más accesibles en los cuales medir una exposición o dosis, y a veces se denominan tejidos indicadores. Aún no es posible cuantificar in vivo metales dentro de órganos, aunque están surgiendo técnicas como la espectroscopia de activación de neutrón y de fluorescencia de rayos X. Es posible calcular de manera indirecta las cantidades de metales tóxicos en órganos específicos a partir de modelos metabólicos derivados de datos de necropsia. Las concentraciones en sangre y orina regularmente reflejan exposición reciente y se correlacionan mejor con efectos agudos. La partición del metal entre células y plasma y entre componentes filtrables y no filtrables del plasma debe proporcionar información más precisa respecto a la presencia de formas con actividad biológica de un metal particular.

El pelo podría ser útil para valorar variaciones de exposición a metales a largo plazo. Pueden efectuarse análisis en segmentos de pelo, de modo que el contenido de metal del crecimiento más nuevo puede compararse con exposiciones pasadas. Para casi todos los metales, salvo el mercurio, el pelo no es un tejido confiable para medir la exposición debido a depósitos de metales por contaminación externa que complican los análisis, a pesar de lavado.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA TOXICIDAD DE LOS METALES

Los factores que influyen sobre la toxicidad de una magnitud de exposición particular a un metal tóxico son importantes en la determinación del riesgo de toxicidad, sobre todo en poblaciones susceptibles. La interacción del tóxico con metales esenciales ocurre cuando el metabolismo de un metal tóxico es similar al del elemento esencial. La absorción de metales tóxicos a partir de los pulmones o del tubo digestivo puede estar influida por un metal esencial, en particular si el metal tóxico comparte un mecanismo homeostático o influye sobre el mismo. Los metales tóxicos pueden influir sobre la función de metales esenciales como cofactores para enzimas u otros procesos metabólicos. Se cree que las personas en uno u otro extremo del lapso de vida, sean niños de corta edad o ancianos, son más susceptibles a toxicidad por exposición a una concentración particular de metal que la mayoría de los adultos. La principal vía de exposición a muchos metales tóxicos

en niños son los alimentos, y ellos consumen más calorías por kilogramo de peso corporal que los adultos. Además, los niños tienen absorción gastrointestinal más alta de metales, en particular de plomo. Los estudios experimentales han extendido de estas observaciones a muchos metales, y una dieta de leche, quizá debido a su contenido de lípidos, parece aumentar la absorción de metal. El crecimiento y la división celular rápidos que experimentan los organismos de los niños representan oportunidades para efectos genotóxicos.

Los factores del estilo de vida, como tabaquismo e ingestión de alcohol, pueden tener influencias indirectas sobre la toxicidad. El humo de cigarrillos en sí contiene algunos metales tóxicos, como cadmio, y el tabaquismo de cigarrillos es posible que también influya sobre los efectos pulmonares. La ingestión de alcohol puede influir sobre la toxicidad de manera indirecta al alterar la dieta y reducir la ingestión de minerales esenciales. La forma química o la especiación del metal suele ser un factor importante, no sólo para la absorción pulmonar y gastrointestinal, sino también en relación con la distribución en todo el organismo y efectos tóxicos.

Para metales que producen reacciones de hipersensibilidad, el estado inmunitario de un individuo se convierte en una variable toxicológica adicional. Los metales que desencadenan reacciones inmunitarias son mercurio, oro, platino, berilio, cromo y níquel. Los efectos clínicos son variados pero regularmente comprenden cualquiera de cuatro tipos de respuestas inmunitarias. En las reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad inmediata, el anticuerpo IgE reacciona con el antígeno sobre la superficie de las células cebadas, lo que libera aminas vasoactivas. Las reacciones clínicas incluyen conjuntivitis, asma, urticaria o incluso anafilaxis sistémica. La hipersensibilidad citotóxica es resultado de una reacción fijadora de complemento de inmunoglobulina IgG con antígeno o hapteno unido a la superficie celular. La hipersensibilidad por complejos inmunitarios ocurre cuando un complejo inmunitario soluble forma depósitos (antígeno, anticuerpo y complemento) dentro de tejidos, lo que produce una reacción inflamatoria aguda. Los complejos inmunitarios típicamente se depositan sobre el lado epitelial (subepitelial) de la membrana basal glomerular, lo que da por resultado proteinuria luego de exposición a vapor de mercurio o de tratamiento con oro. La hipersensibilidad mediada por células, también conocida como la *reacción de hipersensibilidad tardía*, está mediada por linfocitos dependientes del timo y por lo general ocurre 24 a 48 horas después de la exposición.

CARCINOGENESIS

Este es un tema en extremo importante debido a la omnipresencia de los metales, su uso industrial difundido y su persistencia en el am-

biente. La identificación de carcinógenos metales en la industria se hace aún más desconcertante porque los seres humanos rara vez sólo quedan expuestos a un metal único: las exposiciones por lo general comprenden mezclas. Entonces surge la pregunta adicional acerca de la participación de los metales como promotores o cocarcinógenos con carcinógenos orgánicos debido a su persistencia en los tejidos, como puede suceder con el plomo. Como regla general, es la forma iónica del metal la que se cree es la causa de los efectos carcinógenos.

QUELACION

A veces está justificado el tratamiento de la exposición a metales tóxicos por agentes quelantes o antagonistas, con el fin de evitar toxicidad o revertirla, y por ende permanece como un tema de importancia, en particular para metales que son acumulativos y persistentes (p. ej., plomo). Empero, debe recalcar que la quelación sólo es una alternativa secundaria para la reducción de exposiciones a metales tóxicos o la prevención de las mismas.

La quelación es la formación de un complejo de ion metal en el cual este ion está relacionado con un donador de electrones cargado o no cargado, que se denomina un ligando. Este último puede ser monodentado, bidentado o polidentado; es decir, se puede fijar o coordinar por medio de uno o dos o más átomos donadores. Los metales pueden reaccionar con ligandos que contienen O-, S- y N- presentes en la forma de -OH, -COOH, $>C=O$, -S-S-, -NH₂ y $>NH$. Un complejo de metal resultante se forma por un enlace coordinado (compuesto de coordinación), en el cual el ligando contribuye con ambos electrones.

Los quelantes varían en su especificidad para metales tóxicos. Los quelantes ideales deben ser hidrosolubles, resistentes a la biotransformación, capaces de alcanzar sitios de almacenamiento de metales, y capaces de formar complejos no tóxicos con metales tóxicos y de ser excretados desde el organismo, han de tener afinidad baja por metales esenciales, en particular calcio y zinc.

Se describen brevemente las propiedades generales de los quelantes que despiertan interés actual. Más adelante en este capítulo se proporcionan más detalles y comentarios, con exposiciones acerca de metales específicos.

Antilewisita británica

La antilewisita británica [BAL (2,3-dimercaptopropanol)] fue el primer quelante útil en clínica. Se creó durante la Segunda Guerra Mundial como un antagonista específico para gases de guerra arsenicales vesicantes, con base en la observación de que el arsénico tiene afini-

dad por sustancias que contienen sulfhidrilo. La BAL, un compuesto ditiol con dos átomos de azufre en átomos de carbono adyacentes, compite con los sitios de unión críticos de los cuales dependen los efectos tóxicos.

Se ha encontrado que la BAL forma quelados estables in vivo con muchos metales tóxicos, entre ellos mercurio inorgánico, antimonio, bismuto, cadmio, cromo, cobalto, oro y níquel. Aun así, no es por necesidad el mejor tratamiento para toxicidad por estos metales. La BAL se ha utilizado como un coadyuvante en la terapéutica de la encefalopatía aguda propia de la toxicidad por plomo. Es un fármaco en potencia tóxico, y su uso puede acompañarse de muchos efectos adversos, entre ellos aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, náuseas y vómitos, ansiedad y temblores dependientes del sistema nervioso central. Aunque el tratamiento con BAL aumentará la excreción de cadmio, hay un incremento concomitante de la concentración renal de este último, de modo que ha de evitarse su uso en caso de toxicidad por cadmio. Elimina el mercurio inorgánico desde los riñones, pero no es útil en el tratamiento de toxicidad por alquilmercurio o fenilmercurio. La BAL también aumenta la toxicidad del selenio y del telurio, de modo que no debe usarse para eliminar estos metales del organismo.

OMPS (ácido 2,3-dimercapto-l-propanosulfónico)

Es un derivado hidrosoluble de la antilewisita británica, creado en respuesta a la toxicidad y efectos secundarios desagradables de la antilewisita británica. Se ha demostrado que el DMPS disminuye las concentraciones sanguíneas de plomo en niños. Tiene la ventaja sobre el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) de que se administra por vía oral y no parece generar efectos adversos tóxicos.

Acido etilendiaminotetraacético

El EDTA calcio es la sal disodio de calcio del EDTA. La sal calcio debe usarse para propósitos clínicos, porque la sal sodio tiene mayor afinidad por el calcio y producirá tetania de origen hipocalcémico. Sin embargo, la sal calcio se unirá al plomo, con desplazamiento del calcio desde el quelado. El EDTA se absorbe poco a partir del tubo digestivo, de modo que se debe administrar por vía parenteral y distribuir con rapidez en todo el organismo. Desde hace mucho ha sido el mejor método para tratar toxicidad por plomo. El punto de excreción máximo está dentro de las primeras 24 horas, y representa la excreción de plomo desde los tejidos blandos. El plomo se elimina con mayor lentitud desde el sistema esquelético, con la restitución del equilibrio con los compartimientos de tejidos blandos. El EDTA

calcio tiene el potencial de nefrotoxicidad. Otros efectos adversos incluyen fiebre, malestar general y exantema.

Succímero

El succímero (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico), al igual que el DMPS, es un análogo químico del BAL. Tiene ventajas sobre el EDTA porque se administra por vía oral y tiene mayor especificidad para el plomo. Puede hacer más seguro que el EDTA por cuanto no aumenta la excreción de calcio y zinc al mismo grado. Aunque se ha señalado que el succímero es eficaz para disminuir el plomo en la sangre, su eficacia para eliminar el plomo desde el cerebro y en la reversión de algunos de los resultados tóxicos de la intoxicación por plomo, como efectos negativos sobre el desarrollo cognoscitivo y conductual, no se ha demostrado. Los efectos adversos son mínimos, pero incluyen náuseas, vómitos, diarrea y anorexia.

Penicilamina

La penicilamina (β,β -dimetilcisteína), un producto hidrolítico de la penicilina, se ha utilizado para la eliminación de cobre en personas con enfermedad de Wilson, y para la eliminación de plomo, mercurio y hierro. La penicilamina, un quelante activo por vía oral, elimina otros metales esenciales desde el punto de vista fisiológico, entre ellos zinc, cobalto y manganeso. Su uso se acompaña de riesgo de inducir una reacción de hipersensibilidad con una amplia gama de efectos inmunitarios indeseables, entre ellos exantema cutáneo, displasia sanguínea y posiblemente proteinuria y síndrome nefrótico. Tiene sensibilidad cruzada con la penicilina, de modo que debe evitarse en personas con hipersensibilidad a la penicilina.

DTPA (ácido dictilentriaminopentaacético)

Tiene propiedades quelantes similares a las del ácido etilendiamino-tetraacético. La sal calcio (CaNa_2DPTA) debe utilizarse en clínica debido a la alta afinidad del DPTA por el calcio. Se ha utilizado en la quelación de plutonio y otros elementos actínidos, pero con resultados mixtos. Los estudios experimentales han demostrado que diversos ligandos polidentados son más eficaces que la CaNa_2DPTA para favorecer la excreción de plutonio y otras actínidas.

Desferrioxamina

La desferrioxamina (deferioxamina) es una hidroxilamina aislada como el quelado de hierro de *Streptomyces pilosus*, y se utiliza en clínica en

la forma libre de metal. Tiene notoria afinidad por el hierro férrico y afinidad baja por el calcio, y compite con eficacia por el hierro en la ferritina y la hemosiderina, pero no en la transferrina, y no por el hierro en la hemoglobina o en enzimas que contienen hem. La utilidad clínica queda limitada por efectos tóxicos, entre ellos hipotensión, exantemas cutáneos y posiblemente formación de cataratas. Parece ser más eficaz en la hemosiderosis debida a transfusión de sangre, pero es menos eficaz en el tratamiento de hemocromatosis.

DTC (ditiocarbamato)

El ditiocarb (dietilditiocarbamato), o DTC, se ha recomendado como el mejor fármaco para tratar intoxicación aguda por níquel carbonilo. El fármaco puede administrarse por vía oral para toxicidad leve, y por vía parenteral para intoxicación aguda o grave. Se han sintetizado diversos compuestos DTC con varias sustituciones en grupos no polares, no ionizantes.

PRINCIPALES METALES TÓXICOS CON EFECTOS MULTIPLES

Arsénico

Es en particular difícil de caracterizar como un elemento único porque sus propiedades químicas son muy complejas y hay muchos compuestos de arsénico diferentes. Puede ser trivalente o pentavalente y se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Los compuestos de arsénico trivalente inorgánicos que se utilizan con mayor frecuencia son el trióxido de arsénico, la arsenita de sodio y el tricloruro de arsénico. Los compuestos inorgánicos pentavalentes son el pentóxido de arsénico, el ácido arsénico y los arsenatos (como el de plomo y el de calcio). Los compuestos orgánicos también pueden ser trivalentes o pentavalentes, como el ácido arsanílico, o incluso ocurrir en formas metiladas como una consecuencia de biometilación por microorganismos que se encuentran en el suelo, agua dulce y agua de mar.

El arsénico inorgánico se libera hacia el ambiente a partir de diversas fuentes antropógenas, incluso fundiciones primarias de cobre, zinc y plomo, y fábricas de vidrio donde se añade arsénico a materias primas, y fábricas de sustancias químicas. Casi todos los alimentos (carne y vegetales) contienen algo de arsénico. Pese al arsénico proveniente de la dieta, la ingestión diaria total de éste por parte de seres humanos sin exposición industrial regularmente es de menos de 0.3 mg por día.

La principal fuente de exposición ocupacional a arsénico es la elaboración de plaguicidas, herbicidas y otros productos agrícolas. Puede ocurrir exposición alta a humos y polvo de arsénico en las industrias de la fundición; las concentraciones más altas probablemente ocurren entre trabajadores de tostación.

Toxicocinética

El arsénico transportado por el aire es en gran parte óxido de arsénico trivalente, pero el depósito en las vías respiratorias y la absorción a partir de los pulmones dependen del tamaño de las partículas y de la forma química. El arsénico absorbido se excreta principalmente en la orina. La vida media biológica del arsénico inorgánico ingerido es de alrededor de 10 horas, y 50 a 80% se excretan en unos tres días.

El arsénico tiene predilección por la piel y se excreta por descamación de esta última y en el sudor, en particular durante periodos de sudación profusa. También se concentra en las uñas y el pelo. En las uñas produce líneas de Mee (bandas transversas de color blanco a través de las uñas de los dedos de las manos), que aparecen alrededor de seis semanas después del inicio de los síntomas de toxicidad. El tiempo de exposición puede estimarse a partir de la medición de la distancia de la línea desde la base de la uña, y la tasa del crecimiento ungueal, que es de aproximadamente 0.3 cm por mes o 0.1 mm por día. El arsénico en el pelo también puede reflejar exposición pasada, pero el arsénico intrínseco o absorbido de manera sistemática en el pelo debe distinguirse del que se deposita a partir de fuentes externas. La leche humana contiene aproximadamente 3 µg de arsénico por litro.

Biotransformación del arsénico in vivo

El metabolismo y el potencial de toxicidad del arsénico se complican más por transformación in vivo de formas inorgánicas por metilación. El dimetilarsénico es el principal producto de transformación. Se cree que es un proceso de destoxicación de las formas inorgánicas más tóxicas, y el dimetilarsénico parece ser un metabolito terminal que se forma y excreta con rapidez. Empero, la exposición al arsénico inorgánico puede exceder la tasa de su transformación, lo que da por resultado toxicidad por la forma inorgánica, de modo que la consideración de respuestas a dosis tóxicas de arsénico inorgánico debe valorarse a la luz de lo que se sabe acerca de la transformación metabólica. La ingestión de mariscos que contienen arsénico no produce aumento de la excreción del arsénico inorgánico ni de ácidos metilarsénico y dimetilarsénico; más bien, da por resultado grandes aumentos de la excreción de ácido cacodílico.

Efectos celulares

Se ha encontrado que diversas proteínas y sistemas de enzimas que contienen sulfhidrilo quedan alterados por exposición a arsénico. Algunos de éstos pueden revertirse mediante la adición de un exceso de un monotiol, como glutatión. Los efectos sobre enzimas que contienen dos grupos tiol pueden revertirse mediante ditioles, como 2,3-dimercaptopropanol (BAL), pero no por medio de monotioles.

El arsénico afecta enzimas mitocondriales y altera la respiración de los tejidos, lo que parece relacionarse con la toxicidad celular del arsénico. Las mitocondrias acumulan arsénico, y la respiración mediada por sustratos enlazados a NAD es en particular sensible al arsénico. Los compuestos de arsénico son inductores de la metalotioneína in vivo.

Toxicología

La ingestión de dosis grandes (70 a 180 mg) de arsénico puede resultar letal. Los síntomas de enfermedad aguda, que posiblemente conduce a la muerte, constan de fiebre, anorexia, hepatomegalia, melanositis y arritmia cardiaca, con cambios de los resultados electrocardiográficos que pueden ser los pródromos de insuficiencia cardiovascular final. La ingestión aguda se sospecha por daño de mucosas, como irritación, formación de vesículas e incluso desprendimiento. La pérdida de la sensibilidad en el sistema nervioso periférico es el efecto neurológico más frecuente; aparece una o dos semanas después de exposiciones grandes, y consta de degeneración walleriana de axones, un estado reversible si se suspende la exposición. La anemia y leucopenia, en particular granulocitopenia, ocurren algunos días después de la exposición y son reversibles.

La exposición crónica a compuestos de arsénico inorgánico puede dar pie a neurotoxicidad de los sistemas nerviosos tanto periférico como central. La neurotoxicidad regularmente empieza con cambios sensitivos, parestesias e hipersensibilidad muscular, seguidos por debilidad, que progresa desde grupos musculares proximales hacia distales. La neuropatía periférica llega a ser progresiva y afectar neuronas tanto sensitivas como motoras; conduce a desmielinización de fibras nerviosas de axones largos, pero los efectos están relacionados con la dosis. La exposición aguda a una dosis alta única suele producir el inicio de parestesias y disfunción motora en el transcurso de 10 días. Las exposiciones ocupacionales más crónicas, que causan efectos más graduales e insidiosos, pueden ocurrir durante un periodo de años, y ha sido difícil establecer relaciones entre dosis y respuesta.

La lesión hepática, característica de la exposición a plazo más largo o crónica, se manifiesta por sí misma al principio por ictericia, y

puede progresar hacia cirrosis y ascitis. Los efectos tóxicos sobre las células del parénquima hepático generan aumento de las enzimas hepáticas en la sangre.

Carcinogenicidad

El arsénico es un carcinógeno para el cual hay pruebas suficientes que provienen de estudios epidemiológicos, para apoyar una relación causal entre exposición y cáncer cutáneo. En realidad puede haber dos tipos celulares de cáncer cutáneo inducido por arsénico: carcinomas de células basales y carcinomas de células escamosas que surgen en áreas queratóticas. Los cánceres de células basales por lo general sólo producen invasión local, pero los carcinomas de células escamosas pueden emitir metástasis a distancia. Los cánceres cutáneos relacionados con el arsénico difieren de las neoplasias inducidas por luz ultravioleta por cuanto regularmente ocurren en áreas del cuerpo no expuestas a la luz solar (p. ej., en las palmas y las plantas), y aparecen como lesiones múltiples.

La exposición ocupacional a arsénico transportado por el aire también puede vincularse con cáncer pulmonar, regularmente una forma poco diferenciada de carcinoma broncogénico epidermoide. Se ha encontrado que el tiempo que transcurre entre el inicio de la exposición y la aparición de cáncer pulmonar relacionado con arsénico es de alrededor de 35 a 45 años. Otras neoplasias que se han relacionado con exposición a arsénico son el angiosarcoma del hígado, linfomas, leucemia y cánceres nasofaríngeo, renal y de la vejiga.

Los estudios acerca de los efectos mutágenos en general han resultado negativos. El arsénico no induce mutaciones de genes en bacterias, y se ha encontrado que es inactivo en la inducción de mutación inversa y de conversión de genes mitóticos en levaduras. Se halló que el arsenato no aumenta las mutaciones anterógradas en el locus de la timidincinasa en células L51784 de ratón, en tanto otros metales mutágenos conocidos o sugeridos (cadmio, níquel y transplatino) mostraron ese tipo de actividad.

Efectos sobre la reproducción, y teratogenicidad

No se han notado efectos en seres humanos que tienen exposiciones ocupacionales excesivas de arsénico.

Arsina

El gas arsina se forma por la reacción de hidrógeno con arsénico y se genera como un subproducto en el refinamiento de metales no ferrosos. La arsina es un potente hemolítico, que produce síntomas agudos de

náuseas, vómitos, disnea y cefalalgia que acompañan a la reacción hemolítica. La exposición puede resultar letal, y acompañarse de hemoglobinuria e insuficiencia renal, e incluso ictericia y anemia en casos no letales cuando persiste la exposición.

Indicadores biológicos

El arsénico puede cuantificarse en la sangre, orina y pelo. Debido a la vida media breve del arsénico, las concentraciones sanguíneas sólo son útiles en el transcurso de algunos días luego de exposición aguda, pero no lo son para valorar exposición crónica. El arsénico urinario es el mejor indicador de exposición actual o reciente. Las concentraciones de arsénico en el pelo o incluso en las uñas de los dedos de las manos pueden ser útiles para valorar exposiciones pasadas, pero la interpretación se dificulta debido al problema de distinguir la contaminación externa. No hay parámetros bioquímicos específicos que reflejen toxicidad por arsénico, pero la valoración de los efectos clínicos debe interpretarse con un conocimiento del antecedente de exposición.

Tratamiento

Se utiliza BAL para tratar dermatitis aguda y los síntomas pulmonares de exposición excesiva a arsénico. También se ha usado BAL para tratar intoxicación crónica por arsénico, pero no hay criterios clínicos establecidos o medidas de eficacia. La BAL se utiliza con mayor frecuencia en casos de dermatitis, pero por lo general no hay cambio de las lesiones queratóticas, o influencia sobre la progresión hacia cáncer cutáneo. La toxicidad por arsina se trata mejor con medidas sintomáticas. La BAL no se considera útil.

Berilio

El berilio en el ambiente depende en gran parte de la combustión de hulla. La combustión de hulla y petróleo contribuye con alrededor de 1 250 o más toneladas de berilio en el ambiente cada año (en su mayor parte proveniente de la hulla), que es unas cinco veces la producción anual para uso industrial. Los principales procesos industriales que liberan berilio hacia el ambiente son plantas de extracción de berilio, plantas de cerámica y fabricas de aleaciones de berilio. Estas industrias también proporcionan el mayor potencial de exposición ocupacional. En la actualidad, el berilio se usa principalmente como aleación, pero un 20% de la producción mundial se realiza para aplicaciones en las que se utiliza el metal libre en reacciones nucleares, ventanas de rayos X, y otras aplicaciones especiales relacionadas con óptica espacial, combustible de misiles y vehículos espaciales.

Toxicocinético

La depuración del berilio inhalado es polifásica; 50% se depura en alrededor de dos semanas; el resto se elimina con lentitud, y queda fijo un residuo en los tejidos probablemente dentro de granulomas fibróticos. La absorción gastrointestinal del berilio ingerido tal vez sólo ocurre en el medio ácido del estómago, donde se encuentra en la forma ionizada, pero pasa a través del tubo digestivo como fosfato precipitado. El cloruro de berilio radiomarcado se elimina de la sangre de rata con rapidez; tiene una vida media de alrededor de tres horas. Se distribuye hacia todos los tejidos, pero la mayor parte va hacia el esqueleto. Las dosis altas van sobre todo hacia el hígado, pero se transfiere de modo gradual hacia el hueso. La vida media en los tejidos es relativamente breve, salvo en los pulmones, y una fracción variable de una dosis administrada se excreta en la orina, donde tiene una vida media biológica prolongada.

Efectos cutáneos

La dermatitis por contacto es el efecto tóxico más frecuente relacionado con berilio. La exposición a compuestos de berilio solubles puede dar por resultado lesiones papulovesiculares en la piel, una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío.

Efectos pulmonares

Neumonitis química aguda. La enfermedad pulmonar aguda por inhalación de berilio es una reacción inflamatoria fulminante de todas las vías respiratorias, que afecta las vías nasales, faringe, vías respiratorias traqueobronquiales y los alveolos; en los pacientes más graves, produce una neumonitis fulminante aguda. Esto ocurre casi de inmediato luego de inhalación de aerosoles de compuestos de berilio solubles, en particular fluoruro, un producto intermedio en el proceso de extracción de mineral. La gravedad se relaciona con la dosis. Han ocurrido decesos, aunque la recuperación por lo general es completa luego de varias semanas o incluso meses.

Enfermedad granulomatosa crónica, beriliosis. El principal síntoma es disnea, que en casos graves puede acompañarse de cianosis y dedos en palillo de tambor. Las radiografías del tórax muestran moteado miliar. El estudio histológico revela que los alveolos contienen granulomas intersticiales pequeños que se asemejan a los que se observan en la sarcoidosis. Conforme progresan las lesiones, la fibrosis intersticial aumenta, con pérdida de los alveolos funcionantes, deterioro del intercambio de gases eficaz entre aire y capilares, y disfunción respiratoria cada vez más acentuada.

Carcinogenicidad

El berilio es en realidad un carcinógeno en seres humanos. Estudios de dos poblaciones de trabajadores, y un registro de casos de beriliosis muestran un pequeño exceso de cáncer pulmonar, aunque el número total de casos es pequeño. Estudios in vitro de genotoxicidad han mostrado que el berilio induce transformación morfológica en células de mamífero. También disminuye la fidelidad de la síntesis del DNA, pero resultó negativo cuando fue objeto de pruebas como un mutágeno en sistemas bacterianos.

Cadmio

Es un metal tóxico moderno. Se utiliza principalmente en electrorrecubrimiento o galvanización debido a sus propiedades no corrosivas. También se usa como un pigmento de color para pinturas y plásticos, y como material de cátodo para baterías de níquel-cadmio. El cadmio es un subproducto de la minería y la fundición de zinc y plomo, que son fuentes importantes de contaminación ambiental.

Exposición

La ingestión total diaria a partir de los alimentos, agua y aire en la parte no latina de América y en Europa varía mucho, pero se estima que es de alrededor de 10 a 40 µg al día.

Las plantas captan con mayor facilidad el cadmio que otros metales, como el plomo. Los factores que contribuyen a la presencia de cadmio en el suelo son precipitación desde el aire, agua que contiene cadmio usada para irrigación, y cadmio agregado a fertilizantes. Casi todo el cadmio transportado por el aire es respirable. Los cigarrillos constituyen una importante fuente no ocupacional de cadmio respirable. Un cigarrillo contiene 1 a 2 µg de cadmio, y 10% de éste en un cigarrillo se inhala (0.1 a 0.2 µg). Fumar una o dos cajetillas de cigarrillos al día puede duplicar la carga absorbida diaria de cadmio.

Toxicocinética

La absorción gastrointestinal es menor que la respiratoria. La absorción aumenta por deficiencias de calcio y hierro en la dieta, y por dietas con bajo contenido de proteína. El calcio bajo en la dieta estimula la síntesis de proteína de unión al calcio, lo que aumenta la absorción de cadmio. El zinc disminuye la absorción de este último, quizás al estimular la producción de metalotionina.

El cadmio se transporta en la sangre por medio de unión a eritrocitos y proteínas de alto peso molecular en el plasma, en particular albúmina. Una pequeña fracción del cadmio en la sangre puede transportarse

por medio de la metalotioneína. La placenta sintetiza ésta y puede servir como una barrera para el cadmio materno, pero el feto logra quedar expuesto con la exposición materna aumentada. La leche materna y la leche de vaca tienen bajo contenido de cadmio, con menos de 1 µg/kg de leche. Alrededor de 50 a 75% de la carga corporal de cadmio se encuentra en el hígado y los riñones; no se conoce con exactitud su vida media en el organismo, pero puede ser de hasta 30 años. Con la retención continua, hay acumulación progresiva en los tejidos blandos, particularmente en los riñones, de los 50 a 60 años de edad, cuando la carga de cadmio en dichos tejidos empieza a declinar con lentitud.

Toxicidad

Toxicidad aguda. Puede sobrevenir por ingestión de cantidades relativamente altas de cadmio, al consumir bebidas o alimentos contaminados. La inhalación de humos de cadmio u otros materiales calentados que contienen dicho elemento puede producir una neumonitis aguda y edema pulmonar de origen químico.

Toxicidad crónica. Los principales efectos a largo plazo de la exposición baja a cadmio son enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema, así como enfermedad crónica de los túbulos renales. También puede haber efectos sobre los sistemas cardiovascular y esquelético.

Enfermedad pulmonar crónica. La toxicidad para el aparato respiratorio es proporcional al de exposición y a la magnitud de la misma. La enfermedad pulmonar obstructiva sobreviene por bronquitis crónica, fibrosis progresiva de la parte baja de las vías respiratorias, y daño alveolar acompañante que da pie a enfisema.

Nefrotoxicidad por cadmio. La toxicidad renal primaria del cadmio afecta la función de los túbulos proximales de los riñones, y se manifiesta por incremento del cadmio en la orina, proteinuria, aminoaciduria, glucosuria y decremento de la resorción de fosfato en los túbulos renales. Los cambios morfológicos son inespecíficos y constan de degeneración de las células de los túbulos en las etapas iniciales, con progresión hacia una reacción inflamatoria y fibrosis intersticiales.

Participación de la metalotioneína en la toxicidad por cadmio. La acumulación de cadmio en los riñones sin efecto tóxico manifiesto es posible debido a la formación de cadmio-tioneína o metalotioneína, un complejo de metal-proteína con peso molecular bajo (~6 500). La composición de aminoácidos de la metalotioneína se caracteriza por alrededor de 30% de cisteína y la falta de aminoácidos aromáticos. La unión

www.rinconmedico.org

a metal se efectúa por medio de pueriles trimercaptida. La metalotioneína es principalmente una proteína de los tejidos, omnipresente en casi todos los órganos, pero la concentración más alta se encuentra en el hígado, en particular después de exposición reciente, y en los riñones, donde se acumula con la edad en proporción con las cifras de cadmio.

Se cree que el cadmio unido a la metalotioneína dentro de los tejidos no es tóxico; aun así, cuando las concentraciones de cadmio exceden la cifra crítica, se hacen tóxicas. No están claros los factores que determinan la cantidad de cadmio o de complejo de cadmio-metalotioneína que es tóxica, pero estudios experimentales han mostrado que las inyecciones repetidas de cantidades bajas de cadmio-metalotioneína durante varias semanas dan por resultado una nefrotoxicidad crónica e irreversible.

Reversibilidad de los efectos renales. Estudios de vigilancia de personas con disfunción de los túbulos renales (β ,-microglobulinuria) por exposición ocupacional al cadmio han mostrado que la proteinuria es irreversible y hay un aumento importante de la creatinina sérica con el tiempo, lo que sugiere una glomerulopatía progresiva. Asimismo, las personas con disfunción de los túbulos renales por ingestión excesiva de cadmio en la dieta (arroz contaminado con cadmio) no tienen reversión del defecto hasta 10 años después de exposición reducida en casos en los cuales la β ,-microglobulinuria excede 1 000 μ g por gramo de creatinina.

Sistema esquelético. La toxicidad por cadmio afecta el metabolismo del calcio, y los individuos con nefropatía grave por cadmio pueden tener cálculos renales y excreción excesiva de calcio, lo que tal vez se relaciona con aumento de la pérdida en la orina; empero, con la exposición crónica, el calcio urinario puede ser menor que lo normal. Los cambios vinculados en el esqueleto probablemente se relacionan con pérdida de calcio, e incluyen dolor óseo, osteomalacia y osteoporosis. Los cambios óseos forman parte de un síndrome, la enfermedad Itai-Itai, reconocida en múltiples posmenopáusicas que vivían en el área Fuchu de Japón antes de la Segunda Guerra Mundial y durante la misma. El síndrome consta de deformidades óseas graves y nefropatía crónica. La exposición excesiva a cadmio ha quedado comprendida en la patogenia del síndrome, pero se cree que la vitamina D y quizás otras deficiencias de la nutrición son cofactores.

Se ha informado osteomalacia en algunos trabajadores industriales que tuvieron exposición densa, y en personas con enfermedad Itai-Itai. Los casos industriales ocurrieron principalmente en varones, en tanto los casos de Itai-Itai afectaron de modo casi exclusivo a mujeres. De cualquier modo, los datos clínicos y bioquímicos son similares, salvo porque los pacientes con Itai-Itai también pueden tener osteoporosis.

Hipertensión y efectos cardiovasculares. Estudios epidemiológicos sugieren que el cadmio es un agente causal de hipertensión esencial.

Carcinogenicidad. En diversos estudios epidemiológicos se ha determinado una relación entre exposición ocupacional (respiratoria) a cadmio, y cánceres pulmonar y prostático.

Indicadores biológicos. La medida más importante de exposición excesiva a cadmio es el aumento de la excreción de este último en la orina. En personas de la población general, sin exposición excesiva a cadmio, la excreción urinaria del mismo es tanto pequeña como constante. Con la exposición excesiva al cadmio, como podría ocurrir en trabajadores, puede no haber un incremento del mismo en la orina sino hasta que todos los sitios de unión a cadmio disponibles estén saturados. Aun así, cuando los sitios de unión disponibles (p. ej., metalotioneína) quedan saturados, el aumento de cadmio en la orina refleja exposición reciente, carga corporal y concentración de cadmio en los riñones, de modo que su medición en la orina proporciona un índice adecuado de exposición excesiva a tal elemento.

La mayor parte del cadmio en la orina está unida a metalotioneína, y hay una buena correlación entre metalotioneína y cadmio en la orina en trabajadores del cadmio que tienen función renal normal o anormal. Por ende, la medición de la metalotioneína en la orina proporciona la misma información toxicológica que la medición del cadmio, y no plantea el problema de contaminación externa. Se dispone de técnicas de radioinmunovaloración para medir la metalotioneína.

Tratamiento. La susceptibilidad a toxicidad inducida por cadmio está influida por varios factores, en particular la habilidad del organismo para proporcionar sitios de unión en la metalotioneína. Puede proporcionarse protección por medio de inducción de la metalotioneína por el zinc, cobalto o selenio en la dieta, pero el único tratamiento eficaz para la toxicidad por cadmio es la eliminación de la exposición.

Cromo

Es un elemento que abunda en general en la corteza terrestre, y se encuentra en estados de oxidación que varían desde Cr^{2+} hasta Cr^{6+} , pero únicamente las formas trivalente y hexavalente tienen importancia biológica. La forma trivalente es la que se observa con mayor frecuencia. De cualquier modo, las formas hexavalentes de compuestos de cromato tienen mayor importancia industrial. El cromato y dicromato de sodio constituyen las principales sustancias para la producción de todas las sustancias químicas de cromo. El dicromato de

sodio se genera en la industria por medio de la reacción de ácido sulfúrico sobre el cromato de sodio. El ferrocromo se utiliza en la industria de acero inoxidable. Los cromatos se producen mediante un proceso de fundición, tostación y extracción. Los principales usos del dicromato de sodio son para la fabricación de pigmentos de cromo, y de sales de cromo para el curtido de cuero, coloración mordiente y conservadores de madera, y como un anticorrosivo en sistemas de cocina, calderas y lodos de perforación de pozos petroleros.

El cromo en el aire ambiente se origina a partir de fuentes industriales, en particular la producción de ferrocromo, refinado de mineral, procesamiento de sustancias químicas y refractarios, y combustión de carburantes fósiles. Las plantas productoras de cemento son otra fuente potencial importante de cromo en la atmósfera. El cromo se precipita y se deposita en la tierra y el agua; la precipitación en la tierra a la postre es transportada hacia el agua por escorrentía y se deposita en sedimentos. Una fuente controlable de cromo es el agua de desecho proveniente de las industrias de cromado y acabado de metales, así como plantas textiles y de curtido. El contenido de cromo en los alimentos es bajo.

El cromo trivalente es la forma que se encuentra con mayor frecuencia en la naturaleza y en materiales biológicos. No hay pruebas de que el cromo trivalente se convierta en formas hexavalentes en sistemas biológicos. Sin embargo, el cromo hexavalente cruza con facilidad las membranas celulares y se reduce dentro de la célula hacia cromo trivalente.

Esencialidad

El cromo (III) se considera un nutrimento esencial que sirve como un componente del "factor de tolerancia a la glucosa". Es un cofactor para la acción de la insulina y participa en las actividades periféricas de esta hormona al formar un complejo ternario con receptores de insulina, lo que facilita la unión de esta última a estos sitios. La forma de la insulina que tiene más actividad biológica parece ser un complejo natural que contiene niacina, así como glicina, ácido glutámico y cisteína.

La deficiencia de cromo en seres humanos puede ocurrir en lactantes que padecen desnutrición proteínico-calórica, y en ancianos con alteraciones de la tolerancia a la glucosa, pero esto no se ha documentado bien. El uso prolongado de una dieta sintética, sin complementos de cromo, puede dar pie a deficiencia de cromo, alteraciones del metabolismo de la glucosa, y posiblemente efectos sobre el crecimiento y el metabolismo de lípidos y proteínas. La vida media para la eliminación de cromo en ratas es de 0.5, 5.9 y 83.4 días, según un modelo de tres compartimientos.

Toxicidad

La toxicidad sistémica por compuestos de cromo ocurre principalmente por exposiciones accidentales, intentos ocasionales para usar cromo como un agente para intentos suicidas, y usos terapéuticos previos. El principal efecto de la ingestión de grandes cantidades de cromo es el daño agudo de los túbulos y los glomérulos. Las pruebas de daño renal por exposición crónica baja son dudosas. Estudios en animales acerca de exposición crónica a Cr(VI) no han mostrado pruebas de toxicidad. El cromo hexavalente es corrosivo y causa ulceración y perforación crónicas del tabique nasal. La ulceración crónica de otras superficies cutáneas es independiente de reacciones de hipersensibilidad en la piel. Las reacciones cutáneas de origen alérgico por cromo sobrevienen fácilmente con la exposición y son independientes de la dosis. Los efectos peligrosos conocidos del cromo en seres humanos se han atribuido a la forma hexavalente, que sufre reducción hacia cromo trivalente que forma complejos con macromoléculas intracelulares. Los compuestos de cromo trivalentes son mucho menos tóxicos que los compuestos hexavalentes, y no son irritantes ni corrosivos. Empero, la mayoría de los trabajadores industriales queda expuesta a ambas formas de compuestos de cromo, y no hay información respecto a si hay un gradiente de riesgo desde exposición predominante a formas hexavalentes o insolubles de cromo, hasta exposición a formas trivalentes solubles.

Carcinogenicidad

La exposición al cromo, particularmente en las industrias de la producción de cromo y de pigmento de éste, se relaciona con cáncer de las vías respiratorias. Se cree que el mecanismo de carcinogenicidad por Cr(VI) en los pulmones es su reducción hacia Cr(III) y su generación de intermediarios reactivos.

Carga corporal en seres humanos

Las concentraciones hícticas de cromo en la población general tienen variación geográfica considerable. Cifras de hasta 7 Mg/kg ocurren en los pulmones de personas que viven en Nueva York o Chicago; hay concentraciones más bajas en el hígado y los riñones. En sujetos sin exposición excesiva, la concentración sanguínea de cromo es de 20 a 30 µg/L, y se encuentra distribuida uniformemente entre los eritrocitos y el plasma. Con la exposición ocupacional, un incremento del cromo sanguíneo se relaciona con aumento del mismo en los eritrocitos. La excreción urinaria es de menos de 10 µg/día en seres humanos en ausencia de exposición excesiva.

Plomo

Es el metal tóxico más omnipresente, y es detectable en prácticamente todas las fases del ambiente. Dado que es tóxico para casi todos los seres vivos a exposiciones altas, y no hay necesidad biológica demostrada para ello, el principal problema respecto al plomo es determinar la dosis a la cual se hace tóxico. Las preocupaciones específicas varían con la edad y las circunstancias del huésped, y el principal riesgo es toxicidad para el sistema nervioso. Las poblaciones más susceptibles son los niños, en particular lactantes mayores, lactantes durante el periodo neonatal, y el feto.

Exposición

La principal vía de exposición para la población general son los alimentos, y las fuentes que producen exposición excesiva y efectos tóxicos suelen ser ambientales y probablemente controlables. Estas fuentes incluyen pintura para interiores que contienen plomo y que se encuentran en viviendas antiguas; plomo en el polvo que proviene de fuentes ambientales, en agua para beber contaminada, y en el aire por combustión de emisiones industriales que contienen dicho elemento; tendencia a llevarse cosas a la boca por parte de niños de corta edad que viven en ambientes contaminados; alfarería barnizada con plomo y, con menor frecuencia, polvo de plomo llevado al hogar por trabajadores industriales en la ropa y el calzado.

Toxicocinética

Los adultos absorben 5 a 15% del plomo ingerido, y por lo general retienen menos de 5% de lo que se absorbe. Se sabe que los niños tienen mayor absorción de plomo que los adultos; en un estudio se encontró una absorción neta promedio de 41.5%, y una retención neta de 31.8% en lactantes que recibían dietas regulares. Las concentraciones de plomo en el aire varían debido a emisiones de fuente puntual, pero por lo general son de menos de $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Desde la introducción de gasolina sin plomo, el plomo transportado por el aire sólo es un componente menor de la exposición diaria total a plomo. Este elemento en la atmósfera existe en formas sólidas, polvo o partículas de dióxido de plomo, o en forma de vapores. Sólo una fracción muy pequeña de partículas de más de $0.5 \mu\text{g}$ de diámetro externo máximo medio se retiene en los pulmones, pero después se elimina de las vías respiratorias y se deglute. Con todo, el porcentaje de partículas de menos de $0.5 \mu\text{m}$ retenidas en los pulmones aumenta con la reducción del tamaño de las partículas. Alrededor de 90% de las partículas de plomo en el aire ambiente que se depositan en los pulmones son lo bas-

lante pequeñas como para que se retengan. La absorción de plomo retenido a través de los alveolos es relativamente eficiente y completa.

Más de 90% del plomo en la sangre se encuentra en los eritrocitos. Parece haber al menos dos compartimientos principales para el plomo en los eritrocitos, uno relacionado con la membrana, y el otro con la hemoglobina. Fracciones pequeñas pueden relacionarse con otros componentes de los eritrocitos. Los ligandos plasmáticos no están bien definidos, pero se ha sugerido que el plasma y el suero logran contener fracciones difusibles de plomo en equilibrio con sitios de unión en tejidos blandos o en órganos terminales para plomo. Esta fracción es difícil de medir con exactitud, pero hay un equilibrio entre el plomo eritrocítico y plasmático.

La carga corporal total de plomo puede dividirse en al menos dos fondos comunes cinéticos, que tienen tasas de recambio diferentes. El fondo común más grande y más lento desde el punto de vista cinético es el esqueleto, con una vida media de más de 20 años, y un fondo común en tejidos blandos mucho más lábil. El plomo en los huesos puede contribuir hasta con 50% del plomo en la sangre, de modo que es una fuente importante de exposición interna al plomo. La movilización de éste desde los huesos maternos despierta preocupación particular durante el embarazo y el amamantamiento, y en personas con osteoporosis puede mobilizarse durante los años posteriores.

El plomo en el sistema nervioso central tiende a concentrarse en la sustancia gris y en ciertos núcleos. Las concentraciones más altas se encuentran en el hipocampo, seguido por el cerebelo, corteza cerebral y bulbo raquídeo. La sustancia blanca cortical parece contener la menor cantidad, pero estos comentarios sólo se basan en algunos estudios informados en seres humanos y en animales.

El plomo cruza la placenta, de modo que sus concentraciones en la sangre de cordón por lo general se correlacionan con dichas concentraciones en sangre materna pero son más bajas. El plomo en la sangre materna disminuye un poco durante el embarazo, quizá debido a hemodilución; su acumulación en los tejidos fetales, incluso el cerebro, es proporcional a las cifras sanguíneas maternas de tal elemento.

Toxicidad

En el cuadro 23-1 se muestran los efectos tóxicos del plomo y la concentración sanguínea mínima de dicho elemento a la cual es probable que se observe el efecto. Los efectos tóxicos por plomo forman un continuo desde efectos clínicos o manifiestos hasta efectos sutiles o bioquímicos. Los efectos críticos o más sensibles en lactantes y niños están en el sistema nervioso. Para adultos con exposición ocupacional excesiva, o incluso exposición accidental, las preocupaciones son neuropatía periférica, nefropatía crónica e hipertensión. Los efectos

Cuadro 23-1. Magnitud de efecto menor observado para efectos sobre la salud relacionados con plomo

<i>Concentración sanguínea de plomo ($\mu\text{g}/\text{dl}$)</i>		
<i>Efecto</i>	<i>Niños</i>	<i>Adultos</i>
Neurológico		
Encefalopatía (manifiesta)	80 a 100	100 a 120
Déficit auditivo	20	
Déficit de IQ	10 a 15	—
Efectos in utero	10 a 15	—
Neuropatía periférica	40	40
Hematológico		
Anemia	80 a 100	80 a 100
U-ALA	40	40
B-EPP	15	15
Inhibición de ALA	10	10
Inhibición de Py-5-N	10	—
Renal		
Nefropatía	40	
Metabolismo de vitamina D	< 30	
Presión arterial (varones)	—	30
Reproducción		40

sobre el sistema de hem proporcionan indicadores bioquímicos de exposición a plomo en ausencia de efectos detectables con estudios químicos, pero la anemia debida a exposición a plomo es rara sin que haya otros efectos detectables u otros factores sinérgicos. Otros órganos blanco son los aparatos digestivo y reproductor. Casi toda la exposición ambiental a plomo es a compuestos inorgánicos, incluso plomo en los alimentos.

Efectos neurológicos, neuroconductuales y vinculados con el desarrollo en niños. En clínica, puede ocurrir encefalopatía manifiesta por plomo en niños con exposición alta a este último. Los síntomas de encefalopatía por plomo empiezan con letargia, vómitos, irritabilidad, pérdida del apetito y mareos, y progresan hacia ataxia obvia, nivel de conocimiento reducido que puede progresar hacia coma, y muerte. Los datos anatomopatológicos en el momento de la necropsia son edema grave del cerebro debido a extravasación de líquido desde los capilares en dicho órgano. Esto conlleva pérdida de células neuronales y un incremento de las células neurogliales. La recuperación suele acompañarse de secuelas, incluso epilepsia, retraso mental y, en algunos pacientes, neuropatía óptica y ceguera. En casi todos los estudios se informa un déficit de IQ de 2 a 4 puntos por cada $\mu\text{g}/\text{dl}$ de

incremento del plomo sanguíneo dentro del límite de 5 a 35 $\mu\text{g/dl}$. Dichos estudios no revelan un umbral evidente.

Ha sido difícil discernir si hay déficit neuropsicológicos específicos relacionados con aumento de las exposiciones al plomo. Hasta la fecha no hay indicadores específicos de los efectos neurológicos del plomo.

Los déficit pequeños del IQ pueden tener considerable importancia para la salud pública. Cuando se coloca en un gráfico la distribución real de frecuencia acumulativa del IQ entre sujetos con exposición alta y baja al plomo, y se compara, hay un incremento del número de niños con un déficit grande (es decir, puntuaciones de IQ por debajo de 80). Asimismo, la misma desviación trunca el extremo superior de la curva, donde hay una reducción de 5% de niños con función superior ($\text{IQ} > 125$). No hay estimado del costo de este efecto en el extremo superior de la curva, pero puede tener considerable importancia tanto para la sociedad como para el individuo. Un incremento de la concentración sanguínea materna de plomo también puede contribuir a reducir la duración del embarazo y el peso del lactante en el momento del nacimiento. En adolescentes se ha encontrado un vínculo entre los umbrales de audición y concentración sanguínea de plomo de más de 20 Mg/dl .

Mecanismos de neurotoxicidad. El desarrollo neurológico es muy complejo, y hay muchas oportunidades para que el plomo interfiera con el desarrollo normal. Un efecto morfológico muy importante es el resultado de deterioro por plomo de la programación cronometrada de las conexiones entre una célula y otra, lo que da por resultado modificación de los circuitos neuronales.

El plomo funciona desde el punto de vista farmacológico al interferir con los mecanismos sinápticos de liberación de transmisor. Se sugiere que el plomo puede sustituir al calcio y posiblemente al zinc en fenómenos dependientes de ion en la sinapsis, y es la causa del deterioro observado de diversos sistemas de neurotransmisor (p. ej., colinérgico, noradrenérgico, GABAérgico y dopaminérgico). Las concentraciones micromolares del plomo activan a la proteincinasa C en microvasos del cerebro. Esta cinasa dependiente del calcio actúa como un segunda mensajero en la regulación del metabolismo celular. El deterioro origina solución de continuidad de la barrera hematoencefálica normalmente estrecha.

El plomo puede reemplazar al calcio en reacciones dependientes de calmodulina, así como inhibir la Na^+ , K^+ -ATPasa unida a membrana, e interferir con la liberación mitocondrial de calcio y con el metabolismo de energía. Estos efectos son en potencia reversibles si es posible eliminar el plomo de los sitios activos. No hay información acerca de si la reducción de las concentraciones sanguíneas de plomo

nio, sea por eliminación de la fuente de exposición o por tratamiento quelante, elimina el plomo de estos sitios moleculares sensibles.

El cerebro fetal puede ser en particular sensible a los efectos tóxicos de plomo debido a la inmadurez de la barrera hematoencefálica en el feto.

Neuropatía periférica. Es una manifestación clásica de la toxicidad por plomo, particularmente el pie y la muñeca caídos. Después de degeneración de células de Schwann inducida por plomo hay desmielinización segmentaria y tal vez degeneración axónica. Es posible que haya degeneración walleriana de las raíces posteriores de los nervios ciático y tibial, pero los nervios sensitivos son menos sensibles al plomo que la estructura y la función de los nervios motores.

Efectos hematológicos. En la anemia inducida por plomo, los eritrocitos son microcíticos e hipocrómicos, como en la deficiencia de hierro, y regularmente se observan números aumentados de reticulocitos con punteado basófilo, que sobreviene por inhibición de la enzima pirimidina-5-nucleosidasa (Py-5-N). La inhibición de la actividad de esta última enzima, y la acumulación de nucleótidos con la exposición al plomo afectan la estabilidad de la membrana de los eritrocitos y la supervivencia de estos últimos al alterar el metabolismo de energética celular.

La anemia que ocurre en la intoxicación por plomo sobreviene por dos defectos básicos: lapso de vida acortado de los eritrocitos, y deterioro de la síntesis de hem. Se cree que el acortamiento del lapso de vida de los eritrocitos se debe a incremento de la fragilidad mecánica de la membrana celular.

El plomo afecta la síntesis de hem al inhibir la ácido δ -aminolevulínico deshidratasa, que evita la conversión del ácido δ -aminolevulínico en porfobilinógeno, y ferroquelatasa, que bloquea la incorporación de hierro hacia protoporfirina IX para producir hem. Se cree que el decremento de la síntesis de hem es el estímulo para el incremento de la tasa de actividad del primer paso de la vía sintética de hem. La sensibilidad de individuos específicos al efecto del plomo sobre el metabolismo del hem puede relacionarse con polimorfismos genéticos del hem entre personas de la población general.

Efectos renales. La nefropatía por plomo es uno de los efectos más antiguos reconocidos del plomo sobre la salud. Sin embargo, con la reducción progresiva de la exposición en el lugar de trabajo, y con indicadores biológicos más sensibles de toxicidad renal, la nefropatía por plomo debe ser una enfermedad cada vez menos frecuente. La patogenia de tal nefropatía se describe como aguda (reversible) o crónica (irreversible). El plomo es un carcinógeno renal en roedores, pero no está claro si lo es para seres humanos.

La nefrotoxicidad aguda por plomo se limita a cambios funcionales y morfológicos en las células de los túbulos proximales. Se manifiesta en clínica por decremento de las funciones de transporte dependientes de energía, incluso aminoaciduria, glucosuria y transporte de iones. Se cree que los cambios funcionales se relacionan con un efecto del plomo sobre la respiración y fosforilación mitocondriales. Estos cambios son reversibles por medio de tratamiento con un quelante.

Un cambio microscópico característico es la formación de un complejo de plomo-proteína que aparece en las células de los túbulos renales como cuerpos de inclusión. Por medio de microscopía óptica, las inclusiones son cuerpos eosinófilos densos y homogéneos. Son acidorresistentes cuando se colorean con carbolfucsina. La proteína es ácida y contiene grandes cantidades de ácidos aspártico y glutámico, y poca cistina. Se sugiere que el plomo se une de manera laxa a los grupos carboxilo de los aminoácidos ácidos. No hay un biomarcador específico para la nefropatía inducida por plomo. Este último puede producir una nefropatía intersticial crónica.

Efectos sobre la presión arterial. Un incremento de la presión arterial quizás es el efecto adverso más sensible para la salud por exposición a plomo que ocurre en la población adulta. El plomo puede afectar de manera directa la presión arterial al alterar la sensibilidad del músculo liso vascular a estímulos vasoactivos, o de modo indirecto al alterar las aferencias neuroendocrinas hacia el músculo liso vascular. Las personas expuestas al plomo tal vez tengan una actividad de renina plasmática más alta que lo normal durante periodos de exposición modesta; aun así, en presencia de exposiciones crónicas más graves, dicha actividad puede ser normal o estar deprimida.

Efectos sobre la reproducción. Desde hace mucho, la toxicidad por plomo patente o manifiesta en clínica se ha relacionado con esterilidad y muertes neonatales en seres humanos.

Carcinogenicidad. El plomo se clasifica como un carcinógeno 2B. Las neoplasias que se encuentran con mayor frecuencia son de los aparatos respiratorio y digestivo, no de los riñones. Con todo, se han publicado informes de caso de adenocarcinoma renal en trabajadores que tienen exposición ocupacional prolongada.

Los compuestos de plomo estimulan la proliferación de las células epiteliales de los túbulos renales. La inducción de adenocarcinoma renal por plomo en ratas y ratones se relaciona con la dosis y no se ha informado a cifras por debajo de las que producen nefrotoxicidad. La patogenia de las neoplasias renales vinculadas con plomo puede ser un efecto genético directo relacionado sobre las células de los túbulos renales, pero también una respuesta inespecífica a la hiperplasia epite-

lial, como se ha notado en otras nefropatías experimentales y enfermedades en seres humanos en las cuales ocurren quistes e hiperplasia de los túbulos renales.

Otros efectos. Las líneas de plomo (líneas de Burton) o coloración púrpura-azulada de las encías es una característica clásica de la toxicidad grave por plomo en niños con encefalopatía por dicho metal. De cualquier modo, esta característica de la toxicidad por plomo, así como la presencia de líneas de plomo en los márgenes epifisarios de los huesos largos observadas en las radiografías de niños con exposición grave al plomo, en la actualidad son raras.

Tratamiento. Lo más importante en el tratamiento de las concentraciones sanguíneas aumentadas de plomo y la toxicidad por este último es retirar al sujeto de la o las fuentes de exposición. Es debatible la cifra sanguínea de plomo a la cual debe iniciarse tratamiento con quelantes. Sin duda, la quelación por lo general tiene una participación en la terapéutica del trabajador o niño sintomático. Quizás está justificado instituir tratamiento quelante en trabajadores con cifras sanguíneas de plomo de más de 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, pero esta determinación debe realizarse luego de valorar los factores de exposición, entre ellos estimados de parámetros clínicos y bioquímicos de toxicidad. Para niños con intoxicación grave por plomo, incluso encefalopatía, el tratamiento quelante es una práctica estándar. Incluso entonces, la mortalidad puede ser de 25 a 38% cuando se utiliza EDTA o BAL como monoterapia, en tanto se ha demostrado que la terapéutica combinada con EDTA y BAL es eficaz para reducir la mortalidad. El succímero y la penicilamina también se encuentran disponibles como quelantes eficaces por vía oral para tratamiento crónico de pacientes sintomáticos.

Mercurio

Ningún otro metal ilustra mejor la diversidad de efectos causados por especies químicas diferentes que el mercurio. Con base en la especiación química, hay tres formas de mercurio: compuestos elementales, inorgánicos y orgánicos, cada uno de los cuales tiene toxicocinética y efectos sobre la salud característicos.

Exposición

La principal fuente de mercurio es el desgaseado natural de la corteza terrestre, incluso áreas de suelos, ríos y el océano, y se estima que esta fuente produce alrededor de 2 700 a 6 000 toneladas por año. Cada año se extraen cerca de 10 000 toneladas de mercurio, pero hay considera-

ble variación de un año a otro. La liberación total hacia la atmósfera, fabricada por el ser humano, es de aproximadamente 2 000 a 3 000 toneladas, y es difícil valorar las cantidades de mercurio que provienen de actividades humanas y las procedentes de fuentes naturales.

Toxicocinética

La toxicidad de diversas formas o sales de mercurio se relaciona con el mercurio catiónico en sí, en tanto la solubilidad, biotransformación y distribución en los tejidos están influidas por el estado de valencia y un componente aniónico. El mercurio metálico o elemental se volatiliza hacia vapor de mercurio a temperaturas de aire ambiente, y la mayor parte de la exposición de seres humanos ocurre por inhalación. El vapor de mercurio se difunde con facilidad a través de la membrana alveolar y es liposoluble, de modo que tiene afinidad por los eritrocitos y el sistema nervioso central. El mercurio metálico, como el que se deglute a partir de un termómetro roto, sólo se absorbe con lentitud en el tubo digestivo (0.01%) a una tasa relacionada con la vaporización del mercurio elemental, y en general se cree que no tiene consecuencias toxicológicas.

Las sales de mercurio inorgánico pueden ser divalentes (mercúricas) o monovalentes (mercurosas). La absorción gastrointestinal de sales inorgánicas de mercurio a partir de los alimentos es de menos de 15% en ratones, y fue de alrededor de 7% en un estudio en voluntarios humanos, en tanto la absorción del metilmercurio es de un 90 a 95%. La distribución entre eritrocitos y plasma también difiere. Para sales de mercurio inorgánicas, la proporción entre célula y plasma varía desde una cifra alta de 2 con exposición alta, hasta menos de 1, pero para el metilmercurio es de casi 10. La proporción de distribución de las dos formas de mercurio entre el aire y la sangre también difiere; para el mercurio orgánico, es de alrededor de 250.

Los riñones contienen las concentraciones más grandes de mercurio después de exposición a sales inorgánicas y vapor de dicho elemento, en tanto el mercurio orgánico tiene mayor afinidad por el cerebro, en particular por la corteza posterior. Empero, el vapor de mercurio tiene mayor predilección por el sistema nervioso central que las sales de mercurio inorgánicas, pero menor que las formas orgánicas de mercurio. La excreción de mercurio ocurre por medio de la orina y las heces, lo que de nuevo difiere con la forma de mercurio, el tamaño de la dosis y el tiempo transcurrido luego de la exposición. La exposición a vapor de mercurio va seguida por exhalación de una pequeña fracción, pero la excreción fecal es la vía inicial principal y predominante de excreción luego de exposición a mercurio inorgánico. La excreción renal aumenta con el tiempo. Aproximadamente 90% del metilmercurio se excreta en las heces después de exposición aguda o crónica, y no cambia con el tiempo.

Todas las formas de mercurio cruzan la placenta hacia el feto, pero la mayor parte de lo que se conoce se ha aprendido a partir de animales de experimentación. Las concentraciones de mercurio en el feto después de exposición a compuestos alquilméricos son dos veces mayores que las encontradas en tejidos maternos, y las cifras de metilmercurio en los eritrocitos fetales son 30% más altas que en los maternos. El gradiente fetomaterno positivo y la concentración aumentada de mercurio en los eritrocitos fetales aumentan la toxicidad fetal por mercurio, en particular después de exposición a alquilmérgico. Aunque la leche materna puede contener sólo 5% de la concentración de mercurio de la sangre materna, el amamantamiento puede aumentar la exposición neonatal a dicho elemento.

Transformación metabólica y excreción. El mercurio elemental o metálico se oxida hacia mercurio divalente después de absorción hacia los tejidos en el organismo, lo cual quizás está mediado por catalasas. El vapor de mercurio inhalado que se absorbe hacia los eritrocitos se transforma en mercurio divalente, pero una porción también se transporta como mercurio metálico hacia tejidos más distales, en particular el cerebro, donde puede ocurrir biotransformación. El metilmercurio sufre biotransformación hacia compuestos de mercurio divalentes en tejidos por medio de rotura del enlace entre carbono y mercurio. No hay pruebas de formación de cualquier forma orgánica de mercurio en los tejidos de mamíferos. Los compuestos arilo (fenilo) se convierten en mercurio inorgánico con mayor rapidez que los compuestos alquilo (metilo) de cadena más corta.

La vida media biológica del metilmercurio es de aproximadamente 70 días, y es casi lineal, en tanto la vida media de sales de mercurio inorgánico es de alrededor de 40 días.

Metabolismo celular. Dentro de las células, el mercurio puede unirse a diversos sistemas de enzimas, incluso los de microsomas y mitocondrias, lo que produce lesión celular inespecífica y muerte celular. Tiene afinidad particular por ligandos que contienen grupos sulfhidrilo. En células del hígado, el metilmercurio forma complejos solubles con cisteína y glutatión, que se secretan hacia la bilis y se resorben a partir del tubo digestivo. Se cree que los diuréticos organomercuriales se absorben en los túbulos proximales, con unión a sitios receptores específicos que inhiben el transporte de sodio. Aun así, en general los compuestos organomercuriales sufren división del enlace entre carbono y mercurio, lo que libera mercurio inorgánico iónico.

El mercurio mérgico, pero no el metilmercurio, induce la síntesis de metalotioneína probablemente sólo en las células renales; empero, al contrario de la cadmio-metalotioneína, no tiene una vida media biológica prolongada. El mercurio dentro de las células renales queda localizado en lisosomas.

Toxicología

Vapor de mercurio. La inhalación de este puede producir bronquitis corrosiva y neumonitis intersticial agudas y, si no sobreviene la muerte, puede relacionarse con síntomas de efectos en el sistema nervioso central, como temblor o aumento de la excitabilidad. Con la exposición crónica a vapor de mercurio, los principales efectos ocurren en el sistema nervioso central. Los signos tempranos son inespecíficos y se han denominado el "síndrome asténico-vegetativo" o "micromercurialismo". La identificación del síndrome exige que haya síntomas neurasténicos, y tres o más de los datos clínicos que siguen: temblor, agrandamiento del tiroides, incremento de la captación de yodo radiactivo en el tiroides, pulso lábil, taquicardia, dermatografismo, gingivitis, cambios hematológicos y aumento de la excreción de mercurio en la orina. Con la exposición cada vez mayor, los síntomas se hacen más característicos; empiezan con temblores intencionales de músculos que realizan funciones motoras finas (muy inervados), como los dedos de las manos, párpados y labios, y pueden progresar hacia temblor generalizado de todo el cuerpo y espasmos crónicos violentos de las extremidades. Esto se acompaña de cambios de la personalidad y de la conducta, con pérdida de memoria, aumento de la excitabilidad (eretismo), depresión grave e incluso delirio y alucinaciones. Otro dato característico de la toxicidad por mercurio es la salivación y la gingivitis intensas.

La triada de aumento de la excitabilidad, temblores y gingivitis se ha reconocido históricamente como la principal manifestación de la intoxicación por inhalación de vapor de mercurio y exposición a nitrato de mercurio en las industrias de pieles, fieltro y sombreros.

Sales mercúricas. El dicloruro de mercurio (sublimado corrosivo) es la sal inorgánica de mercurio mejor conocida, y el nombre vulgar sugiere su efecto toxicológico más notorio cuando se ingiere en concentraciones de más de 10%. La ulceración, hemorragia y necrosis corrosivas del tubo digestivo por lo general se acompañan de choque y colapso circulatorio. Si el paciente sobrevive al daño gastrointestinal, se presenta insuficiencia renal en el transcurso de 24 horas, debido a la necrosis del epitelio de los túbulos proximales seguida por oliguria, anuria y uremia. Si es posible mantener al afectado por medio de diálisis, es posible una regeneración de la cubierta de los túbulos. Estos cambios pueden ir seguidos por modificaciones ultraestructurales congruentes con lesión celular irreversible, incluso rotura real de mitocondrias, liberación de enzimas lisosómicas, y rotura de membranas celulares.

La inyección de cloruro mercúrico produce necrosis del epitelio de la parte recta de los riñones. Puede ocurrir lesión leve de las células de los túbulos en trabajadores con exposición baja a vapor de mercurio metálico, manifestada por enzimuria y proteinuria de bajo peso molecular.

Aunque la exposición a una dosis alta de cloruro mercúrico es directamente tóxica para las células de la cubierta de los túbulos renales, la exposición crónica a dosis bajas de sales mercúricas, o incluso a cifras de vapor de mercurio elemental, puede inducir una enfermedad glomerular inmunitaria, que es en clínica la forma más frecuente de nefropatía inducida por mercurio. Las personas pueden presentar una proteinuria que es reversible después que se retiran de la exposición.

Mercurio mercurioso. Los compuestos mercuriosos de mercurio son menos corrosivos y menos tóxicos que las sales mercúricas quizá porque son menos solubles. El calomel, un polvo que contiene cloruro mercurioso, tiene una prolongada historia de uso en medicina. Tal vez el uso moderno más notable ha sido como polvo para aliviar molestias por la aparición de la dentición en niños, que ahora se sabe causa acrodinia o "enfermedad rosada". Esto es más probable una respuesta de hipersensibilidad a las sales de mercurio en la piel que producen vasodilatación, hiperqueratosis e hipersecreción de las glándulas sudoríparas. Los niños presentan fiebre, un exantema de color rosado, inflamación del vaso y de los ganglios linfáticos, e hiperqueratosis e inflamación de los dedos de las manos. Los efectos son independientes de la dosis, y se cree que son una reacción de hipersensibilidad.

Metilmercurio. Es la forma más importante de mercurio en lo que se refiere a la toxicidad y efectos sobre la salud a partir de exposiciones ambientales. Muchos de los efectos producidos por alquilos a corto plazo son singulares en lo que se refiere a toxicidad por mercurio, pero inespecíficos por cuanto pueden encontrarse en otros estados morbosos.

Los principales efectos sobre la salud de seres humanos por exposición a metilmercurio son efectos neurotóxicos en adultos y toxicidad para los fetos de mujeres expuestas a metilmercurio durante el embarazo. La principal fuente de exposición para personas en la población general es por consumo de pescado, y en este caso el cerebro es el órgano crítico. También se ha demostrado un efecto genotóxico que da por resultado aberraciones cromosómicas en poblaciones expuestas a metilmercurio.

Las manifestaciones clínicas de los efectos neurotóxicos son: 1) parestesias, un entumecimiento y sensación de hormigueo alrededor de la boca, labios y extremidades, en particular en los dedos de las manos y de los pies; 2) ataxia, una marcha torpe y con tropiezos, así como dificultades para deglutir y articular palabras; 3) neurastenia, una sensación generalizada de debilidad, fatiga e inhabilidad para concentrarse; 4) pérdida de la visión y de la audición; 5) espasticidad y temblor, y 6) coma y muerte.

Observaciones neuroanatomopatológicas han mostrado que la corteza del cerebro y el cerebelo quedan afectadas de manera selectiva con necrosis

focal de neuronas, con lisis y fagocitosis, y reemplazo por células neurogliales de apoyo. Estos cambios pueden ser notorios en las cisuras más profundas, como la corteza visual y la ínsula. El efecto agudo general consta de edema cerebral, pero con la destrucción prolongada de la sustancia gris y gliosis subsiguiente, sobreviene atrofia cerebral.

Mecanismos de neurotoxicidad del metilmercurio. La exposición del feto in útero a concentraciones altas de mercurio produce emigración neuronal anormal y alteraciones de la organización de los núcleos (grupos de neuronas) cerebrales y la formación de capas de neuronas en la corteza. El metilmercurio interactúa con el DNA y el RNA, y se une con grupos sulfhidrilo, lo que da por resultado cambios de la estructura secundaria del DNA, y de la síntesis de RNA.

Relaciones entre dosis y respuesta entre salud y riesgo e ingestión de metilmercurio. El nivel crítico o más bajo de efecto adverso sobre la salud observado en adultos es la parestesia. Al combinar las dos relaciones, carga corporal contra ingestión, y efecto contra carga corporal, fue posible calcular la ingestión diaria promedio a largo plazo relacionada con efectos sobre la salud en el individuo más susceptible. Esto se estimó que es de alrededor de 300 $\mu\text{g}/\text{día}$ para un adulto, o 4 300 ng de Hg/día/kg de peso corporal.

El efecto crítico por exposición prenatal a metilmercurio es el retraso psicomotor. El lactante puede parecer normal en el momento del nacimiento, pero muestra retraso de 12 meses o más para aprender a caminar y hablar, así como aumento de la incidencia de crisis convulsivas. El "umbral" o punto en el cual la aparición del efecto crítico excede los antecedentes ocurre a una dosis menor para el efecto prenatal que con la exposición de adultos. La intoxicación posnatal puede ocurrir por transferencia de metilmercurio por medio de la leche materna. Los síntomas de este tipo de intoxicación en lactantes son similares a los que se observan en adultos.

El potencial de recuperación de los efectos neurológicos puede ser mejor en casos de intoxicación aguda que en casos de exposición prolongada; con todo, la neurotoxicidad es en general irreversible.

Indicadores biológicos. El estándar recomendado (promedio de tiempo-peso) para límites de exposición permisibles para mercurio inorgánico en el aire en el lugar de trabajo es de 0.05 mg de Hg/m³ y equivale a una concentración en el aire ambiente de 0.015 mg/m³ para la población general (exposición en 24 horas).

Tratamiento. La terapéutica para intoxicación por mercurio debe dirigirse hacia disminuir la concentración de mercurio en el órgano o sitio de lesión crítico. Para los casos más graves, particularmente con

insuficiencia renal aguda, la hemodiálisis puede ser la primera medida, junto con administración de quelantes para mercurio, como cisterna o penicilamina. Para casos menos graves de intoxicación por mercurio inorgánico, puede ser eficaz la quelación con BAL. Sin embargo, el tratamiento quelante no es muy útil para exposición a alquilmercurio. La excreción biliar y resorción por el intestino y el ciclo enterohepático del mercurio pueden interrumpirse mediante establecimiento quirúrgico de drenaje de la vesícula biliar, o por medio de la administración de una resina tiol no absorbible, por vía oral, que se une al mercurio y aumenta la excreción intestinal.

Níquel

Es un carcinógeno para las vías respiratorias en trabajadores de la industria del refinamiento del níquel. La dermatitis por contacto de origen alérgico es frecuente en la población general. Una deficiencia de níquel altera el metabolismo de glucosa y disminuye la tolerancia a esta última.

Toxicocinética

El níquel sólo se absorbe poco a partir del tubo digestivo. Se transporta en el plasma unido a albúmina sérica y a múltiples ligandos orgánicos pequeños, aminoácidos o polipéptidos. La excreción en la orina es casi completa en cuatro o cinco días. Durante los últimos años se han acumulado pruebas que indican que el níquel es un oligoelemento esencial desde el punto de vista de la nutrición. La ureasa de *Canavalia ensiformis* se ha identificado como una metaloenzima de níquel, y se requiere este último para el metabolismo de la urea en cultivos celulares de soja (soja).

Toxicidad

Carcinogenicidad. Se ha demostrado durante 40 años que la exposición ocupacional a níquel predispone a los seres humanos a cánceres pulmonar y nasal.

Intoxicación por níquel carbonilo. El níquel metálico se combina con monóxido de carbono para formar níquel carbonilo ($\text{Ni}[\text{CO}]_4$), que se descompone hacia níquel puro y monóxido de carbono cuando se calienta a 200°C (el proceso de Mond). Esta reacción proporciona un método conveniente y eficaz para el refinamiento del níquel. De cualquier modo, el níquel carbonilo es en extremo tóxico, y se han informado muchos casos de toxicidad aguda. La enfermedad empieza con cefalalgia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico o retrosternal, seguido por tos, hiperventilación, cianosis, síntomas del tubo digestivo y de-

bilidad. Los síntomas pueden acompañarse de fiebre y leucocitosis, y los casos más graves progresan hacia neumonía, insuficiencia respiratoria y finalmente hacia edema cerebral y muerte. Estudios de necropsia muestran las concentraciones más grandes de níquel en los pulmones, y las menores en los riñones, hígado y cerebro.

Dermatitis. La dermatitis por níquel es una de las formas más frecuentes de dermatitis por contacto de origen alérgico: 4 a 9% de las personas con dermatitis por contacto muestran reacción positiva a pruebas de parche con níquel. La sensibilización podría ocurrir por cualesquiera de los muchos productos metálicos de uso frecuente, como monedas y joyas. La idea de que la ingestión aumentada de alimentos que contienen níquel incrementa la probabilidad de sensibilización externa al mismo queda apoyada por el dato de incremento de excreción urinaria de níquel y en relación con episodios de dermatitis aguda por níquel.

Indicadores de toxicidad por níquel. Las concentraciones sanguíneas de níquel inmediatamente después de exposición a níquel carbónico proporcionan una guía de la gravedad de la exposición, y una indicación para tratamiento quelante. El dietilditiocarbamato de sodio es el fármaco preferido, pero otros quelantes, como d-penicilamina y DMPS, dan cierto grado de protección contra efectos clínicos.

METALES ESENCIALES CON POTENCIAL DE TOXICIDAD

Este grupo incluye ocho metales que en general se aceptan como esenciales: cobalto, cobre, hierro, magnesio, manganeso, molibdeno, selenio y zinc. Cada metal esencial tiene tres niveles de actividad biológica: concentraciones necesarias para el crecimiento y desarrollo óptimos, cifras homeostáticas (de almacenamiento), y concentraciones tóxicas. Para estos metales, las acumulaciones en el ambiente en general son vías menos importantes de exposición excesiva que los accidentes o la ocupación.

Cobalto

Es esencial como un componente de la vitamina B₁₂ necesaria para la producción de eritrocitos y la prevención de anemia perniciosa. Hay 0.0434 µg de cobalto por microgramo de vitamina B₁₂. Las enfermedades por deficiencia en ganado vacuno y ovino, causadas por cifras naturales insuficientes de cobalto, se caracterizan por anemia y pérdida de peso o retraso del crecimiento.

El cobalto es un metal relativamente raro producido de manera principal como un subproducto de otros metales, sobre todo cobre. Se

utiliza en aleaciones de alta temperatura y en imanes permanentes. Sus sales son útiles en secadores de pintura, como catalíticos, y en la producción de muchos pigmentos.

Las sales de cobalto en general se absorben bien después de ingestión, quizás en el yeyuno. Pese a este hecho, las concentraciones aumentadas tienden a no causar acumulación importante. Alrededor de 80% del cobalto ingerido se excreta en la orina. De la porción restante, un 15% se excreta en las heces por medio de una vía enterohepática, en tanto la leche y el sudor son otras vías de excreción secundarias. Se ha estimado que la carga corporal total es de 1.1 mg. El músculo contiene la fracción total mayor, pero la grasa tiene la concentración más alta. El hígado, corazón y pelo tienen concentraciones mucho más altas que otros órganos, pero la concentración en estos órganos es relativamente baja. Las cifras normales en la orina y sangre de seres humanos son de casi 98 y 0.18 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. La concentración sanguínea se relaciona en gran parte con la concentración en los eritrocitos.

La policitemia es la respuesta característica de casi todos los mamíferos, incluso los seres humanos, a la ingestión de cantidades excesivas de cobalto. Se ha informado que la toxicidad ocasionada por administración terapéutica demasiado enérgica produce vómitos, diarrea y sensación de calor. La aplicación intravenosa origina rubor, aumento de la presión arterial, lentificación de la respiración, vértigo, tinnitus y sordera debida a daño de nervio. La administración crónica de grandes cantidades por vía oral puede suscitar bocio.

Se ha producido cardiomiopatía por ingestión excesiva de cobalto, particularmente por beber cerveza a la cual se ha agregado 1 ppm de cobalto para mejorar sus cualidades de formación de espuma. Los signos y síntomas son los de insuficiencia cardíaca congestiva. Los datos de necropsia revelan un incremento de 10 veces las cifras cardíacas de cobalto. El etanol puede potenciar el efecto del cobalto.

La inhalación ocupacional de polvo que contiene cobalto (0.1 mg de Co/m^3 o más) en la industria del carburo de tungsteno cementado logra causar irritación respiratoria a concentraciones en el aire de 0.002 a 0.01 mg/m^3 y puede ser una causa de neumoconiosis por "metal duro". Esto tal vez dé por resultado fibrosis intersticial. También puede sobrevenir dermatitis alérgica de un tipo papular eritematoso, y los afectados pueden tener pruebas cutáneas con resultados positivos.

Cobre

Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y es un elemento esencial. La deficiencia de cobre se caracteriza por anemia hipocrómica, microcítica, originada por síntesis defectuosa de hemoglobina. Las enzimas oxidativas, como catalasa, peroxidasa, óxidos

de citocromo, y oirás, también requieren el cobre. El sulfato de cobre se utiliza en medicina como un emético. También se ha empleado por su efecto astringente y cáustico, y como un antihelmíntico. El sulfato de cobre mezclado con cal se ha utilizado como un fungicida.

En circunstancias normales, la absorción gastrointestinal de cobre está regulada por las reservas corporales. Se transporta en el suero unido al principio a la albúmina y más tarde con mayor firmeza unido a la ceruloplasmina, donde se intercambia en la forma cúprica. La concentración sérica normal de cobre es de 120 a 124 $\mu\text{g/L}$. La bilis es la vía excretora normal y tiene una participación primaria en la homeostasia del cobre. La mayor parte de éste se almacena en el hígado y la médula ósea, donde puede estar unida a la metalotioneína. La cantidad de cobre en la leche no basta para mantener concentraciones adecuadas de cobre en el hígado, pulmones y bazo del recién nacido. Las concentraciones hísticas declinan de manera gradual hasta alrededor de los 10 años de edad, y permanecen relativamente constantes a partir de entonces. Por otro lado, las concentraciones en el cerebro tienden a casi duplicarse desde la lactancia hasta la adultez. La proporción de las concentraciones de cobre en recién nacidos y adultos muestra considerable diferencia entre las especies: seres humanos, 15-4; ratas, 6-4, y conejos, 1-6. Puesto que las concentraciones urinarias de cobre pueden aumentar por agua blanda, en estas condiciones se observan con cierta frecuencia cifras de alrededor de 60 $\mu\text{g/L}$.

El cobre es un componente esencial de varias enzimas, entre ellas tirosinasa (activa en la formación de pigmentos melanina), citocromooxidasa, superóxido dismutasa, aminooxidasas, y uricasa. Es esencial para la utilización del hierro. La anemia por deficiencia de éste durante la lactancia a veces se acompaña de deficiencia de cobre. El molibdeno también influye sobre las concentraciones hísticas de cobre.

El cobre no es un inductor eficaz de la metalotioneína en comparación con el zinc o el cadmio. Sin embargo, se cree que el cobre unido a metalotioneína es una forma de almacenamiento normal de cobre, particularmente durante la lactancia y la niñez. Las células hepáticas aisladas quedan protegidas contra toxicidad por cobre mediante inducción previa de metalotioneína con zinc. El cobre-metalotioneína se acumula en lisosomas, lo que facilita la excreción biliar de cobre.

La intoxicación aguda originada por ingestión de cantidades excesivas de sales de cobre, con mayor frecuencia sulfato de cobre, puede producir la muerte. Los síntomas son vómitos (a veces de color azul-verdoso), hematemesis, hipotensión, melena, coma e ictericia. Datos de necropsia han revelado necrosis hepática centrilobulillar. Pocos casos de intoxicación por cobre como resultado de tratamiento de quemaduras con compuestos de este elemento han dado por resultado anemia hemolítica. También se ha informado intoxicación por cobre que produce anemia hemolítica como resultado del uso de equipo de

diálisis que contiene dicho metal. Los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato pueden tener aumento del riesgo de efectos hemo-líticos del cobre, pero hay dudas acerca de la magnitud del riesgo.

La sobrecarga crónica hepática de cobre se observa en tres padeci-mientos: la cirrosis durante la niñez en hindúes, padecimientos colestá-ticos crónicos, y trastornos hereditarios del metabolismo del cobre. Se cree que el trastorno durante la niñez en hindúes es ambiental, relacio-nado con ingestión crónica de agua contaminada con cobre, aunque se ha sugerido un componente genético.

Hay dos errores congénitos hereditarios del metabolismo del co-bre, que en cierto sentido son una forma de toxicidad por este último. La enfermedad de Wilson se caracteriza por acumulación excesiva del cobre en el hígado, cerebro, riñones y córneas. La ceruloplasmina sérica está baja, y el cobre sérico, no unido a ceruloplasmina, está alto. La excreción urinaria de cobre es alta. En referencia a los síntomas principales, el trastorno a veces se denomina degeneración hepatolenti-cular. Las anormalidades clínicas del sistema nervioso, hígado, riño-nes y córnea se relacionan con acumulación de cobre. Puede lograrse mejoría clínica por medio de quelación de este último con penicila-mina. El trien [trietilentetramina (2HC1)] también es eficaz y se ha utilizado en pacientes con enfermedad de Wilson que presentan reac-ciones tóxicas a la penicilamina.

La enfermedad de Menkes, o "síndrome de pelo rizado", de Menkes, es un rasgo ligado al sexo, caracterizado por pelo peculiar, falta de crecimiento y desarrollo, retraso mental, deterioro neurológico y muer-te antes de los tres años de edad. Hay degeneración extensa de la corteza cerebral y de la sustancia blanca. Se observan cifras bajas de cobre en el hígado y el cerebro, pero concentraciones altas en otros tejidos. Incluso en células con aumento de la concentración de cobre, hay una deficiencia relativa de las actividades de algunas enzimas dependientes del cobre.

Hierro

El principal interés científico y médico por el hierro es como un metal esencial, pero las consideraciones toxicológicas son importantes en lo que se refiere a exposiciones agudas accidentales y sobrecarga crónica de hierro, debido a hemocromatosis idiopática o como una consecuen-cia de exceso de hierro en la dieta o transfusiones frecuentes de sangre.

Toxicoánética

La disposición del hierro está regulada por un complejo mecanismo para mantener la homeostasia. En general, casi 2 a 15% se absorbe a partir del tubo digestivo, en tanto la eliminación del hierro absorbido es

sólo de 0.01 % por día (porcentaje de la carga corporal o de la cantidad absorbida). Durante periodos de incremento de la necesidad de hierro (niñez, embarazo o pérdida de sangre), la absorción de hierro aumenta mucho. La absorción ocurre en dos pasos: absorción de iones ferrosos desde la luz intestinal hacia las células de la mucosa, y transferencia desde las células de la mucosa hacia el plasma, donde se une a transferrina para transferencia hacia sitios de almacenamiento. Hay 3 a 5 g de hierro en el organismo. Aproximadamente 66% está unido a hemoglobina, 10% se encuentra en la mioglobina y en enzimas que contienen hierro, y el resto está unido a las proteínas de almacenamiento de hierro ferritina y hemosiderina. La exposición al hierro induce síntesis de apoferritina, que después une iones ferrosos. El ion ferroso se oxida, quizá mediante residuos histidina y cisteína, y grupos carbonilo. El hierro puede liberarse de la ferritina por medio de agentes reductores; el ácido ascórbico, la cisteína y el glutatión reducido liberan hierro con lentitud. En circunstancias normales, el hierro ingerido excesivo se excreta, y parte se halla dentro de células intestinales desprendidas y en la bilis y la orina, e incluso en cantidades más pequeñas en el sudor, uñas y pelo. Su excreción total por lo general es de alrededor de 0.5 mg/día.

Toxicidad

La toxicidad aguda por hierro casi siempre se debe a ingestión accidental de medicinas que contienen hierro, y predomina en niños. La toxicidad se manifiesta por vómitos una a seis horas después de la ingestión. Los vómitos pueden ser sanguinolentos, debido a ulceración del tubo digestivo; las heces llegan a ser de color negro. Esto va seguido por signos de choque y acidosis metabólica, daño hepático y defectos de la coagulación en el transcurso del siguiente par de días. Los efectos tardíos pueden incluir insuficiencia renal y cirrosis hepática. Se cree que el mecanismo de toxicidad empieza con daño agudo de células de la mucosa y absorción de iones ferrosos directamente hacia la circulación, lo que produce daño de células endoteliales capilares en el hígado.

La toxicidad crónica por hierro o la sobrecarga de éste en adultos es un problema más frecuente. Hay tres maneras básicas en las cuales suelen acumularse cantidades excesivas de hierro en el organismo. La primera es la hemocromatosis idiopática debida a absorción anormal de hierro a partir del tubo digestivo. El padecimiento puede ser genético. Una segunda posible causa es el exceso del metal en la dieta. La tercera es por la necesidad de regular transfusión de sangre para alguna forma de anemia resistente a tratamiento, y en ocasiones se denomina siderosis transfusional.

Las consecuencias anatomopatológicas de la sobrecarga de hierro son similares independientemente de la causa básica. El contenido corporal de hierro está aumentado hasta 20 a 40 g. La mayor parte del

hierro adicional es hemosiderina. Las concentraciones mayores se encuentran en las células del parénquima del hígado y el páncreas, así como en órganos endocrinos y en el corazón. El hierro en las células reticuloendoteliales (bazo) es mayor en la siderosis transfusional. Otros efectos clínicos pueden incluir alteraciones de la función hepática, diabetes sacarina e incluso alteraciones endocrinas y efectos cardiovascular. A nivel celular, ocurre aumento de la peroxidación lípida, con daño consecuente de la membrana de las mitocondrias, microsomas y otros organelos celulares.

El tratamiento de la intoxicación aguda por hierro se dirige hacia eliminar el hierro ingerido desde el tubo digestivo al inducir vómitos o por medio de lavado gástrico, y proporcionar tratamiento corrector para efectos sistémicos, como acidosis y choque. La desferrioxamina es el mejor quelante para la terapéutica de sobrecarga de hierro absorbido por exposición aguda, así como para eliminar hierro de los tejidos en la hemosiderosis. La flebotomía repetida puede eliminar hasta 20 g de hierro al año. El ácido ascórbico también aumentará la excreción de hierro hasta dos veces las cifras normales.

La inhalación de humos o polvo de óxido de hierro por parte de trabajadores en industrias metalúrgicas puede originar depósito de partículas de hierro en los pulmones, lo que produce un aspecto radiográfico que asemeja el de la silicosis. Estos efectos se observan en mineros de hematita, trabajadores del hierro y del acero, y en soldadores de arco. La hematita es el mineral de hierro de mayor importancia (principalmente Fe_2O_3).

Magnesio

Es un cofactor de muchas enzimas; al parecer se relaciona con el fosfato en estas funciones. La deficiencia puede ocurrir en poblaciones de seres humanos y de animales, aunque difícil de corroborar. En el hombre se ha relacionado con nefropatía perdedora de magnesio, alcoholismo y cardiopatía de origen isquémico inducida por magnesio bajo. La deficiencia causa irritabilidad neuromuscular, calcificación y daños cardíaco y renal, que puede evitarse por medio de complementos. La deficiencia se denomina *tetania por pasto* en el ganado vacuno, y *tetania hipomagnesémica* en becerros.

Los frutos secos, cereales, mariscos y carnes son fuentes en la dieta con alto contenido de magnesio. El citrato, óxido, sulfato, hidróxido y carbonato de magnesio se toman ampliamente como antiácidos o catárticos. Por vía tópica, el sulfato también se utiliza ampliamente para aliviar la inflamación. El sulfato de magnesio puede utilizarse como depresor central administrado por vía parenteral. Su uso más frecuente para este propósito es en el tratamiento de las crisis convulsivas vinculadas con eclampsia del embarazo y nefritis aguda.

El magnesio también tiene diversos usos industriales. Se emplea en aleaciones ligeras, como un material conductor eléctrico, y para dispositivos incendiarios, como bengalas.

Toxicocinética

Las sales de magnesio se absorben poco a partir del intestino. En casos de sobrecarga, esto puede deberse en parte a su acción deshidratante. El magnesio se absorbe principalmente en el intestino delgado; también se absorbe un poco en el colon. El calcio y el magnesio compiten entre sí en lo que se refiere a sus sitios de absorción, y el exceso de calcio puede inhibir en parte la absorción de magnesio.

El magnesio se excreta hacia el tubo digestivo por medio de la bilis y los jugos pancreático e intestinal. Hay una pérdida urinaria obligatoria manifiesta de magnesio, que asciende a alrededor de 12 mg/día, y en condiciones normales la orina es la principal vía de excreción. El magnesio que se encuentra en las heces probablemente no se absorbe. El magnesio se filtra en los glomérulos y se resorbe en los túbulos renales. En el plasma sanguíneo, alrededor de 65% se encuentra en la forma tóxica, en tanto el resto está unido a proteínas. La primera aparece en el filtrado glomerular. La excreción también ocurre en el sudor y la leche. La actividad endocrina, en particular de las hormonas adrenocorticales, aldosterona, y hormona paratiroidea, tiene efectos sobre la concentración de magnesio, aunque éstos pueden relacionarse con la interacción del calcio y el magnesio.

Estudios de distribución en los tejidos indican que de la carga corporal de 20 g, la mayor parte es intracelular en los huesos y los músculos, pero hay algo de magnesio en cada célula del organismo. La concentración ósea de magnesio disminuye a medida que aumenta el calcio. La mayor parte de los tejidos restantes tiene concentraciones más altas que las sanguíneas, salvo por la grasa y el epiplón.

Toxicidad. El óxido de magnesio recién generado puede causar fiebre por humo de metal si se inhala en cantidades suficientes, análogo al efecto causado por el óxido de zinc. La exposición de animales tanto a zinc como a magnesio produjo resultados similares. Se informa que las partículas de magnesio en el tejido subcutáneo producen lesiones que se resisten a la cicatrización.

La conjuntivitis, la rinofaringitis crónica y la tos con producción de esputo de coloración anormal sobrevienen por exposición a inhalación industrial. Con exposiciones industriales, los incrementos del magnesio sérico de hasta dos veces las cifras normales no produjeron efectos nocivos, pero se acompañaron de incrementos de calcio. La intoxicación luego de administrar sales de magnesio por vía oral es rara pero puede aparecer en personas con insuficiencia renal. Los sín-

tomas incluyen una disminución precipitada de la presión arterial, y parálisis respiratoria debida a depresión del sistema nervioso central.

Manganeso

Es un elemento esencial y un cofactor para diversas reacciones enzimáticas, en particular las que operan en la fosforilación, así como en la síntesis de colesterol y de ácidos grasos. El manganeso se encuentra en todos los organismos vivos. Aunque está presente en el aire urbano y en casi todos los abastos de agua, la principal porción de la ingestión se deriva de los alimentos. Los vegetales, porciones germinales de granos, frutas, frutos secos, té y algunas especias tienen alto contenido de manganeso.

La ingestión diaria de manganeso varía de 2 a 9 mg. La absorción gastrointestinal es de menos de 5%. El manganeso se transporta en el plasma unido a una β -globulina, que se cree es transferrina, y se encuentra ampliamente distribuido en el organismo. Dicho elemento se concentra en las mitocondrias, de modo que los tejidos con alto contenido de estos organelos muestran las concentraciones más altas de manganeso, entre ellos páncreas, hígado, riñones e intestinos. La vida media biológica en el organismo es de 37 días. El manganeso cruza con facilidad la barrera hematoencefálica, y su vida media en el cerebro es más prolongada que en el organismo entero.

El manganeso se elimina en la bilis y se resorbe en el intestino, pero la principal vía de excreción son las heces. Este sistema al parecer incluye el hígado, mecanismos gastrointestinales auxiliares para excretar el manganeso excesivo, y quizá la corteza suprarrenal. Este mecanismo regulador, así como la tendencia a que las dosis en extremo grandes de sales de manganeso causan irritación gastrointestinal, explica la falta de toxicidad sistémica después de administración oral o de aplicación dérmica.

El manganeso y sus compuestos se utilizan para fabricar alteraciones de acero, baterías de pila seca, bobinas eléctricas, cerámica, fósforos (cerillos), vidrio, colorantes, fertilizantes y varilla para soldar, como oxidantes, y como aditivos de alimentos. La toxicidad industrial por exposición por inhalación, por lo general a dióxido de manganeso en la minería o la industria, es de dos tipos; la primera, neumonitis por manganeso, es el resultado de exposición aguda. Los trabajadores en plantas donde hay concentraciones altas de polvo de manganeso muestran una incidencia de enfermedad respiratoria 30 veces mayor que lo normal. Los cambios anatomopatológicos incluyen necrosis epitelial seguida por proliferación mononucleares.

Un segundo y más grave tipo de enfermedad originada por exposición por inhalación crónica de dióxido de manganeso, por lo general durante un periodo de más de dos años, afecta el sistema nervioso

central. La intoxicación crónica por manganeso (manganismo) produce un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por irritabilidad, dificultades para caminar, alteraciones del habla y conducta compulsiva que puede incluir correr, pelear y cantar. Si el padecimiento persiste, aparecen una facies en máscara, retropulsión o propulsión, y un síndrome parecido a enfermedad de Parkinson. La característica sobresaliente de la encefalopatía por manganeso se ha clasificado como daño selectivo grave del núcleo subtalámico y del globo pálido. Estos síntomas y las lesiones anatomopatológicas, los cambios degenerativos en los ganglios basales, hacen factible la analogía con la enfermedad de Parkinson. Además de los cambios en el sistema nervioso central, suele observarse cirrosis hepática.

Las víctimas de intoxicación crónica por manganeso tienden a recuperarse con lentitud, incluso cuando se retiran de la exposición excesiva. Los compuestos secuestradores de metal no han producido recuperación notoria; la levodopa, que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ha sido constantemente eficaz en la intoxicación crónica por manganeso que en la enfermedad de Parkinson. La absorción oral de manganeso aumenta por la deficiencia de hierro, que puede contribuir a variaciones de la susceptibilidad individual.

Molibdeno

Es un metal esencial que actúa como cofactor para las enzimas xantinoxidasa, aldehidooxidasa y sulfitooxidasa. En plantas es necesario para fijar el nitrógeno atmosférico por bacterias al principio de la síntesis de proteínas. Es omnipresente en los alimentos. Puesto que el plancton tiende a concentrar molibdeno a una tasa 25 veces mayor que la del agua de mar, los mariscos tienden a mostrar concentraciones altas de molibdeno. Este último se añade en cantidades ínfimas a fertilizantes para estimular el crecimiento de plantas. La ingestión diaria promedio en los alimentos es de alrededor de 350 µg. La concentración de molibdeno en el aire urbano es mínima, pero se encuentra en más de 33% de las reservas de agua dulce, y en ciertas áreas la concentración puede ser de cerca de 1 µg/L.

La fuente mineral más importante de molibdeno es la molibdenita (MoS_2). Los usos industriales de este metal incluyen la fabricación de aleaciones de acero resistentes a altas temperaturas para uso en turbinas de gas y reactores de aeroplanos y en la producción de catalíticos, lubricantes y colorantes.

Toxicocinética

Aunque el molibdeno existe en diversas formas de valencia, las disimilitudes biológicas respecto a la valencia no están claras. Los com-

puestos hexavalentes solubles se absorben bien a partir del tubo digestivo hacia el hígado. En seres humanos, el molibdeno se encuentra principalmente en el hígado, riñones, grasa y sangre. Del total aproximado de 9 mg en el organismo, casi todo está concentrado en el hígado, riñones, suprarrenales y epiplón. Más de 50% del molibdeno en el hígado está contenido en un cofactor no proteínico, unido a la membrana externa mitocondrial y puede transferirse hacia una apoenzima que lo transforma en una molécula enzima activa. La concentración de molibdeno es relativamente baja en recién nacidos y aumenta hasta los 20 años de edad; a partir de entonces la concentración declina. Más de 50% del molibdeno excretado se halla en la orina. La concentración sanguínea, al menos en oveja, muestra vínculo con las cifras de eritrocitos. Sin embargo, sólo se ha detectado molibdeno en alrededor del 25% de las muestras de sangre de la población urbana de seres humanos. La excreción de molibdeno es rápida, principalmente como molibdato. Los excesos también pueden excretarse en la bilis, en particular las formas hexavalentes.

Toxicidad

Los pastos que contienen 20 a 100 ppm de molibdeno pueden producir una enfermedad denominada *teart* en ganado vacuno y ovino. Se caracteriza por anemia, tasa inadecuada de crecimiento, y diarrea. El cobre o el sulfato en la dieta evita la enfermedad, y el retiro de los animales de pastos que contienen concentraciones altas de molibdeno facilita su recuperación rápida. La exposición prolongada ha dado pie a deformidades de las articulaciones.

Setenio

La disponibilidad de selenio y de compuestos de este elemento, así como el potencial tóxico de los mismos, se relaciona con su forma química y, lo que es más importante, con su solubilidad. El selenio se encuentra en la naturaleza como selenato (Se^6), selenita (Se^{4+}), selenio elemental (Se^0) y selenida (Se^{2-}), y la deficiencia conduce a una cardiomiopatía en mamíferos, incluso seres humanos.

El selenio en productos alimenticios proporciona una fuente cotidiana. Los mariscos, en especial el camarón, así como la carne, los productos lácteos y los granos proporcionan las cantidades más grandes en la dieta. Las concentraciones de selenio en aguas de río son variables, dependiendo de factores ambientales y geológicos; 0.02 ppm se ha informado como un estimado representativo. El selenio también se ha detectado en aire urbano, probablemente a partir de materiales que contienen azufre.

Toxicocinética

Los selenatos son compuestos relativamente solubles, de modo similar a los sulfatos, y los sistemas biológicos los captan con facilidad, en tanto las selenitas y el selenio elemental son casi insolubles. Debido a su indisolubilidad, estas formas pueden considerarse una forma de precipitación de selenio inerte. Las selenidas de metales pesados también son compuestos muy insolubles; en realidad, son tan insolubles que la formación in vivo de selenida de mercurio por administración de selenita en la dieta se ha propuesto como un método para destoxicación de sujetos intoxicados por metilmercurio. Otras selenidas metálicas, como arsénico, cadmio y cobre, también tienen solubilidad baja, lo que influye sobre la absorción, retención y distribución del selenio y los metales pesados dentro del organismo. El selenio elemental probablemente no se absorbe a partir del tubo digestivo. La selenita se absorbe a partir del duodeno.

El modelo de excreción de una exposición única a selenita parece tener al menos dos fases: una fase inicial rápida, donde hasta 15 a 40% de la dosis absorbida se excreta en la orina durante la primera semana. Hay una excreción exponencial del resto de la dosis, con una vida media de 103 días. La vida media de la Se-metionina es de 234 días. En el estado estable, la orina contiene concentraciones de alrededor de dos veces mayores que las heces, y las cifras urinarias aumentadas proporcionan una medida de la exposición. El selenio urinario regularmente es de menos de 100 $\mu\text{g/L}$.

Los productos excretores aparecen en el sudor y en el aire espirado. Este último puede tener un olor a ajo debido a la dimetilselenida. Dentro de ciertos límites fisiológicos, el organismo parece tener un mecanismo homeostático para retener cantidades mínimas de selenio y excretar el material excesivo. La toxicidad por selenio ocurre cuando la ingestión excede la capacidad excretora.

Esencialidad. La participación biológica del selenio en mamíferos, incluso seres humanos, se atribuye a la presencia de seleniocisteína en cada uno de cuatro sitios catalíticos de la enzima glutatión peroxidasa. Esta enzima utiliza glutatión para reducir peróxidos en células y, de esta manera, protege a los lípidos de membrana y posiblemente a las proteínas y los ácidos nucleicos contra daño por oxidantes o radicales libres. Puede ser un componente funcional de la hemoxidasa, otra enzima que contiene selenio. El requerimiento de selenio se relaciona con el grado de actividad oxidante y el aporte de nutrimentos, como zinc, cobre, manganeso, hierro y vitamina E, de modo que las cantidades aumentadas de estos elementos incrementan la necesidad de selenio.

Deficiencia de selenio. Esta deficiencia en corderos y terneros produce "enfermedad con músculos blancos" congénita, una forma de

distrofia muscular inducida por factores de la nutrición. La deficiencia de selenio produce necrosis hepática en ratas, un trastorno hemorrágico en aves de corral, y necrosis celular en el hígado, los riñones, así como en el músculo estriado y cardíaco en ratones, lo que da por resultado insuficiencia cardíaca y muerte.

La deficiencia de selenio documentada de manera más extensa en seres humanos es la enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía endémica descubierta por vez primera en el condado Keshan en la República Popular China en 1935. Predomina en niños de menos de 15 años de edad y en mujeres en edad de procreación. La enfermedad se caracteriza en clínica por grados variables de cardiomegalia y descompensación cardíaca, y los datos histopatológicos en el miocardio constan de degeneración y necrosis de las fibras miocárdicas, y su reemplazo por fibrosis y formación de tejido cicatrizal.

Toxicidad

Las plantas que acumulan selenio por lo general crecen en áreas no agrícolas y, cuando son consumidos por ganado pueden, en el transcurso de algunas semanas, causar un síndrome morbosito descrito como *modorra* con ceguera. Los síntomas tempranos son alteraciones de la visión, depresión del apetito y una tendencia a errar en círculos. Esto puede progresar a grados variables de parálisis y muerte por insuficiencia respiratoria.

Un síndrome más crónico, que se observa en ganado y caballos, es la enfermedad por álcali, que se caracteriza por pérdida de la vitalidad, emaciación, deformidad y pérdida de cascos, pérdida del pelo largo, y erosión de las articulaciones de los huesos largos. Se han notado síndromes similares en ovejas y perros.

En seres humanos, los principales síntomas son pelo frágil con folículos intactos, uñas frágiles con manchas y rayas, y lesiones cutáneas sobre los dorsos de las manos y los pies, así como en los antebrazos, piernas y dorso del cuello. Estas áreas están rojas e inflamadas y contienen vesículas. Además, se observan síntomas neurológicos, entre ellos anestesia, dolor e hiperreflexia periféricos. En algunos individuos, estos síntomas progresan hacia entumecimiento, crisis convulsivas, parálisis y función motora alterada.

El selenio ha producido pérdida de la fecundidad y defectos congénitos, y se considera embriotóxico y teratógeno con base en experimentos en animales. El sulfuro de selenio produjo un aumento de los carcinomas y adenomas hepatocelulares, pero la suspensión de sulfuro de selenio y el Selsum, un champú anticascas que contiene 2.5% de disulfuro de selenio, aplicado en la piel de ratones suizos no produjo neoplasias dérmicas. El selenio probablemente no es un carcinógeno en seres humanos.

Interacciones biológicas

Cada vez hay más información acerca de las interacciones biológicas del selenio. Algunas de estas interacciones influyen sobre la toxicidad o deficiencia del mismo; algunas afectan la toxicidad de otro metal. Si la ingestión de vitamina E es baja, la susceptibilidad a toxicidad por selenio está aumentada en animales de experimentación, en tanto se observa incremento de la resistencia si se aumenta la ingestión de vitamina E. El selenio también forma complejos insolubles con plata, cobre, cadmio y mercurio. La alimentación de animales experimentales con plata da por resultado acumulaciones de ambos metales en los tejidos, y pueden aparecer síntomas de deficiencia de selenio. Este último forma complejos con cobre, y la toxicidad por el selenio o cobre está influida por la ingestión de ambos metales. El selenio puede evitar los efectos tóxicos del cadmio sobre el tejido testicular de ratas y, en la dieta, disminuir los efectos tóxicos del metilmercurio.

Anticarcinogenicidad

Investigaciones epidemiológicas han indicado un decremento de la mortalidad por cáncer en seres humanos (ajustada para edad y género) correlacionada con un contenido cada vez mayor de selenio en cultivos de forraje. Además del efecto protector manifiesto contra algunos carcinógenos, el selenio es un antídoto para los efectos tóxicos de otros metales, en particular arsénico, cadmio, mercurio, cobre y talio.

Relaciones de dosis-efecto en seres humanos

Debido al potencial para producir efectos adversos sobre la salud tanto por exceso como por deficiencia de selenio, la valoración de riesgo debe incluir esos dos efectos posibles. El margen para la nutrición óptima con selenio y la ausencia de toxicidad es relativamente estrecho.

Zinc

Es un metal esencial desde el punto de vista de la nutrición, y una deficiencia da por resultado consecuencias graves para la salud. En el otro extremo, la exposición excesiva a zinc es relativamente rara y requiere exposición intensa. El zinc no se acumula con la exposición continua, pero el contenido corporal está regulado por mecanismos homeostáticos que actúan de manera principal sobre la absorción y las concentraciones hepáticas.

El zinc es omnipresente en el ambiente y en consecuencia se encuentra en casi todos los productos alimenticios, agua y aire. El contenido de sustancias que entran en contacto con cobre galvanizados o tubos de plástico puede estar aumentado. Los mariscos, carnes, gra-

nos integrales, productos lácteos, nueces y legumbres tienen alto contenido de zinc, en tanto los vegetales tienen un contenido más bajo, aunque los vegetales en crecimiento captan el zinc que se aplica al suelo. Las concentraciones de zinc en la atmósfera son más altas en áreas industriales. La ingestión diaria promedio para estadounidenses es de alrededor de 12 a 15 mg, la mayor parte proveniente de los alimentos.

Toxicocinética

Alrededor de 20 a 30% del zinc ingerido se absorbe. Se cree que el mecanismo está controlado por factores homeostáticos y probablemente es un proceso mediado por acarreador. Está influido por las prostaglandinas E_2 y F_2 , y es objeto de quelación mediante el ácido picolínico, un derivado del triptófano. La deficiencia de piridoxina y triptófano disminuye la absorción de zinc. Dentro de las células de la mucosa, el zinc induce síntesis de metalotioneína y, cuando está saturada, puede deprimir la absorción de zinc. En la sangre, alrededor de 66% del zinc está unido a la albúmina, y la mayor parte del restante forma complejos con la β_2 -macroglobulina. El zinc entra al tubo digestivo como un componente de la metalotioneína secretada por las glándulas salivales, mucosa intestinal, páncreas e hígado. Cada día se filtran en los riñones alrededor de 2 g de zinc, y en realidad los adultos normales excretan aproximadamente 300 a 600 $\mu\text{g}/\text{día}$. La resorción en los túbulos renales queda alterada por fármacos que suelen prescribirse, como diuréticos tiazida, y está más influida por la proteína en la dieta. Hay buena correlación entre el zinc proveniente de la dieta y la excreción urinaria de zinc.

La concentración de zinc en los tejidos varía mucho. El hígado recibe hasta alrededor de 40% de una dosis de trazador, con declinación de un 25% en el transcurso de cinco días. La concentración hepática está influida por factores humorales, entre ellos hormona adrenocorticotrópica, hormona paratiroidea y endotoxina. En el hígado, así como en otros tejidos, el zinc está unido a la metalotioneína. La concentración mayor de zinc en el organismo se encuentra en la próstata, lo que probablemente se relaciona con el alto contenido de la enzima que contiene zinc fosfatasa ácida.

Deficiencia

Más de 200 metaloenzimas requieren zinc como un cofactor, y la deficiencia da por resultado una amplia gama de efectos clínicos, dependiendo de la edad, la etapa de desarrollo y las deficiencias de metales relacionados.

La deficiencia de zinc en seres humanos se caracterizó por vez primera en niños egipcios adolescentes con falta de crecimiento y retra-

so de la maduración sexual, y se acompaña de desnutrición proteínica, pelagra y deficiencias de hierro y folato. La deficiencia de zinc en recién nacidos puede manifestarse por dermatitis, pérdida de pelo, alteraciones de la cicatrización, susceptibilidad a infecciones y anomalías neuropsicológicas. La dieta inadecuada, junto con hepatopatía por alcoholismo crónico, puede relacionarse con dermatitis, ceguera nocturna, atrofia testicular, impotencia y cicatrización inadecuada de heridas. Otros trastornos clínicos crónicos, como la colitis ulcerosa y los síndromes de malabsorción, insuficiencia renal crónica y anemia hemolítica, también están propensos a deficiencia de zinc. Muchos fármacos afectan la homeostasia del zinc, en particular los quelantes de metal y algunos antibióticos, como penicilina e isoniazida. Menos a menudo puede ocurrir deficiencia de zinc con infarto de miocardio, artritis e incluso hipertensión.

Indicadores biológicos de homeostasia anormal de zinc

La gama de concentraciones plasmáticas normales de zinc va de 85 a 110 µg/dl. La deficiencia grave puede disminuir el zinc plasmático hasta 40 a 60 µg/dl, lo que se acompaña de incremento de la β_2 -globulina sérica y α -globulina disminuida. La excreción urinaria de zinc puede disminuir desde más 300 µg al día hasta menos de 100 µg/día. La deficiencia de zinc puede exacerbar las alteraciones de la nutrición dependientes del cobre y, por supuesto, las interacciones del zinc con el cadmio y el plomo pueden modificar la toxicidad de estos metales.

Toxicidad

La toxicidad por ingestión excesiva de zinc es rara, pero se han informado molestias gastrointestinales y diarrea después de ingestión de bebidas que permanecieron en latas galvanizadas, o por uso de utensilios galvanizados. Con todo, no se han observado pruebas de toxicidad hematológica, hepática o renal en individuos que ingirieron hasta 12 g de zinc elemental durante un periodo de dos días.

En lo que se refiere a la exposición industrial, la fiebre por humo de metal originada por inhalación de humos de zinc recién formados representa el efecto más importante. Este trastorno se ha relacionado más a menudo con inhalación de humos de óxido de zinc, pero puede observarse después de inhalación de los humos de otros metales, en particular magnesio, hierro y cobre. Los ataques regularmente empiezan después de cuatro a ocho horas de exposición: escalofríos y fiebre, sudación profusa y debilidad. Los ataques por lo general sólo duran 24 a 48 horas y predominan después de fines de semana o días festivos. Se desconoce la patogenia, pero se cree que se debe a pirógeno endógeno liberado a partir de lisis celular. Los extractos preparados a

partir de la mucosa traqueal y de los pulmones de animales con fiebre por humo de metal inducida experimentalmente producen sintonías similares cuando se inyectan a otros animales.

METALES CON TOXICIDAD RELACIONADA CON TRATAMIENTO MEDICO

Aluminio

Es uno de los elementos más omnipresentes en el ambiente. Hasta hace poco, ha existido de modo predominante en formas no disponibles para seres humanos y para casi todas las otras especies. De cualquier modo, la lluvia acida ha aumentado de manera notoria la cantidad de aluminio que aparece en ecosistemas biológicos, lo que da por resultado electos destructivos bien descritos en peces y especies de vida vegetal.

Toxicocinética

Se ha informado que la ingestión diaria de aluminio en la población general varía de 9 a 36 mg/día, con un promedio de alrededor de 20 mg/día. La exposición de seres humanos al aluminio proviene de los alimentos y del agua para beber, así como de fármacos. Se cree que la especiación biológica tiene gran importancia en la absorción, distribución y excreción de aluminio en mamíferos. La absorción a partir del intestino depende en gran parte del pH y de la presencia de ligandos que forman complejos, en particular ácidos carboxílicos, que son absorbibles. Los huesos y los pulmones tienen las concentraciones más altas de aluminio, lo que sugiere que los huesos pueden ser un "sumidero" para el aluminio. En circunstancias normales, este último no se acumula mucho en la sangre.

Los compuestos de aluminio pueden afectar la absorción de otros elementos en el tubo digestivo y alterar la función intestinal. El aluminio inhibe la absorción de fluoruro y puede aminorar la de compuestos de calcio y de hierro, y posiblemente la de colesterol al formar un complejo de aluminio-pectina que une grasas a fibras vegetales no digeribles. La unión de fósforo en el tubo digestivo puede conducir a disminución de fosfato y osteomalacia. El aluminio puede alterar la motilidad del tubo digestivo por inhibición de contracciones inducidas por acetilcolina, y puede ser la explicación de porqué los antiácidos que contienen aluminio suelen producir estreñimiento.

Estudios de toxicidad experimentales

El aluminio tiene notorias diferencias en sus efectos sobre animales en puntos diferentes de sus lapsos de vida y en diferentes especies. La

concentración normal de aluminio en el cerebro de mamíferos es de aproximadamente 1 a 2 µg/g. Luego de administración de aluminio por vía intratecal, los gatos y conejos muestran cambios conductuales sutiles, entre ellos déficit de memoria y de aprendizaje, así como función motora inadecuada. Estos cambios progresan a temblor, falta de coordinación, debilidad y ataxia. Esto va seguido por crisis convulsivas focales y muerte en el transcurso de tres a cuatro semanas luego de la exposición inicial. Con dosis menores, hay supervivencia más prolongada, pero no recuperación.

El cambio anatomopatológico temprano más notorio es una acumulación de marañas neurofibrilares (NFT) en el cuerpo celular, los axones proximales y las dendritas de neuronas de muchas regiones del cerebro. Esto se relaciona con pérdida de sinapsis y atrofia del árbol dendrítico. Las marañas neurofibrilares se encuentran principalmente en neuronas grandes, como las células de Purkinje del cerebro y neuronas grandes de la corteza cerebral. Hay notoria reducción del número de neurotúbulos y de la tasa de transporte citoplásmico, con deterioro del transporte intracelular. El aluminio también interactúa con la cromatina o el DNA neuronales, y se relaciona con una tasa disminuida de síntesis de DNA. También hay reducción de la actividad de la RNA polimerasa.

El aluminio compete con el metabolismo del calcio, o lo altera, en varios sistemas, incluso el cerebro. El calcio en el tejido cerebral aumenta después de exposición a aluminio. Este último también se une a la calmodulina e induce cambios de su estructura, lo que da pie a la sugerencia de que el aluminio altera la función de la calmodulina como un regulador del calcio. Esto tendría profundos efectos sobre la función del sistema nervioso central y alteraría la integridad y el transporte neurotubulares.

Síndromes de demencia en seres humanos

Demencia por diálisis. También se ha informado un síndrome neurológico progresivo y letal en pacientes que reciben tratamiento intermitente a largo plazo con hemodiálisis para insuficiencia renal crónica. El primer síntoma en estos pacientes es un trastorno del lenguaje, seguido por demencia, crisis convulsivas y mioclonos. El trastorno, que típicamente surge después de tres a siete años de tratamiento con diálisis, tal vez se deba a intoxicación por aluminio. En estos pacientes aumenta el contenido de aluminio en los tejidos cerebral, muscular y óseo. Las fuentes del exceso de aluminio pueden ser el hidróxido de aluminio por vía oral que suele administrarse en estos pacientes, o aluminio en el líquido de diálisis derivado del agua corriente que se utiliza para preparar el líquido de diálisis. Las concentraciones séricas altas de aluminio pueden relacionarse con incremento

de la hormona paratiroidea, lo que se debe al calcio sanguíneo bajo y osteodistrofia frecuentes en sujetos con insuficiencia renal crónica. El síndrome puede prevenirse mediante la evitación de los compuestos de unión a fosfato por vía oral que contienen aluminio, y al vigilar este último en el líquido de diálisis. La quelación del aluminio puede lograrse con desferrioxamina, y es posible suspender la progresión de la demencia o lentificarla.

Enfermedad de Alzheimer. Dos observaciones han proporcionado una relación sospechada entre enfermedad del Alzheimer y aluminio. Una es que se han encontrado cantidades aumentadas de aluminio en el cerebro de personas que fallecen con enfermedad de Alzheimer. Aunque el contenido en el cerebro varía mucho (de 0.4 a 107.9 $\mu\text{g/g}$), el contenido general medio de aluminio es de alrededor de 1 a 10 $\mu\text{g/g}$ similar a las cifras relacionadas con encefalopatía en modelos animales. No obstante, estas concentraciones de aluminio también se observan en individuos con diálisis, incluso los que no muestran demencia. El segundo dato importante que relaciona a la encefalopatía por aluminio con enfermedad de Alzheimer es el de NFT en ambas enfermedades.

La pregunta que ha surgido acerca del incremento de aluminio en el cerebro de personas con enfermedad de Alzheimer no tiene tanto que ver con exposición a aluminio como con su modo de captación por el cerebro. La barrera hematoencefálica en circunstancias normales sólo es permeable a pequeñas moléculas o moléculas grandes mediante mecanismos de transporte activo. Los complejos de aluminio-proteína tienen pocas probabilidades de cruzar la barrera hematoencefálica, aunque los receptores de transferrina presentes en el cerebro ofrecen un posible mecanismo. Aun así, todavía no se ha determinado el modo real de captación de aluminio por el cerebro.

Bismuto

Tiene una prolongada historia de uso en fármacos, en Europa y la parte no latina de América. Se han utilizado sales tanto inorgánicas como orgánicas, dependiendo de la aplicación específica. Las sales de bismuto insolubles trivalentes se utilizan en medicina para controlar la diarrea y otras molestias gastrointestinales. Diversas sales de bismuto se han usado de manera externa por sus propiedades astringentes y antisépticas leves. Las sales de bismuto también se han utilizado como medios de contraste radiográficos. El potencial adicional de exposición proviene del uso de sales de bismuto insolubles en cosméticos. Las inyecciones de sales solubles e insolubles, suspendidas en aceite para mantener concentraciones sanguíneas adecuadas, se han utilizado para tratar sífilis. El tioglicolato sodio de bismuto, una sal hidrosoluble, se inyectó por vía intramuscular para paludismo (Pías-

modium vivax). El glicolilarsanilato de bismuto es una de las pocas sales pentavalentes que se usan en medicina. Este material se utilizó anteriormente en la terapéutica contra la amibiasis. La exposición a diversas sales de bismuto para uso medicinal ha disminuido con el advenimiento de compuestos terapéuticos más nuevos. De cualquier modo, durante el decenio de 1970 aparecieron informes provenientes de Francia y Australia, de una encefalopatía singular que ocurrió en pacientes con colostomía e ileostomía que utilizaron subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto y tripotasio-dicitrato-bismutato para controlar el olor de las heces y la consistencia de las mismas. Los síntomas incluyeron confusión mental progresiva, sacudidas mioclónicas irregulares, características distintivas de alteraciones de la marcha, y un grado variable de disartria. El trastorno resultó letal para pacientes que siguieron usando los compuestos de bismuto, pero la recuperación completa fue rápida en aquellos en quienes se suspendió el tratamiento. La gravedad del trastorno pareció ser independiente de la dosis y de la duración de la terapéutica.

Casi todos los compuestos de bismuto son insolubles y se absorben poco a partir del tubo digestivo o cuando se aplican en la piel, incluso si esta última muestra abrasiones o quemaduras. La distribución en los tejidos, omitiendo los depósitos por inyección, revela que los riñones son el sitio de la concentración más alta. Se ha demostrado paso de bismuto hacia el líquido amniótico y hacia el feto. La orina es la principal vía de excreción. Pueden encontrarse rastros de bismuto en la leche y la saliva. La eliminación total de bismuto después de inyección es lenta y depende de su movilización desde el sitio de inyección.

La insuficiencia renal aguda puede ocurrir después de administración por vía oral de compuestos como triglicolamato o tioglicolato de sodio bismuto, particularmente en niños. El epitelio de los túbulos es el sitio primario de toxicidad; produce degeneración de las células de los túbulos renales y cuerpos de inclusión nucleares compuestos de un complejo de bismuto-proteína análogos a los que se encuentran en la intoxicación por plomo.

Los síntomas de toxicidad crónica en seres humanos constan de disminución del apetito, debilidad, dolor reumático, diarrea, línea de metal en las encías, aliento fétido, gingivitis y dermatitis. La ictericia y la hemorragia conjuntival son raras, pero se han informado. Puede ocurrir nefropatía por bismuto con proteinuria.

Se ha observado aumento del interés por el bismuto en el tratamiento de enfermedad ulcerosa péptica. Este interés surgió por el descubrimiento, en 1982, de una bacteria gramnegativa a partir de la mucosa gástrica de pacientes que padecían gastritis. Ahora se cree que la bacteria *Helicobacter pylori* predispone a pacientes que tienen gastritis crónica a formación de úlcera péptica y ulceración duodenal. Los antiácidos que contienen compuestos de bismuto han resultado eficaces para fa-

vorecer la cicatrización de úlceras pépticas, que ahora se cree que se debe al efecto antibacteriano del bismuto. El compuesto que se utiliza en clínica es subeitrato de bismuto coloidal y se absorbe poco.

Se dice que el tratamiento quclante con dimercaprol (BAL) es útil en la eliminación de bismuto en niños con toxicidad aguda.

Galio

Despierta interés debido al uso de galio radiactivo como un recurso diagnóstico para la localización de lesiones óseas, y el uso de galio no radiactivo, $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ como un antitumoral. Se obtiene como un subproducto del refinamiento del cobre, zinc, plomo y aluminio, y se utiliza en termómetros de alta temperatura, como un sustitutivo del mercurio en lámparas de arco, como un componente de aleaciones metálicas, y como un sello para equipo de vacío. Sólo se absorbe escasamente a partir del tubo digestivo, pero pueden observarse en radiografías concentraciones de menos de 1 ppm en lesiones óseas. Las dosis más altas también permitirán visualizar el hígado, bazo y riñones. La orina es la principal vía de excreción.

Como antitumoral, el $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ es en especial eficaz como monoterapia para el tratamiento de enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. También se ha notado que los pacientes que reciben administraciones continuas de $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ presentan hipocalcemia, lo que sugiere una participación del galio en el tratamiento de la hipercalcemia.

No hay efectos adversos informados del galio luego de exposición industrial. El uso terapéutico de galio radiactivo produce algunos efectos adversos, dermatitis leve y alteraciones gastrointestinales. Se ha informado depresión de la médula ósea y puede deberse en gran parte a la radiactividad. Se ha informado daño renal, que varía desde tumefacción turbia hasta necrosis de las células de los túbulos. La administración de dosis grandes a ratas causa precipitados renales que constan de galio, calcio y fosfato.

Oro

Se encuentra ampliamente distribuido en pequeñas cantidades, pero los depósitos utilizables desde el punto de vista económico ocurren como el metal libre en vetas de cuarzo o grava aluvial. El agua de mar contiene 3 a 4 mg/tonelada y se han informado pequeñas cantidades, de 0.03 a 1 mg/dl, en muchos alimentos. El oro tiene diversos usos industriales debido a su conductividad eléctrica y térmica.

El oro blanco y sus sales se han usado para una amplia variedad de propósitos medicinales; sus usos actuales se limitan a la terapéutica de artritis reumatoide y enfermedades cutáneas raras, como el lupus discoide. Las sales de oro se absorben poco a partir del tubo digesti-

vo. Se han informado excreciones urinarias y fecales normales de 0.1 y 1 mg/día, respectivamente. Después de inyección de casi todas las sales solubles, el oro se excreta en la orina, en tanto las heces explican la principal porción de compuestos insolubles. El oro parece tener una vida media biológica prolongada, y pueden demostrarse concentraciones sanguíneas detectables durante 10 meses luego del cese del tratamiento.

La dermatitis es la reacción tóxica informada con mayor frecuencia al oro, y a veces se acompaña de estomatitis. Se ha notado incremento de la IgE sérica en pacientes con efectos adversos dermatológicos.

El uso de oro en forma de sales orgánicas para tratar artritis reumatoide puede complicarse por la aparición de proteinuria y de síndrome nefrótico, que en el aspecto morfológico consta de una glomerulonefritis por complejos inmunitarios, con depósitos granulares a lo largo de la membrana basal glomerular y en el mesangio. La patogenia de la enfermedad por complejos inmunitarios es incierta, pero el oro puede comportarse como un hapteno y generar la producción de anticuerpos, con depósito subsiguiente de complejos de proteína con oro-anticuerpos en el subepitelio glomerular. Otra hipótesis es que se forman anticuerpos contra estructuras dañadas de los túbulos, en particular mitocondrias, lo que proporciona complejos inmunitarios para los depósitos glomerulares.

Sales de oro

La patogenia de las lesiones renales inducidas por tratamiento con oro también produce una toxicidad directa en componentes de las células de los túbulos renales.

Litio

El carbonato de litio es un auxiliar importante en el tratamiento de trastorno bipolar. Se requiere vigilancia cuidadosa durante el uso para proporcionar valor terapéutico óptimo y evitar toxicidad. El litio es un metal común que se encuentra en muchos tejidos de origen vegetal y animal. La ingestión diaria es de alrededor de 2 mg. Se absorbe con facilidad a partir del tubo digestivo. La distribución en los órganos humanos es casi uniforme. La concentración plasmática normal es de alrededor de 17 µg/L. Los eritrocitos contienen menos. Se excreta principalmente por medio de los riñones, pero parte se elimina en las heces. Casi todo el litio está contenido en las células, quizás a expensas del potasio. En general, la distribución corporal del litio es similar a la del sodio, y puede competir con este último en ciertos sitios, por ejemplo, en la resorción en los túbulos renales.

El litio tiene algunos usos industriales, en aleaciones, como un catalítico, y como un lubricante. El hidruro de litio produce hidróge-

no cuando entra en contacto con agua, y se utiliza en la fabricación de tubos electrónicos, en cerámica y en la síntesis de sustancias químicas. Desde el punto de vista industrial, salvo por el hidruro de litio, ninguna de las otras sales es peligrosa, ni lo es el metal en sí. El hidruro de litio es intensamente corrosivo y puede producir quemaduras sobre la piel debido a la formación de hidróxidos. El uso terapéutico de carbonato de litio puede producir respuestas tóxicas raras, incluso cambios neuromusculares (temblor, hiperirritabilidad muscular y ataxia), cambios en el sistema nervioso central (periodos de pérdida del conocimiento, crisis convulsivas epilépticas, lenguaje cercenado, coma, retraso psicosomático y aumento de la sed), cambios cardiovasculares (arritmias cardíacas, hipertensión y colapso circulatorio), cambios gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos), y daño renal (albuminuria y glucosuria). Se cree que esto último se debe a nefritis hipopotasémica temporal. Estos cambios parecen ser más frecuentes cuando las concentraciones séricas aumentan por arriba de 1.5 meq/L, lo que sugiere que se necesita vigilancia cuidadosa de este parámetro, más que confiar en una dosis dada.

La nefrotoxicidad y nefritis intersticial crónicas por litio pueden ocurrir con la exposición a largo plazo incluso cuando las concentraciones de litio permanecen dentro del límite terapéutico. El tratamiento con sales de litio también se ha relacionado con síndrome nefrótico con cambios glomerulares mínimos.

Los cambios cardiovasculares y del sistema nervioso pueden deberse a la relación competitiva entre el litio y el potasio, que puede producir una alteración del metabolismo intracelular. También se han sugerido reacciones tirotóxicas, incluso formación de bocio. Aunque se han encontrado ciertas señales de efectos adversos sobre fetos después de tratamiento con litio, no se han observado en ratas (4.05 meq/kg), conejos (1.08 meq/kg) o primates (0.67 meq/kg).

La dosificación excesiva de litio y la toxicidad por este último pueden tratarse mediante la administración de diuréticos y disminución de las concentraciones en sangre. Se ha utilizado en clínica acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

Platino

Los metales del grupo platino incluyen una triada relativamente ligera de rutenio, rodio y paladio, y los metales pesados osmio, iridio y platino. Se encuentran juntos en depósitos minerales escasamente distribuidos, o como un subproducto de la refinación de otros metales, sobre todo níquel y cobre. El osmio y el iridio no tienen importancia desde el punto de vista toxicológico. Sin embargo, el tetróxido de osmio es un potente irritante de los ojos. Los otros metales en general no son tóxicos en sus estados metálicos, pero se ha notado que tienen

electos tóxicos en circunstancias particulares. El platino despierta interés debido a sus extensas aplicaciones industriales, y debido al uso de ciertos complejos como antitumorales.

La información toxicológica para el rutenio se limita a referencias en la literatura que indican que los humos pueden ser lesivos para los ojos y los pulmones.

El cloruro de paladio no se absorbe con facilidad a partir de inyección por vía subcutánea, y no se han informado efectos adversos por exposición industrial. Se informa que el paladio coloidal ($\text{Pd}[\text{OH}]_2$) aumenta la temperatura corporal, produce alteraciones de la pigmentación y necrosis en el sitio de inyección, decremento del peso corporal y homólisis leve.

El metal platino en sí suele ser inocuo, pero en individuos susceptibles puede producirse una dermatitis alérgica. Los cambios cutáneos son más frecuentes entre los dedos de las manos y en las fosas antecubitales. Después de exposición a polvo de platino se han informado síntomas de dificultad respiratoria, que varían desde irritación hasta un "síndrome asmático", con tos, jadeo y disnea. Los cambios cutáneos y respiratorios se denominan platinosis. Se confinan en su mayor parte a personas con un antecedente de exposición industrial a compuestos solubles, como cloroplatinato de sodio, aunque se han informado casos originados por uso de joyas de platino.

Efectos alérgenos de las sales de platino

Las sales complejas de platino pueden actuar como alérgenos potentes, en particular el hexacloroplatinato de amonio y el ácido hexacloroplatínico. La alergenidad parece relacionarse con el número de átomos de cloro presentes en la molécula, pero otros compuestos de platino no clorados, solubles, también pueden ser alérgenos. Las principales consideraciones para este grupo de metales son los efectos antitumorales y carcinógenos potenciales de ciertos complejos neutros de platino, como el platino cis-diclorodiamina (II) (o cisplatino), y diversos análogos. Pueden inhibir la división celular y tienen también propiedades antibacterianas. Estos compuestos pueden reaccionar de manera selectiva con sitios químicos específicos en proteínas, como enlaces disulfuro y en grupos NH_2 terminales, con grupos funcionales en aminoácidos, y en particular con sitios receptores en ácidos nucleicos. Estos compuestos también muestran toxicidad neuromuscular y nefrotoxicidad.

Efectos antitumorales de los complejos de platino (cisplatino)

Los complejos de platino, en particular cisplatino, son antitumorales eficaces y se utilizan en clínica para tratar cánceres de la cabeza y el

cuello, ciertos linfomas, así como neoplasias testiculares y ováricas. Para que tengan actividad antitumoral, los complejos deben ser neutros y tener un par de "grupos residuales". Otros metales en el grupo dan complejos que son inactivos o menos activos que el análogo de platino. En dosificaciones que son eficaces desde el punto de vista terapéutico (antitumorales), estos complejos producen inhibición grave y persistente de la síntesis de DNA, y poca inhibición de la síntesis de RNA y proteína. No hay inhibición de la actividad del DNA polimerasa ni del transporte de precursores del DNA a través de las membranas plasmáticas. Se cree que los complejos reaccionan de manera directa con el DNA en regiones que tienen alto contenido de guanosina y citosina.

Efectos mutágenos y carcinógenos de los complejos de platino

El cisplatino es un fuerte mutágeno en sistemas bacterianos, y se ha demostrado que forma uniones al través tanto dentro de filamentos como entre los mismos, lo que probablemente comprende toda la molécula, con DNA humano en cultivos de células HeLa. También hay una correlación entre la actividad antitumoral del cisplatino y su habilidad para unirse al DNA e inducir fagos a partir de células bacterianas. También causa aberraciones cromosómicas en células de criceto, en cultivo, y un incremento (dependiente de la dosis) de intercambios de cromosomas hermanas.

Aunque el cisplatino tiene actividad antitumorígena, también parece aumentar la frecuencia de adenomas pulmonares y da lugar a papilomas y carcinomas cutáneos en ratones. Estas observaciones son congruentes con la actividad de otros alquilantes utilizados en la quimioterapia del cáncer. No hay informes de aumento del riesgo de cáncer por exposición ocupacional a compuestos de platino.

Nefrotoxicidad

El cisplatino también es una nefrotoxina, lo que afecta su utilidad terapéutica. Los compuestos de platino con actividad antitumoral producen lesión de las células de los túbulos proximales y distales, sobre todo en la región corticomedular, donde la concentración de platino es más alta. Aunque 90% del cisplatino administrado queda estrechamente unido a proteínas plasmáticas, sólo el platino no unido se filtra con rapidez en los glomérulos y tiene una vida media de sólo 48 minutos. Dentro de los tejidos, el platino se encuentra unido a proteínas; las concentraciones más grandes están en los riñones, hígado y bazo; tiene una vida media de dos o tres días. La toxicidad para las células de los túbulos parece relacionarse de manera directa con la dosis, y la inyección semanal durante periodos prolongados en ratas produce atrofia de las porciones corticales de nefronas, dilatación quística de tú-

bulos corticales o medulares internos, e insuficiencia renal crónica debida a nefritis tubulointersticial.

METALES TÓXICOS MENORES

Antimonio

Puede tener trivalencia o pentavalencia, y pertenece al mismo grupo periódico que el arsénico. El antimonio está incluido en aleaciones en la industria de los metales, y se utiliza para producir sustancias químicas que generan incombustibilidad, cerámica, cristalería y pigmentos. El antimonio se ha utilizado en medicina en el tratamiento de esquistosomiasis y leishmaniasis. El metabolismo del antimonio asemeja el del arsénico. Se absorbe con lentitud a partir del tubo digestivo, y muchos compuestos de antimonio son irritantes gastrointestinales. El antimonio trivalente se concentra en los eritrocitos y el hígado, en tanto la forma pentavalente se halla en su mayor parte en el plasma. Ambas formas se excretan en las heces y la orina, pero más antimonio trivalente se excreta en la orina; hay mayor excreción gastrointestinal de antimonio pentavalente.

El antimonio es un contaminante común del aire, proveniente de emisiones industriales, pero la exposición para la población general proviene en su mayor parte de los alimentos.

Los efectos de la inhalación pueden ser agudos, particularmente por exposiciones a pentacloruro y tricloruro, lo que produce una rinitis e incluso edema pulmonar agudo. Las exposiciones crónicas por inhalación de otros compuestos de antimonio suscitan rinitis, faringitis, traqueítis y, a largo plazo, bronquitis y a la postre neumoconiosis con enfermedad pulmonar obstructiva y enfisema. El antimonio se acumula en el tejido pulmonar. En trabajadores que tienen exposición crónica pueden ocurrir erupciones cutáneas transitorias, "manchas de antimonio".

Los compuestos que contienen antimonio también pueden producir alteraciones de la función cardíaca, y estudios de necropsia han mostrado que la toxicidad cardíaca fue la causa de muerte en pacientes tratados con antimoniales. El metal hidruro de antimonio, estibina (H_3S_6), es un gas muy tóxico que puede generarse cuando el antimonio queda expuesto a ácidos reductores o cuando se sobrecargan baterías. La estibina de alta pureza también se utiliza en la producción de semiconductores. La estibina, al igual que la arsina, causa hemólisis.

Bario

Se utiliza en diversas aleaciones; en pinturas, jabón, papel y caucho, y en la fabricación de cerámica y vidrio. El fluorosilicato y carbonato de bario sirven como insecticidas. El sulfato de bario, que es insolu-

ble, se usa como un auxiliar radiopaco para el diagnóstico radiográfico. El bario es relativamente abundante en la naturaleza y se encuentra en tejidos de origen vegetal y animal. Las plantas lo acumulan a partir del suelo. Las nueces del Brasil tienen concentraciones muy altas (3 000 a 4 000 ppm). Algunas aguas contienen bario que proviene de depósitos naturales.

La toxicidad de los compuestos de bario depende de su solubilidad. Los compuestos solubles de bario se absorben, y se acumulan pequeñas cantidades en el esqueleto. Los pulmones tienen una concentración promedio de 1 ppm (peso seco). Las concentraciones en los riñones, bazo, músculos, corazón, cerebro e hígado son de 0.10, 0.08, 0.05 y 0.03 ppm, respectivamente. Aunque un poco de bario se excreta en la orina, se resorbe en los túbulos renales. La principal vía de excreción son las heces. La intoxicación ocupacional por bario es rara, pero puede sobrevenir una neumoconiosis benigna (baritosis) por inhalación de polvo de sulfato de bario (barita) y carbonato de bario. No es minusvalidante y por lo general es reversible con el cese de la exposición. La intoxicación accidental por ingestión de sales de bario solubles ha producido gastroenteritis, parálisis muscular, decremento de la frecuencia del pulso, así como fibrilación y extrasístoles ventriculares. En la intoxicación aguda ocurre deficiencia de potasio, y el tratamiento con este último por vía intravenosa parece beneficioso. Por medio de investigación experimental se han confirmado toxicidad parecida a la dependiente de digitálicos, estimulación muscular, y efectos sobre el sistema nervioso central.

Indio

Es un metal raro cuya importancia toxicológica se relacionó con su uso en aleaciones y soldaduras, y como un compuesto endurecedor para soportes. El uso en la industria de la electrónica para la producción de semiconductores y células fotovoltaicas puede aumentar mucho la exposición de trabajadores. En la actualidad se está usando en medicina para gammagrafía de órganos y el tratamiento de neoplasias. El indio se absorbe poco a partir del tubo digestivo. Se excreta en la orina y las heces. Su distribución en los tejidos es más o menos uniforme. Los riñones, hígado, huesos y bazo tienen concentraciones relativamente altas. Las inyecciones por vía intratraqueal producen concentraciones similares, pero la concentración en los ganglios linfáticos traqueobronquiales está aumentada.

Plata

El principal uso industrial de la plata es como haloide argéntico en la fabricación de placas fotográficas. Otros usos son para joyería, mone-

das y utensilios para comer. El nitrato de plata se utiliza para fabricar tintas indelebles y para propósitos medicinales. La profilaxis de oftalmía neonatal con nitrato de plata es un requisito legal en algunos estados de la Unión Americana. Otros usos medicinales de las sales de plata son como cáusticos, germicidas, antisépticos y astringentes.

El principal efecto de la absorción excesiva de plata es la impregnación local o generalizada de los tejidos, donde permanece como sulfuro de plata, que forma un complejo insoluble en fibras elásticas, lo que da por resultado argiria. La plata puede absorberse a partir de los pulmones y del tubo digestivo. Los complejos con albúmina sérica se acumulan en el hígado, desde el cual se excreta una cantidad fraccionaria. La inyección por vía intravenosa produce acumulación en el bazo, hígado, médula ósea, pulmones, músculo y piel. La principal vía de excreción es por medio del tubo digestivo. No se ha informado que ocurra excreción urinaria incluso después de inyección por vía intravenosa.

La argiria industrial, una enfermedad ocupacional crónica, tiene dos formas, local y generalizada. La forma local comprende la formación de placas de color gris-azulado sobre la piel o puede manifestarse por sí misma en la conjuntiva. En la argiria generalizada, la piel muestra pigmentación difundida, que a menudo se disemina desde la cara hacia casi todas las partes descubiertas del cuerpo. En algunos pacientes, es posible que la piel se torne de color negro, con un lustre metálico. Los ojos pueden quedar afectados a tal grado que hay alteraciones del cristalino y de la visión. En pacientes graves, también puede haber afectación de las vías respiratorias. Las dosis grandes de nitrato de plata por vía oral generan irritación gastrointestinal intensa debido a su acción cáustica. Las lesiones de los riñones y los pulmones, y la posibilidad de arteriosclerosis se han atribuido a exposiciones tanto industriales como medicinales. Las dosis grandes de plata coloidal administradas por vía intravenosa a animales experimentales produjeron la muerte debida a edema y congestión pulmonares. Se han informado hemólisis e hiperplasia resultante de la médula ósea. También se ha señalado que sobreviene bronquitis crónica por uso medicinal de plata coloidal.

Telurio

Se encuentra en diversos minerales sulfuro, junto con selenio, y se produce como un subproducto de refinerías de metal. Sus usos industriales incluyen aplicaciones en el refinamiento del cobre y en la industria de caucho. El vapor de telurio se utiliza en lámparas de "luz diurna". Se usa en diversas aleaciones, como catalítico y como un semiconductor. Los condimentos, productos lácteos, nueces y pescado tienen concentraciones altas de telurio. El empaque de alimentos contiene un poco de telurio; se encuentran concentraciones más altas en latas de aluminio que en las de estaño. Algunas plantas, como el ajo, acumu-

lan telurio a partir del suelo. El telurato de potasio sirve para reducir la sudación.

La carga corporal promedio en seres humanos es de alrededor de 600 mg; la mayor parte se encuentra en los huesos. Los linones tienen el contenido más alto entre los tejidos blandos. Algunos datos sugieren que el telurio también se acumula en el hígado. Las teluritas tetravalentes solubles, que se absorben hacia el organismo después de administración oral, se reducen hacia telururos, se metilan en parte, y después se exhalan como dimetiltelururo, que es la causa del olor a ajo en personas expuestas a compuestos de telurio. Este último en los alimentos probablemente se encuentra en forma de teluratos. La orina y la bilis constituyen las principales vías de excreción. El sudor y la leche son vías de excreción secundarias.

Los teluratos y el telurio tienen toxicidad baja, pero las teluritas por lo general son más tóxicas. La exposición aguda por inhalación da por resultado decremento de la sudación, náuseas, un sabor metálico, e insomnio. Un aliento con olor a ajo, típico, es un indicador razonable de exposición a telurio por vía dérmica, inhalación y oral. No se han informado casos graves de intoxicación por telurio por exposición industrial. En ratas, la exposición crónica a dosis altas de dióxido de telurio ha producido disminución del crecimiento y necrosis del hígado y los riñones.

El telurito de sodio a 2 ppm en el agua para beber, o el telurato de potasio a 2 ppm de telurio más 0.16 µg/g en la dieta de ratones durante todo el lapso de vida no produjo efectos en el grupo que recibió telurato. Las hembras del grupo que recibió telurita (tetravalente) no vivieron tanto. En ratas, 500 ppm en la dieta de hembras preñadas indujo hidrocefalia en la descendencia. Las anomalías de las mitocondrias, y la reducción de los números de las mismas se consideraron posibles causas celulares del efecto transplacentario. El tratamiento con dimercaprol para toxicidad por telurio aumenta el daño renal. En tanto el ácido ascórbico disminuye el olor característico a ajo, también puede afectar de manera adversa los riñones en presencia de cantidades aumentadas de telurio.

Talio

Es uno de los metales más tóxicos y puede causar lesiones neural, hepática y renal. También puede producir sordera y pérdida de la visión. Se obtiene como un subproducto del refinamiento del hierro, cadmio y zinc. Se utiliza como catalítico, y en ciertas aleaciones, lentes ópticos, joyería, termómetros de baja temperatura, semiconductores, colorantes y pigmentos, y contadores de escintilación. Se ha usado en medicina como depilatorio. Los compuestos de talio, principalmente sulfato taloso, se han empleado como veneno para ratas, e insecticidas. Esta es una de las fuentes más frecuentes de intoxicación por talio.

Toxicocinética

Se absorbe a través de la piel y el tubo digestivo. Después de administración parenteral, puede identificarse una pequeña cantidad en la orina en el transcurso de algunas horas. Las concentraciones más altas después de intoxicación se encuentran en los riñones y la orina. Los intestinos, tiroides, testículos, páncreas, piel, huesos y bazo tienen cantidades menores. Las concentraciones cerebrales y hepáticas son aún más bajas. Después de la exposición inicial, se excretan grandes cantidades en la orina durante las primeras 24 horas, pero después de ese periodo, la excreción es lenta y las heces pueden ser una vía de excreción importante.

Toxicología

Hay muchos informes clínicos de intoxicación aguda por talio en seres humanos, caracterizada por irritación gastrointestinal, parálisis ascendente aguda y alteraciones psiquiátricas. Los efectos cardiovasculares agudos de los iones talio probablemente sobrevienen por competencia con el potasio para sistemas de transporte de membrana, inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial, y alteración de la síntesis de proteína. También altera el metabolismo del hem.

Los signos de intoxicación subaguda o crónica por talio en ratas son pérdida de pelo, cataratas y parálisis de las patas traseras que ocurre con cierto retraso después del inicio de la dosificación. En la necropsia se han observado lesiones renales macroscópicas. Los cambios histológicos revelaron daño de los túbulos renales proximales y distantes. Los cambios en el sistema nervioso central fueron más graves en el mesencéfalo, donde se observó necrosis. También se ha reportado formación de manguitos perivasculares en varias otras áreas del cerebro. El examen al microscopio electrónico indicó que las mitocondrias en los riñones pueden haber sido los primeros organelos afectados. Las mitocondrias hepáticas también revelaron cambios degenerativos. El hígado de ratas recién nacidas cuyas madres se habían tratado durante todo el embarazo mostraron estos cambios. Se observaron cambios mitocondriales similares en el intestino, cerebro, vesículas seminales y páncreas. Se ha sugerido que el talio se combina con los grupos sulfhidrilo en las mitocondrias y, así, interfiere con la fosforilación oxidativa. En ratas se ha notado una respuesta teratógena a sales de talio, caracterizada como acondroplasia (enanismo).

En seres humanos, se han informado infiltración y necrosis grasas del hígado, nefritis, gastroenteritis, edema pulmonar, cambios degenerativos en las suprarrenales, degeneración de los sistemas nerviosos periférico y central, alopecia y en algunos casos muerte, como resultado de ingestión sistémica a largo plazo de talio. Estos casos regularmente se

originan por la contaminación de alimentos o por el uso de talio como depilatorio. La intoxicación industrial es un riesgo especial en la elaboración de haloides fundidos para la producción de lentes y ventanas. La pérdida de la visión, junto con los otros signos de intoxicación por talio, se ha relacionado con exposiciones industriales.

Estaño

Se utiliza en la fabricación de hoja de lata, en empaques para alimentos y en soldadura, bronce y latón. Los cloruros estannoso y estánnico se utilizan en colorantes textiles. Los compuestos de estaño orgánicos se han usado en fungicidas, bactericidas y otros plaguicidas, así como en plásticos (estabilizadores).

Toxicocinética

Sólo hay absorción limitada de incluso sales de estaño solubles, como tartrato estannoso de sodio, después de administración oral. Noventa por ciento del estaño proporcionado de esta manera se recupera en las heces. Las cantidades pequeñas absorbidas se reflejan por incrementos en el hígado y los riñones. El estaño inyectado se excreta por los riñones, con cantidades más pequeñas en la bilis. Se ha informado una concentración normal media en la orina de 16.6 µg/L o 23.4 µg/día. Mucho del estaño o sus sales inhalados permanece en los pulmones, en su mayor parte fuera de las células; parte se encuentra en los macrófagos, en forma de SnO₂. Los estaños orgánicos, en particular trietilina, pueden absorberse un poco mejor. La distribución hística del estaño proveniente de este material muestra las concentraciones más altas en la sangre y el hígado; hay cantidades menores en los músculos, bazo, corazón o cerebro. La tetraetilina se convierte en trietilina in vivo.

La inhalación crónica de estaño en forma de polvo o humos conduce a neumoconiosis benigna. El hidruro de estaño (SnH₄) es más tóxico, para ratones y cobayos que la arsina; sin embargo, sus efectos aparecen principalmente en el sistema nervioso central, y no sobreviene hemólisis. Por vía oral, el estaño o sus compuestos inorgánicos requieren dosis relativamente grandes (500 mg/kg durante 14 meses) para producir toxicidad. El uso de estaño en el procesamiento de alimentos parece demostrar poco peligro.

Toxicología

Algunos compuestos de estaño orgánicos son muy tóxicos, en particular la trietilina. Los compuestos trialquil, incluso trietilina, causan una encefalopatía y edema cerebral. La toxicidad declina conforme aumenta el número de átomos de carbono en la cadena. Se ha informado que la exposición industrial excesiva a trietilina produce cefalalgias,

defectos visuales y cambios electroencefalográficos que se revirtieron con mucha lentitud. Se han señalado quemaduras agudas o irritación dérmica subaguda en trabajadores como resultado de exposición a tributilina. Se ha demostrado que esta última es un potente inmunosupresor. La inhibición en la hidrólisis del adenosintrifosfato, y un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa que tiene lugar en las mitocondrias se han sugerido como los mecanismos celulares de toxicidad por estaño.

Titanio

Casi todos los compuestos de titanio se encuentran en estado de oxidación +4 (titánico), pero ocurren compuestos en estado de oxidación +3 (titanoso) y +2, así como varios compuestos organometálicos. El dióxido de titanio, el más usado de estos compuestos, es un pigmento de color blanco que se utiliza en pinturas y plásticos; como aditivo para alimentos para harina blanqueada, productos lácteos y confitería, y como un blanqueador en productos cosméticos. Debido a su resistencia a la corrosión y a que es inerte, tiene muchas aplicaciones metalúrgicas, en particular como componente de implantes y prótesis quirúrgicos. Se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente; está presente en el aire urbano, los ríos y el agua para beber, y es detectable en muchos alimentos.

Toxicocinética

Alrededor de 3% de una dosis de titanio por vía oral se absorbe. La mayor parte de lo que se absorbe se excreta en la orina. La concentración urinaria normal se ha estimado en 10 µg/L. La carga corporal estimada de titanio es de alrededor de 15 mg. La mayor parte de dicha carga se encuentra en los pulmones, probablemente como resultado de exposición por inhalación. El titanio inhalado tiende a permanecer en los pulmones durante periodos prolongados. Se ha estimado que alrededor de 33% del titanio inhalado se retiene en los pulmones. La variación geográfica de la carga pulmonar depende hasta cierto grado de la concentración en el aire.

Toxicología

La exposición ocupacional a titanio puede ser intensa, y se han registrado concentraciones en el aire de hasta 50 mg/m³. El dióxido de titanio se ha clasificado como una partícula molesta con un valor límite umbral (TLV) de 10 mg/m³. Sin embargo, se ha informado fibrosis leve del tejido pulmonar después de exposición por inhalación a pigmento de dióxido de titanio, pero la lesión no ha generado minusvali-

dcz. Por lo demás, el dióxido de titanio se ha considerado inerte desde el punto de vista fisiológico por todas las vías (ingestión, inhalación, dérmica y subcutánea). El metal y otras sales también son relativamente no tóxicos: salvo por el ácido titánico, que producirá irritación. Un complejo de coordinación de titanio, titanoceno. suspendido en trioctanoína. administrado por vía intramuscular en ratas y ratones, produjo fibrosarcomas en el sitio de inyección, así como hepatomas y linfomas malignos. Un titanoceno es una disposición en emparejado de titanio entre dos moléculas de ciclopentadieno.

Uranio

La principal materia prima de uranio es el mineral pechblenda o carnotita. Este elemento está limitado en gran parte a uso como un combustible nuclear. El ion uranilo se absorbe con rapidez a partir del tubo digestivo. Aproximadamente 60% es transportado como un complejo de bicarbonato soluble, en tanto el resto se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Sesenta por ciento se excreta en la orina en el transcurso de 24 horas. Alrededor de 25% puede fijarse en los huesos. Después de inhalación de las sales insolubles, la retención por los pulmones está prolongada. El tetrafluoruro de uranio y el fluoruro de uranilo pueden producir una toxicidad típica debido a hidrólisis hacia fluoruro de hidrógeno (HF). El contacto con la piel (piel quemada) con nitrato de uranilo ha originado nefritis.

El compuesto de uranio soluble (ion uranilo) y los que se solubilizan en el organismo mediante la formación de un complejo de bicarbonato, producen toxicidad sistémica en forma de daño renal agudo e insuficiencia renal, que puede resultar letal. Empero, cuando la exposición no es suficientemente grave, el epitelio de los túbulos renales se regenera y hay recuperación. La toxicidad renal con los signos clásicos de deterioro, incluso albuminuria, nitrógeno ureico alto y pérdida de peso, se desencadena por filtración del complejo de bicarbonato a través de los glomérulos, resorción por los túbulos proximales, liberación de ion uranilo, y daño subsiguiente de las células de los túbulos proximales. Lo más probable es que el ion uranilo esté concentrado dentro de las células en lisosomas.

Vanadio

Es un elemento omnipresente. Es un subproducto de la refinación del petróleo, y el pentóxido de vanadio se utiliza como un catalítico en las reacciones de diversas sustancias químicas, entre ellas ácido sulfúrico. Se usa en el endurecimiento del acero, en la elaboración de pigmentos, en fotografía y en insecticidas. Suele encontrarse en muchos alimentos; se observan cantidades importantes en la leche, ma-

riscos, cereales y vegetales. El vanadio tiene afinidad natural por las grasas y los aceites; los aceites comestibles tienen concentraciones altas. Los abastos de agua municipales pueden contener en promedio alrededor de 1 a 6 partes por mil millones (ppb). El aire urbano contiene algo de vanadio (unos 30 ng/m³), quizá debido al uso de productos del petróleo o proveniente de refinerías. El compartimiento único más grande es la grasa. Las reservas en los huesos y dientes contribuyen a la carga corporal. Se ha postulado que algún mecanismo homeostático mantiene las concentraciones normales de vanadio en presencia de ingestión excesiva, porque el elemento, en casi todas las formas, se absorbe moderadamente. La principal vía de excreción del vanadio es la orina. La concentración sérica normal es de 35 a 48 µg/100 ml. Cuando hay cantidades excesivas de vanadio en la dieta, la concentración en los eritrocitos tiende a aumentar. La administración parenteral incrementa las concentraciones en el hígado y los riñones, pero estas cantidades aumentadas pueden ser sólo transitorias. El tejido pulmonar tal vez contenga un poco de vanadio, dependiendo de la exposición por esa vía, pero en circunstancias normales los otros órganos contienen cantidades insignificantes.

La acción tóxica del vanadio se confina en gran parte a las vías respiratorias. La bronquitis y la bronconeumonía predominan en trabajadores expuestos a compuestos de vanadio. En exposiciones industriales a polvo de pentóxido de vanadio, es característica una pigmentación verde-negrizca de la lengua. La actividad irritante respecto a la piel y los ojos también se ha atribuido a exposición industrial. Asimismo, las molestias gastrointestinales, náuseas, vómitos, dolor abdominal, palpitaciones cardíacas, temblor, depresión nerviosa y daño renal se han enlazado con exposición industrial a vanadio.

La ingestión de compuestos de vanadio (V₂O₅) con propósitos medicinales produce alteraciones gastrointestinales, anormalidades leves de la química clínica relacionadas con la función renal, y efectos en el sistema nervioso. La intoxicación aguda por vanadio en animales se caracteriza por efectos notorios sobre el sistema nervioso, hemorragia, parálisis, crisis convulsivas y depresión respiratoria. La exposición a corto plazo por inhalación en animales de experimentación tiende a confirmar los efectos sobre los pulmones, así como el efecto sobre los riñones.

BIBLIOGRAFÍA

- Goyer RA, Cherian MG (eds): *Toxicology of Metals: Biochemical Aspects*. New York: Springer-Verlag, 1995.
- Goyer RA, Klaassen CD, Waalkes MP (eds): *Metal Toxicology*. San Diego, CA: Academic Press, 1995.

PROPIEDADES DE LOS SOLVENTES

Exposición

Muchos solventes muestran volatilidad apreciable en condiciones de uso, y en consecuencia el trabajador, o las personas que utilizan en el hogar productos que contienen solventes, pueden quedar expuestos a vapores de solventes. El peligro potencial planteado como resultado de exposición a un solvente está en función de la relación entre dosis y respuesta. En circunstancias ideales, la dosis es la concentración de la forma tóxica de la sustancia química en su receptor fisiológico. Puesto que esa información por lo general no está disponible, el siguiente mejor estimado de la dosis es la concentración sanguínea de la sustancia química y, a veces, por extrapolación, es posible hacer un estimado exacto de las cifras corporales a partir de la concentración en la orina.

La volatilidad de solventes indica que una vía de exposición importante será por medio del aparato respiratorio. Una vez que los vapores entran a los pulmones, pueden difundirse con facilidad a través de un área de superficie grande de membranas respiratorias, y entrar al torrente sanguíneo. La habilidad de vapores de solventes para entrar al torrente sanguíneo, y su tasa de transporte de membrana dependen de su liposolubilidad, puesto que deben atravesarse membranas celulares constituidas por lipoproteínas. Puesto que la difusión ocurre desde concentraciones relativamente altas en el aire pulmonar hacia concentraciones bajas en la sangre y los tejidos, la fuerza impulsora para el movimiento es la concentración de vapor en el aire inspirado.

Las preocupaciones en cuanto a exposiciones a solventes incluyen efectos tanto agudos como crónicos. Cualquier situación en la cual una persona puede quedar dañada por exposición a cifras altas de vapor debe controlarse por medio de técnicas adecuadas de ingeniería de seguridad. En el caso de una liberación inesperada de vapor, los procedimientos operativos urgentes exigirán la disponibilidad de equipo respiratorio para urgencias, así como evacuación rápida de las instalaciones. La situación estándar para exposiciones a solventes suele incluir recomendaciones para límites de exposición a corto plazo (STEL) con el fin de proteger contra toxicidad aguda. El establecimiento de valores de límites de exposición a corto plazo, de 15 minu-

tos, para solventes volátiles se dirige a determinar una concentración de vapor en el aire por debajo de la cual los trabajadores podrían desempeñar tareas durante 15 minutos sin pérdida del conocimiento ni de la habilidad para desempeñar las tareas que se esperan de ellos. La necesidad de permanecer en un área donde hay una concentración inaceptable de vapor de solvente puede relacionarse con la necesidad de estabilizar una situación peligrosa que de otro modo podría conducir a mayor riesgo para el individuo expuesto o para otros que están en peligro de exposición. En consecuencia, hay dos problemas. Uno es la pérdida del conocimiento; el segundo es el deterioro potencial de la habilidad para realizar procedimientos urgentes esenciales.

En esta exposición, los solventes volátiles se examinarán como si fueran anestésicos. Los vapores orgánicos pueden producir depresión del sistema nervioso central y, en teoría, tienen la capacidad para producir anestesia. La potencia anestésica (es decir, la dosis de vapor de cada solvente necesaria para producir anestesia) varía mucho. Conforme aumenta la dosis de vapor, la concentración relativa de oxígeno en el aire inspirado puede disminuir, con el efecto de que el vapor actúa como un asfixiante.

En el lenguaje de la anestesiología, la concentración máxima permisible (MAC) es la concentración alveolar mínima de un anestésico, a presión atmosférica de 1, que produce inmovilidad en 50% de los pacientes expuestos a un estímulo nocivo. Las personas responden a los anestésicos en un límite de concentración muy estrecho. La dosis que asegurará que 100% de la población de pacientes mostrará anestesia por lo general puede seleccionarse al multiplicar el valor de MAC por 1.3.

Esfuerzos considerables en el campo de la toxicología conductual de vapores de solventes sugieren que el deterioro neurológico suficiente para evitar actividad laboral aceptable puede observarse a concentraciones subanestésicas. Así, los valores por debajo de 30% de la concentración máxima permisible pueden causar otros signos de intoxicación por vapor, como inestabilidad, incapacidad para concentrarse, alteraciones de la coordinación motora, y decrementos de la función motora o intelectual no relacionados con síntomas que se observan con facilidad. Como resultado, con base en conocimiento del extremo inferior de la curva de dosis-respuesta para anestesia es difícil estimar el límite de exposición a corto plazo, y exige examen de más factores.

La proporción entre la concentración sanguínea de gas y la concentración de gas en el aire es el coeficiente de partición. De este modo, para anestésicos bien conocidos, los valores incluyen 0.41 para el ciclopropano, 1.8 para el enflurano, 2.3 para el halotano, 12.0 para el metoxiflurano, y 12.1 para el dietiléter. Cuando el coeficiente de partición es más alto (esto es, cuando el gas es más soluble en la sangre) el inicio de la anestesia es más lento, independientemente de las potencias relativas de los gases.

Muchos factores, entre ellos la frecuencia respiratoria y la profundidad de las respiraciones, influirán sobre las concentraciones sanguíneas de solventes. La tasa a la cual el solvente se distribuye hacia los órganos corporales por medio de la sangre está controlado por el gasto cardíaco. La tasa a la cual sale de la sangre para entrar a los órganos está en función del coeficiente de partición. Los compuestos que tienen un coeficiente de partición alto entre sangre y aire, como el dietiléter, salen de la sangre y entran a los órganos a una tasa lenta, en tanto los compuestos como el halotano tienen un coeficiente de partición bajo y por ende se distribuyen con mayor rapidez.

Una segunda vía potencial e importante de exposición es la piel. El contacto frecuente con solventes liposolubles puede conducir a pérdida de grasa de la piel o a irritación cutánea. Tiene más importancia para la toxicidad sistémica que algunos solventes logren penetrar las barreras cutáneas a la absorción (a partir de fases tanto líquida como de vapor) y entrar al torrente sanguíneo. Pueden absorberse cantidades tóxicas de solventes a través de la piel como resultado de exposiciones ocupacionales y de consumidores. Con todo, no parece probable que la vía percutánea será un contribuidor importante al establecimiento de una carga corporal para casi todos los solventes, porque el pulmón proporciona una transferencia mucho más eficiente de vapores hacia el torrente sanguíneo que la piel, y el área de contacto cutáneo con un solvente líquido debe ser grande para que haya absorción de cantidades apreciables.

Otro factor de la exposición a solventes es la frecuencia de exposición. Los consumidores, que por lo general utilizan cantidades pequeñas de productos, regularmente no quedan expuestos a cantidades grandes de solventes durante periodos prolongados. La exposición a cifras de fondo bajas, con exposición intermitente a cifras mucho más altas, es un escenario probable de exposición en la situación del consumidor. En el aspecto ocupacional, hay una condición similar, donde puede haber exposición continua a concentraciones bajas de solventes con exposición breve a cifras altas. Parece axiomático que las pruebas de toxicidad de solventes en animales de experimentación deben incorporar estas realidades de exposición en protocolos de práctica de pruebas. Con todo, en la actualidad se dispone de poca información acerca de los efectos de la exposición intermitente.

Los valores límite umbral (TLV), diseñados para proteger a los trabajadores contra exposición a solventes, se definen como las concentraciones de sustancias transportadas por el aire que representan condiciones en las cuales la mayoría de los trabajadores puede quedar expuesta, día tras día, sin efecto adverso. Los valores límite umbral se basan en la mejor información disponible a partir de la experiencia industrial, pruebas en animales y estudios en voluntarios humanos. Hay tres categorías de valores límite umbral: 1) el promedio ponderado

por tiempo (TWA), que es un valor para un día laborable normal de ocho horas y una semana laborable normal de 40 horas; 2) el límite de exposición a corto plazo (STEL), un valor para un periodo breve (por lo general de 15 minutos), y 3) el límite (TLV-C), un valor que no debe excederse incluso durante periodos breves.

Efectos tóxicos de los solventes

Los efectos observados en estudios en animales de experimentación o en circunstancias de exposición ocupacional dependerán de muchos factores, entre ellos la estructura química, toxicidad inherente de la sustancia, magnitud de la exposición y características de la misma, coexposición a más de una sustancia, y sensibilidad del sujeto.

Generales

En un espacio confinado, las concentraciones de vapor de solvente pueden alcanzar muchos cientos o miles de partes por millón, y los trabajadores pueden quedar abrumados con rapidez. Los trabajadores expuestos a solventes en estas condiciones típicamente mostrarán signos de alteración del sistema nervioso central. Aunque hay cierta variación de los signos y síntomas con distintas estructuras de solventes, los resultados de la exposición alta son muy similares. Típicamente se observan desorientación, euforia, vértigo y confusión, que progresan a pérdida del conocimiento, parálisis, crisis convulsivas y muerte por paro respiratorio o cardiovascular. La rapidez de la aparición de estos síntomas casi asegura que los efectos narcóticos de los solventes se deben al solvente en sí y no a metabolitos. En la mayoría de los sujetos, la desaparición de los efectos en el sistema nervioso central es rápida y completa después que se elimina la exposición.

La similitud de la narcosis producida por solvente de diversas estructuras sugiere que estos efectos son el resultado de una interacción física de un solvente con células del sistema nervioso central. Si se supone que hubo una interacción puramente física, el efecto narcótico del solvente sólo dependerá de la concentración molar del mismo en las células del sistema nervioso central. Las concentraciones equimolares de distintos solventes producirán efectos narcóticos de igual intensidad. Aunque un hincapié aumentado en la protección de trabajadores ha disminuido la probabilidad de exposición aguda alta a solventes, los déficit conductuales y la narcosis inducidos por solventes permanecen como aspectos importantes de la toxicidad por dichos compuestos.

En párrafos anteriores se sugirió que los solventes muestran efectos sobre el sistema nervioso central a dosis subanestésicas. Estos efectos pueden examinarse en seres humanos con pruebas de toxicidad con-

ductuales. En el cuadro 24-1 se presenta una lista de ese tipo de pruebas.

En circunstancias ideales, los estudios de toxicidad conductual deben realizarse primero en modelos animales con el fin de preparar el terreno para crear pruebas aplicables a seres humanos. Los modelos animales en los que se emplean aves y simios permiten detectar alteraciones de la conducta inducidas por solventes. Las técnicas actuales permiten el uso de experimentos bien diseñados que pueden proporcionar resultados muy reproducibles en condiciones de exposición bien controlada a vapores de solventes. Los resultados sugieren que cuando los seres humanos quedan expuestos a dosis similares puede ocurrir deterioro de la realización de diversas actividades.

A pesar de dificultades obvias en la metodología y la interpretación, se han hecho varias afirmaciones de que los solventes de uso frecuente pueden causar toxicidad conductual. Estos incluyen disulfuro de carbono (CS₂), tolueno, tricloroetileno y estireno.

Específicos

Las toxicidades de órgano específico difieren de las acciones depresoras agudas generales del sistema nervioso central, de los solventes. Ese tipo de efectos incluye la toxicidad hemopoyética del benceno, efectos depresores del sistema nervioso central de los alquilbencenos, hepatotoxicidad del etanol y de ciertos hidrocarburos clorados, toxi-

Cuadro 24-1. Síntomas y pruebas de uso frecuente para efectos conductuales

<i>Síntomas</i>	<i>Prueba</i>
<i>Sensitivos:</i> parestesias, déficit visuales o auditivos	Exámenes neurologías, de la vista y de la audición
<i>Cognoscitivo:</i> memoria (a plazo tanto corto como largo), confusión, desorientación	Wechsler Memory Scale Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)
<i>Afectivos:</i> nerviosismo, irritabilidad, depresión, apatía, conducta compulsiva	Eysenck Personality Inventory Pruebas de Rorschach Tarea de sustitución de dígitos y símbolos Tarea de vigilancia de Bourdon-Wiersma
<i>Motores:</i> debilidad de las manos, falta de coordinación, fatiga, temblores	Examen neurológico Prueba de destreza, de Santa Ana Prueba de golpecitos con los dedos Tiempo de reacción simple o de elección

cidad ocular del metanol, y toxicidad para la reproducción, de los etilenglicoléteres.

Exposición

En contraste con los efectos generales de los solventes, la toxicidad específica por lo general aparece por exposición repetida a concentraciones tolerables de solventes, más que por exposición aguda a concentraciones muy altas. En un escenario típico, un trabajador queda expuesto a un material a diario. El daño hístico causado por el solvente o por un metabolito tóxico de este último puede acumularse hasta que el trabajador presenta una enfermedad reconocible en clínica. En general no se dispone de estimados adecuados de la dosis o el tiempo que se requiere para que aparezca una enfermedad, para solventes para los cuales se reconocen toxicidades específicas en seres humanos. La creación de monitores personales que miden la exposición total del trabajador durante un periodo dado están ayudando a resolver el problema. De cualquier modo, se requieren medidas predictivas de la gama posible de variaciones entre trabajadores individuales, lo que da pie a una apreciación de diferencias en la respuesta biológica a sustancias químicas.

Se necesita crear varios tipos de biomarcadores, como los que pueden usarse para cuantificar la exposición, proporcionar pruebas de un efecto sobre la salud, o identificar a individuos sensibles. Estos quizá incluyan caracterización de metabolitos únicos en líquidos corporales, y cuantificación de los mismos; medición de la unión covalente de metabolitos reactivos a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos; pruebas de formas relacionadas desde el punto de vista químico, y específicas, de daño de cromosomas, y otros tipos de pruebas que se encuentran en perfeccionamiento. La situación ideal será mantener una vigilancia de las concentraciones de vapores de solventes en el aire, vigilancia personal de trabajadores, y vigilancia de biomarcadores con regularidad para proporcionar aviso de los impactos de la exposición a solventes tanto aguda como a plazo más largo.

Metabolismo

Las toxicidades específicas de solventes, a diferencia de los efectos generales que se comentaron, a menudo guardan relación directa con el metabolismo de dichos compuestos. De este modo, la toxicidad hemopoyética del benceno, neurotoxicidad del n-hexano, y toxicidad sobre la reproducción, de los etilenglicoléteres, se han atribuido a metabolitos tóxicos de estos materiales. Este fenómeno general se conoce como *bioactivación* y está mediado en gran parte por la familia de enzimas denominada *oxidaseis de función mixta dependientes*

del citocromo P-450. Por supuesto, no todo el metabolismo de un solvente dado necesita originar bioactivación. Típicamente, una o más oxidasas de función mixta del citocromo P-450 pueden mediar la conversión de un porcentaje grande de la dosis de solvente en un metabolito inocuo, proceso denominado *destoxicación*. Como resultado de este proceso, el oxígeno se introduce a cualquier sustancia química que contiene un enlace C-H, N-H, S-H o C-X (X = halógeno) en una posición favorable. Varios aspectos de las oxidasas de función mixta del citocromo P-450 tienen importancia para la realización de pruebas de toxicidad para solventes, e interpretación de las mismas.

Interacciones

Puesto que algunas oxidasas de función mixta tienen especificidad amplia, no sorprende que un solvente pueda competir con otro por sitios catalíticos disponibles.

Inducción de enzimas

El tratamiento de animales, y probablemente de seres humanos, con cualquiera de un gran número de sustancias químicas da pie a incrementos del metabolismo de estas sustancias químicas y de otras debido a aumentos de las cifras de citocromos P-450. La especificidad de las enzimas inducidas varía. Algunas sustancias químicas, como el benceno, tienen la capacidad para aumentar su propio metabolismo y el de algunas otras sustancias químicas, en tanto los fármacos como el fenobarbital, o las sustancias químicas ambientales, como los bifeniles policlorados, pueden aumentar el metabolismo de una amplia variedad de sustancias químicas.

Si la activación metabólica de un solvente hacia su metabolito tóxico queda limitada por una concentración constitutiva de la especie específica de citocromo P-450 por medio de la cual se metaboliza, la inducción de enzima puede conducir a mayor toxicidad. Así, el bromobenceno administrado en dosis que no producen toxicidad grave en animales no inducidos ocasiona necrosis hepática masiva en ratas tratadas de antemano con fenobarbital. De manera alternativa, la toxicidad de una dosis dada puede reducirse al disminuir la fracción procesada mediante la vía de bioactivación.

Generación de intermediarios reactivos biológicos

En el transcurso del metabolismo, las sustancias químicas relativamente inactivas a menudo se convierten en metabolitos muy reactivos que logran inactivarse mediante glutatión, ácido ascórbico u otros antioxidantes celulares. De no inactivarse, pueden reaccionar y unir-

se de manera covalente a macromoléculas celulares, como proteína, lípido, RNA o DNA. El resultado puede ser inactivación de receptores y proteínas específicas, daño de membranas celulares, o inicio de reacciones mutágenas como resultado de unión a DNA. Aunque estos efectos pueden ocurrir a algún nivel siempre que estas sustancias químicas se metabolizan, la probabilidad de que darán por resultado daño celular se incrementa cuando la dosis de la sustancia química es alta, la inducción con enzimas aumenta la forma específica de citocromo P-450 que genera el metabolito reactivo, o la célula tiene deficiencia de factores de destoxicación protectores.

La exposición a grandes cantidades de un solvente puede originar saturación de las vías de destoxicación, lo que origina desbordamiento hacia vías de bioactivación. Se ha demostrado saturación metabólica para diversos solventes, entre ellos n-hexano, cloruro de vinilideno, metilcloroformo, percloroetileno y dicloruro de etileno.

La aparición de saturación metabólica puede tener profunda importancia para el diseño y la interpretación de estudios de evaluación de seguridad en los que se emplean dosis toleradas máximas. Como quiera que sea, cuando se consideran exposiciones a los estándares permisibles o por debajo de estos últimos, la saturación metabólica puede tener menos importancia en la determinación de la toxicidad final. A concentraciones bajas de vapor de varios solventes, los índices de respiración y de riego hepático son factores limitantes de la tasa en el metabolismo, y por ende en la producción de metabolitos tóxicos.

Generación de especies de oxígeno reactivas

Se han descubierto diversos mecanismos mediante los cuales pueden generarse especies de oxígeno reactivas durante el metabolismo de muchos solventes. Estos incluyen la producción de radicales libres, que puede dar pie a peroxidación lípida y la producción subsiguiente de radicales de oxígeno, y la reducción (mediada por metal) del oxígeno para buscar producir superóxido, peróxido de hidrógeno y ion hidroxilo, y otros por el estilo. Los compuestos de reactivos con radicales, como glutatión, vitaminas C y E, y enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, protegen contra daño oxidativo. Las especies de oxígeno reactivas pueden atacar macromoléculas celulares por medio de mecanismos distintos de los que operan con los metabolitos reactivos.

Especie, genética y edad

Entre los muchos factores que pueden afectar las reacciones de oxidasa de función mixta del citocromo P-450, están la especie, la genética y la edad. Esos factores desorientadores pueden influir mucho sobre el

metabolismo de solventes y la toxicidad por los mismos, y se comentan en el capítulo 6.

Benceno

La aparición de la industria del acero, y su necesidad de coque condujeron a una fuente fácilmente disponible de benceno como un subproducto durante el siglo XIX, y la aparición posterior de la industria del petróleo para producir combustibles dio por resultado una abundancia de benceno, como componente de combustibles y como subproducto durante el siglo XX. El benceno se ha utilizado como un solvente para el caucho, tintas y otros materiales, y como un material inicial en la síntesis de sustancias químicas. En la actualidad, persiste como una de las sustancias químicas de volumen más grande producidas, y se utiliza en el mundo.

Se considera con mayor frecuencia que la toxicidad por benceno en el lugar de trabajo es el resultado de la inhalación de vapores de benceno, con cierta contribución (no definida) por absorción cutánea. Las preocupaciones ambientales actuales también incluyen los efectos potenciales del benceno que se encuentran en muestras de agua de pozo usada para beber.

Metabolismo y efectos hematopoyéticos, leucemógenos y clastógenos

Aunque la exposición aguda a concentraciones altas de benceno puede deprimir el sistema nervioso central, lo que da pie a pérdida del conocimiento y muerte, o causa muerte al producir arritmias cardíacas letales, el principal efecto tóxico del benceno es la toxicidad hematopoyética: un efecto singular para el benceno entre los hidrocarburos aromáticos simples. La exposición crónica de seres humanos a benceno en el lugar de trabajo conduce a daño de la médula ósea, que puede manifestarse al principio como anemia, leucopenia o trombocitopenia. El grado al cual cada uno de los tipos de células se agota varía con el individuo y con la magnitud de la exposición a benceno. En estudios tanto en seres humanos como en animales, parece ser que la depresión de la médula ósea inducida por benceno es un fenómeno dependiente de la dosis. La exposición continua puede culminar en pancitopenia originada por aplasia de la médula ósea, un resultado a menudo letal. Los sobrevivientes de anemia aplásica suelen mostrar un estado preleucémico, denominado *mielodisplasia*, y progresar a leucemia mielógena aguda.

La toxicidad crónica por benceno depende de dos series de fenómenos. Una es la eliminación fisiológica del benceno, la generación de una serie de intermediarios que tienen reactividad biológica, y su

habilidad para interactuar con células de la médula ósea para iniciar toxicidad. La segunda es la serie de fenómenos dentro de la médula ósea, que es el resultado de la interacción del benceno y sus metabolitos, que da pie a depresión de la médula ósea y neoplasia. La formación de metabolitos tóxicos ocurre por medio de vías de alta afinidad y de baja capacidad, en tanto la destoxicación se logra mediante vías de baja afinidad y de alta capacidad. A concentración baja de sustrato, un porcentaje importante del metabolismo sigue vías que conducen a la producción de metabolitos tóxicos.

El benceno se convierte en óxido de benceno mediante la oxidasa de función mixta microsómica hepática. El óxido, que se encuentra en equilibrio con su forma oxepina, puede reordenarse de modo no enzimático para formar fenol; reaccionar con glutatión para formar un ácido premercaptúrico (que después se convierte en ácido fenilmercaptúrico), o reaccionar con la epóxido hidrolasa, que lo convierte en benceno 1,2-hidrodiol y 1,4-dihidrodiol. La oxidasa de función mixta y la epóxido hidrolasa son enzimas microsómicas, pero la dihidrodiol deshidrogenasa citosólica parece ser la que se encarga de la rearomatización del anillo para producir catecol o hidroquinona. También pueden formarse hidropquinona o catecol por medio de la hidroxilación de fenol. Se cree que el 1,2,4-trihidroxibenceno surge a partir de la hidroxilación de hidroquinona o catecol.

Los metabolitos dihidroxilados, hidroquinona y catecol, pueden formarse mediante hidroxilación del fenol por el citocromo P-450 o mediante la epóxido hidrolasa en el hígado, por la peroxidasa, mieloperoxidasa, o por el componente ciclooxigenasa de la prostaglandina H sintetasa. Es probable que los mecanismos no dependientes del citocromo P-450 tengan una participación más importante en la médula ósea que en el hígado, donde pueden generar semiquinonas o quinonas. Sin embargo, el metabolismo inicial en el hígado parece ser esencial para la aparición de toxicidad de la médula ósea.

Dado que el metabolismo del benceno ocurre en gran parte en el hígado, pero la toxicidad por benceno está en función de la médula ósea, tiene importancia designar el sitio donde se generan los metabolitos tóxicos. Si las quinonas y semiquinonas son los metabolitos tóxicos Tíñales entre aquellos con un anillo intacto, y el muconaldehído es el metabolito tóxico final entre los productos con anillo abierto, probablemente se generan en la médula ósea porque de otro modo reaccionarían de manera covalente dentro del hígado y nunca alcanzarían sus blancos en la médula ósea. En contraste, el transporte de conjugados fenólicos, su entrada hacia células blanco seleccionadas, y su hidrólisis y oxidación subsiguientes sugieren un metabolismo mediante el cual los compuestos fenólicos generados en el hígado podrían tener impacto sobre la médula ósea. Del mismo modo, los metabolitos de anillo abierto del muconaldehído, que son menos reactivos, se podrían

transportar a la médula ósea y reoxidar para producir los efectos tóxicos. Se ha demostrado que el benceno, más que los metabolitos del mismo, estimula a la proteincinasa C: un fenómeno que puede tener importancia en la toxicidad por benceno. Por ende, se postula que para que sobrevenga dicha toxicidad, se necesitan tanto el benceno como una mezcla definida de metabolitos específicos del mismo.

Se han identificado muchos sitios como blancos potenciales para los metabolitos del benceno. Estos metabolitos inhiben el ensamble de microtúbulos, un proceso trascendental para la replicación celular. Dichos metabolitos pueden unirse de manera covalente al DNA, al RNA y a proteínas; también logran inhibir enzimas específicas. En cada caso, suelen argüirse que uno de estos fenómenos es la causa de la inhibición de la replicación celular. Empero, tal vez no sea necesario intentar excluir a cualesquiera de éstos de la consideración como un fenómeno contribuidor. Además, como se recalcó, la toxicidad puede sobrevenir por el efecto complementario de más de un metabolito.

Otra área de interés continuo en el estudio de la toxicidad por benceno es el impacto de este último sobre la estructura de los cromosomas y la función de los mismos. El daño de cromosomas puede manifestarse como roturas o translocaciones, y se están haciendo esfuerzos por entender las repercusiones específicas del daño de cromosomas inducido por benceno en cuanto a la aparición de anemia aplásica y leucemia.

Alquilbencenos

Son compuestos aromáticos de anillo único que contienen una o más cadenas laterales alifáticas saturadas. Los principales productos del comercio y, por ende, aquellos a los cuales los seres humanos tienen más probabilidades de quedar expuestos, incluyen tolueno (metilbenceno), etilbenceno, eumeno (isopropilbenceno), y los tres xilenos (1,2-, 1,3- y 1,4-dimetilbenceno). Estos compuestos se derivan principalmente de la destilación del petróleo y de aguas residuales de hornos de coque. Las mezclas de estos compuestos han explicado cifras de hasta 38% del contenido de la gasolina sin plomo. El potencial de exposición de seres humanos, aunque a menudo a cifras bajas, está expandido por consiguiente más allá de los trabajadores industriales a trabajadores de estaciones de gasolina y el público en general.

La toxicidad aguda de los alquilbencenos inhalados se describe mejor como depresión del sistema nervioso central. Se dispone de menos información respecto a la exposición a largo plazo a alquilbencenos. No se han informado respuestas adversas de la función hematológica y hepática en trabajadores expuestos a etilbenceno y vigilados durante 20 años. Los trabajadores con exposición repetida a concentraciones de vapor de xileno de más de 100 ppm suelen quejarse de alteraciones gastrointestinales. Se ha observado que los trabajadores con

exposición repetida a 200 a 300 ppm de tolueno tienen alteraciones de un tiempo de reacción simple y de elección, y de la rapidez de percepción. Las concentraciones muy altas de tolueno que encuentran quienes inhalan pegamento originan daño cerebeloso, así como cambios de las funciones integradoras del sistema nervioso central.

También se han explorado los efectos neuroconductuales de varios alquilbencenos. El tolueno puede alterar conducta aprendida, a concentraciones por debajo de las cifras anestésicas, pero, en general, de más de 1 000 ppm. La exposición crónica de animales a tolueno produce pérdida progresiva e irreversible de la audición de alta frecuencia, que depende de la dosis y del tiempo.

Se ha demostrado que el tolueno, xileno y eumeno no producen mutaciones en las diversas cepas de *Salmonella* utilizadas en la prueba de Ames, con activación metabólica o sin ella. No se han observado aberraciones cromosómicas en seres humanos expuestos a tolueno. La actividad débil o nula en pruebas de genotoxicidad sugiere que los alquilbencenos no son carcinógenos, aunque no se han valorado de manera sistemática en pruebas en animales.

Aunque es importante, en lo que se refiere a la producción de toxicidad por casi todos los compuestos, preguntar porqué son tóxicos, en el caso de los alquilbencenos, una pregunta importante puede ser porqué son relativamente no tóxicos salvo durante exposición aguda a concentraciones altas. La toxicidad por muchas sustancias químicas requiere activación metabólica hacia especies reactivas, que puede causar entonces efectos adversos. Aun así, en el caso de los alquilbencenos, las principales vías metabólicas parecen ser hacia metabolitos que tienen toxicidad baja y que se excretan con facilidad. Así, el tolueno se oxida en el grupo metilo, y una serie de oxidaciones conduce a la formación de ácido benzoico, que se conjuga con glicina para formar ácido hipúrico, que después se excreta. Los ácidos hipúricos también son metabolitos del xileno y del etilbenceno. No hay pruebas para indicar que estas vías metabólicas puedan saturarse, lo que daría pie a desbordamiento hacia vías metabólicas alternativas, formación de intermediarios reactivos tóxicos, y efectos tóxicos o mutágenos subsiguientes.

HIDROCARBUROS ALIFATICOS CLORADOS

Diclorometano

El diclorometano (cloruro de metileno, CH_2Cl_2) es un solvente ampliamente usado para quitar pintura y desengrasar, como un solvente para extraer alimentos (p. ej., para la eliminación de cafeína del café), en la fabricación de plásticos, y para otros propósitos. Las preocupaciones respecto a la habilidad del diclorometano para causar depresión

del sistema nervioso central se confirmó cuando se informaron dos muertes luego de exposición a concentraciones en el aire dentro del límite de 168 000 ppm. El metabolismo del diclorometano hacia monóxido de carbono dio por resultado cifras de carboxihemoglobina de 30%.

A pesar de preocupaciones acerca de su carcinogenicidad potencial, el diclorometano no parece plantear un peligro como un agente genotóxico. Aun así, en un estudio acerca de inhalación se identificaron neoplasias en el hígado y los pulmones de ratones machos y hembras, así como neoplasias mamarias en ratas hembras. En consecuencia, se prohibió el diclorometano como un componente de cosméticos en aerosol.

Se cree que para que los halocarburos tengan efectos hepatotóxicos o carcinógenos se requiere activación metabólica mediante oxidasas de función mixta. La rotura del enlace C-H es el paso limitador de la tasa. El metabolismo de los dihalometanos conduce a deshalogenación que comprende un intermediario formilhaloide, y el producto terminal es monóxido de carbono. Como resultado, puede observarse un aumento de las concentraciones de carboxihemoglobina.

Una vía metabólica alternativa para el diclorometano es una reacción con glutatión mediada por una glutatión transferasa, lo que origina la liberación del grupo hidroximetilo como formaldehído. El formaldehído derivado de diclorometano puede formar uniones al través entre DNA y proteínas, lo que produce neoplasias.

Cloroformo

El cloroformo (CHO_3) fue uno de los primeros anestésicos usados en seres humanos. Como resultado se dispone de extensa información en cuanto a sus propiedades anestésicas y tóxicas. Las concentraciones de hasta alrededor de 400 ppm pueden soportarse durante 30 minutos sin molestias; 1 000 ppm de exposición durante siete minutos llegan a causar mareos y molestias gastrointestinales; 14 000 ppm pueden originar narcosis.

La exposición a cifras muy altas de CHCl_3 puede producir daño hepático y renal, así como arritmias cardíacas, lo que al parecer se debe a sensibilización del miocardio a catecolaminas. En la anestesia en seres humanos, el principal efecto sobre el corazón tiene más probabilidades de ser paro cardíaco consecutivo a estimulación vagal. La fibrilación ventricular sólo ocurre después que el corazón se ha detenido, aparece anoxia y las concentraciones de dióxido de carbono son altas. Desde 1912 ya no se recomienda cloroformo en anestesia, en Estados Unidos.

En seres humanos que han presentado insuficiencia hepática después anestesia, se observaron síntomas en el transcurso de algunos días después de la operación. Las náuseas y vómitos van seguidos por

ictericia y coma. En el momento de la necropsia, se apreciaron pruebas de necrosis centrilobulillar que se extendió hacia áreas periportales. Las zonas intermedias que separaban tejido saludable y necrótico contenían células en globo y vacuoladas, cargadas de grasa.

La exposición repetida a cifras subnarcóticas de cloroformo también puede causar toxicidad hepática y renal. Sin embargo, estos efectos típicamente no se han advertido en trabajadores, a pesar de la historia extensa y prolongada del uso de CHCl_3 .

El cloroformo se metaboliza hacia metabolitos reactivos que se unen de manera covalente a proteínas hepáticas del hígado y agotan su glutatión. El metabolito tóxico postulado es el fosgeno. Los compuestos sulfhidrilo, como L-cisteína y glutatión reducido (GSH), protegen contra nefrotoxicidad inducida por cloroformo. Aunque se forman metabolitos reactivos a partir de éste, el efecto carcinógeno puede relacionarse no con la formación de un aducto de DNA sino, más bien, con citotoxicidad recurrente con regeneración crónica de tejido.

Los efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos del cloroformo ocurren de manera independiente y se relacionan con el metabolismo diferencial del cloroformo en ambos órganos. En tanto los ratones machos muestran tanto hepatotoxicidad como nefrotoxicidad, en hembras únicamente se observó hepatotoxicidad. Se postuló que el mecanismo subyacente es la conversión de cloroformo en un metabolito reactivo, probablemente fosgeno, por citocromo P-450 2E1 específico para machos, en riñones de ratones machos. La enzima correspondiente en el hígado no fue específica para sexo. La expresión de toxicidad por cloroformo está influida por la tasa de dosis y el vehículo en el cual se administra el cloroformo, así como por la vía de administración.

Tetracloruro de carbono

El mecanismo de la necrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono ha sido objeto de investigación extensa. El CCl_4 causa necrosis centrilobulillar y acumulación de grasa. La magnitud de la lesión puede modificarse por factores como diferencias de especie, edad y sexo. Es probable que las diferencias de la sensibilidad se relacionen de manera más estrecha con la habilidad relativa de los diversos modelos para activar al CCl_4 desde el punto de vista metabólico hacia especies tóxicas, que a diferencias de la sensibilidad de sitios blanco.

Las dietas suficientemente bajas en proteína como para reducir la actividad de oxidasa de función mixta pueden ser protectoras debido a la habilidad reducida para producir activación metabólica del CCl_4 . Empero, a la privación más prolongada de proteína, en presencia de actividad residual de oxidasa de función mixta, puede conducir a daño hepático mas grave debido a la pérdida de compuestos sulfhidrilo protectores, como el glutatión.

La lesión hepática sigue una evolución bien estudiada. Después de una dosis única de CCl_4 mediante sonda esofágica, o por medio de casi todas las otras vías, empieza a aparecer necrosis centrilobulillar; hacia las 12 horas hay pruebas de la lesión, y necrosis florida hacia las 24 horas. Con todo, las pruebas para el inicio de la recuperación, como queda indicado por la aparición de figuras mitóticas, empieza en el transcurso de 24 horas, y el hígado puede restituirse a lo normal en el transcurso de 14 días con eliminación de los residuos de tejido necrótico. Durante el periodo de 48 horas inicial, aparecen en el suero enzimas hepáticas (como aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y deshidrogenasa láctica) y después desaparecen, y pueden usarse como medidas de la magnitud del daño hepático. La acumulación de lípidos aparece en etapas tempranas; las primeras gotas de lípidos se observan por medio de microscopia electrónica en el transcurso de la primera hora; éstas se hacen observables al microscopio óptico en el transcurso de tres horas. Dentro de cinco a seis horas es observable necrosis de célula única. Es evidente el daño de las mitocondrias y del aparato de Golgi. Otros signos tempranos de lesión celular son disociación de ribosomas desde el retículo endoplásmico rugoso hacia sitios dispersos en el citoplasma, y desorganización del retículo endoplásmico liso.

Aunque la hepatotoxicidad inducida por CCl_4 depende de su metabolismo por el citocromo P-450 2E1, hay mucha discusión acerca de la naturaleza precisa del metabolito reactivo. Se cree que el mecanismo de la actividad alterada de la oxidasa de función mixta es la unión irreversible de un metabolito del CCl_4 al citocromo P-450, lo que lo hace inactivo. Aunque todavía no se define la participación de los radicales libres en la hepatotoxicidad, parecen ser un marcador temprano de daño celular. Los agentes que atrapan radicales libres pueden proteger contra hepatotoxicidad inducida por CCl_4 .

Otros haloalcanos y haloalquenos

Muchos de los haloalcanos y haloalquenos se utilizan como solventes y parecen tener mecanismos de acciones tóxicas relacionados. El tetracloruro de carbono es el prototipo de estos compuestos, y su habilidad para causar infiltración grasa y necrosis hepática sirve como el modelo para comparación.

Cabe recalcar que si bien el tetracloruro de carbono, cloroformo y 1,1,2-tricloroetano también producen toxicidad renal, no hay indicación de que esta sea una propiedad común de otros haloalcanos o haloalquenos. El metilcloruro, metilbromuro, metilioduro, diclorodifluorometano, trans-1,2-dicloroetileno, etilcloruro, etilbromuro, etilioduro y n-butilcloruro no producen daño hepático y sólo causan acumulación leve de grasa en el hígado. El clorobromometano, dicloro-

www.rinconmedico.org

metano, *cis*-1,2-dicloroetileno, tetracloroetileno y 2-clorobutano producen un hígado graso sin necrosis. Los siguientes se caracterizan por la producción tanto de hígado graso como de necrosis:

Tetracloruro de carbono	1,2-Dicloroetano
Tetrayoduro de carbono	1,2-Dibromoetano
Tetrabromuro de carbono	1,1,1-Tricloroetano
Bromotriclorometano	Pentametiletano
Cloroformo	1,1,2-Tricloroetileno
Yodoformo	2-Cloro- <i>n</i> -propano
Bromoformo	1,2-Dicloro- <i>n</i> -propano
1,1,2,2-Tetracloroetano	

La hepatotoxicidad por estos agentes se ha relacionado con la facilidad con la cual puede eliminarse un halógeno para producir un metabolito reactivo. Los factores relacionados con toxicidad cada vez mayor son números crecientes de halógenos en la molécula, tamaño cada vez mayor (esto es, número o peso atómico de los halógenos), y facilidad creciente de desdoblamiento homolítico. Del mismo modo, hay una relación inversa entre la gravedad de la toxicidad y la electro-negatividad de los halógenos o la longitud de cadena.

El metabolismo de los haloformos (trihalometanos) también comprende la oxidasa de función mixta. El paso inicial es la pérdida de un haloide. El metabolismo subsiguiente puede conducir a la producción de CO. Se ha postulado que ocurre unión covalente a macromoléculas originada por el metabolismo de haloformos, por la formación de fosgeno en el caso del cloroformo, y de su análogo, dibromocarbonilo, en el caso del bromoformo.

El metabolismo y la producción de intermediarios reactivos a partir de los haloetilenos parecen proceder por medio de un mecanismo diferente. Se ha propuesto que el primer paso en el metabolismo del cloruro de vinilo, tricloroetileno, percloroetileno, bromuro de vinilo, fluoruro de vinilo, cloruro de vinilideno, y fluoruro de vinilideno comprende oxidación microsómica que conduce a la formación de epóxido a través del doble enlace. Los oxiranos resultantes son muy reactivos y, por ende, pueden unirse de manera covalente a ácidos nucleicos.

Los haloalquenos que inducen nefrotoxicidad actúan al ser objeto primero de conjugación con glutatión en el hígado, y después transportarse hacia los riñones. Ahí se metabolizan hacia el conjugado cisteína, sobre el cual finalmente actúa la β -liasa para producir iones episulfonio muy reactivos; éstos se unen de manera covalente a proteínas y DNA. Aunque el efecto que predomina es la nefrotoxicidad, en algunos casos el resultado final puede ser carcinogénesis renal.

Los halocarburos alifáticos simples seguirán siendo un área importante de investigación durante algún tiempo. Algunos se encuentran

www.rinconmedico.org

en el agua para beber como resultado de cloración o debido a que entran a las aguas freáticas desde líquidos de lixiviación en vertederos de sustancias químicas. Será esencial valorar con exactitud el riesgo de la exposición humana a estas sustancias químicas, a las cifras a las cuales se encuentran en el ambiente.

Alcohol etílico (etanol, alcohol)

Los seres humanos probablemente experimentan más exposición a alcohol etílico que a cualquier otro solvente, con la excepción del agua. No sólo se utiliza como un solvente en la industria, sino que es objeto de consumo intenso por grandes números de personas, como un componente de bebidas que en potencia producen intoxicación. Como resultado de solicitudes de combustibles oxigenados, los planes para reformar la gasolina para incluir alcoholes, como el etanol, sugieren la posibilidad de que se experimente exposición universal al etanol. De cualquier modo, la exposición ocupacional ha sido menos importante como una causa de lesión que el hecho de que el trabajador puede beber alcohol y, así, se hace menos probable el uso de precauciones de seguridad en el trabajo. De la misma manera, la causa más importante de muerte en accidentes automovilísticos es la conducción en tanto se está bajo la influencia del alcohol. De este modo, casi todas las muertes o lesiones relacionadas con el etanol dependen del abuso del consumo del mismo como una bebida, más que por exposición ocupacional.

Concentraciones sanguíneas

Aunque se ha establecido un valor límite umbral (TLV) para el etanol, ha despertado mayor preocupación el nivel de dosis que tiene probabilidades de causar embriaguez. En un ser humano de 70 kg, se requerirían alrededor de 60 ml (3 onzas) de alcohol puro para alcanzar una concentración sanguínea del alcohol de 90 a 150 mg/dl.

La concentración sanguínea de alcohol, y el tiempo necesario para que se alcance están controladas en gran parte por la cantidad de alimentos en el tubo digestivo. Una vez que se absorbe, el alcohol se equilibra con el agua corporal; cuando cesa una sesión de consumo de bebidas alcohólicas, la concentración sanguínea del alcohol empieza a disminuir hasta cierto grado debido a la excreción de alcohol en el aire espirado y en la orina y, lo que es más importante, porque se metaboliza en el hígado. El etanol se metaboliza a una tasa suficiente para reducir la concentración sanguínea de alcohol de manera lineal hacia alrededor de 15 a 20 mg/dl/hora hasta que se alcanzan concentraciones bajas, cuando desaparecen los síntomas.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Los efectos farmacológicos y tóxicos del alcohol se relacionan con el hecho de que este último actúa como anestésico general y como nutrimento. Como anestésico general, el etanol causa depresión (dependiente de la dosis) del sistema nervioso central. Aunque muchas personas parecen animarse bajo la influencia, es probable que esto sea una manifestación de la liberación de inhibiciones, y semeja una forma leve de la excitación y el delirio en etapa II que se observan durante anestesia con dietiléter.

La embriaguez manifiesta ocurre a diferentes concentraciones sanguíneas de alcohol, dependiendo del grado al cual el sujeto ha tenido experiencia previa con el alcohol. Hay dos razones para estos efectos. Los bebedores saludables en realidad pueden demostrar una tasa más alta de metabolismo de etanol. Parece ser más importante el hecho de que los bebedores experimentados han aprendido a no mostrar su embriaguez a las concentraciones sanguíneas más bajas a las cuales los bebedores inexpertos muestran respuesta manifiesta. Los efectos conductuales obvios del alcohol se conocen bien. La pérdida de inhibiciones se ha descrito de manera elocuente. Las pruebas objetivas de destreza manual y desafíos intelectuales simples demuestran deterioro a concentraciones sanguíneas relativamente bajas de alcohol.

Con las concentraciones sanguíneas de alcohol cada vez más altas, hay reducción gradual de la agudeza visual, disminución de los sentidos del olfato y el gusto, aumento del umbral del dolor, deterioro de la coordinación muscular, y posiblemente nistagmo. Queda de manifiesto una marcha tambaleante. A la postre aparecen náuseas y vómitos, diplopía, hipotermia y pérdida del conocimiento. Como anestésico, se cree que el etanol tiene un índice terapéutico muy bajo, y el sujeto está cerca de la muerte cuando se alcanzan concentraciones anestésicas de etanol. Aunque la concentración necesaria para que sobrevenga pérdida del conocimiento no está definida con claridad, es probable que a una cifra sanguínea de alcohol de 350 a 400 mg/dl, la mayoría de las personas quedaría dormida. Se desconoce el mecanismo por el cual el etanol causa estos efectos.

La membrana celular es una bicapa compuesta en su mayor parte de fosfolípidos, en la cual los extremos polares están en contacto con agua, y los extremos lípidos se juntan en la membrana. La bicapa de lípidos está salpicada de proteínas, que están en parte embebidas en el lípido y en parte se extienden hacia el medio acuoso. Se ha sugerido que el etanol interactúa con la bicapa para alterar la membrana y expandirla, lo que aumenta su fluidez. El resultado es el desplazamiento de enzimas de membrana críticas y alteraciones de la función de membrana. Los signos externos de la embriaguez y la anestesia por etanol estarían entonces en función de la importancia de la partí-

cipación de las membranas de diversas células del sistema nervioso central en el control de estas funciones fisiológicas. Se ha sugerido que el etanol participa en la depresión de las actividades del sistema activador reticular en el sistema nervioso central, lo que libera de muchas funciones del control integrador. Si eso es cierto, las membranas celulares del sistema activador particular pueden ser en especial sensibles a los cambios (inducidos por etanol) de la fluidez de membrana, o su actividad es tan crítica que las alteraciones pequeñas de su función conducen con rapidez a cambios de conducta que se observan con facilidad.

Se ha demostrado que el etanol bloquea el receptor /V-metil-D-aspartato (NMDA) en células cerebrales, y que inhibe la producción relacionada de guanosinmonofosfato cíclico (GMP) a cifras dentro del límite que se esperaría que produjera intoxicación leve. Estos fenómenos se relacionan con un decremento de la captación de calcio hacia células cerebelosas, un fenómeno normalmente estimulado por NMDA. Estos efectos pueden ayudar a explicar la pérdida de memoria a corto plazo y el deterioro de la función motora relacionados con el consumo de bebidas alcohólicas. Entre sus muchas funciones, se ha informado que el ATP actúa como un mediador excitador extracelular. El etanol reacciona con una pequeña bolsa hidrófoba en un canal de iones regulado por ATP, para inhibir su funcionamiento normal. Quizás ocurren efectos generalizados sobre membranas lado a lado con efectos específicos sobre receptores apropiados.

Síndrome de alcoholismo fetal

Una de las consecuencias más graves del consumo de etanol es el efecto sobre el desarrollo del embrión y el feto in útero. El llamado síndrome de alcoholismo fetal (FAS) se caracteriza por deficiencia mental y microcefalia. Los lactantes por lo general son pequeños y demuestran poca coordinación muscular; también presentan una facies característica que el especialista puede reconocer. La gravedad parece relacionarse con la magnitud del consumo de alcohol por parte de la madre durante el embarazo. Además de la sugerencia de que el etanol interfiere con la función de membrana durante el desarrollo, otros factores pueden relacionarse con la causa del síndrome de alcoholismo fetal, entre ellos: 1) la posibilidad de que el acetaldehído escape del hígado dañado de la madre alcohólica, y llega al cerebro fetal en desarrollo, 2) cambios en los aminoácidos en la circulación materna disponibles para el feto, y 3) hipoglucemia inducida por alcohol. Estos efectos, de manera individual o en conjunto, podrían causar daño del cerebro en desarrollo y conducir a síndrome de alcoholismo fetal.

Biotransformación

Los efectos tóxicos del alcohol sobre el hígado se relacionan de manera directa con su metabolismo. La alcohol deshidrogenasa es una enzima soluble que se encuentra en concentraciones altas en el hígado, que parece tener importancia en el metabolismo del alcohol. El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) es la coenzima, y los productos son acetaldehído y NADH (la forma reducida del NAD). Se favorece lo inverso de esta reacción, la conversión de acetaldehído en etanol, pero durante el metabolismo los productos se eliminan con rapidez, lo que evita la reversión de la reacción.

Una segunda enzima con capacidad para convertir el etanol en acetaldehído es la catalasa, la cual, en virtud de su actividad peroxidativa utiliza peróxido de hidrógeno para realizar la oxidación. Aun así, en circunstancias normales hay muy poco peróxido disponible para apoyar la reacción en los hepatocitos, y es poco probable que la catalasa pueda explicar más de 10% del metabolismo del etanol. Se esperaría que la catalasa tuviera importancia en el metabolismo del etanol, principalmente a concentraciones sanguíneas altas de alcohol.

La tercera enzima, denominada el *sistema oxidante de etanol microsómico*, está localizada en el retículo endoplásmico liso. La enzima es inducida por muchas sustancias químicas además del etanol, y metaboliza una amplia gama de sustratos. Su nomenclatura oficial es citocromo P-450 2E1 (CYP2E1).

El metabolismo adicional del etanol se relaciona con el metabolismo del acetaldehído. Se ha postulado que la acetaldehído deshidrogenasa, una enzima que requiere NAD, desempeña la función principal en su desintegración, y que esta enzima, aunque es en gran parte mitocondrial en hígado de rata, es citosólica en seres humanos.

El acetato resultante se libera desde el hígado y se oxida en la periferia, probablemente porque durante la oxidación de etanol hay un aumento de la proporción entre NADH y NAD, que da pie a decremento de la disponibilidad de oxaloacetato, decremento de la actividad de deshidrogenasa pirúvica, e inhibición de la citrato sintetasa, que, en conjunto, inhiben la oxidación de acetato en el hígado.

Lesión hepática

El consumo de alcohol persiste como una causa principal de muerte debida a cirrosis hepática. El diagnóstico de hepatopatía temprana inducida por alcohol requiere un reconocimiento de que el paciente consume alcohol en exceso, que el individuo puede estar experimentando problemas sociales indicativos de alcoholismo, y que éstos coexisten con el dato de hepatomegalia, transaminasa sérica alta y posiblemente otros signos clínicos. En etapas más avanzadas, los pacientes puedan

mostrar hepatitis aguda de origen alcohólico después de periodos de consumó intenso de bebidas. Los signos incluyen vómitos, diarrea, ictericia y alteraciones psiquiátricas. El hígado está agrandado y la palpación provoca dolor, en tanto el bazo puede no ser palpable. El hígado agrandado se debe a acumulación de grasa, así como a tumefacción de los hepatocitos, y a la acumulación de otros componentes, como proteínas que de otro modo se secretarían. Es posible determinar una amplia variedad de cambios en las enzimas y proteínas séricas que reflejan el deterioro de la función hepática. A la postre, con la continuación del consumo intenso de bebidas alcohólicas, se observará cirrosis hepática manifiesta, parecida a la hepatopatía en etapa terminal dependiente de otras causas, y puede resultar letal.

Durante muchos años, ha habido debates acerca de si la hepatopatía de origen alcohólico es el resultado de un efecto tóxico directo del etanol sobre el hígado, o es el resultado de deficiencias de la nutrición que acompañan al consumo excesivo de alcohol. Puesto que la obesidad no es un corolario habitual del alcoholismo, parece ser que el alcohol reemplaza a otras fuentes de calorías en la dieta del alcohólico. Debido a que el alcohol no contiene nutrimentos esenciales, como proteínas, vitaminas o minerales, y reemplaza a los alimentos que contendrían estos componentes de la dieta, se esperaría que los alcohólicos presentaran deficiencias de la nutrición. Entre los problemas de la nutrición causados por consumo de alcohol están decrementos de la absorción de tiamina, disminución de la circulación enterohepática de folato, desintegración del piridoxal fosfato, y alteraciones del metabolismo de las vitaminas A y D. Los factores que, en conjunto, pueden considerarse contribuidores a la malabsorción y que pueden contribuir a la aparición de desnutrición, a pesar de ingestión adecuada de nutrimentos esenciales, incluyen los efectos del alcohol sobre el tiempo de vaciamiento gástrico, así como cambios en la fisiología del intestino delgado y la morfología del mismo, de la secreción por el páncreas y el sistema biliar, y del flujo sanguíneo y linfático esplácnico.

Interacción con otras sustancias químicas

La interacción toxicológica del etanol con otros agentes hepatotóxicos es un fenómeno bien identificado. La oxidasa de función mixta específica que se sabe activa desde el punto de vista metabólico a varios de estos compuestos es el citocromo P-450 2E1.

El tratamiento previo con etanol también aumenta la hepatotoxicidad del cloroformo, tricloroetano, tioacetamida, dimetilnitrosamina, paracetamol y aflatoxina B₁. El etanol es menos eficaz para aumentar la hepatotoxicidad del alilalcohol y de la galactosamina, y no altera los efectos del bromobenceno, la faloidina o el praseodimio. El etanol reduce los efectos tóxicos de la α -amantadina.

El metanol, 2-propranolol, 2-butanol y 2-metilpropranolol imitan los efectos del etanol y tienen más actividad en la potenciación de los efectos hepatotóxicos de otros agentes. El mecanismo más probable parece ser la inducción del citocromo P-450 2E1 por el etanol, que incrementa entonces la producción de metabolitos reactivos de co-sustratos para la enzima.

Etanol como un carcinógeno

Debido al consumo difundido de bebidas alcohólicas, ha surgido preocupación justificada respecto a la participación del etanol en la carcinogénesis. Las pruebas enlazan neoplasias de la cavidad bucal, faringe, laringe, esófago e hígado con el consumo de bebidas alcohólicas. El etanol no actúa como un iniciador sino que lo más probable es que sea un cocarcinógeno que interactúa con otros carcinógenos para causar respuestas tumorígenas.

Metanol

El metanol, o alcohol de madera, es otra neurotoxina potencial que encuentra uso extenso en la industria como un solvente. La propuesta de añadir metanol a la gasolina, o de diseñar automóviles que usen metanol como combustible primario, ampliará por necesidad la exposición de los consumidores. No se esperaría que ocurrieran efectos tóxicos agudos sobre la salud durante la evolución normal del uso de combustibles para automóviles que contengan metanol. Está claro que la neumonía por aspiración pulmonar persiste como un problema, y debe ponerse más atención a la ingestión accidental, especialmente en niños, de combustible que contenga etanol.

El blanco de la toxicidad por metanol es la retina. En dosis altas, este producto puede causar ceguera reversible o permanente y, en casos graves, la muerte. La intoxicación se caracteriza por embriaguez leve inicial, seguida con un periodo asintomático de 12 a 24 horas. En este momento, aparece una notoria acidosis metabólica; sin tratamiento, esto puede resultar letal. Los problemas visuales son dolor ocular, visión borrosa, constricción de los campos visuales y otras molestias de la vista. En el transcurso de 48 horas puede aparecer ceguera permanente. Hay edema notorio del disco óptico y dilatación pupilar, con reacción muy reducida a la luz. Se observan tumefacción intra-axónica en las áreas del disco óptico y de la parte anterior del nervio óptico con la microscopia óptica.

Biotransformación

El metanol se absorbe con rapidez y bien mediante las vías de exposición por inhalación, oral y tópica. Después de la absorción, el alcohol

se distribuye con rapidez hacia los órganos según la distribución del agua corporal.

Hay dos vías disponibles en el organismo de mamíferos para la oxidación de metanol. En ratas, cobayos y conejos, la principal vía de oxidación de metanol es por medio de una vía dependiente de catalasa, en tanto en monos y seres humanos funciona un sistema de alcohol deshidrogenasa. El metabolismo hacia ácido fórmico es rápido. De hecho, en monos o seres humanos intoxicados por volúmenes grandes de metanol, no se detecta formaldehído incluso en cifras muy bajas en tejidos durante la necropsia. El ácido fórmico se oxida más hacia dióxido de carbono por medio de una vía enzimática dependiente de la presencia del cofactor, ácido fólico.

Mecanismo de deterioro visual

La cinética del metabolismo y la eliminación de dosis grandes de metanol en primates son tales, que se acumula ácido fórmico en los tejidos, incluso en los ojos. Sobrevienen una acidosis metabólica y la toxicidad ocular característica de la exposición a metanol. La oxidación del metanol hacia formato corre parejas con el agotamiento del ATP retiniano, y la célula de Müller, que es una célula retiniana de neuroglia, es la célula blanco inicial que conduce a daño de la retina.

Exposición crónica

Se dispone de mucha menos información acerca de los efectos sobre la salud, debido a la exposición a largo plazo a cifras bajas de metanol. Los efectos adversos sobre la salud (visión borrosa, cefalalgia, náuseas y mareos), informados en cuestionarios, parecen hacer referencia a los efectos depresores del sistema nervioso central del metanol. Es poco probable que la exposición a vapor de metanol bajo exposiciones recomendadas tenga cualquier posibilidad de causar toxicidad ocular. La posibilidad de alcanzar una carga corporal suficientemente alta en condiciones de exposición dérmica parece aún más remota.

GLICOLES

Además de su uso general como intercambiadores, formulaciones anticongelantes, líquidos hidráulicos e intermediarios químicos, los glicoles tienen cierto uso como un solvente industrial para nitrocelulosa y acetato de celulosa, y como un solvente para fármacos, aditivos de alimentos, cosméticos, tintas y lacas. Debido a su volatilidad baja, los glicoles en general producen poco peligro por vapor a temperaturas ordinarias. Sin embargo, puesto que se utilizan en mezclas anticongelantes, como líquidos hidráulicos, y como intercambiadores de calor,

pueden encontrarse en forma de vapor o pulverización, en particular donde la temperatura es muy alta, o pueden entrar a las aguas freáticas después de uso y eliminación por parte del consumidor. La Occupational Safety and Health Administration (OSHA) ha reconocido el potencial de irritación respiratoria de los vapores de etilenglicol al establecer un estándar de exposición de 50 ppm como un límite superior que no debe excederse.

Etilenglicol (1,2-etanediol, HOCH₂CH₂OH)

Cuando se ingiere, el etilenglicol parece ser mucho más tóxico para seres humanos que para otras especies animales. Se estima que la dosis letal por vía oral en seres humanos es de 1.4 ml/kg, con base en intoxicaciones por ingestión accidental o con fines suicidas. Este volumen sería equivalente a alrededor de 100 ml para una persona de 70 kg.

Los gatos parecen compartir la susceptibilidad de los primates a la intoxicación por etilenglicol. Una dosis letal mínima de 1 g/kg para gatos puede deberse a una excreción basal ya alta de ácido oxálico. La exposición típicamente ocurre cuando las mascotas ingieren anti-congelantes derramados basados en etilenglicol.

En la intoxicación aguda en seres humanos, la ingestión de etilenglicol va seguida por un periodo asintomático durante el cual se metaboliza a ácido glicólico y a la postre hacia ácido oxálico. Puede aparecer una acidosis profunda. Al contrario de las intoxicaciones por metanol, en las cuales queda afectada la visión, la acidosis se acompaña de alteraciones de la función renal, o incluso insuficiencia renal. Pueden requerirse hasta 72 horas para que aparezca el cuadro clínico completo.

El etilenglicol se oxida por la alcohol deshidrogenasa hacia glicolaldehído, y más hacia ácido glicólico por la aldehído oxidasa citosólica. El ácido glicólico se oxida más por medio del ácido glioxílico hacia ácido oxálico por la ácido glicólico oxidasa. Hay formación notoria de oxalato en los túbulos renales. Aparecen cristales de principio a fin de los túbulos contorneados proximales y distales, y en los túbulos colectores. Puede haber cristales de oxalato en el cerebro.

El etanol, que es un mucho mejor sustrato para la alcohol deshidrogenasa que el etilenglicol, es un potente inhibidor competitivo del metabolismo del etilenglicol, y debe proteger debidamente contra sus efectos tóxicos. También se ha demostrado la utilidad del etanol en el tratamiento de intoxicación por metanol. La administración de 4-metilpirazol, un inhibidor no competitivo de la alcohol deshidrogenasa, también se utiliza para tratar intoxicación por etilenglicol y metanol. El control del pH sanguíneo por medio de la administración de bicarbonato de sodio, y hemólisis para eliminar el compuesto original y los metabolitos, son otras medidas importantes de la terapéutica de individuos intoxicados.

Dietilenglicol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)

Se usa en la industria de las lacas, en cosméticos, en formulaciones anti-congelantes permanentes, en lubricantes, como un ablandador, y como un plastificante. Plantea poco peligro durante la manipulación industrial a temperaturas ordinarias. Cuando se generan pulverizaciones o donde se realizan operaciones a altas temperaturas, deben seguirse métodos de control de higiene industrial para eliminar la inhalación prolongada repetida. El principal peligro por dietilenglicol ocurre después de la ingestión de dosis únicas relativamente grandes. La dosis letal por vía oral, única, para seres humanos es de aproximadamente 1 ml/kg.

El dietilenglicol no es un carcinógeno primario, pero cuando se suministra a ratas con la alimentación en concentraciones muy altas, origina la formación de cálculos de oxalato de calcio en la vejiga, y neoplasias raras subsiguientes de dicha estructura. Los efectos tóxicos que se observan después de exposición a dietilenglicol son congruentes con conversión metabólica en etilenglicol, y acidosis y formación de cristales de oxalato subsiguientes.

Propilenglicol (1,2-propanediol, $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$)

El propilenglicol, en notoria distinción con el etileno y el dietilenglicol, tiene toxicidad baja. El propilenglicol se usa en comidas para seres humanos y animales de compañía, cosméticos y fármacos, sin efectos adversos claros. Otros usos importantes del propilenglicol son en formulaciones anticongelantes, intereambiadores de calor y líquidos hidráulicos. El propilenglicol tiene toxicidad aguda muy baja. Los síntomas de intoxicación aguda por propilenglicol en animales son los de depresión del sistema nervioso central o narcosis. Ningún sistema u órgano se ha establecido como un blanco para los efectos letales agudos del propilenglicol por vía oral. En contraste con el etilenglicol, los vapores de éste no parecen ser irritantes.

La explicación para la toxicidad baja del propilenglicol queda en su metabolismo. El propilenglicol, en contraste con el etilenglicol, se metaboliza mediante la alcohol deshidrogenasa hacia ácido láctico, y más hacia ácido pirúvico. Estos ácidos son componentes normales del metabolismo de los carbohidratos, y se desintegran más hacia dióxido de carbono y agua. Se ha informado que el propilenglicol, al igual que el etanol, es un antídoto eficaz para la intoxicación por etilenglicol.

GLICOLETERES

Encuentran extenso uso en la industria como solventes en la elaboración de lacas, barnices, resinas, tintas para impresión, y colorantes

textiles, como aditivos anticongelantes en líquidos para frenos, y como aditivos de gasolina. En productos para consumidores se encuentran en pinturas de látex, limpiadores y otros productos de uso doméstico. Desde el punto de vista estructural, los glicoléteres se clasifican como etilenglicoléteres o como monopropileno, dipropileno o tripropilenglicoléteres. La función éter puede estar unida a grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o t-butilo. En algunos casos, los grupos alcohol están unidos en la forma de sus esteres de acetato. Debido a la facilidad y rapidez de la hidrólisis de esteres in vivo, no hay razón para suponer que las toxicidades de los esteres difieren de los glicoles no esterificados.

Los glicoléteres, como una clase de materiales, no son peligrosos de manera aguda por vía oral. Los glicoléteres, en particular la serie etileno, se absorben bien a partir de la piel. Las concentraciones altas de vapor de la serie etileno son letales, pero las cifras de saturación o las que se aproximan a la saturación de la serie propileno no son letales para roedores.

Durante muchos años se ha sabido que los etilenglicoléteres causan toxicidad para la reproducción. Las cantidades grandes de etilenglicol monometiléter (EM), etilenglicol monoetiléter (EE), o sus esteres de ácido acético respectivos conducen a atrofia testicular o degeneración del epitelio germinal de los testículos, lo que produce infertilidad.

Se observaron respuestas fetotóxicas y teratógenas en conejas y ratas preñadas expuestas por inhalación a EM o EE o a EE aplicado por vía dérmica. El sitio afectado con mayor frecuencia fue el sistema cardiovascular, pero también se observaron malformaciones del esqueleto y de otros sitios. El etilenglicol monobutiléter (EB), en contraste con el EM y EE, ejerce su efecto primario sobre los eritrocitos.

Los éteres de monopropileno, dipropileno y tripropilenglicol no comparten la potente toxicidad sobre la reproducción mostrada por los etilenglicoléteres, independientemente de si la vía de administración es oral, dérmica o por inhalación. Ninguna dosis produce defectos congénitos, atrofia testicular o daño de los tejidos sanguíneos o del timo.

Las diferencias de la toxicidad sobre la reproducción entre el EM y el propilenglicol monometiléter (PM) se explican por las diferencias del metabolismo de ambos materiales. La mayor parte del PM administrado se metabolizan, por medio del propilenglicol, hacia CO_2 . En contraste, el ácido metoxiacético es el principal metabolito del EM. La alcohol deshidrogenasa hepática puede oxidar el EM hacia metoxiacetaldehído, que puede oxidarse después hacia ácido metoxiacético. El metoxiacetaldehído causa tanto intercambios de cromátides hermanas como aberraciones cromosómicas.

Aunque la función alcohol primaria en los glicoléteres se oxida con facilidad por la alcohol deshidrogenasa hepática, los propilenglicoléteres tienen una función alcohol secundaria y son sustratos menos adecuados para la alcohol deshidrogenasa. Sufren O-desalquilación

microsómica hacia propilenglicol, un material que no es una toxina para la reproducción.

Los etilenglicólicos también pueden producir anemia hemolítica. Estos compuestos son captados hacia los eritrocitos de rata con el tiempo, las células presentan tumefacción, y después sufren hemólisis. Estudios de estructura-actividad revelan que el orden de eficacia es ácido butoxiacético > ácido propoxiacético > ácido etoxiacético > ácido metoxiacético. La hemólisis parece correr parejas con decremento del ATP en los eritrocitos. La susceptibilidad de los eritrocitos de seres humanos es menor que la de los de rata.

DISULFURO DE CARBONO (CS₂)

Se utiliza principalmente en la producción de rayón y celofán regenerados, y en la elaboración de tetracloruro de carbono. También se emplea como un solvente para muchas aplicaciones.

Se han informado y documentado de manera extensa los efectos adversos originados por exposición prolongada de seres humanos a concentraciones altas de CS₂. Estos incluyen daño cerebral orgánico, decrementos del sistema nervioso periférico, disfunción neuroconductual, efectos oculares y auditivos, y aterosclerosis. La pérdida de la audición a tonos de alta frecuencia es una característica frecuente de la intoxicación por CS₂. La exposición a este último se ha denominado un factor contribuidor en la cardiopatía coronaria.

GASOLINA Y QUEROSENO

Son mezclas primarias de hidrocarburos, incluso no sólo hidrocarburos alifáticos sino, particularmente en el caso de la gasolina, diversos hidrocarburos ramificados e insaturados, así como hidrocarburos aromáticos.

A pesar del uso difundido de la gasolina y de la exposición intermitente a vapor que encuentran los empleados de estaciones de gasolina, y los mecánicos de automóviles, normalmente no ocurren efectos tóxicos en estas circunstancias. Algunas gasolinas contienen una cantidad considerable de benceno u otros aditivos, y podrían plantear un peligro que sería difícil de valorar en la población expuesta.

Las exposiciones en extremo altas a vapor de gasolina pueden dar por resultado mareos, coma, colapso y muerte. La exposición a cifras altas no letales por lo general va seguida por recuperación completa, aunque se han informado casos de daño cerebral permanente luego de exposición masiva. La observación de neoplasias renales en ratas no es importante para los posibles efectos sobre la salud de seres humanos por exposición a gasolina.

www.rinconmedico.org

En las 1990 Amendments to the Clean Air Act se reconoció la contribución de los automóviles al problema cada vez mayor de contaminación del aire, y se estableció que se formulara la gasolina de manera específica para reducir los contaminantes del aire monóxido de carbono y ozono al nivel del suelo.

Una piedra angular de la gasolina reformulada es la adición de oxigenatos, materiales que contienen oxígeno que proporcionan más octano y combustión más completa del carburante. Los oxigenatos incluyen materiales como el metanol, etanol, metilbutiléter terciario (MTBE), etilbutiléter terciario (ETBE) y amilmetiléter terciario (TAME). Se agregan a la gasolina las cifras de hasta 15 volúmenes por ciento. Aunque algunos consumidores consideran que el olor del MTBE es desagradable, no hay datos objetivos provenientes de estudios clínicos en seres humanos para apoyar que los MTBE sean una causa de cefalalgias, náuseas u otros efectos sobre la salud afirmados.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH: *TLVs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices (BEIs)*. Cincinnati: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1995-1996.

Los animales ponzoñosos o venenosos se encuentran en todas las clases de animales, desde el protista unicelular *Alexandrium (Gonyaulax)* hasta ciertos cordados, incluso el platipo y la musaraña de cola corta. Los animales marinos ponzoñosos se encuentran en casi todos los mares y océanos. Aunque no hay cifras exactas acerca del número de esos animales, hay aproximadamente 1 200 especies marinas ponzoñosas o venenosas, el número de artrópodos ponzoñosos es incontable, y hay alrededor de 400 especies de serpientes o culebras que se consideran peligrosas para seres humanos.

El término "animal ponzoñoso" regularmente se aplica a criaturas que tienen la capacidad para producir un veneno en glándulas o grupos de células secretoras, muy desarrolladas, y pueden liberar esa toxina durante un acto de mordedura o picadura. En contraste, los "animales venenosos" en general se considera que son aquellos cuyos tejidos, sea en parte o por completo, son tóxicos. Estos animales no tienen un mecanismo de estructura para la liberación de sus venenos. La intoxicación en estas formas por lo general tiene lugar por ingestión.

Un veneno puede tener una o varias funciones en el armamento de un animal. Puede participar en la ofensa, como en la captura y la digestión de alimento, o contribuir a la defensa del animal, como en la protección contra depredadores o agresores. Puede tener ambas funciones. Casi todos los venenos usados en una postura ofensiva se relacionan con el polo oral del animal, obviamente el lugar más funcional para su liberación. Los venenos diseñados con fines defensivos por lo regular se relacionan con el polo aboral.

En animales venenosos, el veneno o toxina puede tener una pequeña participación, si es que la tiene, en las actividades ofensivas o defensivas del animal. El veneno puede ser un producto o derivado del metabolismo, o un producto transmitido a lo largo de la cadena alimenticia. En cada paso del proceso de alimentación, se acumula más toxina; de este modo, aunque puede no sobrevenir intoxicación en seres humanos por el consumo de los pescados tóxicos más pequeños u organismos marinos, hacia el momento en que se consume un mero (cherna), una barracuda, una cubera u otro pez tóxico grande que se ha alimentado de peces tóxicos más pequeños, ocurre envenenamiento.

PROPIEDADES DE LAS TOXINAS DE ANIMALES

Como podría esperarse a partir de los diversos usos que los animales dan a sus venenos, estas toxinas varían mucho en sus propiedades químicas y aspectos toxicológicos. Los venenos, por ejemplo, pueden estar compuestos de proteínas de peso molecular tanto alto como bajo, incluso polipéptidos y enzimas. También pueden ser aminas, lípidos, esteroides, aminopolisacáridos, quinonas. 5-hidroxitriptamina (5-HT), glucósidos, u otras sustancias.

Uno de los hechos desafortunados en el estudio de las propiedades químicas, farmacológicas y toxicológicas de venenos es que su estructura y función se investigan con mayor facilidad al separar los venenos. Esto tiene dos desventajas: en primer lugar, se utiliza un proceso destructivo en un intento por entender uno conveniente e integrador; en segundo lugar, es posible que la cualidad esencial del veneno quede destruida antes que se haya logrado conocer de manera adecuada.

La mayor parte de los venenos probablemente ejerce sus efectos sobre casi todas las células y los tejidos, y sus propiedades farmacológicas están determinadas por la cantidad de un componente específico que tiene actividad biológica y que se acumula en un sitio de actividad donde tiene la capacidad para producir un cambio. Ese cambio tal vez tiene una base química común en casi todos los tejidos, específica no sólo para el componente sino también para la alteración del intercambio de iones que puede causar en una célula o en un sitio hístico. Por supuesto, el mayor número de venenos tienen un efecto particular sobre uno o varios sitios de tejidos, pero trabajo experimental reciente ha demostrado el amplio alcance de los efectos toxicológicos que puede precipitar un veneno o una fracción del mismo.

Un médico nunca debe hacer caso omiso de cualquier síntoma o signo en un paciente, o minimizar cualquier manifestación con la ingenua suposición de que el veneno tiene que ser una "neurotoxina", "cardiotoxina", "hemotoxina" o "miotoxina" con su actividad limitada a un órgano o sistema.

Los venenos pueden tener importantes propiedades además de las actividades específicas de sus partes componentes. Los sinergismos de relevancia que no son obvios a partir del estudio de fracciones individuales pueden quedar de manifiesto en estudios de la actividad del veneno entero. Además, este último puede precipitar reacciones que no se producen como consecuencia de fracciones individuales. Por último, el problema de la formación de metabolitos en un organismo envenenado no se ha explorado de una manera definitiva, y esto puede ser una consideración importante en casos clínicos.

La acción de un veneno o de un componente del mismo depende de diversas variables, entre ellas su vía de administración, absorción,

distribución, paso a través de una sucesión de membranas, acumulación y acción en un sitio receptor, así como metabolismo y excreción.

ANTIVENENOS

Debido a su composición proteínica, muchas toxinas producen una respuesta de anticuerpos; esta respuesta es esencial en la producción de antisueros. Un antiveneno consta de antisuero o anticuerpos específicos para veneno, concentrados a partir de suero inmune contra el veneno. Los antisueros contienen anticuerpos neutralizantes; un antígeno (monovalentes) o varios antígenos (polivalentes). Los animales inmunizados con veneno presentan diversos anticuerpos contra los muchos antígenos que se encuentran en el veneno. Se recolecta del suero, se purifica en parte o por completo, y se procesa más antes de administrarlo al paciente. Los anticuerpos se unen a las moléculas de veneno, lo que las hace ineficaces. Se han producido antivenenos contra casi todas las serpientes, arañas, alacranes y las toxinas de origen marino de mayor importancia médica.

Se dispone de antivenenos en varias formas: anticuerpos IgG intactos o fragmentos de IgG, como $F(ab)_2$ y Fab. Se preparan por medio de precipitación en $AmSO_4$ o Na_2SO_4 , digestión con pepsina o papaína, y otros procedimientos, entre los cuales la eliminación del Fe, o la fracción de unión a complemento y de sensibilización de este último, es uno de los más importantes. El peso molecular de la IgG intacta es de alrededor de 150 000, en tanto que el del Fab es de aproximadamente 50 000.

El tamaño molecular de la IgG evita su excreción renal y produce un volumen de distribución mucho más pequeño que el del Fab. La vida media de eliminación de la IgG en la sangre es de alrededor de 50 horas. Los fragmentos Fab tienen una vida media de eliminación de unas 17 horas, y son suficientemente pequeños como para permitir la excreción renal.

Puesto que todos los antivenenos se producen por medio de la inmunización de animales, esto aumenta la posibilidad de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata) se originan por uniones al través de antígeno de IgE endógena unida a células cebadas y basófilos. La unión de antígeno por una célula cebada puede causar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que produce una reacción anafiláctica. Una vez iniciada, la anafilaxis puede continuar a pesar de que se suspenda la administración de antiveneno. Otra preocupación es una reacción *anafilactoide*, un síndrome de origen desconocido que se relaciona con proteína agregada en el antisuero. Los agregados de proteína pueden activar la cascada del complemento, lo que produce un síndrome parecido al anafiláctico. Una diferencia importante entre las reacciones anafilácticas y anafi-

lactoides es que estas últimas dependen de la dosis y pueden suspenderse al eliminar el antígeno. La hipersensibilidad tipo **III** (enfermedad del suero) puede aparecer varios días después de la administración del antiveneno. En estas circunstancias, se depositan complejos de antígeno-anticuerpo en diferentes áreas del organismo, lo que suele producir reacciones inflamatorias en la piel, articulaciones, riñones y otros tejidos. Afortunadamente, estas reacciones rara vez son graves. Cuando se está decidiendo si se administrará antiveneno siempre deben considerarse los riesgos de anafilaxis.

REPTILES

Entre las más de 3 500 especies de serpientes o culebras, alrededor de 400 se consideran suficientemente ponzoñosas como para que sean peligrosas para seres humanos. Las especies ponzoñosas pueden dividirse en Elapidae (cobras, kraits, mambas y serpientes de coral); Hydrophiidae (las serpientes marinas verdaderas); Laticaudidae (las kraits marinas), Viperidae (las víboras del Viejo Mundo); Crotalidae (las serpientes cascabel, mocasines de agua, serpientes de cabeza de cobre del sur de Estados Unidos [copperheads], *Bothrops* [fer-de-lance, crucera, víbora de la cruz, yara, yará], y *Lachesis mutus* [shushupe, surucucu, yamuntsé, bushmaster] de las Américas y algunas especies asiáticas), y ciertas Colubridae, de las cuales las de mayor importancia clínica son la *Dispholidus typhus* (serpiente de árbol, boomslang) y *Thelotornis kirtlandii* de África, y diversas especies de Asia. No hay serpientes venenosas en Nueva Zelanda, Hawaii, Irlanda y muchas otras islas. El monstruo Gila, *Heloderma suspectum*, y el lagarto ponzoñoso, *H. horridum*, son los únicos saurios ponzoñosos y están confinados al sudoeste de Estados Unidos y partes de México.

Venenos de serpientes

Son mezclas complejas, principalmente de proteínas, varias de las cuales tienen actividades enzimáticas. En algunas especies, el componente más activo del veneno es un péptido o polipéptido. Además, los venenos de serpiente contienen sustancias inorgánicas, como sodio, calcio, potasio, magnesio y pequeñas cantidades de metales: zinc, hierro, cobalto, manganeso y níquel. Se desconoce la importancia de los metales en los venenos de serpiente, aunque en el caso de algunos venenos de elápidos los iones zinc son necesarios para la actividad de anticolinesterasa, y se ha sugerido que el calcio puede participar en la activación de la fosfolipasa A, y el factor lítico directo. Algunas proteasas parecen ser metaloproteínas. Algunos venenos de serpiente también contienen carbohidratos (glucoproteínas), lípidos y aminas biógenas, en tanto otros contienen aminoácidos libres.

Enzimas

Los venenos de serpientes contienen al menos 25 enzimas, aunque ningún veneno de serpiente único contiene todas ellas. Las enzimas se aceptan de manera universal como proteínas, aunque algunas tienen dependencias cruciales de ciertos grupos prostéticos que no son proteína, o cofactores. Todas las células vivientes contienen enzimas.

Las enzimas proteolíticas catalizan la desintegración de proteínas y péptidos hísticos. Se conocen como enzimas proteolíticas, péptido hidrolasas, proteasas, endopeptidasas, peptidasas y proteinasas. Puede haber varias enzimas proteolíticas en un veneno único. Dichas enzimas tienen pesos moleculares de 20 000 a 95 000. Algunas quedan inactivadas por el ácido edético (EDTA) y ciertos agentes reductores. La participación de los iones de metal en la catálisis se demostró hace muchos años. Todos los venenos de crotálideo contienen calcio. Los metales parecen quedar comprendidos de manera intrínseca en la actividad de ciertas proteasas y fosfolipasas de veneno.

Los venenos de crotalidos examinados hasta ahora parecen tener actividad alta de enzimas proteolíticas. Los venenos de vipérido tienen cantidades menores, en tanto los de elápidos y de serpiente marina no tienen actividad proteolítica o ésta es muy leve. Los venenos con actividad alta de proteínas se relacionan con notoria destrucción de tejidos.

La éster de arginina hidrolasa es una no colinesterasa que se encuentra en venenos de serpiente. Las especificidades de sustrato se dirigen a la hidrólisis del enlace éster o péptido al cual un residuo de arginina contribuye con el grupo carboxilo. Esta actividad se halla en muchos venenos de crótalo y vipérido, así como en algunos venenos de serpientes marinas, pero no en venenos de elápidos, con la posible excepción de *Ophiophagus hannah*.

Las enzimas parecidas a trombina se encuentran en cantidades importantes en los venenos de Crotalidae y Viperidae, en tanto los de Elapidae e Hydrophiidae contienen pocas o ninguna. El mecanismo de la formación de coágulo de fibrinógeno por enzimas parecidas a trombina de veneno de serpiente desencadena la liberación preferente de fibrinopéptido A (o B); la trombina libera fibrinopéptidos A y B. Paradójicamente, se ha demostrado que las enzimas parecidas a trombina actúan como anticoagulantes desfibrinantes in vivo, en tanto in vitro, coagulan el plasma, el plasma citratado o heparinizado, o el fibrinógeno purificado. Debido al potencial clínico obvio de estas enzimas como compuestos desfibrinantes, se ha dirigido más atención hacia la caracterización y el estudio de las enzimas parecidas a trombina que hacia los de las otras enzimas procoagulantes o anticoagulantes de venenos.

Las enzimas parecidas a trombina se han utilizado en clínica y en animales para estudios terapéuticos y de investigación. En la trombo-

sis venosa inducida de manera experimental en perros, el tratamiento con ancrod antes de la formación del trombo evitó trombosis y aseguró la permeabilidad del vaso. Sin embargo, el ancrod no tuvo efecto trombolítico cuando se administró después de la formación del trombo. La crotalasa se ha empleado para valorar la participación del depósito de fibrina en quemaduras en animales. Tal participación se ha valorado en metástasis tumorales, en las cuales el fibrinógeno se elimina mediante ancrod o balroxobina. El ancrod se ha utilizado para evitar el depósito de fibrina sobre prótesis valvulares cardíacas implantadas en terneros.

La colagenasa es una proteinasa específica que digiere la colágena. Esta actividad se ha demostrado en los venenos de diversas especies de crotalidos y vipéridos. En el veneno de *Crotalus atrox* digiere las fibras de colágena mesentéricas, pero no las proteínas. El EDTA inhibe el efecto colagenolítico pero no el efecto de arginina esterasa.

La hialuronidasa cataliza el desdoblamiento de enlaces de glucósidos internos en ciertos mucopolisacáridos ácidos. Esto da por resultado un decremento de la viscosidad de los tejidos conectivos. La desintegración de la barrera hialurónica permite que otras fracciones del veneno penetren los tejidos. Se cree que la enzima se relaciona con la magnitud del edema producido por el veneno entero, pero se desconoce el grado al cual contribuye a la inflamación y el edema clínicos. La enzima también se ha denominado el "factor de diseminación".

Las enzimas fosfolipasa se encuentran ampliamente distribuidas en animales, plantas y bacterias. Los venenos de serpientes son las fuentes más ricas de enzimas fosfolipasa A_2 (PLA_2). La PLA_2 cataliza la hidrólisis del éster de ácido graso en la posición 2 de diacilfosfátidos, lo que forma lisofosfátidos y ácidos grasos, sobre todo insaturados. La enzima está muy distribuida en los venenos de elápidos, víboras, crotalidos, culebras marinas y varios colúbridos. Aunque las secuencias de estas enzimas son homologas y sus sitios activos enzimáticos son idénticos, difieren mucho en sus índices letales y propiedades farmacológicas.

Estudios recientes han mostrado que las enzimas PLA_2 pueden ejercer sus efectos farmacológicos por medio de diferentes mecanismos: hidrólisis de fosfolípidos de membrana, liberación de productos que tienen actividad farmacológica, y efectos independientes de la acción enzimática. De manera similar, las enzimas PLA_2 del veneno de serpiente pueden separarse en tres agrupaciones principales dependiendo de sus actividades farmacológicas: enzimas de toxicidad baja ($LD_{50} > 1$ mg/kg), enzimas de toxicidad alta (1 mg/kg $> LD_{50} > 0.1$ mg/kg), y toxinas de acción presináptica ($LD_{50} < 0.1$ mg/kg).

La fosfomonoesterasa (fosfatasa) se encuentra ampliamente distribuida en los venenos de todas las familias de serpientes, salvo los colúbridos. Tiene las propiedades de una monoéster ortofosfórico

fosfohidrolasa. Hay dos fosfomonoesterasas inespecíficas, y tienen pH óptimo a 5.0 y 8.5. Muchos venenos contienen fosfatasas tanto ácida como alcalina, en tanto otros contienen una u otra.

Se ha encontrado fosfodiesterasa en los venenos de las cinco familias de serpientes venenosas. Es una diéster ortofosfórico fosfohidrolasa que libera 5-mononucleótido a partir de la cadena de polinucleótido y, así, actúa como una exonucleotidasa, que ataca al DNA y el RNA. También ataca a derivados de la arabinosa.

La acetilcolinesterasa se demostró por vez primera en veneno de cobra y se encuentra ampliamente distribuida en todos los venenos de elápidos. También se halla en los venenos de serpiente marina, pero no en los de vípido ni crotálico. Cataliza la hidrólisis de acetilcolina hacia colina y ácido acético. No está clara la participación de la enzima en venenos de serpiente. Su llamado efecto sobre la transmisión ganglionar y neuromuscular como un componente del veneno es muy cuestionable.

Hay RNasa en algunos venenos de serpiente en pequeñas cantidades, como la endopolinucleotidasa RNasa. Parece tener especificidad hacia enlaces pirimidiladenilo que contienen pirimidina en el DNA. El pH óptimo es de siete a nueve cuando se utiliza RNA ribosómico como sustrato.

La DNasa actúa sobre el DNA y produce principalmente oligonucleótidos tri o más altos que terminan en fosfato 3' monoesterificado. El veneno de *Crotalus adamanteus* contiene dos DNasas, con pH óptimo a 5 y 9.

La 5'-nucleotidasa es un componente frecuente de todos los venenos de serpiente, y en la mayor parte de los casos es la fosfatasa más activa en venenos de serpiente. Hidroliza de manera específica monoésteres de fosfato, que se enlazan con una posición 5' del DNA y el RNA. Se encuentra en mayores cantidades en venenos de crotálico y vípido que en los de elápidos. La enzima tiene letalidad baja, y no se entiende su función farmacológica en el veneno.

Se ha encontrado NAD nucleotidasa en diversos venenos de serpiente. Esta enzima cataliza la hidrólisis del enlace nicotinamida *N*-ribosídico del NAD, lo que produce nicotinamida y adenosindifosfato ribósido. Su pH óptimo es de 6.5 a 8.5; es lábil al calor, pierde actividad a 60°C. No se entiende su contribución toxicológica en venenos de serpiente.

Se ha encontrado L-aminoácido oxidasa en todos los venenos de serpiente examinados hasta ahora. Da un color amarillo al veneno. Esta enzima cataliza la oxidación de ácidos L- α -amino y α -hidroxi. Esta actividad sobreviene por un grupo de enzimas homologas con peso molecular que varía desde 85 000 hasta 150 000. Tiene contenido alto de aminoácidos ácidos.

La lactato deshidrogenasa cataliza de manera reversible la conversión de ácido láctico en ácido pirúvico; se ha encontrado en nueve venenos de elápidos pero no en otros tres.

Polipéptidos

Los polipéptidos de veneno de serpiente son proteínas de bajo peso molecular que no tienen actividad enzimática. Lamentablemente, a menudo se registran bajo "neurotoxinas", y es poco probable que cambie esta práctica.

En 1938, Slotta y Fraenkel-Conrat aislaron una proteína cristalina a partir del veneno de la serpiente de cascabel tropical *Crotalus durissus terrificus*. La proteína mostró casi todas las propiedades tóxicas del veneno bruto, y se denominó crotovina. Además de la porción de proteína no enzimática tóxica, se encontró que contienen las enzimas hialuronidasa y fosfolipasa, y posiblemente varias otras. No parece tener propiedades proteolíticas o coagulantes o actividad de 5'-nucleotidasa, pero tuvo propiedades neurotóxicas, hemolíticas indirectas y estimulantes del músculo liso. Después de eliminación de la fosfolipasa A, la crotovina se separó más hacia un principio tóxico general conocido como crotactina, que se encontró que tiene mayor índice letal que el de la crotovina, y un segundo componente que puede haber sido crotamina. La palabra "crotovina" se ha retenido de una manera u otra en literatura como una identificación para 17 separaciones diferentes del veneno de *Crotalus durissus terrificus* durante los últimos 50 años. Ha originado considerable confusión y disputas acerca de las técnicas de investigación.

Toxicología

En general, los venenos de serpientes de cascabel y otros crotalidos del Nuevo Mundo producen alteraciones de las resistencias (y a menudo de la integridad) de los vasos sanguíneos, cambios en las células sanguíneas y los mecanismos de coagulación de la sangre, cambios directos o indirectos de la dinámica cardíaca y pulmonar, alteraciones del sistema nervioso, y cambios en la respiración. En seres humanos, la evolución del envenenamiento está determinada por la clase y la cantidad de veneno inyectado; el sitio donde se deposita; la salud general, tamaño y edad del paciente, y la clase de tratamiento. La experiencia clínica indica que la muerte en seres humanos ocurre en menos de una hora hasta varios días; casi todas las muertes sobrevienen entre las 18 y 32 horas. El principal problema terapéutico es la hipotensión o choque. En algunos pacientes, la hipotensión se relaciona con pérdida aguda de sangre consecutiva a hemorragia o hemólisis, pero en la mayoría de los afectados el choque se relaciona con un decremento del volumen de líquidos circulantes, con grados variables de pérdida de células sanguíneas.

No parece haber duda de que el choque o la hipotensión se origina por disminución del volumen sanguíneo circulante consecutivo a un

aumento de la permeabilidad capilar que conduce a la pérdida de líquido, proteína y, hasta cierto grado, eritrocitos. La gravedad de la hipotensión se relaciona con la dosis, y puede lograrse restitución del volumen de líquido circulante con líquidos por vía intravenosa. El antiveneno en sí puede no revertir un estado de choque profundo.

Las pruebas indican que la fracción del veneno que es la causa más probable de la insuficiencia circulatoria es un péptido. La acción primaria del péptido sobre el sistema cardiovascular comprende su capacidad para producir un incremento transitorio de la permeabilidad vascular a proteínas plasmáticas; esto, a la postre, con ciertas otras proteínas, causa pérdida de eritrocitos. El péptido parece alterar las células endoteliales de la pared vascular, lo que da lugar al escape de proteínas plasmáticas y algunos eritrocitos.

La intoxicación por veneno de serpiente es una urgencia médica que requiere atención inmediata y ejercer juicio considerable. El tratamiento tardío o inadecuado puede originar consecuencias trágicas. Empero, antes de instituir cualquier tratamiento, es esencial establecer un diagnóstico de trabajo. Al hacer un diagnóstico, debe recordarse que ser mordido por una serpiente venenosa no significa por necesidad estar envenenado por esa serpiente. Asimismo, al tratar intoxicación por veneno de serpiente, el médico debe recordar que esta es una causa de envenenamiento múltiple y complejo. No hay una medida terapéutica única salvo además del antiveneno, que pueda neutralizar con eficacia todas las actividades fisiofarmacológicas del veneno.

Los síntomas y signos de envenenamiento por víboras de hoyuelos incluyen la presencia de marcas de colmillos; inflamación; dolor; equimosis; debilidad; diversas parestesias; náuseas y vómitos; alteraciones de la temperatura, el pulso y la presión arterial; fasciculaciones; cambios urinarios; hemoconcentración temprana seguida por decremento del hematócrito; plaquetas disminuidas; alteraciones del perfil de coagulación; hemorragias petequiales, y choque. El signo más diagnóstico de envenenamiento por crotálido es la inflamación rápida y progresiva. En la mayoría de los pacientes, cuando se ha inyectado veneno, hay algo de inflamación alrededor del área de la mordedura en el transcurso de 5 a 10 minutos, y a veces la inflamación afecta todo el dedo de la mano, mano, dedo del pie, o pie, en el transcurso de varias horas. El grado de intoxicación siempre debe valorarse en el momento del ingreso y conforme progresa. Una mordedura puede parecer menor luego de una hora, pero resultar grave o incluso letal a las tres horas.

Debe investigarse si se necesita antiveneno. Los mejores resultados se obtienen cuando se administra durante las primeras cuatro horas después de la mordedura, pero su eficacia, en particular para revertir déficit de coagulación, queda de manifiesto durante al menos 24 horas después de la mordedura y quizás aún más tiempo.

Venenos de satirio

El monstruo Gila, *Helodenita suspectum*, y el lagarto ponzoñoso (temacuil, acaltctepón), *H. Iwrridum*, se dividen en cinco subespecies. Estos reptiles grandes, corpulentos, de movimientos relativamente lentos, y en gran parte nocturnos tienen pocos enemigos además de los seres humanos. Son mucho menos peligrosos que lo que en general se cree. Su veneno se transfiere desde las glándulas de veneno que se encuentran en el maxilar inferior, a través de conductos que secretan su contenido cerca de la base de los dientes más grandes de la mandíbula inferior. El veneno a continuación se desplaza en dirección ascendente a lo largo de surcos en los dientes, por medio de capilaridad. El veneno de este saurio tiene actividades de serotonina, aminooxidasa, fosfolipasa A, proteolítica y hialuronidasa, pero carece de actividades de fosfomonoesterasa, fosfodiesterasa, acetilcolinesterasa, nucleotidasa, ATPasa, DNasa, RNasa, aminoácido oxidasay fibrinogenocoagulasa. El contenido alto de hialuronidasa parece ser congruente con el edema de tejidos que se observa en muchos casos clínicos, y la actividad proteolítica baja también es congruente con la desintegración mínima de tejidos que se observa en casos clínicos. La inyección de dosis grandes de veneno de *Heloderma* aminora la presión arterial sistémica, con disminución del volumen sanguíneo circulante, taquicardia y dificultad respiratoria; en dosis letales hay pérdida de la contractilidad ventricular.

ANFIBIOS

La clase Anfibia contiene alrededor de 2 600 especies, y se divide entre la Anura (sapos y ranas) y la Urodela (salamandras y tritones). Aunque se sabe que varios anfibios son venenosos, muy pocos son peligrosos para seres humanos. La Anura tóxica más importante son sapos de la familia Bufonidae; las ranas de las familias Atelopodidae, Dendrobatidae, Discoglossidae, Hylidae, Phyllomedusae, Pipidac y Ranidae; tritones de los géneros *Taricha* y *Triturus*, y ciertas salamandras del género *Salamandra*.

Toxinas de anfibios

Los venenos de anfibios se producen en ciertas glándulas secretoras cutáneas muy desarrolladas. Estas secreciones regularmente se excretan en un estado estable, aunque puede haber elaboración aumentada mandibular en condiciones de coacción u otras. Aunque en general se cree que su única función se relaciona con una postura disuasiva (defensa contra predadores), se ha demostrado que en algunos anfibios también participa en la protección del huésped contra microorganismos que encuentran en el ambiente.

Cuando la piel queda sin las secreciones de estas glándulas particulares, ocurre infección y puede sobrevenir la muerte. Se ha demostrado que las secreciones inhiben el crecimiento de bacterias y hongos en concentraciones de apenas 10^{-3} a 10^{-5} mol/L. Hay casi 300 alcaloides esteroides de anfibio conocidos, que en general se dividen en dos clases, batrocotoxinas y samandarinas.

La composición química de las secreciones de anfibios está muy diversificada. En sapos, a veces se encuentran aminos biógenos, entre ellas adrenalina, noradrenalina, dopamina y epinina, en tanto entre las indoalquilaminas, se han notado las bases bufotenina, bufotenidina y bufoviridina.

Se ha descrito que estas sustancias causan vasoconstricción, hipotensión y alucinaciones. Un segundo grupo de secreciones tóxicas en sapos consta de las bufogeninas, de las cuales la bufotalina es representativa. Estas toxinas parecen tener un efecto notorio sobre el músculo liso, incluso el corazón. Las toxinas de rana están aún diversificadas desde el punto de vista químico que los venenos de sapo. Al contrario de la opinión popular, sólo tres especies extraordinariamente tóxicas de *Phyllobatis* se han utilizado para dardos de cerbatana ponzoñosos, no para flechas.

En Atelopodidae, especie *Atelopus*, hay un grupo de toxinas conocidas como zetecitoxinas. La "dosis letal" por vía subcutánea en ratones para la zetecitoxina AB es 11 µg/kg; para la zetecitoxina C, es de 80 µg/kg de peso corporal. La tetrodotoxina se ha aislado a partir de la piel y grupos de huevos de *A. varius*, en tanto se ha encontrado tetrodotoxina y chiriquitoxina en la piel y los huevos de *A. chiriquensis*. Los alcaloides tricíclicos se hallan en varias clases; pumiliotoxina-A, decahidroquinolinas, e histrionicotoxinas. Entre los otros alcaloides esteroides están la batracotoxina, batracotoxina A, homobatractoxina, dihidrobatracotoxina y 3-O-metilbatracotoxina, todas las cuales se encuentran en ciertas especies de *Phyllobates*.

La batracotoxina es una de las sustancias más tóxicas conocidas; la dosis letal por vía subcutánea en ratones es de 100 ng; la dosis letal estimada para seres humanos es de menos de 200 µg. Aunque en general se clasifica como una "neurotoxina", este alcaloide tiene un notorio efecto sobre el corazón que se manifiesta primero como arritmias y después por cambios que conducen a paro cardíaco. Tiene un efecto directo sobre el sistema nervioso periférico, lo que produce despolarización de membrana, quizá como resultado de un incremento de la permeabilidad de la membrana celular por el sodio, sin cambios relacionados en los iones potasio o calcio. La batracotoxina también produce una liberación copiosa de acetilcolina en preparaciones de músculo y nervio. Se cree que los cambios ultraestructurales precipitados por esta toxina en nervios y músculos se originan por alteraciones osmóticas producidas por el flujo copioso de iones sodio hacia adentro.

La taricatoxina se ha aislado a partir de tres especies de tritones: *Taricha torosa*, *T. rivularis* y *T. granulosa*. La misma toxina se encuentra en las especies *Sphaeroides* de pez globo y se conoce como tetrodotoxina. La taricatoxina, o tetrodotoxina, también se encuentra en algunas especies de ranas y en al menos un pulpo, así como en varios otros peces además de los peces globo. Entre los alcaloides esferoides que se encuentran en las salamandras están la samanina, samandenona, cicloneosamandaridina, cicloneosamandoína, samandarina y samandaridina. Las samandarinas son toxinas muy potentes que actúan sobre el sistema nervioso central y tienen propiedades hipertensivas y anestésicas.

ANIMALES MARINOS

Alrededor de 1 200 especies de organismos marinos se sabe que son ponzoñosos o venenosos. En su mayor parte, estos animales están ampliamente distribuidos en toda la fauna marina, desde el protista unicelular *Alexandrium* (*Gonyaulax*) hasta algunos de los cordados. En casi todas las áreas, no constituyen un problema médico o socio-económico. De cualquier modo, en algunas regiones dispersas, como el sur del Pacífico y el Caribe, donde la ciguatera a veces da lugar a serios problemas de salud pública y económicos, y en el caso del envenenamiento paralítico por mariscos, los animales marinos venenosos han presentado una amenaza para la salud y la economía.

Toxinas de animales marinos

Aunque en conjunto son mucho más variadas en su composición química que las de animales terrestres, hay cierto grado de constancia de los componentes dentro de un género o especie particular en cada grupo. Algunos organismos, como almejas y mejillones, pueden sólo ser tóxicos durante un período particular o en un lugar pero no en otro, en tanto la toxicidad en tetraodóntidos varía con la especie de pez, los órganos estudiados y otros factores. La toxicidad en peces que producen ciguatera es para todos los propósitos prácticos casi impredecible en lo que se refiere a la especie comprendida, localización y estación del año.

Algunas toxinas marinas son proteínas de bajo peso molecular, en tanto otras son de alto peso molecular. Algunos venenos marinos están compuestos de lípidos, aminos, quinonas, compuestos de amonio cuaternario, alcaloides, bases guanidina, fenoles, esteroides, mucopolisacáridos, o compuestos halogenados. Casi todos los venenos de peces son inestables. En algunos organismos marinos hay varias toxinas, y a veces se necesitan dos organismos para producir una toxina. Por último, se sabe que el veneno de una especie o género en un filum

puede ser similar o incluso idéntica a la que se encuentra en un animal en un filum por completo diferente.

Como se esperaba, las actividades farmacológicas y toxicológicas de las toxinas marinas varían de modo tan notorio como sus propiedades químicas. Algunas toxinas marinas desencadenan efectos más bien simples, como vasoconstricción o dilatación, dolor y eritema localizado transitorios, en tanto otras producen respuestas más complejas, como disfunción del sistema nervioso parasimpático, y cambios concomitantes de la dinámica cardiovascular o sanguínea. Las reacciones sinérgicas y posiblemente antagónicas pueden ocurrir como un resultado de interacciones entre componentes individuales de venenos. La liberación de sustancias autofarmacológicas mediante la acción de venenos marinos también debe tomarse en consideración en casos clínicos de envenenamiento.

Protista

Entre los protistas se encuentran los diversos protozoarios, algas, diatomeas, bacteria, levaduras y hongos. Los protistas marinos se encuentran ampliamente distribuidos en todas las aguas neríticas y en alta mar desde los océanos polares hasta los trópicos. Se sabe que al menos 80 especies son tóxicas para seres humanos y otros animales. Casi todos los organismos tóxicos son del orden Dinoflagellata, de los cuales hay más de 1 200 especies. Se ha demostrado que los protistas contienen o liberan una toxina que: 1) da lugar a envenenamiento paralítico por mariscos a través de la cadena alimentaria, 2) produce dificultad respiratoria y molestias gastrointestinales o dermatitis en seres humanos, 3) causa mortalidad masiva de animales marinos, o 4) ha quedado comprendida en experimentos de laboratorio como tóxica. A veces hay acumulaciones de protistas, y origina el fenómeno a menudo denominado "marea roja" o "agua roja". De cualquier modo, la acumulación puede ser de color amarillento, parduzco, verdoso, azulado, o incluso de color pálido, dependiendo del organismo comprendido, y de otros factores. Esas acumulaciones regularmente se hacen visibles cuando hay 20 000 organismos o más en 1 ml de agua, aunque algunas pueden contener 50 000 organismos o más.

El veneno que produce la parálisis por mariscos (PSP), conocido de manera variada como saxitoxina, toxina de *Gonyaulax*, veneno de dinoflagelado, veneno de mejillón o almeja, o mitilotoxina, es una toxina o grupo de toxinas que se encuentran en ciertos moluscos, artrópodos, equinodermos y algunos otros animales marinos que han ingerido protistas tóxicos y se han hecho "venenosos". El veneno que produce la parálisis por mariscos a través de la cadena alimenticia se conoce bien en animales domésticos y seres humanos.

La cantidad de veneno en el marisco u otro organismo depende del número de protistas tóxicos filtrados por el animal huésped. Fuera de California, los mejillones son peligrosos para consumo humano cuando se encuentran 200 o más protistas/ml en las aguas costeras. A medida que el recuento aumenta, los mejillones se hacen más tóxicos. En el transcurso de una semana o dos, en ausencia de los protistas tóxicos, los mejillones quedan relativamente libres del veneno. El PSP debe considerarse un complejo de toxinas.

El envenenamiento del mejillón *Mytilus californianus* se absorbe con lentitud a partir del tubo digestivo y se excreta con rapidez por los riñones. Se dice que deprime la respiración, los centros cardioinhibidor y vasomotor, y la conducción en el miocardio. En estudios se ha demostrado que la saritoxina tiene un notorio efecto sobre los nervios periféricos y el músculo estriado en ranas. La acción "parecida a la del curare" se atribuye a un mecanismo que impide que el músculo muestre respuesta a la acetilcolina. La toxina produce disminución progresiva de la amplitud del potencial de placa terminal en la preparación de nervio y músculo de rana. También deprime los potenciales de nervio frénico de mamíferos, suprime de manera indirecta contracciones del diafragma desencadenadas, y suele reducir de modo directo las contracciones estimuladas. La toxina tiene un efecto directo sobre el corazón y su sistema de conducción. Produce cambios que varían desde un decremento leve de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil con prolongación simple del intervalo PR o cambios del segmento ST, hasta bradicardia grave y bloqueo de la rama del fascículo o insuficiencia cardíaca completa. El veneno desencadena una depresión expedita pero reversible de la contractilidad del músculo papilar aislado de gato. Esta toxina bloquea potenciales de acción en nervios y músculos al evitar, de una manera muy específica, un incremento de la permeabilidad iónica que normalmente se relaciona con el flujo de sodio hacia adentro. Parece hacer esto sin alterar las conductancias de potasio o cloruro.

Varios investigadores han presentado diversas cifras acerca de las dosis tóxicas y letales para seres humanos. Un caso leve de intoxicación puede originarse por ingestión de 1 mg de toxina, que podría ser la cantidad que se encuentra en uno a cinco mejillones o almejas venenosos que pesan alrededor de 150 g cada uno. Podría sobrevenir un envenenamiento moderado por ingestión de 2 mg del veneno, en tanto uno grave se originaría por 3 mg. Se esperaría que 4 mg de la toxina podrían ser letales para seres humanos si no se instituyó tratamiento vigoroso.

Porifera (esponja)

Las esponjas son colonias muy organizadas de nómadas unicelulares compuestos de células laxamente integradas cubiertas por una piel y,

www.rinconmedico.org

con pocas excepciones, apoyadas de manera interna por un esqueleto de sílice, calcita o espongina. Hay más de 5 000 especies, y se encuentran en casi todos los mares, desde niveles de marea media hasta las partes más profundas de los océanos. Algunas esponjas liberan una sustancia tóxica hacia su ambiente. Aunque el fenómeno por lo general se ha considerado una reacción puramente defensiva iniciada cuando la esponja queda en peligro, el material tóxico puede liberarse como un producto continuo hacia el área circundante y, así, servir como un aviso o fuerza disuasiva para un depredador que se está acercando. Se ha encontrado que algunas esponjas del mismo género que las que se encuentra son tóxicas para peces, son no tóxicas. La familia Halicionidae parece tener las especies más constantemente tóxicas.

En lo que se refiere a seres humanos, la intoxicación tal vez ocurre por depósito de la o las toxinas en las abrasiones superficiales producidas por las espículas finas y puntiagudas de la esponja. Se sabe que las espículas pueden producir lesión traumática de la piel humana, en particular las de hexactinélidas, y se cree que en muchos casos de intoxicación esto ocurre antes del depósito de veneno sobre la piel. Ciertamente, una piel con abrasiones tiene más probabilidades de absorber una toxina que la no lesionada. Las esponjas lesivas más frecuentes son *Tedania nigrescens*, *T. inconstans* y *Neofibularia noli-langere*. Los síntomas y signos constan de una sensación ardorosa o irritante sobre las manos u otra parte que haya establecido contacto con la esponja, dolor leve subsiguiente a veces confinado a las articulaciones de la mano afectada, prurito (que suele ser intenso) y malestar general. Las áreas de contacto están calientes al tacto, y puede haber edema leve. Las manifestaciones sistémicas y las infecciones son raras. El tratamiento consta de lavado exhaustivo de las manos con agua jabonosa y aplicación de hidrocortisona, tetracaína y productos de clorhidrato de difenhidramina por vía tópica.

Cnidaria (celenterados)

El filum Cnidaria (hidroideos, medusas [aguamar, aguamala, malagua] anémonas de mar y corales) comprende metazoarios simples que poseen los dos tejidos básicos que se encuentran en todos los animales superiores, una capa de material parecido a gelatina con fibras elásticas de sostén entre el ectodermo y el endodermo, conocida como "mesoglea", una cavidad gastrovascular que sólo se abre a través de la boca, simetría radial, y tentáculos que portan abundantes nematocistos. En el sifonóforo, *Physalia*, y en muchos otros cnidarianos, los tentáculos contienen tiras largas de músculo que pueden contraerse para llevar la presa del animal hacia los pólipos de alimentación por debajo de la sombrilla. Los pólipos envuelven la presa y la digieren. Se encuentran formas ponzoñosas en las tres clases de cnidarianos

vivientes: Hydrozoa o hidroides, hidromedusas y corales de fuego; Scyphozoa, o medusa (aguamar) verdadera, y Anthozoa, o anémonas de mar, Pennatulidea, y corales alcionarios. Hydrozoa son pólipos ramificados o simples, algunos con medusas con brotes. El orden Siphonophora incluye el sifonóforo. Scyphozoa, medusas (aguamares) verdaderas, se tipifican por un cuerpo, sombrilla o campana, que regularmente es convexo por arriba y cóncavo por abajo. Cubomedusae, o avispas de mar, son los más peligrosos de los cnidarios, en particular *Chironex fleckeri* y *Chiropsalmus quadrigatus*. Las anémonas son estructuras sedentarias parecidas a flor. Los alcionarios incluyen los corales duro, blando y negro, así como gorgonias (*Ptilosarcus gurneyi*) y *Renilla reniformis*. Los cnidarios tienen importancia particular debido a picaduras de seres humanos y sus propiedades toxicológicas raras.

La unidad de picadura de los cnidarios es el nematocisto. Podría ser una exageración decir que las 9 000 especies de cnidarios tienen nematocistos. El nematocisto, que es una célula ovoide, capsulada, cuyo tamaño varía de 4 a 225 μm , contiene un opérculo, un tubo enrollado largo o hebra hueca, una matriz, y veneno. El nematocisto se forma como "organelo metaplasma" dentro de una célula intersticial, el cnidoblasto. Los cnidoblastos están distribuidos en toda la epidermis, salvo en el disco basal. El túbulo enrollado en el nematocisto no descargado varía de longitud desde 50 μm hasta más de 1 mm, dependiendo de la especie de cnidario. Cuando se descarga, el opérculo se libera y el túbulo evertido explota, y queda fijo al sitio original del opérculo. Los animales que murieron luego de picaduras de *Physalia* mostraron edema pulmonar y dilatación del hemicardio derecho notorios, con congestión venosa de los vasos más grandes de las circulaciones torácica y portal. La toxina produjo cambios de la bomba de Na-K, lo que dio por resultado despolarización de las membranas celulares.

Una proteína hemolítica de *P. physalis*, la fisalitoxina, explica alrededor del 28% de la proteína total en el veneno del nematocisto. Su contenido de carbohidrato es de 10.6%, y representa la principal glucoproteína del veneno bruto. Esta toxina hemolítica y letal queda inactivada por la concavalina A. Los extractos de los tentáculos congelados de la avispa de mar, *Chironex fleckeri*, tienen propiedades letales, necrosantes y hemolíticas. La presión arterial y los cambios químicos son congruentes con un volumen sanguíneo circulante reducido e hipoxia.

La toxina del nematocisto de la ortiga marina, *Chrysaora quinquecirrha*, está contenida dentro del nematocisto, y las cápsulas y hebras de nematocisto descargadas están libres de toxina. La toxina produce cambios citológicos notorios, entre ellos alteraciones nucleares y disolución de la colágena intercelular. Se cree que la propiedad letal

yace en una alteración del transporte de calcio a través del sistema de conducción del corazón. La toxina parece inducir una despolarización inespecífica de membrana por medio de un mecanismo insensible a tetrodotoxina, dependiente de sodio, que aumenta de modo secundario el flujo de calcio hacia adentro.

Entre las anémonas de mar, *Anemonia sulcata* despierta particular interés porque tiene considerable importancia médica en el mar Adriático, donde inflinge muchas picaduras en bañistas. Cuando se inyectan en un crustáceo, pez o mamífero, las toxinas de *A. sulcata* producen parálisis y cambios cardiovasculares.

Los nematocistos de ciertos cnidarios pueden penetrar en la piel de seres humanos. Aunque la mayor parte de los nematocistos únicamente tienen capacidad para perforar las membranas delgadas de la boca o la conjuntiva, algunos poseen suficiente fuerza para perforar la piel de los lados internos de los brazos, piernas y áreas más delicadas del cuerpo. Aun otros pueden penetrar en la piel más gruesa de las manos, brazos y pies. La deglución de los tentáculos o incluso la sombilla puede causar dolor y molestias epigástricas.

Las lesiones cutáneas, así como otras manifestaciones clínicas producidas por los cnidarios, varían mucho, dependiendo de la especie y del número de nematocistos disparados. Al contrario de la creencia común, las picaduras de muchos cnidarios producen poco dolor inmediato o ninguno. A veces el escozor es la primera molestia que llama la atención de la víctima hacia el área lesionada, y esto puede no ocurrir durante horas después del contacto inicial. Los corales de fuego o con aguijón, *Millepora*, producen erupciones pequeñas, enrojecidas, un poco papulares, que aparecen 1 a 10 horas después del contacto y regularmente desaparecen en el transcurso de 24 a 96 horas. En casos graves, las pápulas pueden evolucionar hacia lesiones pustulares y descamación subsiguiente. El escozor regularmente se relaciona con algo de dolor punzante localizado que por lo general es de corta duración y con algo de prurito e inflamación mínima subsiguientes.

El contacto con el sifonóforo, *Physalia*, produce dolor inmediato, a veces intenso, y la aparición temprana de erupciones papulares lineales enrojecidas pequeñas. Al principio, las pápulas están secundadas por una zona eritematosa, pero conforme aumenta su tamaño, el área adopta el aspecto de una reacción inflamatoria con pápulas hemorrágicas enmarcadas, periódicas, pequeñas. En algunos casos, las pápulas están muy cercanas entre sí, lo que indica múltiples descargas de nematocistos conforme el tentáculo pasó sobre la parte lesionada. El área afectada se torna dolorosa, y con cierta frecuencia hay prurito intenso. El dolor puede difundirse hacia las masas musculares más grandes en la extremidad afectada o incluso hacia todo el cuerpo. El dolor a veces invade los ganglios linfáticos regionales. En algunos casos, las pápulas evolucionan hacia formación de vesículas, pústulas

y descamación. También pueden aparecer manifestaciones sistémicas generales después de envenenamiento por *Physalia physalis*. Se han informado debilidad, náuseas, ansiedad, cefalalgia, espasmos en las masas musculares grandes del abdomen y la espalda, espasmos vasculares, lagrimación, secreción nasal, aumento de la transpiración, vértigo, hemólisis, dificultades para respirar y dolor al hacerlo, (descritos como incapacidad para "recobrar el aliento", cianosis, insuficiencia renal y choque. Se han informado varias muertes luego de picaduras por *Physalia*.

El contacto con casi todas las medusas verdaderas da lugar a casos menos graves a manifestaciones similares a las que se señalaron para *Physalia*; los síntomas en ocasiones desaparecen en el transcurso de 10 horas. En casos más graves a veces se observan vértigo, confusión mental, cambios de la frecuencia cardíaca y choque, y han sobrevenido muertes.

Las avispas de mar (*Chirones fleckeri*, *Chiropsalmus quadrigatus* y ciertas especies relacionadas) son en extremo peligrosas. Se han observado varias muertes por Cubomedusae, particularmente en aguas de los océanos Índico y Pacífico. Aunque regularmente aparecen efectos sistémicos en el transcurso de 5 a 150 minutos después del envenenamiento, algunas muertes han ocurrido en menos de cinco minutos. Las picaduras por estas Cubomedusae causan una sensación de escozor o ardorosa aguda, con la aparición de una roncha, que al principio tiene el aspecto de "un área redondeada de piel de gallina". Pronto aparece una roncha eritematosa, y puede hacerse mucho más grande que el área de contacto. Las punciones por los nematocistos se hacen más manifestadas y aparecen como vesículas hemorrágicas muy pequeñas circundadas por inflamación. Aparece un dolor punzante y puede persistir durante una a tres horas. Puede haber formación de vesículas y pústulas, y con cierta frecuencia hay necrosis cutánea de espesor total. El edema alrededor del área puede persistir durante 10 días o más.

Las picaduras por anémonas regularmente tienen menos consecuencias que las infligidas por medusas, y rara vez son dolorosas o minusvalidantes. El área de la lesión adopta un aspecto enrojecido y un poco elevado, y muestra vesículas del tamaño de una cabeza de alfiler, dispersas de manera irregular, o ampollas hemorrágicas. El área se torna dolorosa, en particular al tacto o el calor. Las picaduras por corales duros (*Acropora*) dan lugar a algo de dolor leve que suele ir seguido por escozor y la aparición de ronchas difusas pequeñas, que puede progresar hacia formación de vesículas, pero rara vez hacia necrosis. Las espículas pequeñas de coral que a veces se rompen y quedan embebidas en la piel son problemáticas; en ocasiones dan lugar a infección.

El tratamiento consta de eliminación de los tentáculos, de preferencia con guantes, lavado del área afectada con agua de mar, inmersión

de la parte en vinagre durante 20 a 30 minutos, aplicación de un polvo seco o jabón de afeitar, y raspado del área con un cuchillo afilado para quitar cualesquier nematocistos embebidos en la piel, con lavado a profundidad del área con agua jabonosa, y después aplicación de un ungüento con corticosteroide-analgésicos-antihistamínico. Las manifestaciones sistémicas se tratan mejor con medidas sintomáticas.

En algunas islas del Pacífico y en otros sitios del mundo, las anémonas de mar se comen después de cocción, pero algunas al parecer son venenosas sea que se cocinen o no. *Rhodactis howesi* y *Physobranchia douglasi* son venenosas cuando se comen crudas, pero se dice que son seguras cuando se cocinan. Se dice que *Radianthus paumotensis* y otras especies de *Radianthus* son venenosas sean crudas o cocinadas. La intoxicación se tipifica por náuseas, vómitos, dolor abdominal y reflejos hipoactivos. En casos graves han ocurrido debilidad notoria, malestar general, cianosis, estupor y muerte.

Echinodermata

En la mayor parte de los casos, los equinodermos se caracterizan por simetría radial o meridional, un exosqueleto calcáreo formado por placas u osículos separados que a menudo muestran espinas externas, un celoma bien desarrollado, un sistema hidrovacular, y un sistema nervioso, pero no un sistema excretor especial. Se sabe que alrededor de 85 de las 6 000 especies en las cuatro clases (Asteroidea, Ophiuroidea, Echinoidea, Holothuroidea) son ponzoñosas o venenosas. Las asteroides, estrellas de mar y estrellamares tienen un disco central y cinco o más rayos o brazos ahusados. Sobre la superficie superior hay muchas espinas punzantes de carbonato de calcio en forma de calcita entremezclada con materiales orgánicos. Las espinas de calcita están cubiertas por un integumento delgado compuesto de una epidermis y una dermis. Dentro de la epidermis hay una célula acidófila que se cree libera una toxina. La toxina se secreta hacia el agua o, como sucede en los seres humanos, directamente sobre la piel. Además, las estrellas de mar tienen pedicelarios que contienen glándulas de veneno en la cavidad cóncava de sus válvulas. Algunas estrellas de mar producen envenenamiento después de la ingestión.

Los erizos de mar regulares tienen cuerpos redondeados, con simetría radial, rodeados por una concha de calcita dura a partir de la cual surgen las espinas calcáreas y los pedicelarios ponzoñosos. Las espinas pueden ser rectas y puntiagudas; curvas; con extremo plano; en forma de maza, remo o sombrilla; punzantes; en forma de abanico, o ganchudas. Pueden variar de longitud desde menos de 1 mm hasta más de 30 cm. Las espinas sirven para la locomoción, protección, excavación, alimentación y la producción de corrientes; ciertas espinas primarias y secundarias portan glándulas de veneno.

El principal aparato de veneno en diversas especies de erizos de mar, incluso el aplanado, es el pedicelario. En esencia, los pedicelarios son espinas modificadas con cabezas flexibles. Hay cuatro clases primarias, y algunos erizos poseen las cuatro. Los pedicelarios funcionan en la obtención de alimentos, el arreglo y la autodefensa. El pedicelario de tipo glandular, gemiforme o globífero sirve como un órgano de veneno. En casi todos los equinoideos, la llamada cabeza de los pedicelarios está compuesta de tres mandíbulas o válvulas calcáreas, cada una con un colmillo redondo, parecido a diente. Las mandíbulas regularmente se encuentran cercadas por un saco globoso, carnoso y un poco muscular que tiene una glándula única o doble sobre cada válvula. En varios erizos se encuentra un segundo sistema de glándula trilobulado, distinto desde los puntos de vista anatómico e histológico de la glándula de la cabeza. Las espinas primarias y secundarias de algunos erizos tienen órganos especializados que contienen una glándula, que se dice que vacía su contenido a través de la punta hueca de la espina en ciertas circunstancias.

Los cohombros de mar (pepinos de mar, holoturia), Holothuroidea, son animales de cuerpo blando cubiertos por una piel correosa que sólo contiene placas calcáreas microscópicas. Al menos 30 especies que pertenecen a cuatro de los cinco órdenes son tóxicas. Algunos miembros tienen órganos de defensa especiales conocidos como túbulos de Cuvier. Cuando estos animales se irritan, emiten estos órganos a través del ano. Los túbulos se alargan por la presión hidrostática, de modo que una vez que pasan a través del ano, se convierten en hebras en extremo pegajosas en las cuales el animal atacante queda atrapado. El proceso de alargamiento puede dividir la capa externa de las células de cubierta, con liberación de un material proteináceo que forma una masa amorfa con fuertes propiedades adhesivas. En algunos cohombros de mar, como en *Actinopyga agassizi*, los túbulos no se hacen pegajosos ni se alargan, sino que se expulsan de una manera un poco similar y secretan una toxina a partir de ciertas estructuras muy desarrolladas llenas con granulos. La toxina tiene la capacidad para matar peces y otros animales. En *Holothuria atra*, que no tiene túbulos de Cuvier, la toxina puede secretarse a través de la pared corporal.

Muchos equinodermos secretan un moco o líquido a partir de su integumento, que parece participar en su armamento defensivo. La secreción viscosa a partir de las glándulas integumentarias pluricelulares masivas de la estrella quebradiza, *Ophiocumina nigra*, se caracteriza como un mucopolisacárido ácido muy sulfatado que contiene aminoazúcares, ésteres de sulfato y otras sustancias que forman complejos con proteínas. El pH de esta secreción es de alrededor de 1, y esto probablemente lo hace muy ofensivo para otros animales marinos que podrían buscar hacer de ellos una presa. Los filamentos tenaces descargados de cohombros de mar pueden producir lesiones en

seres humanos, y comer el cohombro de mar *Slichopus variegatus* puede causar la muerte. La sustancia tóxica holoturina se ha extraído a partir del cohombro de mar de las Bahamas *Actinopyga agassizi*. En la preparación de nervio frénico-diafragma de mamífero, el holoturina A produjo contractura del músculo seguida por cierta relajación y un decremento gradual de la amplitud registrada de las contracciones desencadenadas de manera tanto directa como indirecta; estas últimas disminuyeron a una tasa un poco mayor que las primeras. Las picaduras de pedicelarios dan lugar a dolor inmediato, inflamación y enrojecimiento localizados, y una sensación de dolorimiento sobre la parte afectada.

Los ovarios de los erizos de mar son tóxicos y quizá letales. Las gónadas de *Paracentrotus lividus*, *Tripneustes ventricosus* y *Centrechinus antillarum* son venenosas. Los envenenamientos después de la ingestión de ciertos cohombros de mar se observan con cierta frecuencia y han ocurrido a menudo en el sur del Pacífico, las Filipinas, Japón, China y el sudeste de Asia. Las especies de holoturina comprendidas con mayor frecuencia son *Holothuria atra*, *H. axiologa*, *Süchopus variegatus* y *Thelenota ananas*. Los síntomas y signos por lo general son de corta duración y no generan secuelas graves. Se ha informado prurito de las manos, con inflamación y rubor, después de manipular algunos cohombros de mar. Se ha observado conjuntivitis aguda en personas que han nadado en aguas contaminadas con la descarga de tejido de los órganos de Cuvier del cohombro de mar.

Mollusca

Los moluscos son invertebrados no segmentados con un manto que a menudo secreta una concha calcárea, un pie muscular ventral usado para locomoción, un celoma reducido, un aparato circulatorio abierto y una rádula u órgano parecido a lengua (sólo ausente en los bivalvos). Hay mandíbulas en algunas especies. Hay alrededor de 80 000 especies de moluscos, de los cuales unos 85 han quedado comprendidos en envenenamientos de seres humanos y se sabe que son tóxicos en ciertas condiciones. Casi todas las especies ponzoñosas o venenosas se encuentran en tres de las cinco clases de moluscos; Gastropoda, Pelecypoda y Cephalopoda. En la clase Gastropoda, los caracoles y las babosas univalvos, los miembros más peligrosos pertenecen al género *Conus*, en el cual quizá hay 400 especies. Los mariscos de concha en forma de cono están confinados de manera casi exclusiva a mares y océanos tropicales y subtropicales, y regularmente se encuentran en áreas superficiales a lo largo de arrecifes, aunque en algunas de las especies más peligrosas se hallan en fondos arenosos. Varían de longitud hasta unos 25 cm. El aparato productor del veneno de *Conus* sirve como un arma ofensiva para obtener alimento, y en mucho me-

ñor grado como un arma defensiva contra predadores. Las diversas especies de Conidae se han dividido en las que son vermívoras, moluscívoras y piscívoras. Únicamente Conidae piscívoros tienen la capacidad para causar lesiones graves en seres humanos.

Algunos abalones (orejas marinas, orejas de San Pedro), como *Haliotis*, son tóxicos cuando se comen. La toxina está concentrada en la glándula digestiva o el hígado, y puede distinguirse por su pigmento de color azul-verdoso. Se cree que el pigmento pirofeoforbide a se origina a partir de la clorofila en las algas de las cuales el abalone se alimenta. En la glándula hipobranquial de *Murex*, hay una secreción que al principio es incolora o amarilla, pero cuando queda expuesta a la luz solar se torna de color violeta brillante y emite un fuerte olor fétido. Esta glándula también produce una secreción tóxica.

El veneno salival del gastrópodo *Neptunea arthritica* se cree que es tetramina ($C_4H_{12}N$). Se ha sugerido que la histamina, colina y éster de colina, que también se encuentran en las glándulas salivales de este molusco, actúan de manera sinérgica con la tetramina en la producción del envenenamiento.

Entre los cefalópodos (jibias [sepias], calamares, nautilus y octópodos) hay pulpos ponzoñosos y posiblemente varios calamares ponzoñosos y venenosos. El aparato de veneno del pulpo es una parte integral del aparato digestivo del animal. Las secreciones tienen una función digestiva similar en algunos aspectos a la de los venenos de serpientes. Las sustancias que se encuentran en las glándulas salivales son tiramina, octopina, agmatina, adrenalina, noradrenalina, 5-hidroxitriptamina, L-p-hidroxifeniletanolamina, histamina, dopamina, triptófano y ciertos 11-hidroxiesteroideos, polifenoles, fentolaminas, indolaminas y bases de guanidina.

Las glándulas salivares posteriores de *Eledone moschata* y *E. aldrovandi* contienen una sustancia que, cuando se inyecta en mamíferos, produce notoria vasodilatación, así como hipotensión y estimulación de ciertos músculos lisos extravasculares. La sustancia se denominó primero moschatina, pero más tarde se renombró eledoisina. Es un endecapéptido. La eledoisina es 50 veces más potente que la acetilcolina, histamina o bradisinina en su habilidad para desencadenar hipotensión en perros.

Informes de envenenamiento por pulpos australianos, algunos de los cuales resultaron letales, estimularon el interés renovado por el veneno de los cefalópodos. Se encontró que un extracto salino de glándulas homogeneizadas de *Hapalochlaena maculosa* es un producto dializable, estable ante el calor, que resistió a la hidrólisis ácida leve. Cuando se estudió en diversas preparaciones farmacológicas, se concluyó que los animales murieron por insuficiencia respiratoria causada por un bloqueo del nervio frénico, o por cambios nocivos en la unión neuromuscular.

Se encontró que la maculotoxina bloqueó la transmisión neuromuscular en la preparación de nervio-músculo sartorio ciático aislado, de sapo, al inhibir el potencial de acción en las terminales nerviosas motoras, y no tuvo efecto postsináptico. Se sugirió que la toxina puede bloquear los potenciales de acción al desplazar iones sodio desde sitios con carga negativa en la membrana. Se confirmaron observaciones previas del parecido de la maculotoxina con la tetrodotoxina. Las comparaciones espectrales y cromatográficas directas mostraron que ambas toxinas son indistinguibles. Esto despierta particular interés porque este es un veneno (tetrodotoxina) que también es una ponzoña (maculotoxina). Se cree que en la tetrodotoxina la presencia del veneno es un producto del metabolismo, en tanto en la maculotoxina la ponzoña se utiliza para inmovilizar a la presa y quizá matarla.

Diversas especies en forma de conos se han considerado en lesiones de seres humanos, entre ellas *Conus geographus*, *C. aulicus*, *C. gloria-maris*, *C. marmoreus*, *C. textile*, *C. tulipa*, *C. striatus*, *C. omaria*, *C. catus*, *C. obscurus*, *C. imperialis*, *C. pulicarius*, *C. quercinus*, *C. litteratus*, *C. lividus* y *C. sponsalis*. La picadura suele dar lugar a dolor localizado inmediato y a veces intenso en el sitio de la lesión. Es posible que aparezca una sensación de hormigueo o entumecimiento alrededor de la boca, labios y lengua, así como sobre las partes periféricas de las extremidades. Otros síntomas y signos durante los primeros 30 minutos después de la lesión son hipertonicidad, temblor, fasciculaciones musculares, náuseas y vómitos, mareos, aumento de lagrimación y salivación, debilidad, y dolor en el tórax, que aumenta con la inspiración profunda. El entorpecimiento alrededor de la herida puede diseminarse hacia una buena parte de la extremidad o la parte lesionada. En casos más graves, se han informado dificultad respiratoria con dolor precordial, dificultades para la deglución y la fonación, mareos intensos, visión borrosa e incapacidad para enfocar, ataxia y prurito generalizado. En casos letales, la muerte va precedida por "parálisis respiratoria".

El envenenamiento después de la ingestión del buccino, *Neptunea arthritica*, se caracteriza por mareos, náuseas, vómitos, debilidad, ataxia, fotofobia, debilidad ocular externa, sequedad de boca y en ocasiones urticaria. La ingestión del abalone tóxico produce eritema, inflamación y dolor en la cara y el cuello, y a veces en las extremidades y, en casos más graves, una dermatitis fulminante. Los escritores latinos y medievales de la época de Plinio consideraron que la libre de mar *Aplysia* es muy venenosa.

Los tipos más frecuentes de intoxicación por mariscos se reconocen como gastrointestinales, alérgicos y paralíticos. La intoxicación gastrointestinal por mariscos se caracteriza por náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad y diarrea. Los síntomas por lo general empiezan 8 a 12 horas después de la ingestión del molusco lesivo. Este

tipo de intoxicación se origina por bacterias patógenas y regularmente se limita a signos y síntomas gastrointestinales. Rara vez persiste más de 48 horas.

La intoxicación alérgica o eritematosa por mariscos se caracteriza por una respuesta alérgica que puede variar entre los individuos. Los síntomas empiezan 30 minutos a seis horas después de la ingestión del molusco al cual el individuo es sensible. Los signos y síntomas de presentación habituales son eritema difuso, inflamación, urticaria y prurito en la cabeza y el cuello, y que después se diseminan al cuerpo. La cefalalgia, rubor, molestias epigástricas y náuseas son molestias ocasionales. En casos más graves, a veces ocurren edema generalizado, prurito intenso, inflamación de la lengua y garganta, dificultades respiratorias y vómitos. La muerte es rara, pero las personas con una sensibilidad conocida a mariscos deben evitar comer todos los moluscos.

El envenenamiento paralítico por mariscos se conoce de manera variada como envenenamiento por *Gonyaulax*, envenenamiento parestético por mariscos, envenenamiento por mejillón, y mitilointoxicación. Los síntomas patognomónicos aparecen en el transcurso de los primeros 30 minutos después de ingerir el molusco lesivo. Las parestesias, descritas como hormigueo, ardor o entumecimiento, se notan primero alrededor de la boca, labios y lengua, y después se diseminan sobre la cara, cuero cabelludo y cuello, y hacia las yemas de los dedos de las manos y los dedos de los pies. La percepción sensitiva y la propiocepción quedan afectadas al grado que el individuo se mueve sin coordinación y de un modo similar al que se observa en otra forma más frecuente de intoxicación. La ataxia, el lenguaje incoherente y la afonía son signos notorios en envenenamientos graves. El paciente se queja de mareos, sensación de estrechez de la garganta y el tórax, y algo de dolor con la inspiración profunda. Puede haber debilidad, malestar general, cefalalgia, aumento de la salivación y de la transpiración, sed, así como náuseas y vómitos. El pulso por lo general es filiforme y rápido; a menudo no hay reflejos superficiales, y los reflejos profundos pueden ser hipoactivos. Si la debilidad muscular y las dificultades respiratorias se tornan progresivamente más graves durante las primeras ocho horas, puede sobrevenir la muerte. Si la víctima sobrevive a las primeras 10 a 12 horas, el pronóstico es bueno. La muerte por lo general se atribuye a "parálisis respiratoria".

Entre los cefalópodos que han quedado comprendidos en mordeduras de seres humanos están a *Hapalochlaena (Octopus) maculosa*, *Octopus australis*, *O. lunulatus*, *O. doefleini*, *O. vulgaris*, *O. apollyon*, *O. bimaculatus*, *O. macropus*, *O. rubescens*, *O. fitchi*, *O. flindersi*, *Ommastrephes sloani pacificus*, *Eledone moschata*, *E. aldrovandi* y *Sepia officinalis*. La mordedura de casi todos los pulpos da por resultado una pequeña herida puntiforme; parece presentar hemorragia más

libremente que la que se esperaría a partir de una herida traumática no envenenada similar. El área alrededor de la herida está pálida pero después se torna eritematosa y en envenenamientos graves puede hacerse hemorrágica. El hormigueo y el entumecimiento alrededor de la herida son molestias frecuentes. La inflamación por lo general es mínima inmediatamente después de la lesión, pero puede aparecer 6 a 12 horas más tarde.

Peces

Peces venenosos

Se sabe que alrededor de 700 especies de peces marinos son tóxicas o pueden ser venenosas cuando son ingeridas por seres humanos. Este número no incluye peces que han causado una intoxicación que puede rastrearse a bacterias patógenas. Casi todas estas especies se encuentran en arrecifes de coral. En conjunto, su distribución es irregular, incluso en una zona particular del océano o alrededor de una isla. Tienen a ocurrir en mayores números alrededor de islas que a lo largo de las costas continentales. Casi todas las especies son no migratorias. Pueden ser herbívoros o carnívoros. Algunas especies venenosas tienen tejidos que son tóxicos en todo momento, otras especies únicamente son venenosas durante ciertos periodos o en algunas áreas, y aun otras sólo tienen órganos específicos que son tóxicos, y la toxicidad de estos tejidos puede variar con el tiempo y la localización.

El envenenamiento por peces es sinónimo de ictiotoxismo. Los peces ictiotóxicos se han subdividido en tres clases: 1) ictiosarcotóxicos, o peces que contienen una toxina dentro de su musculatura, vísceras o piel, que cuando se ingieren, producen efectos nocivos; 2) ictiootóxicos, o peces que producen una toxina que se relaciona con la actividad gonadal (casi todos los miembros de esta subdivisión son especies de agua dulce, y este grupo incluye peces cuya hueva es venenosa), y 3) ictiohemotóxicos, o peces que tienen una toxina en la sangre. Algunas anguilas de agua dulce y varios peces marinos conforman este grupo. La palabra "ictiocrinotóxico" a veces se aplica para peces que producen un veneno por medio de secreciones glandulares no relacionadas con un aparato de veneno. Esta palabra podría usarse para peces marinos de la familia Grammistidae (orden Peciformes), ciertos gobios, algunos ciclóstomos, cofres, pejesapos (rape), lampreas y peces bruja, que pueden liberar secreciones tóxicas hacia el agua, quizás en condiciones que generan estrés, o como repelentes o en defensa.

Ictiosarcotoxismo

Este tipo de envenenamiento en general se identifica con una clase particular de pez: elasmobranquio, quimeriforme, peces de la familia

Chimaeridae, ciguatera, tetraodontidae, escorbroides y otros por el estilo. También incluye intoxicación alucinatoria por pescado.

Ciguatera. La palabra "ciguatera" quizá se aplicó por vez primera a un envenenamiento causado por la ingestión del caracol de mar *Livona pica* ("cigua"), un marisco básico en todo el Caribe. La palabra ahora se utiliza con frecuencia para indicar un tipo de envenenamiento por pescado que se caracteriza por ciertas manifestaciones gastrointestinales-neurológicas y a veces cardiovasculares. Puede ocurrir después de la ingestión de ciertas especies marinas de arrecifes tropicales y semipelágicas, como las barracudas, meros (chernas), robalos (lobinas) de mar, cuberas, peces cirujano, peces papagayo, lucios, labros y anguilas, así como ciertos gastrópodos. Dado que casi todos estos peces en circunstancias normales son comestibles y algunos son peces valiosos como alimento en varias partes del mundo, el envenenamiento por ciguatera no sólo es la forma más frecuente de ictiotoxismo, sino también la más peligrosa.

Esta forma de intoxicación por pescado se relaciona con la cadena o red alimentaria. Se ha demostrado que existe tanto en el sur del Pacífico como en el Caribe. El organismo causal es un dinoflagelado bentónico fotosintético, *Gambierdiscus toxicus*, pero el veneno que se encuentra en casi todos los peces ciguatericos es una combinación de varias toxinas; la principal es la ciguatoxina y, en algunos casos, otras menores, como la maitotoxina y la escaritoxina. No se ha elucidado la estructura química de todas las ciguatoxinas. La toxina aumenta la permeabilidad de membrana al sodio, lo que produce despolarización, y en diferentes dosis genera cambios de la frecuencia y la fuerza de la contracción del corazón. Las dosis grandes precipitan cambios cardíacos más graves. Se ha encontrado que en la fisostigmina antagoniza esta toxina. En seres humanos, los síntomas y signos incluyen parestesias peribucales, a menudo con sensación de dientes flojos en la mandíbula inferior; náuseas y vómitos; dolor abdominal; cambios de la percepción sensitiva; prurito; diarrea; reflejos hipoactivos, y bradicardia. El paciente suele quejarse de mareos, debilidad notoria y en ocasiones algo de mialgia y dolor articular. La paresia, en particular de las piernas, es un dato frecuente en intoxicaciones graves.

La tetrodotoxina, o veneno de pez globo o fugu, se encuentra en ciertos peces globo, peces luna (molas, peces roda, peje-soles, ruedas, rodadores) oceánicos, y peces puerco espín. La tetrodotoxina (taricatoxina) también se halla en ciertas especies de anfibios de la familia Salamandridae y de pulpos. Los peces globo o los semejantes a estos últimos parecen ser los únicos peces universalmente considerados venenosos. Entre las alrededor de 100 especies de estos peces, más de 50 han quedado comprendidas en envenenamientos de seres

humanos, o se sabe que son tóxicas en ciertas circunstancias. En la mayor parte de los casos, la toxina está concentrada en los ovarios y el hígado, con menores cantidades en los intestinos y la piel, y cantidades muy pequeñas en la musculatura del cuerpo y la sangre. La aparición y la cantidad de toxina en el pez parecen relacionarse con el ciclo de la reproducción, y ser mayores justo antes del desove, que varía con la especie y el lugar. La toxina evita el incremento de la permeabilidad iónica transitoria de los nervios que normalmente se relaciona con el movimiento de sodio hacia adentro durante la excitación. La toxina no afecta el movimiento subsiguiente de potasio hacia afuera.

En menor grado, la tetrodotoxina bloquea la membrana de músculo estriado. No tiene efecto directo sobre la unión exclusivo de su efecto sobre la terminación nerviosa y la membrana muscular. Desencadena hipotensión y tiene efectos nocivos sobre la respiración. Tiene algunos efectos sobre el sistema nervioso central, pero pocos efectos sobre el sistema nervioso autónomo. La tetrodotoxina tiene propiedades farmacológicas y toxicológicas similares en muchos aspectos a las de la saxitoxina, pero las dos son distintas desde el punto de vista químico.

Aunque en la actualidad menos de 75 personas mueren por intoxicación por tetraodóntido en Japón cada año, muchos individuos utilizan el veneno con fines suicidas; se informan más muertes en otros sitios de Asia y del Pacífico. El número total de muertes en todo el mundo quizás es de menos de 125 al año. Alrededor del 40% de quienes presentan signos y síntomas importantes fallece después. El caso clínico se caracteriza por el inicio rápido (en 5 a 30 minutos) de debilidad, mareos, palidez y parestesias alrededor de los labios, lengua y garganta. Las parestesias suelen describirse como "sensaciones de hormigueo o de escozor" y a menudo se notan en las extremidades, particularmente en los dedos de las manos y de los pies, conforme aparece la enfermedad. A menudo hay debilidad. Suelen observarse salivación y diaforesis aumentadas, y el paciente puede presentar hipotensión. A menudo sobrevienen cambios de la frecuencia cardiaca. Puede haber vómitos, a veces graves y frecuentes. Quizá aparezcan bradicardia, disnea, cianosis y choque, así como flaccidez generalizada. El tratamiento consta de oxígeno, líquidos por vía intravenosa, atropina y, si es apropiado, carbón activado, catarsis con solución salina y aspiración nasoepigástrica. El calcio, naloxona y sedantes están contraindicados. El veneno puede detectarse a partir del material de necropsia por medio de cromatografía en gas. Ciertas bacterias tienen la capacidad para producir la toxina y pueden ser la fuente del veneno. Las bacterias se han aislado a partir tanto de algas rojas como de pez globo. Dos cepas son miembros del género *Listonella* (*Vibrio*), en tanto otras dos cepas son de los géneros *Alteromonas* y *Shewanella*.

Envenenamiento por escombroides. Ciertos peces parecidos a ca-halla (escombro) (algunas especies de atunes, barriletes [cachurretas] y bonitos) en ocasiones producen envenenamientos en seres humanos. Las manifestaciones clínicas de esos envenenamientos difieren mucho de las causadas por la toxina que produce la ciguatera, aunque algunos de los mismos peces pueden quedar comprendidos en la ciguatera. Si los escombroides se preservan de manera inadecuada, se forma una sustancia tóxica en la musculatura corporal. El componente tóxico no es histamina sola, aunque esta última participa en la reacción. Algunos investigadores han denominado "saurina" al factor tóxico. Después de ingestión del pescado lesivo, la víctima regularmente se queja de náuseas, vómitos y diarrea; molestias epigástricas, y rubor de la cara, cefalalgia y ardor de garganta, a veces seguidos por entumecimiento, sed y urticaria generalizada. Estos signos y síntomas por lo general aparecen en el transcurso de dos horas después de la comida, y desaparecen en el transcurso de 16 horas. En casos más graves, es posible que haya algo de debilidad muscular. La intoxicación rara vez es grave. Suele decirse que el pescado lesivo tiene un "sabor a pimienta".

Envenenamiento por ciclóstomo. La baba y la carne de ciertas lampreas y peces bruja parecen contener una toxina que puede producir signos y síntomas gastrointestinales.

Envenenamiento por elasmobranquio. El consumo de la musculatura del tiburón de Groenlandia, *Somniosus microcephalus*, ha causado envenenamientos tanto en seres humanos como en perros, en tanto el hígado de varias especies de tiburones tropicales ha originado intoxicaciones graves e incluso muertes. Las especies que se informa que a veces son venenosas incluyen *Carcharhinus melanopterus*, *Heptanchias perlo*, *Hexanchus griseus*, *Carcharodon carcharias* y *Sphyrna zygaena*. En algunos casos, el envenenamiento parece ser ciguatérico. Se ha sabido que el consumo de hígado de tiburón causa hipervitaminosis A.

Intoxicación alucinatoria por pescado. Se caracteriza por los signos y síntomas del sistema nervioso central, así como por falta de manifestaciones gastrointestinales. Ha ocurrido después de la ingestión de ciertos salmonetes (barbos de mar) y mullos (barbadillas) (lisa, mújol, mújil). Entre las especies que se informa que han producido este envenenamiento figuran *Mugil cephalus*, *Neomyxus chaptalli*, *Paraupeneus chryserydros*, y *Upeneus arge*. Se han emitido informes de envenenamiento en el Pacífico y Hawai. Los datos en casos en seres humanos parecen indicar que la sustancia lesiva es diferente de la que produce ciguatera. Las manifestaciones empiezan 10 a 90 minutos después de la ingestión del pescado tóxico. La víctima se queja

de mareos, debilidad, taita de coordinación muscular y a veces ataxia, alucinaciones y depresión. En casos graves, es posible que haya parestesias alrededor de la boca y algo de parálisis muscular y disnea. El periodo agónico suele ser breve, de 1 a 24 horas, y algunos casos son suficientemente graves como para que se envíe a la víctima con un doctor. Si la víctima se retira a dormir inmediatamente después de la intoxicación, se dice que tiene pesadillas violentas.

Peces ictiootóxicos

Diversos peces de agua dulce y algunas especies marinas producen una toxina que parece estar restringida a las gónadas. La musculatura corporal e incluso los órganos gastrointestinales de estos peces son comestibles. La intoxicación ocurre después de la ingestión de la hueva o de las gónadas y la hueva. Los huevos del pez parecido a perca, *Scorpaenichthys marmoratus*, parecen ser evitados por aves que comen y que recolectan peces, así como por el visón y el mapache. Se sabe que la hueva del peje lagarto (*Atractosteus spatula*) produce cambios cardiovasculares. El envenenamiento se caracteriza por el inicio rápido de náuseas, vómitos y molestias epigástricos. A veces sobrevienen diarrea, sequedad de la boca, sed, tinnitus y malestar general. En casos más graves, pueden surgir síncope, dificultad respiratoria, dolor retrosternal, crisis convulsivas y coma. Regularmente hay recuperación completa en el transcurso de algunos días.

Peces ictiohemotóxicos

Se ha encontrado una sustancia tóxica en la sangre de muchas especies de peces, aunque las principales contribuciones al conocimiento de la toxina han provenido de estudios de la sangre de las anguillas *Anguilla* y *Muraena*. Las intoxicaciones por la ingestión de sangre fresca son en extremo raras. Los pocos casos informados han ocurrido en personas que debieron cantidades suficientes para causar síntomas; la mayor parte de estos casos ha ocurrido después de la ingestión de sangre de anguillas de agua dulce europeas o *M. helena*.

Peces crinotóxicos

Se sabe que estos peces liberan una sustancia tóxica a partir de la piel, que tiene la capacidad de repeler o matar a otros peces y animales marinos. Esta toxina parece ser parte del armamento defensivo del animal, y probablemente se libera como una sustancia de alarma para disuadir a depredadores. En el caso del pez piedra, la toxina que se libera a partir de las glándulas tubérculo puede ser antibiótica, lo que protege al pez contra la plétora de organismos en potencia peligrosos que se encuentran en el ambiente inmediato del integumento casi sin escamas del pez.

Se ha separado un factor tóxico a partir de las secreciones cutáneas del cofre, o chapín, *Oxlracion lentiginosis*. Cuando se agregó ostracitoxina a un acuario que contenía otros peces de arrecifes, mostraron "irritabilidad", boqueo, un decremento de los movimientos operculares, pérdida del equilibrio y de la locomoción, y finalmente crisis convulsivas esporádicas y muerte. Cuando el moco cutáneo se inyectó en el cofre, el pez perdió de inmediato su equilibrio, y la muerte ocurrió en el transcurso de algunos minutos. La ostracitoxina causó hemólisis de eritrocitos de vertebrados in vitro.

El pez de cuerpo plano del mar Rojo, *Pardachirus marmoratus*, tiene 212 a 235 glándulas secretoras a lo largo de sus aletas dorsal y anal. Estas secreciones son tóxicas para los peces, y el factor tóxico, pardaxina, es una proteína con peso molecular de alrededor de 15 000, con una cadena única y cuatro puentes disulfuro. La toxina tiene una LD por vía intraperitoneal en ratones de 24.6 mg/kg, e inhibe a la Na⁺, K⁺-ATPasa, pero aumenta la actividad de esterasa. Causa hemólisis en eritrocitos de perro, que carecen de Na⁺, K⁺-ATPasa, pero la hemólisis inducida por toxina no se origina por inhibición. Se ha sugerido que las diferentes respuestas al veneno en lo que se refiere a esterasa y ATPasa podrían deberse a diferencias en la manera en que esas enzimas se fijan en la membrana plasmática.

Peces ponzoñosos

Se sabe, o se cree que, más de 200 especies de peces marinos, entre ellos rayas venenosas (rayas con púa, rayas vacas), escorpinas (escorpiones, bailas, ranos, cabrachos), peces cebrá (*Brachydanio rerio*), peces piedra, peces araña, pejesapos (pez teleósteo lofiforme), uranoscópodos y ciertos tiburones, quimeras ratón, siluros (barbos, bagres), peces cirujano y una blenia (baboso), son ponzoñosos. Casi todos los pisciformes ponzoñosos son no migratorios y de natación lenta. Tienden a vivir en hábitat protegidos o alrededor de rocas, corales o lechos de algas. Casi todas las especies usan su aparato de veneno como un arma defensiva. Las toxinas de los peces ponzoñosos difieren mucho en sus propiedades químicas, farmacológicas y toxicológicas en comparación con las toxinas de peces venenosos, así como las toxinas de otros animales ponzoñosos. Una característica común de las toxinas de los peces ponzoñosos es su inestabilidad relativa. Pocos de ellos son estables a temperaturas ambiente, y la toxicidad parece perderse o reducirse mucho con la liofilización o incluso en extractos brutos preparados en fresco.

Rayas venenosas

Varían de tamaño desde varios centímetros de diámetro hasta más de 4.26 m (14 pies) de longitud. En su mayor parte, son peces de aguas

superficiales, no migratorios. El aparato de veneno de la raya venenosa consta de espinas caudales dentinales, cerradas a ambos lados, sobre el dorso de la cola del animal. La espina está encerrada en una vaina integumentaria. El veneno está contenido en ciertas células secretoras muy especializadas en esta vaina. Al contrario de muchos animales marinos ponzoñosos, la raya venenosa no tiene una glándula de veneno verdadera. El veneno está contenido en las células secretoras en los surcos de la espina caudal, y estas células y sus tejidos de apoyo deben romperse para liberar la toxina, como ocurre durante el acto traumático de picar.

Se sabe que el veneno de raya venenosa ejerce un efecto nocivo sobre el sistema cardiovascular de mamíferos. Las concentraciones bajas del veneno dan lugar a vasodilatación o vasoconstricción, con bradicardia leve y un incremento del intervalo PR. Las concentraciones altas producen vasoconstricción y cambios notorios de la frecuencia cardíaca y la amplitud de la sístole, y suelen causar paro cardíaco completo e irreversible. En tanto las dosis pequeñas del veneno pueden causar cierto incremento de la frecuencia respiratoria, las dosis grandes deprimen la respiración. Parte de esta depresión es consecutiva a los cambios cardiovasculares, pero el veneno puede desencadenar cambios de conducta. El veneno tiene poco efecto o ninguno sobre la transmisión neuromuscular.

Escorpinas

La familia Scorpanenidae, las escorpinas o escorpenas (diablos de mar, rescasas), contiene alrededor de 80 especies que han quedado comprendidas en envenenamientos de seres humanos, o cuyo veneno ha sido objeto de estudio por parte de químicos y toxicólogos. Este grupo incluye las escorpinas (peces escorpión), peces cebrá (*Brachydanio rerio*), peces piedra, *Notesthes robusta* y *Centropogon australis*. Están ampliamente distribuidos en todos los mares tropicales y en los mares más templados. Algunos se encuentran en aguas árticas. En casi todos, el aparato de veneno consta de varias espinas dorsales y anales, así como dos espinas pélvicas. El tamaño y la estructura de las espinas difieren mucho. La vaina tegumentaria de envoltura y el complejo glandular que yace dentro de los surcos anterolaterales conforman los componentes restantes del aparato de veneno.

Peces araña

Son peces marinos pequeños, miembros de la familia Trachinidae, confinados a las costas del este del Atlántico, y del Mediterráneo. Estos peces se encuentran en grandes números en las aguas superficiales de

ciertos terrenos arenosos a poca distancia y a lo largo de la costa británica, y en el Mar del Norte meridional continental, y a lo largo de las costas del Canal de la Mancha y los mares Mediterráneo y Adriático. El aparato de veneno de los peces araña consta de dos espinas operculares, cinco a ocho espinas dorsales, y los tejidos contenidos en las vainas integumentarias que circundan a las espinas. Las cinco a ocho espinas dorsales están encerradas en vainas tegumentarias individuales conectadas por medio de sus membranas interespinosas. El veneno está contenido en los diversos surcos de las espinas.

Las picaduras por peces marinos ponzoñosos son frecuentes en muchas áreas del mundo. Afortunadamente, las muertes por los efectos del veneno son muy raras.

Al contrario de las lesiones infligidas por muchos animales ponzoñosos, las heridas producidas por la raya venenosa pueden ser grandes y con desgarros graves, lo que requiere desbridamiento extenso y cierre quirúrgico. La picadura va seguida por el inicio inmediato de dolor intenso fuera de proporción con el que podría producirse por una lesión no ponzoñosa similar. Aunque el inicio del dolor regularmente se limita al área de lesión, se difunde con rapidez, pero disminuye de intensidad a las 6 a 48 horas.

En su mayor parte, los signos y síntomas de la intoxicación se limitan al área lesionada. Aun así, el síncope, debilidad, náuseas y ansiedad son molestias frecuentes y pueden atribuirse en parte a vasodilatación periférica y en parte al fenómeno reflejo precipitado por el dolor intenso. El examen revela una herida por punción o desgarró, por lo general esta última es irregular, con hemorragia abundante, y a menudo contaminada con partes de la vaina tegumentaria del aguijón. Los bordes de la herida pueden mostrar alteraciones del color. Sin embargo, en el transcurso de dos horas los cambios del color pueden extenderse varios centímetros desde la herida. En casos no tratados ocurre en ocasiones necrosis subsiguiente de esta área.

Para obtener buenos resultados, el tratamiento debe instituirse en etapas tempranas. El procedimiento estándar para la terapéutica de picaduras por peces se encuentra bien establecido. Las lesiones de una extremidad deben irrigarse con el agua salada que esté a la mano. Debe intentarse eliminar la vaina integumentaria si está presente en la herida. A continuación, la extremidad debe sumergirse en agua a una temperatura tan alta como el paciente pueda tolerar sin lesión, durante 30 a 90 minutos. La adición de cloruro de sodio o sulfato de magnesio al agua caliente es opcional. Después debe limpiarse más la herida, se procederá a desbridamiento y se colocarán puntos de sutura si es necesario. Debe administrarse el compuesto antitetánico apropiado. Las infecciones de estas heridas son raras en casos tratados de manera apropiada. Se recomienda elevación de la extremidad lesionada durante varios días.

Artrópodos ponzoñosos

Sólo un pequeño número de artrópodos es suficientemente ponzoñoso como para ser en potencia peligroso para seres humanos. Empero, los artrópodos quedan comprendidos en muchos más envenenamientos en seres humanos que todos los otros filum combinados. Casi todas las 30 000 especies de arañas son ponzoñosas, pero por fortuna, sólo un número relativamente pequeño tiene colmillos lo bastante largos y fuertes como para penetrar en la piel de seres humanos. Hay alrededor de 500 especies de alacranes, y todas son ponzoñosas, aunque, de nuevo, sólo un pequeño número es suficientemente peligroso como para ser un problema para seres humanos. En el orden Hymenoptera (las abejas, avispas, avispas con pintas amarillas, y hormigas) hay muchas especies de importancia médica, en particular debido a los problemas anafilácticos que pueden precipitar. Entre las garrapatas, orugas, chinches besadoras (rubida vinchuca, barbeiro, chupao, chupanca o bicudo, chirimacha, chinchorro, cone nose bug, kissing bug, chipo, chipito, chinchá, bandola, bandolín, quipito), *Lethacerus americanus* (picador de los dedos de los pies), polillas, mariposas, saltamontes, ciempiés y milpiés, hay otros artrópodos de importancia médica. Los venenos de artrópodos están muy diversificados y son muy complejos. Al igual que los venenos de serpiente, los de artrópodo ejercen sus efectos nocivos al nivel celular.

A veces se encuentran reacciones anafilácticas y anafilaxis después de lesiones por artrópodos, y pueden convertirse en urgencias médicas. Son más frecuentes otras reacciones autofarmacológicas, que pueden atribuirse de modo erróneo a la acción directa del veneno.

Arañas

Al menos 200 especies de arañas han quedado comprendidas en mordeduras considerables de seres humanos. En el cuadro 25-1 se listan algunos de los tipos importantes de estas arañas.

Especies de *Lactrodectus* (arañas viuda). Estas arañas se conocen a menudo en Estados Unidos como araña viuda negra, viuda parda o de patas rojas. Tienen muchos otros nombres comunes en inglés: hourglass, poison lady, deadly spider, T-spider, gray-lady spider y shoe-bottom spider. Las arañas viuda se encuentran en todos los continentes con climas templados o tropicales. En Estados Unidos hay cuatro especies de arañas viuda, con la posibilidad de una quinta especie en el noroeste del Pacífico. Aunque las arañas viuda tanto macho como hembra son ponzoñosas, únicamente la hembra tiene colmillos suficientemente grandes y fuertes como para penetrar en la piel humana. La longitud corporal de las hembras maduras varía de 10 hasta 18 mm,

Cuadro 25-1. Géneros de arañas por las cuales se conocen mordeduras importantes en seres humanos

Género	Familia	Nombre común	Distribución
<i>Aganippe</i> , especies	Ctenizidae	Araña de puerta secreta	Australia
<i>Aphonopelma</i> , especies	Theraphosidae	Tarántula	Norteamérica
<i>Araneus</i> , especies	Araneidae	Araña tejedora de globos	Mundial
<i>Arbanitis</i> , especies	Ctenizidae	Araña de puerta secreta	Australia, Antillas
<i>Argiope</i> , especies	Araneidae	Argiope	Mundial
<i>Atrax</i> , especies	Macrothelinae	Araña de tela en embudo	Australia
<i>Bothriocyrtum</i> , especies	Ctenizidae	Araña de puerta secreta	California
<i>Chiracanthium</i> , especies	Clubionidae	Araña corredora	Europa, Norte de África, Oriente, Norteamérica
<i>Cupiennius</i> , especies	Ctenidae	Araña del plátano (o banana)	Centroamérica
<i>Drassodes</i> , especies	Gnaphosidae	Araña corredora	Mundial
<i>Dyarclops</i> , especies	Ctenizidae	Araña de puerta secreta	Australia
<i>Dysdera</i> , especies	Dysderidae	Disdera	Hemisferio oriental, Américas
<i>Elassoctenus</i> , especies	Ctenidae	Ctenid	Australia
<i>Filistata</i> , especies	Filistatidae	Araña conocida en E. U. A. con el nombre hackled-band	Zonas templadas y tropicales de todo el mundo
<i>Harpactirella</i> , especies	Barychelidae	Araña de puerta secreta	Sur de África
<i>Heteropoda</i> , especies	Heterodidae	Araña cangrejo gigante	Antillas, Asia tropical, sur de Florida
<i>Isopoda</i> , especies	Sparassidae	Araña cangrejo gigante	Australia, Antillas
<i>Ixeuticus</i> , especies	Amaurobiidae	Amaurobiid	Nueva Zelanda, sur de California
<i>Lampona</i> , especies	Gnaphosidae	Araña corredora	Australia, Nueva Zelanda
<i>Latrodectus</i> , especies	Theridiidae	Araña viuda negra	Temperatura y las regiones tropicales mundial

<i>Liocranoides</i> , especies	Clubionidae	Araña corredora	Appalachia y California
<i>Litkiphantes</i> , especies	Theridiidae	Araña conocida en E.U.A. con el nombre de Sheet-web weaver	Mundial
<i>Loxosceles</i> , especies	Loxoscelidae	Araña parda o violín	Américas, Africa, Europa, Asia Oriental, islas de Pacífico
<i>Lycosa</i> , especies	Lycosoidae	Araña loba	Mundial
<i>Missulena</i> , especies	Actinopodidae	Araña de puerta secreta	Australia
<i>Misumenoides</i> , especies	Thomisidae	Araña cangrejo gigante	Norte y Sudamérica
<i>Miturga</i> , especies	Theraphosidae	Araña corredora	Australia
<i>Mopsus</i> , especies	Salticidae	Araña saltadora	Australia
<i>Neoscona</i> , especies	Araneidae	Araña tejedora de globos	Mundial
<i>Olios</i> , especies	Sparassidae	Araña cangrejo gigante	Norte y Sudamérica
<i>Pamphobeteus</i> , especies	Theraphosidae	Tarántula	Sudamérica
<i>Peucea</i> , especies	Oxyopidae	Araña lince verde	Mundial
<i>Phidippus</i> , especies	Salticidae	Araña saltadora	Norte y Sudamérica
<i>Phoneutria</i> , especies	Ctenidae	Araña cazadora	Central y Sudamérica
<i>Selenocosmia</i> , especies	Theraphosidae	Tarántula	Antillas, India, Australia, Africa tropical
<i>Steatoda</i> , especies	Theridiidae	Viuda negra falsa o de pies en peine	Mundial
<i>Thiodina</i> , especies	Salticidae	Araña saltadora	Norte y Sudamérica
<i>Trechona</i> , especies	Dipluridae	Araña de tela en embudo	Antillas, Sudamérica
<i>Ummidia</i> , especies	Ctenidae	Araña de puerta secreta	Norteamérica y Sudamérica

en tanto los machos varían desde 3 hasta 5 mm. Estas arañas tienen un abdomen globoso cuyo color varía desde gris, pasando por pardo, hasta negro, dependiendo de la especie. En la viuda negra, el abdomen es de color negro brillante con un reloj de arena de color rojo o manchas rojas y a veces blancas sobre el vientre.

Los trabajadores han aislado cinco o seis proteínas activas a partir del veneno o de las glándulas de veneno. La llamada neurotoxina parece tener un contenido alto de isoleucina y leucina, y contenido bajo de tirosina.

En la mayoría de los afectados hay antecedente de haber recibido una mordedura aguda, parecida a pinchazo, pero en algunos casos la mordedura es tan leve que pasa inadvertida. El dolor inicial en ocasiones va seguido por un dolor sordo, en ocasiones entumecimiento en la extremidad afectada, así como por dolor y calambres en una o varias de las masas musculares grandes. Rara vez hay alguna reacción cutánea local, pero a veces ocurre piloerección en el área de la mordedura. Con frecuencia pueden observarse fasciculaciones musculares en el transcurso de 30 minutos luego de la mordedura. Suele haber sudación, y el paciente puede manifestar debilidad y dolor en los ganglios linfáticos regionales, que a menudo muestran hipersensibilidad a la palpación y en ocasiones están agrandados; con frecuencia se observa linfadenitis. El dolor en la región lumbar, los muslos o el abdomen es una molestia frecuente, y se observa rigidez de los músculos abdominales en la mayor parte de los individuos en los cuales el envenenamiento ha sido grave. Pueden sobrevenir calambres musculares paroxísticos intensos, y se ha informado artralgia.

En mordeduras de las extremidades superiores y a veces de las inferiores, hay rigidez de los músculos de los hombros y la espalda, a veces acompañados de dolor con la inspiración y grados variables de cefalalgia, mareos y ptosis. En ocasiones se observan edema de los párpados, conjuntivitis, exantema cutáneo, hiperemia y prurito. El paciente puede presentar inquietud intensa y tener dificultades para permanecer sentado o de pie inmóvil. Los reflejos por lo general están acentuados. Puede haber un temblor corporal fino, y con cierta frecuencia hay náuseas y vómitos. El paciente a veces anda a tientas con lentitud cuando intenta caminar. La hipertensión es un dato frecuente, particularmente en ancianos, después de envenenamientos moderados a graves. Los estudios de la sangre por lo general dan resultados normales. No se dispone de un tratamiento de primeros auxilios eficaz.

Especies de *Loxosceles* (arañas pardas o violín). Estas arañas primitivas se conocen de manera variada en Norteamérica como la araña con espalda en violín, o violín, o la reclusa parda. Las más de 100 especies de *Loxosceles* varían desde la región templada de Sudáfrica hacia el norte hacia la región del Mediterráneo y el sur de Europa, y

desde Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica y las Antillas. El abdomen de estas arañas varía de color desde grisáceo, pasando por anaranjado y pardo-rojizo, hasta pardo oscuro. El "violín" en el carapacho es de color pardo a negruzco, y es distinto del fondo amarillo pálido a pardo-rojizo del cefalotórax. Esta araña tiene seis ojos agrupados en tres diadas, lo que forma una hilera doblada hacia atrás. La longitud del cuerpo de las hembras promedia 8 a 12 mm, en tanto los machos promedian 6 a 10 mm. Tanto los machos como las hembras son ponzoñosos. El veneno contiene un número considerable de enzimas, entre ellas esfingomielinasa D (quizás el componente de mayor importancia), fosfolipasa, proteasa, esterasa, collagenasa, hialuronidasa, desoxirribonucleasa, ribonucleasa, dipéptidos, factor de dermanecrosis 33, y factor de dermanecrosis 37. Este veneno tiene propiedades coagulantes y vasoconstrictoras. Causa daño selectivo del endotelio vascular; hay adherencias de neutrófilos a la pared capilar, con secuestro y activación de neutrófilos que pasan por las células endoteliales perturbadas.

La mordedura de esta araña produce casi el mismo grado de dolor que la picadura de una hormiga, pero a veces el paciente puede no percatarse de ello. En la mayor parte de los casos, aparece una sensación de ardor local, alrededor de la lesión, que puede durar 30 a 60 minutos. Suele haber prurito sobre el área, y ésta se torna roja, con una pequeña área blanqueada que circunda al sitio enrojecido de la mordedura. La temperatura cutánea regularmente está alta sobre la superficie de la lesión. La zona enrojecida se agranda y se torna de color púrpura durante una a ocho horas subsiguientes. Suele hacerse de modo irregular, y con el tiempo, es posible que aparezcan hemorragias en toda el área. Se forma una ampolla o vesícula pequeña en el sitio de la mordedura y aumenta de tamaño. Después se rompe, y se forma una pústula. El área hemorrágica de color rojo sigue agrandándose, al igual que la pústula. Es posible que toda el área quede inflamada y sea dolorosa, y suele haber linfadenopatía. Durante las etapas tempranas, la lesión adopta con frecuencia un aspecto en diana, con una vesícula de color blanco central circundada por una zona enrojecida, con un borde en anillo de color blancuzco o azulado. La pústula central se rompe, y puede observarse necrosis hasta diversas profundidades.

Los síntomas y signos sistémicos incluyen fiebre, malestar general, cólicos, náuseas y vómitos, ictericia, agrandamiento del bazo, hemólisis, hematuria y trombocitopenia. Los casos letales, aunque raros, por lo general van precedidos por hemólisis intravascular, anemia hemolítica, trombocitopenia, hemoglobinuria e insuficiencia renal. No han ocurrido muertes en Estados Unidos por mordeduras de esta araña.

Especies de *Steatoda*. Estas arañas pequeñas, llamadas de modo variado araña viuda negra falsa, de pies en peine, son abundantes en el

Viejo Mundo y llegaron a las Américas por medio de fuentes comerciales. La hembra de *Steatoda grossa* difiere de *L. mactans* y *L. hesperus* porque tiene un abdomen de color pardo-purpúreo más que uno de color negro; es menos brillante, y su abdomen es más oval que redondo. Puede tener marcas de color amarillo pálido o blancuzcas sobre el dorso del abdomen, y ausencia de marcas en el vientre. El abdomen de algunas especies es de color anaranjado, pardo o castaño, y suele portar una banda clara a través de la parte frontal del dorso. Las mordeduras han ido seguidas por dolor local, induración, prurito y la desintegración ocasional de tejido en el sitio de la mordedura. La herida debe ser objeto de desbridamiento, y ha de cubrirse con un apósito estéril. Se dará tratamiento sintomático.

Especies de *Phidippus* (arañas saltadoras). Estas arañas, que se conocen entre otros nombres como arañas cangrejo, son de ojos grandes y saltadoras, por lo general de menos de 20 mm de longitud, y tienen un cefalotórax rectangular un poco elevado que tiende a ser romo en posición anterior. El abdomen suele ser oval o alargado. Hay mucha variación del color de estas arañas. En la hembra, el cefalotórax puede ser de color negro, pardo, rojo, anaranjado o anaranjado amarillento, y el abdomen tiende a ser de color un poco más claro. En casi todas las especies hay manchas o marcas de color blanco, amarillo, anaranjado o rojo, variadas, sobre el dorso del abdomen. La mordedura de esta araña produce un dolor agudo, con el propio de un pinchazo, y el área inmediatamente alrededor de la herida puede tornarse dolorosa e hipersensible. El dolor por lo general dura 5 a 10 minutos. Aparece con lentitud una roncha entematosa y puede medir 2 a 5 mm de diámetro. Después es posible que aparezca en ocasiones un dolor punzante sobre la parte lesionada, pero rara vez requiere atención. Puede formarse una vesícula pequeña en el sitio de la mordedura. Alrededor de esto hay un área irregular, un poco hiperémica, que a su vez puede estar circundada por una región blanqueada que es hipersensible al tacto y a la presión. Por lo general hay sólo linfadenitis leve. La inflamación de la parte puede ser difusa y a menudo se acompaña de prurito. Los síntomas y signos regularmente se abaten en el transcurso de 48 horas. No se dispone de tratamiento específico para la mordedura de esta araña.

Especies de *Chiracanthium* (arañas corredoras). Las 160 especies de este género tiene distribución casi en todo el mundo, aunque sólo cuatro o cinco especies han quedado comprendidas en mordeduras de seres humanos. El abdomen es convexo y en forma de huevo, y varía de color desde amarillo, verde o blanco-verduzco hasta pardo-rojizo, y el cefalotórax por lo general es más oscuro que el abdomen. Los quelíceros son fuertes, y las piernas son largas, peludas y delicadas.

La longitud de la araña varía de 7 a 16 mm. Al igual que *Phidippus*, pero más aún *Chiracanthium*. tiende a ser tenaz y a veces tiene que quitarse del área de la mordedura. Por esta razón, hay un alto grado de identificación de estas arañas. El paciente por lo general describe la mordedura como aguda y dolorosa; el dolor aumenta durante los primeros 30 a 45 minutos. El paciente se queja de algo de inquietud, así como de dolor sordo sobre la parte lesionada. Aparece una roncha enrojecida con borde hiperémico. Es posible que aparezcan petequias pequeñas cerca del centro de la roncha. La temperatura cutánea sobre la lesión a menudo está alta, pero la temperatura corporal regularmente es normal. Pueden aparecer linfadenitis y linfadenopatía.

Alacranes

Alrededor de 75 de las 800 especies de alacranes pueden considerarse de suficiente importancia como para justificar atención médica. Además, los miembros de los géneros *Pandinus*, *Hadrurus*, *Vejovis*, *Nebo* y algunos de los otros tienen la capacidad para infligir una lesión dolorosa y a menudo eritematosa. Hay unas 30 especies de género *Centruroides* confinadas al Nuevo Mundo. De éstas, alrededor de siete especies tienen considerable importancia médica, y casi todas se encuentran en México. En Estados Unidos, suelen denominarse "escorpiones de corteza" debido a su preferencia a ocultarse bajo la corteza suelta de árboles o en árboles o troncos muertos. Suelen frecuentar viviendas de seres humanos. Su color general es pajizo a pardo-amarillo o pardo-rojizo, y a menudo son fácilmente distinguibles de otros alacranes que se encuentran en el mismo hábitat, por su telson o cola, largo y delgado, y por los pedipalpos delgados, o pinzas parecidas a tenazas de corte. Los adultos de este género muestran una considerable diferencia de longitud.

En niños, una picadura de *C. exilicauda* produce dolor inicial, aunque raras veces es intenso. Sin embargo, algunos niños no se quejan de dolor y no se percatan de la lesión. El área se torna sensible al tacto y la mera presión leve sobre la lesión desencadenará retracción inmediata. Regularmente hay inflamación o eritema local leve o nulo. El niño se torna tenso e inquieto, y muestra movimientos anormales y al azar de la cabeza y el cuello. Con frecuencia, el niño mostrará movimientos oculares errantes. Los ruidos fuertes, como golpear la mesa de examen por detrás de la espalda del niño, a menudo hacen que el paciente salte. La taquicardia regularmente queda de manifiesto en el transcurso de 45 minutos, y unas horas después de la picadura suele aparecer hipertensión, aunque en niños no se observa en etapas tan tempranas ni es tan grave como en adultos. Hay aumento de las frecuencias respiratoria y cardíaca, y hacia los 90 minutos después de la mordedura el niño puede tener aspecto bastante enfermo. Es posible

que se observen fasciculaciones sobre la cara o las masas musculares grandes, y el niño suele quejarse de debilidad generalizada y mostrar algo de ataxia o debilidad motora. La dificultad respiratoria puede evolucionar hacia parálisis respiratoria. Suele haber salivación excesiva que altere más la función respiratoria. Es posible que haya lenguaje cercenado, y sobrevengan crisis convulsivas. Cuando no ocurre la muerte, el niño por lo general se hace asintomático en el transcurso de 36 a 48 horas.

En adultos, el cuadro clínico es un poco similar, pero hay algunas diferencias. La mayoría de los adultos se queja de dolor inmediato después de la picadura, independientemente de la especie de *Centruroides*. Los adultos no muestran la inquietud que se observa en niños. En su lugar, muestran tensión y ansiedad. Presentan taquicardia e hipertensión, y las respiraciones están aumentadas. Es posible que se quejen de dificultades para enfocar y deglutir, al igual que los niños. En algunos pacientes, hay algo de dolor y debilidad generales al mover la extremidad lesionada. Las convulsiones son muy raras, pero es factible que aparezcan ataxia y falta de coordinación muscular. Casi todos los adultos están asintomáticos en el transcurso de 12 horas, pero pueden manifestar debilidad generalizada durante 24 horas o más.

Una revisión del tratamiento para picaduras de alacrán proporcionará al lector una fascinante mezcla de mitología, folklore, intuiciones (basadas en la educación y de otros tipos), y una lista de toda clase de dispositivos terapéuticos. Salvo el antiveneno contra alacrán, no hay pruebas de que cualesquiera de estos fármacos sea útil. No hay medidas de primeros auxilios útiles.

Hymenoptera (hormigas, abejas, avispa y avispones)

Las picaduras de *Hymenoptera* causan más muertes en Estados Unidos que las mordeduras y picaduras de todas las otras criaturas ponzoñosas. Esto se debe a sensibilización al veneno por picaduras previas, lo que da por resultado reacciones anafilácticas, incluso anafilaxis aguda. En la mayor parte de los casos, quienes no son sensibles al veneno de abeja pueden tolerar hasta 100 picaduras simultáneas, pero cualquier número mayor que éste puede resultar letal. El veneno de estos insectos contiene péptidos, proteínas no enzimáticas, como apamina y melitina o cininas; enzimas, como fosfolipasa A y B y hialuronidasa, y aminas, como la histamina y la 5-hidroxitriptamina. El aguijón de *Hymenoptera* puede permanecer en la piel y debe extraerse al cardar o raspar, más que tirar de él. Un cubo de hielo colocado sobre el área de la picadura reducirá el dolor; suele ser una loción con analgésico-corticosteroide. Las personas con hipersensibilidad conocida a ese tipo de picaduras han de portar un equipo que contenga un antihistamínico y adrenalina cuando se encuentren en áreas endémicas. La

desensibilización puede llevarse a cabo con antígeno de cuerpo entero del insecto o. de preferencia, antígenos de veneno entero.

Garrapatas y ácaros

Las garrapatas son vectores de muchas enfermedades. Además de estos trastornos, las garrapatas pueden infligir envenenamientos. En Norteamérica, algunas especies de *Dermacentor* y *Amblyomma* causan parálisis por garrapata. Los signos y síntomas incluyen anorexia, letargia, debilidad muscular, falta de coordinación, nistagmo y parálisis flácida ascendente. Puede aparecer parálisis bulbar o respiratoria. Las mordeduras de algunas garrapatas *Ornithodoros* ("pajaroello") en México y el sudoeste de Estados Unidos causan formación de vesículas y pústulas locales, lo que puede conducir a rotura, ulceración y escara, con grados variables de inflamación y dolor locales. Las garrapatas se quitan mejor al aplicar gasolina o por medio de extracción lenta del artrópodo con un movimiento rotatorio con pinzas con punta plana. Es necesario tener cuidado de no dejar la cabezuela en la herida, porque puede inducir inflamación crónica o emigrar hacia tejidos más profundos y dar lugar a un granuloma. Se observan infecciones con cierta frecuencia durante la etapa de úlcera, pero rara vez requieren algo más que medidas antisépticas locales.

BIBLIOGRAFÍA

- Auerbach PS (ed): *Wilderness Medicine, Management of Wilderness and Environmental Emergencies*, 3d ed. St. Louis: Mosby, 1995.
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J: *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (eds): *Principles of Critical Care*. New York: McGraw-Hill, 1992.
- Harvey AL (ed): *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, section 134, *Snake Toxins*. Elmsford NY: Pergamon, 1991.
- Rosenberg P (ed): *Toxins: Animal, Plant, and Microbial*. Elmsford, NY: Pergamon, 1978.
- Tu AT: *Natural Toxins: Structure, Mechanism of Action, and Detection*, New York: Plenum, 1996.

En su aspecto más amplio, la toxicología de plantas incluye más que los signos, los síntomas y el tratamiento de seres humanos y ganado intoxicados por exposición a plantas que contienen diversos tipos de sustancias químicas. También está incluida investigación extensa acerca del mecanismo de acción de sustancias tóxicas en el organismo. Algunas sustancias químicas que fabrican las plantas tienen importancia médica y ambiental porque tienen efectos letales, por ejemplo, sobre las células cancerosas, o pueden usarse en el ambiente para controlar algunas especies de animales, en especial invertebrados.

Hasta el siglo xx, cuando hubo una notoria desviación de la medicina hacia el uso de sustancias químicas puras como fármacos, la intoxicación no intencional por plantas era frecuente. Las plantas alteradas sólo por secado y molido han constituido una importante parte de la materia médica desde que se administraron las primeras medicinas a los primeros seres humanos enfermos. Uno de los problemas más graves que encararon los médicos antes del advenimiento de sustancias químicas puras como fármacos fue la variabilidad de la concentración del principio activo fabricado y almacenado por plantas medicinales. La variabilidad de la concentración todavía es una fuente de incertidumbre en casos de intoxicación originada por la ingestión de plantas. Esta variabilidad tiene varias causas:

1. Diferentes porciones de la planta (raíz, tallo, hojas, semillas) a menudo contienen diferentes concentraciones de sustancias químicas.
2. La edad de la planta contribuye a la variabilidad. Las plantas jóvenes pueden contener más o menos algunos componentes que las plantas maduras.
3. Las diferencias de clima y de suelo alteran la síntesis de algunas sustancias químicas.
4. Las diferencias genéticas existentes dentro de una especie pueden alterar la habilidad de esa especie para sintetizar algunas sustancias químicas.

EFECTOS TÓXICOS POR ÓRGANO**Aparato gastrointestinal**

El resultado más frecuente de la ingestión de una planta tóxica son las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) por irritación de las mucosas. Muchas clases de sustancias químicas son la causa de esto. Algunas han encontrado un sitio en la medicina como purgantes leves, como la cáscara sagrada, de la corteza de *Rhamnus purshiana* (cambrón [palo bañón, aladierna, espinos cerval] de California). El ingrediente activo en la planta es la emodina.

Wisteria floribunda (familia Leguminosae) es una parra trepadora o un árbol pequeño ornamental frecuente con flores de color lila a partir del cual durante el otoño se desarrollan vainas que contienen varias semillas. Estas últimas contienen una lectina con afinidad por la *N*-acetilgalactosamina, y causan gastroenteritis grave cuando se ingieren. Unas pocas semillas pueden dar por resultado cefalalgia, náuseas y diarrea en el transcurso de horas, seguidas por mareos, confusión y hematemesis.

Ricinus communis (ricino) es un miembro de la familia Euphorbiaceae, que contiene varios géneros que producen sustancias químicas tóxicas. El ricino es una planta ornamental introducida a partir de India y que crece en regiones templadas como planta anual. Las semillas son grandes y tienen un atractivo moteado; si se come, los niños y adultos experimentan síntomas notorios de intoxicación durante varios días. Durante este intervalo hay algo de pérdida del apetito, con aparición gradual de náuseas, vómitos y diarrea. Después de eso, la gastroenteritis se hace grave, con vómitos persistentes, diarrea sanguinolenta, deshidratación e ictericia en casos letales. La muerte ocurre en seis a ocho días. La dosis letal para un niño puede ser de cinco a seis semillas; es de alrededor de 20 semillas para un adulto. El examen post mortem muestra focos de necrosis en el hígado, bazo, ganglios linfáticos, intestino y estómago. La mortalidad es baja en individuos que comen estas semillas (menos de 10% cuando se consume una "dosis letal") porque la proteína tóxica se destruye en gran parte en el intestino. La muerte por ingestión de ricino se origina por dos lectinas en las semillas: ricino I y ricino II. Se encuentran lectinas tóxicas similares en las semillas de *Abrus precatorius* (guayraro [jaqueritá]), atractivos granos de color escarlata y negros con los cuales se han fabricado collares. La abrina-a, uno de los cuatro isoabrinas de la planta, es una de las sustancias químicas más tóxicas conocidas.

Los retoños jóvenes de la hierba carmín (grana) (*Phytolacca americana*) a veces se utilizan durante la primavera como un vegetal para ensaladas. Las hojas maduras y las bayas contienen una lectina que puede causar irritación gastrointestinal con náuseas y diarrea. Las lee-

tinas que se unen fuertemente a las células que cubren el intestino delgado, y que son objeto de endocitosis por estas últimas, pueden ser "tóxicas desde el punto de vista de la nutrición" si se consumen durante un periodo prolongado. Se ha informado una correlación entre la fuerza de la unión al borde en cepillo del yeyuno y la eficacia como un antinutrimiento.

Aesculus hippocastanum (castaño de Indias) y *Aesculus glabra* (castaño de Indias de Ohio) son árboles frecuentes con atractivas panículas de flores durante la primavera. Los frutos secos de ambos árboles contienen un glucósido llamado esculina. Cuando los seres humanos la comen, el principal efecto es gastroenteritis, que puede ser grave si se consumen varios frutos. La esculina se absorbe poco a partir del tubo digestivo en seres humanos, y sus efectos sistémicos son limitados. En ganado vacuno, el glucósido puede hidrolizarse en el rumen, lo que libera la aglicona que causa efectos sistémicos. El ganado vacuno presenta signos de estimulación del sistema nervioso: marcha con las patas rígidas y, en caso de intoxicación grave, crisis convulsivas tónicas con opistótonos. Aunque la intoxicación más frecuente del ganado vacuno ocurre por ingestión de frutos, también pueden quedar intoxicados durante la primavera al pacer hojas y retoños nuevos.

La colquicina (colchicina) se conoce mejor en la medicina occidental por su efecto antimitótico, que es en particular útil en ataques de gota. La colquicina es el principal alcaloide en los bulbos de *Colchicum autumnale* (azafrán [azafrán croco, cólquico], familia Liliaceae), que es originario de Asia Menor y florece durante el otoño. La ingestión de los bulbos va seguida por gastroenteritis grave (náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación). Es posible que aparezcan efectos sistémicos, entre ellos confusión, delirio, hematuria, neuropatía e insuficiencia renal. La aplasia de la médula ósea sobreviene por bloqueo de la mitosis en la médula ósea por la colquicina. El efecto antimitótico se origina por un bloqueo de la formación de microtúbulos a partir de la tubulina, y fallo subsiguiente del huso mitótico.

Piel

El género *Euphorbia* (familia Euphorbiaceae, familia lechetrezna [titímalo, tártago]) contiene cientos de especies dispersas en casi todas las regiones templadas y tropicales. Es característico que los tallos y las hojas exuden látex lechoso cuando quedan dañados. El látex es irritante para la piel y contiene esteres diterpeno. Uno de los principales esteres, la resiniferatoxina, es un potente irritante e imita la acción de la capsaicina; excita y después desensibiliza fibras nerviosas aferentes primarias.

E. marginata (especie de euforbio) es una planta común en Estados Unidos; es silvestre desde Minnesota hasta Texas, y se cultiva por su

follaje atractivo. Los individuos que usan la planta en arreglos florales pueden entrar en contacto con el látex y presentar irritación cutánea e irritación grave de los ojos. Se ha demostrado que el látex de *E. marginata* es mutágeno para linfocitos de seres humanos.

Philodendron (familia Araceae, familia aro [yaro, jaro]) y *Toxicodendron* (familia Anacardiaceae, familia anacardo) no son plantas estrechamente relacionadas, pero las especies de ambos géneros causan dermatitis por contacto como una reacción alérgica. *Philodendron scandens* es una planta común de interior, en tanto *Toxicodendron radicans* (hiedra venenosa) es originaria de secciones grandes de Norteamérica. Los ingredientes activos en *P. scandens* son resorcinol, en especial 5-o-heptadecatrienil resorcinol. En *T. radicans*, el componente alérgico es una mezcla de catecoles llamada urushiol. La sustancia química más activa en este último es el 3-n-pentadecadienil catecol. El urushiol es liposoluble, penetra en el estrato córneo, y se une a las células de Langerhans en la epidermis. Estas células hapténadas emigran después hacia los ganglios linfáticos donde las células T se activan y regresan a la piel, donde quedan comprendidas en la dermatitis.

Los floricultores y otros individuos que manejan bulbos y cortan flores de narciso, jacinto, narciso trompón o atrompetado, y tulipanes a veces presentan dermatitis por contacto con la savia. Casi todos los exantemas cutáneos se deben a irritación por alcaloides (masonina, licorina y varios alcaloides relacionados) o a cristales parecidos a aguja de oxalato de calcio en los bulbos.

Dieffenbachia (diefembaquia) no causa dermatitis alérgica. Cuando las hojas o los tallos de *Dieffenbachia* se rompen, el jugo irrita de inmediato las mucosas. Los niños pueden mascar hojas de la planta, y los trabajadores en invernaderos cortan la planta en el transcurso de su trabajo. El contacto con el jugo en los ojos o la lengua produce dolor y la aparición rápida y edema e inflamación, que puede requerir días o semanas para disminuir. La toxicidad se debe a una combinación de factores. Las hojas contienen cristales de oxalato de calcio irritantes, así como una proteína inflamatoria parecida a tripsina. La liberación de una sustancia química parecida a histamina o a serotonina puede causar dolor inmediato. Los cristales de oxalato de calcio parecidos a aguja, que se denominan rafidios, están localizados en células expulsoras en forma de ampolla en toda la superficie de la hoja. La presión leve sobre estas células causa expulsión de los rafidios. Estos últimos se encuentran cubiertos con la enzima parecida a tripsina, que aumenta la irritación por los cristales.

La dermatitis aguda se origina por algunos de los pelos pequeños (llamados tricomas) en muchas plantas. Uno de los contactos cutáneos más frecuentes en Estados Unidos es con especies de *Única* (ortigas). Incluso el contacto suave con los pelos causa dolor y eritema. Los tricomas penetran con facilidad en la piel. En las ortigas *U. urens*

y *U. dioica* (familia Urticaceae), los tricomas que cubren las hojas y los tallos constan de tubos finos con bulbos en las puntas. En el momento del contacto, los pelos puncionan la piel y los bulbos se rompen y liberan líquido que contiene histamina, acetilcolina y serotonina, lo que produce la respuesta aguda. *Mucuna pruriens* (mucuna) ha creado una defensa contra la ingestión por animales similar a la de ortigas; las vainas de *M. pruriens* están cubiertas con tricomas con púas que producen dolor, escozor, eritema y formación de vesículas sobre la piel. Los tricomas de *M. pruriens* contienen mucunaína, una proteinasa que se considera la causa del prurito.

Varias especies de *Ranunculus* (ranúnculo, botón de oro) causan dermatitis por contacto. Estas plantas contienen ranunculina, que libera el principio tóxico, protoanemonina, que también se encuentra en *Anemone*, otro género de la familia ranúnculo. La protoanemonina se convierte con facilidad en anemonina, que tiene notorias propiedades irritantes. La ingestión de plantas que contienen protoanemonina puede causar irritación grave del tubo digestivo.

No todos los casos de dermatitis por plantas se deben a contacto cutáneo. Se ha informado intoxicación de ganado por *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan, hipérico) en Nueva Zelanda, Australia, norte de África, Irak, Europa y Estados Unidos. El principio venenoso es la hipericina (hexahidroxidimetilnaftodiantrona), que se encuentra en toda la planta. Las ovejas son los animales afectados más a menudo; ingieren la planta en lugares de pasto común. La hipericina se pierde en el momento del secado de la planta. El efecto en ovejas consta de aparición de lesiones edematosas en la piel, especialmente en áreas no bien cubiertas con pelo, incluso los pabellones auriculares, nariz y ojos. La hipericina causa fotosensibilización, y las lesiones aparecen después de exposición a la luz solar.

Sistema cardiovascular

Veratrum viride (heléboro [eléboro, hierba de ballestero, hierba ballestera] americano), *V. album* (heléboro europeo), y *V. californicum*, del oeste de Norteamérica, contienen una mezcla de alcaloides, entre ellos protoveratrina, veratramina y jervina. Después de la ingestión de la planta, los alcaloides causan náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia y a veces espasmo muscular. El efecto primario de los alcaloides de *Veratrum* sobre el corazón consta de respuestas repetitivas a un estímulo único, originada por la propagación de la corriente de sodio. *Taxus baccata* (tejo europeo) es un arbusto ornamental de hoja perenne, con hojas y bayas venenosas. La intoxicación de seres humanos es relativamente rara debido a la gran cantidad de toxina necesaria para producir efectos graves. Con todo, han ocurrido fallecimientos por ingestión de las hojas. La muerte sobreviene por insuficiencia cardíaca

o respiratoria. Se cree que varios alcaloides conocidos como taxinas inhiben las corrientes de ion calcio en el corazón.

Varias familias diferentes de plantas contienen especies con glucósidos cardioactivos, de los cuales el mejor conocido es *Digitalis purpurea* (digital [dedalera], familia Scrophulariaceae). En la familia lirio, la escila (esquila, cebolla albarrana, albarranilla) (*Scilla marítima*) contiene escilarén y *Convallaria majalis* (lirio del valle, muguete) contiene convalatoxina en los bulbos, ambas tienen acciones que asemejan los efectos de la digital.

Dos plantas de la familia Apocynaceae contienen glucósidos cardioactivos. *Nereum oleander* (laurel) es nativa del área del Mediterráneo, pero se cultiva con fines ornamentales en muchas regiones. Los principales glucósidos, oleandro y nerosida, causan un efecto que es idéntico a la toxicidad por digital: náuseas, vómitos, arritmias cardíacas e hiperpotasemia. Una planta relacionada, *Thevetia peruviana* (adelfa amarilla) es una planta ornamental común en todo el mundo. Las hojas constituyen la principal fuente de los glucósidos cardíacos, tevetina A y B. La dosis letal para un adulto es de 8 a 10 semillas.

Las especies de *Aconitum* se han utilizado en la medicina occidental y oriental durante siglos. La planta europea *Aconitum napellus* (napelo [acónito, anapelo, casco de Júpiter, matalobos, uva lupina]) es una planta perenne que se cultiva en jardines por sus flores azules ornamentales. Las raíces de *A. kusnezoffii* (chuanwu) y *A. carmichaeli* (caowu) figuran en la materia médica china. La concentración de los alcaloides tóxicos (aconitina, mesaconitina e hipoaconitina) varía dependiendo de la especie, el lugar de origen, el momento de la recolección y el procedimiento de procesamiento. Además de arritmias cardíacas e hipotensión, los alcaloides producen molestias gastrointestinales y síntomas neurológicos, en especial entumecimiento de la boca y parestesias en las extremidades. La aconitina se ha utilizado experimentalmente en el estudio de arritmias cardíacas. El alcaloide suscita una corriente de sodio prolongada en el músculo cardíaco, con repolarización lentificada. Los efectos neurológicos se deben a una acción similar sobre las corrientes de sodio sensibles a voltaje en las fibras de nervios.

En Grecia, hace casi 2 500 años, Jenofonte describió un padecimiento grave que apareció en sus soldados después que consumieron miel. El padecimiento se ha denominado "intoxicación por miel" y consta de bradicardia, hipotensión, parestesias bucales, debilidad y molestias gastrointestinales, notorias, que semejan intoxicación por aconitina. En la intoxicación grave, hay depresión respiratoria y pérdida del conocimiento. El padecimiento se origina por comer miel contaminada con grayanotoxinas. La grayanotoxina I (andromedotoxina) lentifica tanto la abertura como el cierre de los canales del sodio en nervios. Las grayanotoxinas se producen de manera exclusiva por varios géneros de Ericaceae (familia brezo). La toxina pasa a la miel

desde néctar recolectado a partir de las flores por abejas. Las granotoxinas se encuentran en toda la planta, incluso las hojas, flores, polen y néctar. El ganado ha quedado intoxicado por comer sus hojas.

El alcaloide activo en *Lobelia inflata* (lobelia silvestre, familia campanilla), lobelina, tiene alta afinidad por receptores de acetilcolina nicotínicos, y produce efectos casi idénticos a los de la nicotina. En dosis tóxicas ambas causan vómitos, y producen efectos cardiovasculares por acciones sobre el sistema nervioso autónomo. La lobelina se encuentra en toda la planta incluso las semillas.

El muérdago es una planta parasitaria sobre árboles que con los siglos se ha considerado tanto sagrada como demoniaca. *Phoradendron tomentosum*, el muérdago americano, contiene foratoxina, que produce efectos en animales que semejan los efectos de las viscotoxinas: hipotensión, bradicardia, efectos inotrópicos negativos sobre el músculo cardíaco, y vasoconstricción de los vasos de la piel y del músculo estriado. La foratoxina sólo tiene 20% de la actividad de las viscotoxinas. Se han aislado varias lectinas a partir de muérdago europeo además de las viscotoxinas, la mejor conocida de las cuales es la viscumina (ML-I), una lectina citotóxica con cadenas A y B. A últimas fechas, se han utilizado ampliamente extractos de *Vi álbum* en medicina alternativa en Europa como fármacos anticáncer, y han surgido controversias respecto a la eficacia de estos extractos.

Claviceps purpurea (cornezuelo de centeno) es un hongo parasitario sobre granos de centeno. Este hongo ha causado brotes de intoxicaciones extrañas en varios países europeos desde la Edad Media. En esa época, la enfermedad se denominó "fuego sacro", por el aspecto ennegrecido de las extremidades de algunos de los afectados. El principal síntoma causado por los alcaloides del cornezuelo de centeno es vasoconstricción de los vasos sanguíneos, principalmente en las extremidades, seguida por gangrena. El aborto también se induce con frecuencia después de ingestión de centeno contaminado. Los alcaloides del cornezuelo de centeno son derivados del ácido lisérgico. Algunos de los alcaloides se han utilizado en terapéutica, en especial la ergotamina y la ergonovina. Otro hongo, *Acremonium coenophialum*, crece de manera simbiótica en la hierba de forraje cañuela alta (*Festuca arundinacea*) y produce algunos alcaloides del cornezuelo de centeno y otros derivados del ácido lisérgico. El hongo causa "toxicosis por cañuela" en ganado vacuno que come plantas infectadas. El padecimiento en ganado vacuno incluye disminución del aumento de peso y del rendimiento de la reproducción, así como vasoconstricción periférica. En el sudoeste de Estados Unidos, *Stirpa robusta* está infectada por un hongo *Acremonium*. Los caballos que pastan en áreas donde crece el pasto perenne se tornan somnolientos, quizá como resultado de ingestión de amida del ácido lisérgico, ergonovina y alcaloides relacionados producidos por el hongo.

Sistema nervioso

El curare, el veneno sudamericano para flechas, es un potente bloqueador neuromuscular en el músculo estriado y mata al suspender la respiración. El curare se obtiene a partir de especies tropicales de *Strychnos* y *Chondrodendron*. De cualquier modo, no todas las plantas que producen bloqueadores neuromusculares son de origen tropical. En tiempo caluroso en climas templados, hay con cierta frecuencia florecimientos de algas azul-verdosas en estanques de granjas, en particular las enriquecidas con fertilizante. En estas circunstancias, una especie de algas, *Anabena flos-aquae*, produce una neurotoxina, la anatoxina A, que bloquea los receptores de acetilcolina, tanto nicotínicos como muscarínicos, lo que produce muerte en animales que beben el agua de estanque. Los efectos letales aparecen con rapidez, con muerte en el transcurso de minutos a horas por paro respiratorio causado por bloqueo neuromuscular.

La metilcaconitina es un alcaloide que se encuentra en *Delphinium barbeyi* (consuelda [consólida real, espuela de caballero] alta) que produce la muerte de ganado. El ganado vacuno intoxicado muestra temblores musculares, ataxia y postración, y fallece por insuficiencia, respiratoria. El alcaloide tiene alta afinidad por el receptor colinérgico y produce la muerte al bloquear la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, de modo muy parecido a como lo hace el curare. La fisostigmina se ha utilizado con buenos resultados como un antagonista en algunos casos de intoxicación por metilcaconitina.

La swainsonina es un alcaloide indolizidina que se encuentra en *Swainsona canescens*, una planta australiana, y en *Astragalus lentiginosus* (loco [hierba leguminosa, loca] manchado) y *Oxytropis sericea* (loco [hierba leguminosa, loca]) en el oeste de Estados Unidos. El ganado vacuno consume en estas plantas en pastos. El nombre común proviene de las consecuencias más obvias de la ingestión de dichas plantas: conducta aberrante con hiperexcitabilidad y dificultad para la locomoción. En animales que fallecen por intoxicación por las plantas mencionadas, hay vacuolación espumosa citoplasmática de las células cerebelosas. La sustancia química tóxica swainsonina causa notoria inhibición de a-D-manosidasa lisosómica y citosómica, así como de la manosidasa II de Golgi, hepáticas. La inhibición de la enzima de Golgi produce glucoproteínas cerebrales anormales y acumulación de oligosacáridos con alto contenido de mañosa. Los efectos patológicos de la swainsonina no se limitan al sistema nervioso, y los efectos de la intoxicación se encuentran en varios tejidos, en especial el hígado.

Los aminoácidos excitadores (EAA) se producen por especies muy divergentes de plantas. Estos aminoácidos imitan en grados variables las acciones de los transmisores naturales ácido glutámico y ácido aspártico sobre neuronas en el sistema nervioso central con recepto-

res especializados para aminoácidos. Como quiera que sea, estos EA A pueden causar la muerte de neuronas por estimulación excesiva. Varias enfermedades en seres humanos y en ganado se han enlazado con aminoácidos excitadores. De estos últimos, el mejor conocido es el ácido caínico [ácido 2-carboxi-4-(1-metilenelil)-3-pirrolidina acético], que se encuentra en la alga roja *Digenea simplex*. El ácido domoico es un componente de un alga verde, *Chondria armata*, que crece en los océanos del norte y se encuentra también en algunos protozoarios marinos, como la diatomea *Nitzschia pungens*. En algunas circunstancias, el alga se reproduce con rapidez. Los mejillones que se alimentan mediante filtrado acumulan ácido domoico al ingerir el alga, y los seres humanos pueden quedar intoxicados por comer los mejillones. Los síntomas agudos son molestias gastrointestinales, cefalalgia, hemiparesia, confusión y crisis convulsivas con algunos síntomas neurológicos prolongados, entre ellos déficit de memoria y neuropatía sensorimotora graves. La enfermedad prolongada se ha enlazado con muerte selectiva de neuronas sensibles a aminoácidos excitadores.

Un hongo, *Amanita muscaria* (agárico, amanita), se denominó así por sus cualidades venenosas para moscas. El ingrediente tóxico es el aminoácido excitador ácido iboténico. La intoxicación por dos setas comunes de bosques, *A. muscaria* y *A. pantherina*, se debe al contenido de ácido iboténico (y posiblemente a su derivado, muscimol). Los efectos son un poco variables: depresión del sistema nervioso central, ataxia, histeria y alucinaciones. Pueden aparecer contracciones espasmódicas mioclónicas y crisis convulsivas. El contenido de ácido iboténico varía con la época del año; se ha informado más en setas durante la primavera más que en otoño.

Los receptores postsinápticos en terminaciones de fibras nerviosas parasimpáticas se denominan "muscarínicos", debido a la estimulación selectiva de estos receptores por la muscarina, que se extrajo por vez primera a partir de la seta *A. muscaria*. Sin embargo, esta seta sólo contiene cantidades ínfimas de muscarina, y la intoxicación por el mismo se debe a su contenido de ácido iboténico. Algunas setas de los géneros *Inocybe* y *Clitocybe* (p. ej., *I. sororia* y *C. dealbata*) contienen cantidades importantes de muscarina, y el consumo de estas setas puede causar diarrea, sudación, salivación y lagrimación, todas atribuibles a estimulación de receptores parasimpáticos.

La familia guisante (arveja, alverja) contiene varias especies que producen aminoácidos excitadores en las semillas. Se ha aislado wilardina [1-(2-amino-2-carboxietil) pirimidina-2,4-diona] a partir de *Acacia willardiana*, *A. lemmoni*, *A. millefolia* y *Mimosa asperata*. La wilardina actúa como un antagonista sobre el receptor de cainato. Otros aminoácidos excitadores importantes se encuentran en especies de *Lathyrus*. El ganado come *L. sylvestris* (guisante plano) en áreas donde es común. Las semillas contienen DABA (ácido 2,4-diaminobutírico)

y cantidades menores de BOAA (β -N-oxilamino-*l*-alanina). Tanto el DABA como el BOAA son neurotoxinas excitadoras. Las semillas de *L. sativus* (garbanzo) contienen más BOAA que DABA, y en partes de África, los seres humanos utilizan como alimento las semillas de esta planta. El latirismo es un padecimiento que aparece en seres humanos que consumen grandes cantidades de semillas de *L. sativus* durante periodos de meses o más. El BOAA es un análogo excitotóxico del *l*-glutamato, y se cree que es la causa de la degeneración de neurona motora superior en el latirismo. Los afectados tienen debilidad y atrofia espástica musculares graves con poca afección sensitiva. *L. sylvestris* ha causado un padecimiento neurológico agudo en ovejas, que empieza con debilidad y progresa hacia temblores y postración, a veces con movimientos clónicos y crisis convulsivas. El DABA puede ser la causa de los efectos en ovejas.

Los alcaloides de la belladona, que se encuentran en varios géneros de plantas, figuran entre alcaloides de plantas mejor conocidos. Los alcaloides son *l*-hiosciamina, atropina (*d,l*-hiosciamina) y escopolamina. *Datura stramonium* (chamico, estramonio) contiene principalmente escopolamina; *Hyoscyamine niger* (beleño, beleño negro), en su mayor parte *l*-hiosciamina; *Atropa belladonna* (belladona), atropina, y *Duboisia myoporoides*, *l*-hiosciamina. La escopolamina tiene mayor acción sobre el sistema nervioso central, en tanto la *l*-hiosciamina actúa principalmente para bloquear los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático. Los efectos de dosis modestas y de *l*-hiosciamina o atropina son atribuibles a bloqueo muscarínico: boca seca, pupilas dilatadas y decremento de la motilidad gastrointestinal. Las dosis grandes de atropina o escopolamina afectan el sistema nervioso central. La confusión, la conducta rara, las alucinaciones y la amnesia subsiguiente son características de dosis tóxicas. Las muertes son raras, aunque la recuperación puede requerir varios días. Otras especies de *Datura* también contienen alcaloides de la belladona. La cantidad necesaria para intoxicar a un adulto es de alrededor de 20 semillas. Los síntomas que sobrevienen por comer pan elaborado con harina contaminada son típicos de intoxicación por alcaloides de la belladona.

Hígado

Senecio (familia Compositae) (zuzón, hierba cana o hierba caballar) es un género grande de plantas con distribución mundial. Las especies contienen concentraciones importantes de algunos alcaloides pirrolizidina causan daño hepático, una forma de enfermedad hepática venooclusiva. Las especies de los tres otros géneros (*Crotalaria*, *Helotropium* y *Symphytum*) también contienen los alcaloides pirrolizidina. *Crotalaria* es una legumbre, y *Helotropium* (heliotropo) y *Symphytum* (consuel-da, sínfito) se encuentran en la familia borraja. Se sabe que las espe-

cies de los cuatro géneros producen daño hepático similar. Los signos clínicos relacionados con el daño hepático asemejan los de cirrosis y algunas ncoplasias hepáticas, y pueden confundirse con estos trastornos. El padecimiento clínico se ha descrito como una forma del síndrome de Budd-Chiari, con hipertensión portal y obliteración de venas hepáticas de pequeño calibre. Se ha propuesto que el daño de los hepatocitos se debe a la formación de metabolitos pirrol a partir de alcaloides pirrolizidina por oxidación microsómica en el hígado, con formación de uniones a través de filamentos de DNA por los metabolitos pirrol.

Symphytum y *Senecio* han quedado incluidos en algunas preparaciones herbales de medicinas domésticas. La ingestión de "té de consuelda (sínfito)" o "té de hierba cana (hierba caballar, zuzón)" ha producido intoxicación en niños y adultos. Se ha informado hepatitis en ganado vacuno que come estas plantas, con mayor frecuencia *Senecio*. Las vacas y los caballos quedan gravemente afectados. El padecimiento es progresivo, y la muerte ocurre después de semanas o meses de comer pastos contaminados. El alcaloide tóxico en *Senecio vulgaris* (hierba cana [hierba caballar, zuzón] común) es la retrorsina; en *Senecio jacobaea* (hierba cana o hierba de Santiago) es jacobina y en *Crotalaria spectabilis* es la monocrotalina.

Muchas de las setas no comestibles pueden causar efectos gastrointestinales, pero casi ninguno de esos efectos pone en peligro la vida. En todo el mundo, casi todas las muertes dependientes de intoxicación por setas se deben al consumo de *Amanita phalloides* (orónja verde, cicuta verde), denominada de manera apropiada por los anglosajones "death cap". *A. ocreata* (death ángel) es igual de peligrosa. *A. phalloides* contiene dos tipos distintos de sustancias químicas tóxicas: faloidina y amatoxinas. La faloidina es un heptapéptido cíclico que puede causar algo de la diarrea que aparece 10 a 12 horas después de la ingestión de *A. phalloides*. La faloidina se combina con la actina en las células musculares para interferir con la función de esas células, pero no se absorbe. Las amatoxinas son péptidos bicíclicos y se absorben. La más tóxica, α -amanitina, tiene fuerte afinidad por los hepatocitos, y se une a la RNA polimerasa II, lo que inhibe la síntesis de proteína. Alrededor del tercer día luego de la ingestión aparecen con lentitud signos clínicos de efectos hepáticos graves. La terapéutica de pacientes graves puede requerir trasplante hepático; no hay otro tratamiento específico. También se encuentran lesiones renales en casos de intoxicación grave; el daño es más notorio en los túbulos proximales. Además de *A. phalloides* y *A. ocreata*, varias especies de *Lepiota* (setas parasol) producen amatoxinas, entre las que destacan *Lepiota helveola* y *L. bruneo-incarnata*. Se ha propuesto un tratamiento nuevo para alterar la circulación enterohepática de amatoxina en casos de ingestión de setas venenosas: administración de silimarina, el princi-

pió activo del cardo *Silxbum marianum*, en forma de su hemisuccinato soluble. Se ha demostrado en ratas que la silimarina puede suprimir en la captación de amanitina hacia células hepáticas si el tratamiento se inicia al tiempo.

Las fumonisinas son toxinas producidas por el hongo *Fusarium*, principalmente por *F. moniliforme*, que crece en el maíz. Se ha demostrado que la ingestión por caballos de maíz contaminado con *F. moniliforme* es la causa de "intoxicación por maíz mohoso", o leucoencefalomalacia equina. Los signos en caballos afectados son letargia, ataxia, crisis convulsivas y muerte. El hígado es un blanco primario en todas las especies (caballos, cerdos, ratas y pollos). En seres humanos, se ha sugerido una relación con cáncer esofágico. La estructura de las fumonisinas es similar a la de la esfingosina, y se ha propuesto que su toxicidad se vincula con bloqueo de las enzimas en la síntesis de esfingolípidos.

Cestrum laevigatum (familia Solanaceae) es en ocasiones un contaminante del heno en Europa. La ingestión de material seco de la planta por el ganado vacuno puede dar por resultado daño hepático moderado a grave que se caracteriza por necrosis hemorrágica centrilobulillar a mediozonal. Las ovejas presentan una necrosis hepática similar. Los signos en animales intoxicados incluyen cambios del sistema nervioso, ataxia y temblores.

La ingestión de loco (hierba leguminosa, loca) (especies de *Astragalus* y *Oxytropis*) por ganado suscita signos notorios del sistema nervioso (véase "sistema nervioso", antes). Empero, la inhibición general de la manosidasa en células por la swansonina, la sustancia química tóxica en el loco, causa muchas alteraciones en los tejidos. Un efecto importante es la insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en animales que pastan a altitudes elevadas. Este padecimiento es suficientemente específico como para que haya recibido el nombre de "enfermedad de las montañas altas". Los animales afectados también tienen lesiones centrilobulillares en el hígado.

Lantana cámara se ha descrito como una de las 10 malas hierbas más nocivas del mundo. El ganado que come la planta presenta colestasis e hiperbilirrubinemia. Las hojas también son tóxicas para no rumiantes, incluso conejos y cobayos. Se han aislado varios triterpenoides a partir de la planta. Uno que se ha demostrado induce hepatotoxicidad es el lantaneno A (ácido 22-beta-angeloiloxi-3-oxo-olean-12-en-28-oico).

Músculo estriado

Pueden aparecer ataxia y debilidad muscular generalizada por diversas causas. Con todo, se ha demostrado daño directo de las fibras del músculo estriado en algunas intoxicaciones por plantas.

Las especies de *Thermopsis* (familia Leguminosac) suelen crecer en las estribaciones y llanuras de las Montañas Rocosas. Las semillas de las especies venenosas de *Thermopsis* contienen alcaloides quinolizidina, principalmente anagrina y termopsina. Los síntomas en niños son cólicos abdominales, náuseas, vómitos y cefalalgia que duran hasta 24 horas. Ha ocurrido intoxicación grave en ganado que come *Thermopsis montana* (lupino [altramuz, atramuz] falso). Los animales presentan depresión, permanecen acostados durante periodos prolongados, y muestran áreas microscópicas de necrosis en el músculo estriado.

Entre los contaminantes frecuentes de alimentos de animales están semillas de *Cassia obtusifolia* (familia Leguminosae). Otra especie, *C. acutifolia* (sen, sena), se utiliza como un lactante. El sen contiene emodina, una antraquinona que aumenta el peristaltismo de la parte baja del tubo digestivo de seres humanos. El consumo de las semillas de *C. obtusifolia* causa enfermedad en ganado vacuno, cerdos y pollos. El efecto tóxico es una miopatía degenerativa del músculo cardíaco y estriado. Se ha demostrado que los extractos de *C. obtusifolia* inhiben la actividad de NADH-oxidoreductasa en mitocondrias de corazón de bovinos y cerdos in vitro, lo que tal vez se relaciona con la antraquinona.

Sangre

Los cianógenos son componentes de varias clases distintas de plantas. Uno que se encuentra en las semillas de manzanas, cerezas, melocotones y géneros relacionados en las Rosaceae (familia rosal) se denomina amigdalina y se haya en las cantidades más altas en las semillas de la almendra amarga, *Prunus amygdalus*, var. *amara*. La amigdalina no se encuentra en las hojas de las almendras dulces, y los frutos secos se utilizan como alimento. La cantidad de cianógeno en semillas de melocotón basta para causar intoxicación en niños de corta edad si se comen varias semillas. Las semillas pequeñas de las manzanas no contienen suficiente cianógeno como para plantear un problema. De cualquier modo, las almendras amargas contienen suficiente amigdalina como para causar intoxicación grave. En el estómago, la amigdalina libera ácido hidrocianico, que se combina con el ion férrico en la citocromooxidasa o la metahemoglobina. El resultado de la ingestión de varias semillas de almendras dulces es intoxicación clásica por cianuro, con muerte por asfixia.

La mandioca es un almidón alimentario básico que proviene de *Manihot esculenta*, que se cultiva de manera extensa en algunas partes de África como una importante fuente de alimentos. La raíz no tratada contiene linamarina, un glucósido cianógeno. Durante el procesamiento de las raíces para consumo por seres humanos, se elimina el cianógeno. Sin embargo, el procesamiento local puede resultar inadecuado. La ingestión crónica de linamarina en la mandioca se ha

propuesto como la causa de epidemia de konzo, una forma de mielopatía tropical con inicio repentino de parálisis espástica. Otra planta que contiene linamarina es el lino, *Linum usitatissimum*, cuya semilla es la fuente del aceite de linaza. En algunos países europeos, como un remedio doméstico, se remojan linazas durante toda la noche, y el extracto se utiliza como laxante, lo que expone a los usuarios al cianuro contenido en la linamarina.

Hueso

Un decremento de la calcificación y emaciación en el ganado vacuno que pasta a lo largo de las llanuras de la costa este de Sudamérica se debe al consumo de *Solanum malacoxylon* (familia solano, Solanaceae). La enfermedad, conocida en Argentina como "*enteque seco*", se caracteriza por calcificación de todo el sistema vascular, en especial el corazón y la aorta. En los casos más graves hay afección de los pulmones, el cartílago articular y los riñones. El cuadro general semeja intoxicación por vitamina D. A partir de las hojas de la planta se ha aislado una sustancia hidrosoluble parecida a vitamina D, un glucósido del 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25-(OH)₂-D₃]. Las ovejas y las vacas quedan afectadas por ingestión de la planta.

Cestrum diurnum (Juan de noche, galán de día) es una planta calcinógena que produce hipercalcemia y calcificación extensa de tejidos blandos en animales que pastan en Florida. Un glucósido dihidroxivitamina-D₃ en las hojas se ha propuesto como el agente tóxico.

Pulmones

Los alcaloides de hierro pirrolidizina son bien conocidos por causar una forma de hepatitis en seres humanos y ganado. La monocrotalina proveniente de hojas de *Crotalaria spectabilis* es uno de estos alcaloides. A dosis por debajo de las que reproducen endoflebitis venosa hepática grave, las ratas presentan enfermedad pulmonar. El padecimiento en ratas se ha utilizado para estudiar la patogenia de la hipertensión pulmonar. En ratas, la monocrotalina se convierte en el hígado en un metabolito pirrólico activo que es la causa de las lesiones cardiopulmonares. Los eritrocitos aumentan el transporte de metabolitos pirrol hacia los pulmones desde el hígado.

Se ha encontrado que en los trabajadores que manipulan ciertas pimentas, *Capsicum annum* (pimentón, pimienta del ají de Cayena) y *C. frutescens* (pimienta Cayena), tienen incidencia muy aumentada de tos durante el día. El ingrediente irritante en *Capsicum* es la capsaicina. Los nervios sensibles a capsaicina en las vías respiratorias quedan comprendidos en la irritación y la tos. Las terminaciones sensitivas de las fibras C forman parte del reflejo de la tos, y el principal neurotransmisor

para estas libras es el neuropéptido sustancia P. La capsaicina pura agota las reservas de sustancia y bloquea la síntesis adicional. La liberación inicial del transmisor causa dolor e irritación, seguidos por anestesia local reversible por agotamiento de las sustancias. Esta propiedad de la capsaicina se ha utilizado en cremas para la piel prescritas para dolor. Las concentraciones altas de capsaicina pueden ser muy irritantes. Los individuos que manipulan las pimientas suelen experimentar irritación y formación de vesículas, graves, de la piel.

Aparato reproductor y teratogénesis

Veratrum californicum es oriundo de las montañas de la zona oeste de Norteamérica, donde pastan ovejas. Se ha informado una incidencia de teratogénesis de hasta 25% en ovejas preñadas en estas áreas, junto con una incidencia de muerte embrionaria temprana de hasta 75%. Las manifestaciones teratógenas dependen de la etapa del desarrollo en el momento de la ingestión, al igual que con muchos teratógenos. Las malformaciones en la descendencia incluyen ciclopía, exencefalia y microftalmía. Durante la cuarta y quinta semanas de gestación, suele haber defectos en las extremidades; hacia los días 31 a 33 de la gestación, el resultado de la ingestión es estenosis de la tráquea. Los alcaloides en *Veratrum* que son la causa de los defectos son jervina, 11-desoxojervina y 3-O-glucosil-11-desoxojervina. Se ha emitido la hipótesis de que los alcaloides del *Veratrum* son teratógenos en virtud de competencia con receptores citosólicos por hormonas esteroides.

Una agrupación de malformaciones fetales caracterizadas por deformación de las extremidades y de la médula espinal se encuentra después de la ingestión de varios alcaloides relacionados durante un periodo gestacional sensible. Este síndrome se ha encontrado en ganado vacuno que come *Lupinus caudatus* y *L. formosus* (lupinos), *Conium maculatum* (cicuta acuática) y *Nicotiana glauca* (tabaco moro, gandul). Los alcaloides activos en estas plantas se han identificado como anagirina (*L. caudatus*), amodendrina (*L. formosus*), anabasina (*N. glauca*) y coniina (*C. maculatum*). Se ha propuesto que estos alcaloides deprimen los movimientos fetales durante periodos gestacionales susceptibles, y de esta manera causan malformación ósea.

Dos géneros de la familia legumbre, *Astragalus* y *Oxytropis*, se conocen como loco (hierba leguminosa, loca). La swansonina es el alcaloide activo en el loco. La ingestión por ganado preñado de plantas que contienen swansonina suele causar aborto.

BIBLIOGRAFÍA

- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (eds): *Ellenhorn 's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.

www.rinconmedico.org

Foster S: *Field Guide to Venomous Animals and Poisonous Plants*. Boston:

Houghton Mifflin, 1994. Lampe KF, McCann MA: *The AMA Handbook of Poisonous and Injurious Plants*.

Chicago: American Medical Association, 1985.

www.rinconmedico.org

UNIDAD 6

TOXICOLOGIA AMBIENTAL
www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

PERSPECTIVA DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE

En todo el mundo, la magnitud de la contaminación del aire y el control de la misma varían mucho, especialmente en naciones no industrializadas, donde a menudo se renuncia a las preocupaciones respecto a salud y bienestar debido al costo y al deseo de lograr prosperidad. Está claro que los problemas de contaminación del aire aún son importantes incluso conforme llega el siglo xxi. Lo más probable es que la "contaminación internacional" surgirá como un problema importante que comprenderá preocupaciones como el transporte de masas de aire contaminado desde un país hacia otro.

INVESTIGACIÓN ACERCA DE SALUD EN PRESENCIA DE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

El banco de datos en cuanto a la salud que se utiliza para valorar los peligros de contaminantes de aire específicos se ha derivado de la toxicología en animales, estudios controlados en seres humanos, y datos epidemiológicos. Dado que cada uno de estos métodos de investigación tiene aspectos fuertes y limitaciones inherentes, una valoración apropiada de un contaminante del aire exige integración e interpretación cuidadosa de los datos obtenidos a partir de los tres métodos. De este modo, es necesario conocer los atributos de cada uno para asegurar la mejor valoración posible.

La toxicología en animales se utiliza para predecir los efectos en seres humanos y elucidar mecanismos patógenos que pueden ayudar a la extrapolación. En los estudios de toxicología suelen emplearse métodos que no son prácticos en estudios en seres humanos, incluso diversidad de concentraciones y duraciones de exposición, y una gama de puntos terminales biológicos que conllevan penetración corporal. La minimización de variables no controladas (p. ej., variabilidad genética y exposición) quizás es el principal aspecto fuerte de las biovaloraciones en animales. Sin embargo, la clara limitación de este método yace en la extrapolación de los datos desde animales hacia seres humanos. En circunstancias ideales, el animal se selecciona con el conocimiento de que

muestra respuesta de una manera similar a la respuesta en seres humanos. La extrapolación cualitativa de efectos homólogos a menudo es posible, pero la extrapolación cuantitativa típicamente se complica por las incertidumbres respecto a la sensibilidad relativa del animal o del tejido blanco específico al contaminante en comparación con la de seres humanos, así como en cuanto a las dosis en el tejido blanco. Los estudios en animales proporcionan el banco de datos más grande acerca de una amplia gama de tóxicos del aire, y tienen utilidad comprobada para predecir respuestas adversas de seres humanos a sustancias químicas.

Las investigaciones de exposiciones controladas de seres humanos se han utilizado extensamente para estudiar los contaminantes del aire más frecuentes. Ese tipo de estudios tiene la ventaja obvia de realizarse en la especie en cuestión, lo que elimina este aspecto del paradigma de la extrapolación. Además, los grupos "sensibles" definidos pueden estudiarse para entender mejor toda la amplitud de la respuesta por parte del público expuesto. Empero, los estudios clínicos tienen limitaciones. Hay temas éticos en cada aspecto de una prueba clínica; los efectos irreversibles y la carcinogenicidad potenciales siempre despiertan preocupación, junto con la capacidad de respuesta aumentada de los llamados grupos sensibles. Es obvio que hay restricciones sobre los puntos terminales biológicos que pueden estudiarse, aunque el perfeccionamiento de la tecnología médica ha hecho posible una gama más grande de biomarcadores de estudio que nunca antes (p. ej., líquidos de lavado bronquioalveolar y células obtenidas mediante biopsia). Asimismo, la variedad de tóxicos que puede estudiarse es limitada, en particular si hay falta de datos en cuanto a toxicidad para mitigar preocupaciones respecto a exposición de seres humanos. Por último, el costo de ese tipo de estudios, el número limitado de sujetos que por lo general puede valorarse, y la inhabilidad para abordar temas de exposición crónica también restringen las pruebas en seres humanos.

Los estudios epidemiológicos tienen la ventaja de revelar relaciones entre exposición a contaminantes y los efectos sobre la salud en la comunidad o población de interés. Puesto que los datos se recolectan de manera directa en condiciones de exposición real con grandes números de seres humanos, los datos deben tener utilidad directa para la comunidad reguladora. Más aún, los datos suelen basarse en exposiciones a largo plazo y, en teoría, pueden explicar efectos irreversibles, así como las respuestas incluso en subgrupos de población (es decir, grupos sensibles). Suele ser difícil controlar variables independientes debido a la diversidad de la población en estudio, sus movimientos, o una falta de datos acerca de exposición personal (dosis). Asimismo, es difícil segregar a un contaminante individual de cocontaminantes y factores meteorológicos desorientadores. De este modo, en el mejor de los casos, sólo pueden hacerse relaciones entre la exposición y el

efecto; rara vez una relación causal es discernible incluso con importancia estadística fuerte. Aun así, a últimas fechas los avances en la estimación de la exposición, así como en el diseño de estudios y en el análisis (p. ej., series en el tiempo) han permitido a los epidemiólogos examinar relaciones con mayor confianza y especificidad.

Los científicos de la salud deben tener experiencia con estos métodos para determinar una estimación apropiada del riesgo tóxico o del peligro potencial. Con todo, las disciplinas científicas también son fundamentales para la valoración completa del impacto de la contaminación del aire sobre la sociedad. Las técnicas químicas y de ingeniería se utilizan juntas para detectar contaminantes en la atmósfera y controlarlos, así como para crear sistemas de prueba empíricos con el fin de recolectar información que se utiliza para valorar toxicidad individual e interacciones fisicoquímicas. La meteorología se relaciona con el mundo real al proporcionar información acerca de la dispersión de contaminantes desde sus fuentes, y las condiciones que conducen al estancamiento de masas de aire y la acumulación de contaminantes. El estudio de la patología de plantas revela los efectos de los contaminantes sobre la vegetación comercial y nativa. Cuando esto se considera junto con el impacto de la contaminación sobre la salud de los seres humanos y el deterioro de materiales y edificios, el economista elucida a los reguladores y al público en general la adversidad acumulativa de la contaminación y sus efectos sobre el estándar de vida. Las plantas también pueden actuar como centinelas sensibles, y constituyen un aviso del impacto de la contaminación.

TEMAS DE EXTRAPOLACIÓN Y OTROS FACTORES ATENUANTES

La extrapolación es el proceso de relacionar datos de estudios empíricos con situaciones reales. Los estudios en animales son los que dependen más de este proceso. Así, la selección de una especie de animal como un modelo toxicológico debe justificar más una consideración de costo y conveniencia. Siempre que sea posible, la selección de las especies bajo prueba debe guiarse por efectos que son homólogos entre las especies bajo estudio y los seres humanos. Las diferencias inherentes entre las especies, a menudo con una base bioquímica, pueden afectar la sensibilidad de una especie a un tóxico particular. Por esa razón, cualquier respuesta revelada en un estudio en animales inspira mayor confianza cuando se replica en otra especie. Con el advenimiento de nuevas cepas transgénicas o con delección de genes (knockout) de ratones, los animales que han sido sujetos a procedimientos de ingeniería genética especiales proporcionan a los toxicólogos un nuevo instrumento para el estudio de contaminantes del aire.

Una parte esencial de la respuesta de la especie es la dosimetría del contaminante a lo largo del árbol respiratorio. Se han logrado avances importantes en estudios de la distribución de contaminantes gaseosos y particulados por medio de modelos matemáticos complejos que incorporan parámetros de anatomía y fisiología respiratorias, aerodinámica y química física hacia predicciones de depósito y retención. Los modelos empíricos, combinados con modelos teóricos, ayudan a relacionar datos de toxicidad en animales con los seres humanos, y a refinar el estudio de mecanismos de lesión con mejores estimados de la dosis blanco. Está claro que las diferencias anatómicas entre las especies influyen sobre el depósito tanto de gases como de partículas, pero las similitudes cualitativas y en gran parte cuantitativas en los perfiles de depósito son notables.

Las subpoblaciones susceptibles que pueden mostrar respuesta exagerada a la exposición a un contaminante merecen mención especial en discusiones de la toxicología de la contaminación del aire. Algunos grupos definibles se supone que son susceptibles, como en los niños, los ancianos y aquellos con una enfermedad preexistente (p. ej., asmáticos), pero los datos para corroborar estas suposiciones son en gran parte deficientes. Las razones de esto yacen en la dificultad para conducir éticamente estudios en aquellos que en potencia tienen riesgo más alto, y la falta general de modelos apropiados de esos grupos en animales. Por ende, los estudios tanto en animales como en seres humanos se han diseñado de manera específica para investigar las participaciones de la dieta (p. ej., contenido de antioxidantes), el ejercicio (en su relación con la dosimetría), edad, género y raza. Además, se han realizado estudios en seres humanos con asma o enfermedad cardiopulmonar leve para abordar el grado de sensibilidad que muestran estos grupos alterados. De manera análoga, se están usando cada vez más los modelos en animales con deterioros cardiopulmonares impuestos, con el fin de abordar las mismas cuestiones básicas.

CONTAMINACIÓN DEL AIRE: FUENTES Y EXPOSICIÓN PERSONAL

En términos de toneladas de material antropógeno emitido cada año, cinco contaminantes del aire principales explican 98% de la contaminación: monóxido de carbono (52%), óxidos de azufre (14%), compuestos orgánicos volátiles (14%), materia particulada (4%), y óxidos de nitrógeno (14%). El resto consta de plomo, que se ha reducido 90% desde 1983, cuando se prohibió su uso en la gasolina, y muchísimos otros compuestos que se consideran en la categoría de contaminantes del aire peligrosos. Para cualquier localidad individual, este cuadro de emisión puede variar mucho. Por ejemplo, en los alrededores de una fundidora, los óxidos de azufre, los metales y la materia

particulada dominan el perfil de contaminantes, en tanto en áreas sub-urbanas, donde los automóviles constituyen la principal fuente de contaminación, predominan el monóxido de carbono, los compuestos orgánicos volátiles y los óxidos de nitrógeno.

Interiores en contraposición con exteriores

Los habitantes de Estados Unidos pasan más de 70% del tiempo en interiores en el trabajo, en la escuela y en el hogar. Esto es muy cierto en adultos, que tienen relativamente menos tiempo para participar en actividades en exteriores, en especial al mediodía, cuando se encuentran las concentraciones más altas de muchos contaminantes. En contraste, los niños y quienes trabajan en exteriores tienen muchas más probabilidades de encontrar la peor contaminación del aire en exteriores; de hecho, debido a la actividad relativamente alta de estos subgrupos en comparación con los trabajadores de oficina inactivos, los pulmones pueden recibir una dosis mucho mayor. De este modo, aunque tiene importancia caracterizar y rastrear las cifras de contaminación en el aire en exteriores, la medida más apropiada para exposición debe emplear un paradigma que aborde la exposición personal total del individuo o grupo en cuestión.

Sólo a últimas fechas se ha apreciado el ambiente en interiores en lo que se refiere a su contribución a la exposición personal total. Por ende, cada vez hay más interés por definir la exposición proveniente de muchísimas fuentes en interiores. Hasta hace poco estuvieron poco caracterizadas incluso las fuentes obvias, como los calentadores de espacios no ventilados, así como las chimeneas y las estufas de madera mal ventiladas. Ahora se está dirigiendo la atención hacia fuentes menos manifiestas y variadas de contaminantes de interiores: ciertos suelos y materiales de construcción (radón); dispositivos para cocinar con gas (óxidos de nitrógeno); tabaquismo pasivo (materia particulada, monóxido de carbono y muchísimos poliaromáticos carcinógenos); alfombras, muebles, cortinas, ropa lavada en seco y productos de limpieza domésticos [compuestos orgánicos volátiles (VOC) emitidos de manera pasiva]. Como resultado de estas muchísimas fuentes, el aire en interiores es más complejo desde el punto de vista químico en algunos aspectos que el aire de exteriores y suele mostrar concentraciones ambientales más altas de muchos de los compuestos que se había creído se limitan a ambientes en exteriores (p. ej., dióxido de nitrógeno). La infiltración de aire de exteriores hacia interiores es otra fuente de contaminación, pero está poco definida debido a las muchas variables que determina la infiltración a interiores de aire de exteriores. Las pruebas actuales sugieren que el hogar aislado promedio tiene alrededor de un cambio de aire por hora, lo que da por resultado concentraciones en interiores de aproximadamente 30 a 80% de

las de exteriores (p. ej., la proporción de ozono entre interiores y exteriores sería más baja debido a la reactividad del ozono; la proporción de la materia particulada fina [$< 2.5 \mu\text{m}$] sería más alta, porque puede penetrar con facilidad a través de grietas y espacios abiertos). Está claro que para entender la naturaleza de la contaminación del aire y sus efectos potenciales sobre seres humanos, es necesario apreciar la complejidad del escenario de exposición total (fig. 27-1).

PRUEBAS EPIDEMIOLÓGICAS DE EFECTOS SOBRE LA SALUD POR CONTAMINACIÓN DEL AIRE

Contaminación del aire en exteriores

Es difícil realizar estudios epidemiológicos acerca de los efectos crónicos de la contaminación del aire debido a la naturaleza del objetivo: resultados vinculados con exposiciones a largo plazo. Los estudios retrospectivos y transversales a menudo quedan afectados por variables desorientadoras y datos históricos inadecuados sobre exposición. Por ejemplo, parece haber pocas dudas respecto a que hay una relación entre bronquitis crónica y enfisema, y tabaquismo de cigarrillos. La contaminación del aire también parece correlacionarse con estas enfermedades respiratorias, pero el efecto del tabaquismo probablemente es el principal factor contribuidor. Así, el efecto del tabaquismo

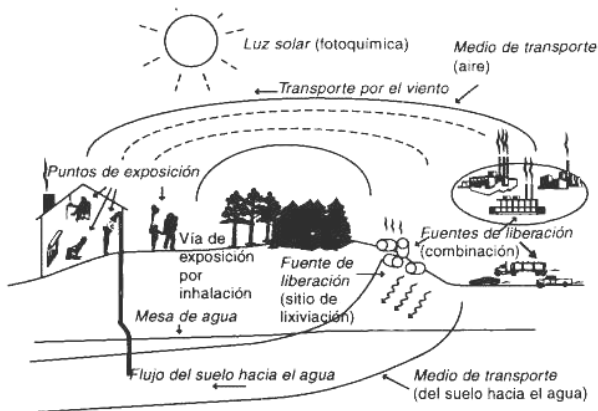


Fig. 27-1. Ilustración de contribuidores al paradigma de exposición personal total, que muestra el modo en que interactúan estos factores de interiores y de exteriores.

debe controlarse en estudios de poblaciones humanas. Los estudios prospectivos plantean la ventaja de control más preciso de ese tipo de factores desorientadores, pero son muy caros y requieren tiempo y dedicación considerables. También pueden estar plagados por sujetos que abandonan el estudio.

A pesar de estas deficiencias, se han efectuado varios estudios de ambos tipos acerca de la contaminación del aire, y en general han sugerido una relación positiva entre contaminación urbana y deterioro pulmonar progresivo. Es difícil valorar la participación de la contaminación del aire en el cáncer pulmonar de seres humanos, porque casi todos los cánceres respiratorios sobrevienen por tabaquismo de cigarrillos. Muchos compuestos que se sabe ocurren como contaminantes del aire urbano también tienen potencia carcinógena. En realidad, sólo un 10% de los más de 2 800 compuestos que se han identificado en el aire han sido objeto de valoración respecto a su potencia carcinógena. En la figura 27-2 se proporcionan estimados de las contribuciones relativas de diversas sustancias químicas a la tasa de cáncer pulmonar no dependiente de cigarrillos, que para el aire en exteriores se estima es de alrededor de 2 000 casos por año. Esto se compara con aproximadamente 2 000 casos por año para la inspiración pasiva de humo de tabaco ambiental, y alrededor de 100 000 casos por año para fumadores. Los compuestos orgánicos volátiles y los compuestos orgánicos que contienen nitrógeno y halogenados explican casi todos los compuestos que se han estudiado con biovaloraciones en animales y genéticas.

Por lo general, la potencia carcinógena de la contaminación del aire reside en la fracción particulada. Las sustancias químicas orgánicas policíclicas, junto con un grupo de compuestos orgánicos con un punto de ebullición más bajo a veces denominados "semivolátiles" (incluso los nitroaromáticos), se relacionan con la fracción particulada, y cuando se inhalan podrían tener un tiempo de residencia prolongado en sitios sensibles en las vías respiratorias. Las biovaloraciones genéticas han demostrado mutagenicidad potente y quizá potencial carcinógeno de diversas fracciones químicas de aerosoles que se encuentran en el ambiente. Los cocontaminantes, como los gases irritantes que inician la inflamación, pueden favorecer la actividad carcinógena. Está claro que hay un gradiente urbano-rural en la incidencia de cáncer pulmonar, que es verificable cuando se corrige para efectos del tabaquismo de cigarrillos. Los datos disponibles indican que la atmósfera tiene una fuerte participación como un factor dominante en la patogenia del cáncer pulmonar.

Contaminación del aire en interiores

A medida que la calidad del aire en exteriores ha mejorado durante los últimos 20 a 30 años en Estados Unidos, ha empezado a surgir una

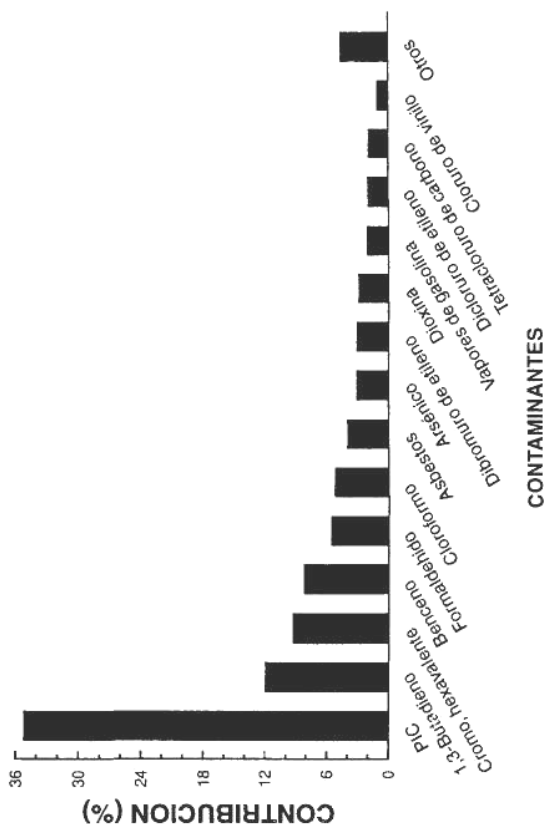


Fig. 27-2. Contribución relativa de contaminantes individuales peligrosos transportados por el aire, a las tasas de cáncer pulmonar después de eliminación del cáncer por humo de tabaco. Se estima que el número total de cánceres por fuentes que no son el humo de tabaco es de alrededor de 2 000 por año. (Reproducido con autorización de Lewtas [1993].) PIC = productos de combustión incompleta.

conciencia de los efectos potenciales de la contaminación del aire de interiores sobre la salud. Las preocupaciones respecto al aire de interiores, que al principio desencadenaron escepticismo, están ganando respetabilidad a medida que se están investigando diversos atributos del ambiente de interiores y su efecto sobre la salud y el bienestar. Sin embargo, persisten las controversias al respecto porque muchos de los problemas de salud relacionados con la contaminación del aire de interiores generan síntomas inespecíficos y tienen una amplia gama de tóxicos y fuentes potenciales. La respuesta a la contaminación del aire de interiores también puede quedar afectada por factores de comodidad del ambiente, como la temperatura y la humedad.

Síndrome de enfermedad cuasada por permanecer en edificios

Este conjunto de enfermedades, que se define como un grupo de síntomas persistentes (cuadro 27-1) que ocurren en al menos 20% de quienes quedan expuestos, típicamente es de causa específica desconocida, pero se alivia algún tiempo después que el individuo afectado abandona el sitio. Este síndrome suele ocurrir en sujetos que se encuentran en edificios de oficinas nuevos, mal ventilados o recientemente remozados. Las causas sospechadas incluyen productos de combustión, sustancias químicas de uso doméstico, materiales y vapores biológicos, y emisiones provenientes de muebles, cortinas y alfombras, y el síndrome se exacerba por el efecto de la ventilación inadecuada sobre los factores de comodidad. La percepción de irritación de los ojos, la nariz y la garganta figura entre los síntomas predominantes, que pueden hacerse intolerables con exposiciones repetidas. En estudios clínicos con testigos se ha demostrado un empeoramiento (dependiente de la concentración y de la duración) de las molestias por irritantes después de exposición a una mezcla compleja de 22 compuestos orgánicos volátiles que se encuentran a menudo en el

Cuadro 27-1. Síntomas que suelen relacionarse con el síndrome del edificio enfermo

Irritación de ojos, nariz y garganta
Cefalalgias
Fatiga
Lapso de atención reducido
Irritabilidad
Congestión nasal
Dificultades para respirar
Epistaxis
Piel seca
Náuseas

ambiente de interiores. No se entienden bien los muchos factores que contribuyen a este tipo de respuestas, y justifican más atención.

Enfermedad relacionada con edificios

Este grupo de enfermedades, en contraste con el síndrome antes mencionado, consta de padecimientos bien documentados, con criterios diagnósticos definidos, y causas en general reconocibles. Estas enfermedades de manera típica requieren un régimen de tratamiento convencional, porque los síntomas no se revierten con facilidad simplemente al abandonar el edificio donde se contrajo la enfermedad. Varias de las enfermedades relacionadas desde el punto de vista biológico (p. ej., enfermedad de los legionarios, neumonitis por hipersensibilidad, fiebre por uso de humidificador) caen dentro de este grupo, al igual que alergias a caspa de animales, ácaros del polvo y cucarachas. Algunos inhalantes tóxicos podrían clasificarse en este grupo, como la intoxicación por monóxido de carbono. En general, cuando la concentración de éste, dióxido de nitrógeno y casi todos los compuestos orgánicos volátiles da por resultado padecimientos menos discernibles o definibles, las respuestas tal vez se considerarían parte del mencionado síndrome. Empero, cabe hacer notar que en estudios de toxicología animal se ha demostrado que muchos inhalantes, como el dióxido de nitrógeno y el tricloroetileno (un compuesto orgánico volátil frecuente en el aire de interiores a partir de agua clorada o de ropa lavada en seco), suprimen las defensas del huésped y permiten que microorganismos patógenos oportunistas proliferen en los pulmones. Así, los ambientes de interiores complejos, de sustancias químicas y biológicas, podrían tener resultados inesperados como resultado de interacciones.

CONTAMINANTES DEL AIRE AMBIENTE DE EXTERIORES

Contaminación del aire tipo reducción clásica

Los episodios agudos de contaminación del aire han dejado claro que en ciertas condiciones meteorológicas, la contaminación tipo reducción, caracterizada por dióxido de azufre y humo tiene la capacidad para producir efectos desastrosos. Desde hace mucho, estudios en seres humanos y animales han abordado la toxicología del dióxido de azufre para determinar su participación en esos incidentes, en tanto no se ha apreciado el potencial de interacciones entre cocontaminantes en la mezcla sulfurosa cargada de humo. La combustión de carburantes fósiles y la fundición de metales emiten diversas partículas además de dióxido de azufre hacia la atmósfera. Estas partículas pueden tener metales solubilizados o con aducción de superficie relacionados, que pueden favorecer la conversión del dióxido de azufre en áci-

do sulfúrico que es más irritante. Las partículas de tamaño menor que un micrómetro son en particular importantes porque tienen un área de superficie grande en la cual se fomenta la interacción con el gas, y son suficientemente pequeñas como para penetrar hasta la profundidad de los pulmones.

La neblina de verano, que consta de partículas relacionadas con ozono y sulfato, no se incluye en la clasificación tipo reducción clásica, sino que es más típica de la atmósfera oxidante compleja moderna propia de las áreas metropolitanas grandes y sus vecinas suburbanas y rurales afectadas por los contaminantes transportados por el viento. Estos sulfatos se forman por mecanismos fotoquímicos, y como ocurre en la atmósfera tipo reducción, pueden existir como ácido sulfúrico o, lo que es más probable, como las formas neutralizadas en parte o por completo, bisulfato y sulfato de amonio. Los aerosoles de sulfato finos pueden transportarse grandes distancias en la atmósfera y, además de plantear un peligro directo para la salud, pueden contribuir a la lluvia ácida.

Dióxido de azufre

Toxicidad general. El dióxido de azufre es un gas irritante hidrosoluble. Como tal, es predominantemente un irritante de la parte alta de las vías respiratorias que puede estimular vasoconstricción y secreción de moco en diversas especies, incluso seres humanos.

Estudios tempranos mostraron lesión de las vías respiratorias y proliferación subsiguiente de células caliciformes (secretores de moco), y esto ha conducido al uso del dióxido de azufre para producir modelos de bronquitis en animales de laboratorio. La presencia (susceptible de medición) de dióxido de azufre en el aire en áreas muy industrializadas se ha relacionado con bronquitis entre los residentes de esas áreas.

Estudios de toxicología han mostrado que el dióxido de azufre es en sí capaz de alterar las defensas del huésped dependientes de macrófagos, y de lentificar el transporte de moco traqueal. El hecho de que las exposiciones a concentración baja muestran notorios efectos cuando se extienden durante periodos prolongados, es congruente con las relaciones epidemiológicas con bronquitis.

La penetración del dióxido de azufre a los pulmones es mayor durante respiración por la boca que durante respiración por la nariz. Un incremento de la tasa de flujo de aire también aumenta de modo notorio la penetración hacia las partes más profundas de los pulmones. Como resultado, las personas que hacen ejercicio en un área contaminada con dióxido de azufre (p. ej., bajo una chimenea de tiro invertido) pueden experimentar respuestas agudas exacerbadas al irritante (véase más adelante). Una vez que se deposita, el dióxido de azufre se disuelve en los líquidos de las vías respiratorias y de los pulmones, como sulfito o bisulfito, y se distribuye con facilidad en todo el orga-

nismo. Con todo, algo de dióxido de azufre residual (probablemente como productos de reacción con proteínas) persiste en el aparato respiratorio durante una semana o más después de la exposición.

Efectos sobre la función pulmonar. La respuesta fisiológica básica a la inhalación de dióxido de azufre es broncoconstricción leve, que se refleja como un incremento de la resistencia al flujo de aire, susceptible de medición. Estudios tempranos de los mecanismos broncoconstrictores de dióxido de azufre realizados en gatos ventilados, con traqueostomía, indicaron que la resistencia pulmonar aumentó durante la primera respiración pero que se revirtió con rapidez. La inyección de atropina (bloqueador de los receptores parasimpáticos) por vía intravenosa, o el enfriamiento de los nervios vagosimpáticos cervicales, suprime la broncoconstricción; el recalentamiento del nervio restablece la respuesta. La rapidez de la respuesta y su reversión recalca el cambio del tono del músculo liso mediado por actividad parasimpática. Estudios en seres humanos han confirmado que predomina la mediación parasimpática pero la histamina proveniente de células inflamatorias puede tener una participación secundaria en las respuestas broncoconstrictoras en asmáticos.

Efectos crónicos. Se han realizado pocos estudios a largo plazo con dióxido de azufre a cifras que se aproximan a las que es probable que haya en el aire ambiente. Los cobayos con exposición continua a dióxido de azufre durante un año no tuvieron efectos adversos sobre la mecánica pulmonar. De modo similar, los monos no mostraron alteración de la función pulmonar cuando quedaron expuestos de manera continua durante 78 semanas. Los perros expuestos 16 horas al día durante 18 meses mostraron deterioro de la función pulmonar. Sólo se ha demostrado que las cifras más altas de dióxido de azufre durante periodos prolongados alteran la secreción de moco en las vías respiratorias, la topografía de las células caliciformes, o la función pulmonar, pero estos resultados tienen poca importancia para las concentraciones típicas de dióxido de azufre en el aire ambiente.

Acido sulfúrico y sulfatos relacionados

El dióxido de azufre se oxida con facilidad hacia sulfato en la atmósfera cuando es catalizado por metales de transición, como hierro, manganeso y vanadio en penachos de chimeneas de dispersión, o por medio de procesos fotoquímicos. De cualquier modo, la mayor parte de la oxidación del dióxido de azufre ocurre en la atmósfera. El ácido sulfúrico y sus productos de neutralización, bisulfato y sulfato de amonio, existen típicamente como materia particulada fina ($< 2.5 \mu\text{m}$) relacionado con metales en gotitas de agua o sobre la superficie de

ceniza. Corno tales, pueden ser transportados hasta áreas distantes de la fuente de emisión. Puesto que los sulfatos ácidos son irritantes más fuertes que el dióxido de azufre, y hay probabilidades que se encuentren en la atmósfera de sociedades industrializadas, se ha dirigido considerable atención hacia las vías respiratorias pulmonares, donde tienen probabilidades de quedar depositados en el momento de la inhalación. El ácido sulfúrico es el más potente de los ácidos atmosféricos, incluso ácido nítrico (derivado del dióxido de nitrógeno). El banco de datos limitado acerca del ácido nítrico sugiere que puede ser levemente broncoconstrictor en asmáticos adolescentes.

Toxicología general. El ácido sulfúrico irrita los tejidos respiratorios debido a su acidez (es decir, la disponibilidad de su H^+ para protonar ligandos receptores y otras biomoléculas). El amoniaco, que existe en el aire libre a alrededor de 25 ppb y a una concentración mucho más alta en la nasofaringe/bucofaringe de mamíferos, tiene la capacidad para neutralizar el potencial irritante de los sulfatos. La eficiencia de este proceso depende de la temperatura, humedad relativa, mezcla de aire y otros factores; así, es una fuente probable de variabilidad de las respuestas biológicas manifiestas.

También hay considerable variabilidad de especies de la sensibilidad al ácido sulfúrico; los cobayos son bastante reactivos a los sulfatos ácidos (en contraste con las ratas, que son más resistentes). Aunque no se entienden por completo las razones de esta diferencia entre cobayos y ratas, la sensibilidad de los seres humanos saludables parece caer en algún sitio de ambos extremos; el cobayo modela mejor a los seres humanos asmáticos.

Efectos sobre la función pulmonar. El ácido sulfúrico produce un incremento de la resistencia al flujo en cobayos; su magnitud se relaciona tanto con la concentración como con el tamaño de las partículas. La razón aparente de esta respuesta diferencial basada en el tamaño es la retención de partículas grandes en la nariz, en tanto las partículas pequeñas tienen la capacidad para penetrar hasta la profundidad de los pulmones, lo que alcanzan receptores que estimulan la broncoconstricción y la secreción de moco. La capa mucosa más gruesa de la nariz puede evitar (por dilución o neutralización por amortiguadores del moco) gran parte de la irritación generada por el ácido que se deposita, lo que limita su efecto para la secreción de moco y cierto incremento de la resistencia al flujo nasal, que tiene poco impacto sobre la resistencia pulmonar general. En contraste, se esperaría que los tejidos distales de las vías respiratorias, menos protegidos, con su densidad más alta de receptores, fueran más sensibles al ácido, según se refleja por su capacidad de respuesta a las partículas pequeñas que llegan a esa área. Esta sensibilidad regional y el tiempo de residencia

más prolongado de una partícula depositada en comparación con un gas, tal vez se reflejaron en los tiempos de recuperación relativamente prolongados en cobayos expuestos a ácido en comparación con los animales expuestos a dióxido de azufre solo.

Efectos sobre la eliminación mucociliar y la función de macrófagos.

El ácido sulfúrico altera la eliminación de partículas desde los pulmones, al interferir con un importante mecanismo de defensa. El efecto sobre la eliminación de moco parece variar de manera directa con la acidez del sulfato ácido; el ácido sulfúrico tiene el mayor efecto, y el sulfato de amonio el menor. Parece haber una respuesta bifásica a la concentración del ácido, así como a su duración. En general, las exposiciones únicas y breves de $< 250 \mu\text{g}/\text{m}^3$ aceleran la eliminación, en tanto las concentraciones altas, $> 1\,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ deprimen con claridad la eliminación. Se ha emitido la hipótesis de que la acidificación del moco por H^+ (esto es, una disminución del pH), incluso al nivel local, tiene efectos potenciales sobre la reología del moco y la viscosidad del mismo; esto es razonable a la luz del decremento del pH intracelular de los macrófagos informado en algunos estudios acerca del ácido.

Los estudios de la depuración bronquial en conejos y de la resistencia de las vías respiratorias en seres humanos normales y asmáticos muestran que la potencia irritante es: ácido sulfúrico $>$ bisulfato de amonio $>$ sulfato de amonio. De este modo, la potencia irritante muestra vínculo con la acidez relativa, al igual que la broncoconstricción. La actividad fagocítica de macrófagos alveolares recolectados mediante lavado pulmonar quedó alterada por una exposición única al ácido sulfúrico y por exposición a bisulfato de amonio.

Efectos crónicos. Se esperaría que el ácido sulfúrico indujera los mismos efectos cualitativos a lo largo de las vías respiratorias que se encuentran con el dióxido de azufre a concentraciones altas. Puesto que es un aerosol, el ácido sulfúrico se depositaría en sitios más profundos a lo largo del árbol respiratorio, y su acidez específica alta generaría más daño o efectos a lo largo de su trayectoria de depósito. Así, la preocupación primaria respecto a aerosoles ácidos es el potencial de causar bronquitis, porque esto ha sido un problema en industrias que tienen problemas por exposición de los empleados a vapores de ácido sulfúrico (p. ej., plantas de baterías).

Al contrario de otros irritantes, como el ozono (véase más adelante), el ácido sulfúrico no parece estimular una inflamación neutrófila clásica después de la exposición. Empero, parece haber alteraciones de la homeostasia de eicosanoides, y la función de macrófagos como un elemento crítico en la defensa del huésped muestra datos de estar alterada, lo que tal vez está mediado en parte por un decremento del pH intracelular. La enfermedad a largo plazo atribuible a alteraciones

del tejido conectivo inducidas por ácido sulfúrico parece generar menor preocupación que el impacto sobre la función mucociliar y el impacto potencial sobre la ventilación y la oxigenación arterial. Por ende, parece razonable que la exposición diaria crónica de seres humanos a ácido sulfúrico a cifras de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ o más conduzcan a alteraciones de la eliminación, y a bronquitis crónica.

Materia particulada

La materia particulada que se encuentra en la atmósfera es una mezcla de materiales orgánicos e inorgánicos cuya distribución de composición relativa puede variar mucho, dependiendo de fuentes de punto dentro de una emisión de aire particular. El transporte a grandes distancias también llega a ser un factor, en particular para partículas finas ($< 2.5 \mu\text{m}$). Los efectos de la materia particulada sobre la salud revelados por estudios epidemiológicos sugieren importante toxicidad a plazos corto y largo a las cifras actuales en el ambiente.

Se sabe que varios metales y componentes derivados del silicato de la fase inorgánica de la materia particulada pueden ser citotóxicos para las células pulmonares, y que los constituyentes orgánicos en teoría logran inducir toxicidad de manera directa o por medio de metabolismo hacia compuestos genotóxicos.

Metales. Se han realizado muchos estudios de inhalación con compuestos de metales específicos. Casi todos los metales se encuentran en cierta concentración en partículas atmosféricas, pero los más frecuentes son metales liberados con la combustión de petróleo y hulla (p. ej., metales de transición y pesados), metales frecuentes en la corteza terrestre (p. ej., hierro, sodio y magnesio), y el plomo, un metal en la gasolina contra martilleo en los motores (muy reducido desde su prohibición en 1983). Las partículas finas ($< 2.5 \mu\text{m}$) por lo general se relacionan con metales antropógenos, en tanto las partículas gruesas (2.5 a $10 \mu\text{m}$) contienen más de los metales de la corteza (p. ej., Fe_2O_3) como parte de su matriz.

Los compuestos metálicos por lo general caen en dos clases: los que son en esencia hidrosolubles (p. ej., óxidos de metal, como los que podrían liberarse a partir de fuentes de combustión a alta temperatura) y los que son hidrosolubles o en parte hidrosolubles (a menudo cloruros o sulfatos, como los que podrían relacionarse en condiciones ácidas en un penacho o lixiviación de humo a partir de partículas de silicato hidratadas en la atmósfera). La solubilidad parece participar en la toxicidad de muchos metales inhalados al aumentar la biodisponibilidad (p. ej., cloruro de níquel en contraposición con óxido de níquel) o aumentar el tiempo de residencia pulmonar (p. ej., óxido de cadmio en contraposición con cloruro de cadmio). No parece haber una regla

definitiva y rápida que rija esta relación. Algunos metales pueden favorecer la transferencia de electrones para aumentar la formación de oxidantes reactivos durante la inflamación. Es probable que diversos mecanismos funcionen en la acción de partículas relacionadas con metal inhaladas.

Interacciones entre gas y fase particulada. La coexistencia de gases y partículas contaminantes suscita la preocupación de que estas fases puedan tener interacción química o fisiológica que origine aumento de los efectos. Muchos estudios han mostrado que este proceso genérico es factible como un mecanismo para alterar la toxicidad de la partícula o del gas. De este modo, los escenarios de exposición realistas de contaminantes gaseosos y particulados suscitan el prospecto de interacciones por medio de mecanismos fisiológicos que podrían aumentar los riesgos vinculados con partículas en potencia carcinógenas.

Materia orgánica y carbonácea. Puede encontrarse en el centro o dispuesta en capas sobre la superficie de materia particulada urbana. Los estimados del contenido carbonáceo, pero nominalmente se considera que es de alrededor de 50 a 60% de la masa total de material particulado fino. Las fuentes son variadas e incluyen humo natural (p. ej., incendios forestales), productos de combustión de fuente estacionaria (cenizas volantes), y materia particulada de gases de combustión de diesel. La partícula de diesel en sí es en gran parte carbón, con pequeñas cantidades de diversos compuestos nitroaromáticos complejos derivados de la combustión, pero no es en particular tóxica cuando se administra de manera aguda, incluso por medio de instilación intra-traqueal. En estudios agudos limitados con cenizas volantes de hulla, que típicamente tiene una fracción orgánica considerable (en contraste con la ceniza volante de petróleo), se ha demostrado que puede inducir algo de inflamación, pero gran parte de la respuesta parece relacionarse con el contenido de metal en el polvo.

Efectos crónicos y cáncer. Se han realizado estudios de exposición crónica con diversas partículas, que varían desde dióxido de titanio y carbón hasta gases de combustión de diesel y aerosol de ceniza volante de hulla. La partícula de diesel despierta interés porque puede constituir una porción importante de una carga particulada urbana, y en muchos aspectos es representante de una clase de partículas relativamente "inertes" que tienen efectos sobre los pulmones en algunas condiciones de exposición.

Las pruebas que indican que los gases de combustión de diesel son carcinógenos en seres humanos son débiles y se han sugerido principalmente por estudios en trabajadores de almacenes de ferrocarriles y de autobuses. Casi todas las pruebas de carcinogenicidad potencial se

derivan de estudios de exposición crónica en animales, y de datos *in vitro* que indican mutagenicidad para bacterias *Salmonella* y tasas aumentadas de intercambio de cromátides hermanas en células de ovario de criceto chino. (Se cree que estos efectos genotóxicos se deben a los nitroarenos relacionados con partículas de diesel.) *In vivo*, estudios de exposición crónica muestran un modelo de tumorigénesis que parece ser un efecto de la carga de masa de material particulado en los pulmones de animales de experimentación. Los mecanismos de eliminación mucociliar normales quedan abrumados de manera gradual, lo que origina un aumento progresivo de partículas en los pulmones. Hacia los 12 meses (y en especial hacia los 18 a 24 meses), la eliminación en esencia cesa y hay pruebas de hiperplasia epitelial y de actividad fibrógena alrededor de aglomerados de partículas y células fagocíticas en las áreas distales de los pulmones. Se cree que la inflamación en placas en sitios de acumulación se relaciona con la fibrogénesis leve que se observa en los animales, y quizá con los adenosarcomas y carcinomas de células escamosas que se observan.

Contaminación del aire fotoquímica

Surge a partir de una serie de reacciones atmosféricas complejas que producen una mezcla de ozono, óxidos de nitrógeno, aldehídos, nitratos de peroxiacetil, e hidrocarburos reactivos. Si hay dióxido de azufre, puede formarse ácido sulfúrico, al igual que llaga a producirse vapor de ácido nítrico a partir del dióxido de nitrógeno. Desde el punto de vista de la toxicología de los contaminantes del aire fotoquímicos, los hidrocarburos generan menos preocupación como tales, aunque pueden caer dentro de la categoría de contaminantes peligrosos (quizá relacionados con cáncer). Las concentraciones de estas sustancias en el aire ambiente por lo general no alcanzan niveles suficientemente altos para producir otros efectos tóxicos. No obstante, tienen importancia porque entran en las reacciones químicas que dan pie a la formación de niebla tóxica fotoquímica.

El oxidante de importancia crítica en la atmósfera fotoquímica es el ozono (O_3). Varios kilómetros por arriba de la superficie de la tierra hay suficiente luz ultravioleta (UV) de onda corta para dividir de manera directa el O_2 molecular hacia $O\cdot$ atómico para combinarse con el O_2 , para formar O_3 . Estas longitudes de onda UV no alcanzan la superficie terrestre. En la troposfera, el dióxido de nitrógeno absorbe con eficiencia la luz UV de longitud de onda más larga, lo que suscita la serie de reacciones simplificada que sigue:



Este proceso es cíclico, sin degeneración de NO, por la reacción del NO y el O₃ formados. En ausencia de hidrocarburos, esta serie de reacciones se aproximaría a un estado estable sin exceso ni aumento de O₃. Los hidrocarburos, en especial los olefinas y los compuestos aromáticos sustituidos, son atacados por el O- atómico libre, lo que produce compuestos oxidados y radicales libres que reaccionan con el NO para producir más NO₂. De este modo, el equilibrio de las reacciones que se muestran en las ecuaciones 1 a 3 queda alterado, de manera que las cifras de O₃ aumentan, sobre todo a mediodía, cuando la intensidad de la luz solar es mayor, con el uso del NO₂ proporcionado por las personas que se desplazan a diario por la mañana a su lugar de trabajo. Estas reacciones son muy complejas y comprenden la formación de radicales libres intermedios inestables que sufren una serie de cambios. Los aldehidos son importantes productos de estas reacciones. El formaldehido y la acroleína explican alrededor de 50 y 5%, respectivamente, del aldehido total en atmósferas urbanas. El nitrato de peroxiacetil (CH₃COONO₂), a menudo denominado PAN, y sus homólogos, también aumentan en el aire urbano, más probablemente por la reacción de los radicales peroxiacilo con NO₂.

Exposiciones a niebla tóxica (smog) y gases de combustión de carburante de vehículos

Exposiciones a corto plazo a niebla tóxica. La complejidad de la contaminación fotoquímica del aire desafió a los toxicólogos al principio cuando trataban de verificar su potencial para generar efectos adversos sobre la salud de seres humanos. Aunque se sospechó con rapidez que el ozono es un tóxico primario debido a su reactividad y abundancia, se emprendieron varios estudios con niebla tóxica real (derivado de exteriores) o sintético (atmósferas fotolizadas preparadas en el laboratorio) en un intento por valorar la potencia de una mezcla de contaminación más realista. La gama de efectos de Una atmósfera compleja puede ser más diversa que la que se esperaría si se asumiera que el ozono solo fue la causa.

Exposiciones crónicas a niebla tóxica. En estudios tanto en seres humanos como en animales expuestos a niebla tóxica se ha intentado enlazar los efectos pulmonares crónicos con contaminación fotoquímica del aire. Estudios de campo transversales y prospectivos han sugerido una pérdida acelerada de la función pulmonar en personas que viven en áreas con contaminación alta en comparación con contaminación baja, pero casi todos estos estudios han sido imprecisos debido a factores desorientadores (factores meteorológicos, imprecisión de la exposición, variables de población). Se esperaría que los oxidantes como el ozono, que surgen a partir de los gases de com-

bustión irradiados, actuaran sobre la parte distal de los pulmones. Estos estudios elucidaron una lesión morfológica que fue degenerativa y progresiva, similar a la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el padecimiento que se nota con mayor frecuencia en los estudios epidemiológicos.

Ozono

Toxicología general. El ozono es el oxidante primario que despierta preocupación en la niebla tóxica fotoquímica, debido a su biorreactividad y concentración inherentes. El ozono ha sido objeto de considerable interés toxicológico porque induce diversos efectos en seres humanos y animales de experimentación a las concentraciones que ocurren en muchas áreas urbanas. Estos efectos incluyen alteraciones morfológicas, funcionales, inmunitarias y bioquímicas. Debido a su poca hidrosolubilidad, una porción sustancial del ozono inhalado penetra hasta la profundidad de los pulmones, pero su reactividad es tal que alrededor de 17 y 40% queda retenida en la nasofaringe de ratas y seres humanos en reposo, respectivamente. No está clara la razón del grado mayor de retención en seres humanos, pero es un dato reproducible y de modo sorprendente no difiere de la retención en la boca. Con base en el área de superficie, la región de los pulmones que se espera tenga el mayor depósito de ozono es la región acinar desde los bronquiolos terminales hasta los conductos alveolares, lo que a veces se denomina la región alveolar ductal proximal. Este modelo corre parejo con el perfil de enfermedad pulmonar.

Puesto que la penetración del ozono aumenta con el volumen de ventilación pulmonar y la tasa de flujo aumentados, el ejercicio incrementa la dosis hacia el área blanco. Tiene importancia: 1) considerar la participación del ejercicio en un estudio de ozono antes de hacer comparaciones entre estudios, y 2) percatarse de que la rata puede no ser muy diferente del ser humano en la dosis real en la parte distal de los pulmones con condiciones de exposición similares, aun cuando los estudios de captación fraccionaria sugieren una eliminación casi dos veces mayor desde el flujo de aire por seres humanos. Con los muchos años de estudio del ozono, sorprende que sólo ahora se esté empezando a entender la naturaleza de diferencias de especie con este tóxico.

Estudios en animales indican que la respuesta morfológica aguda al ozono comprende lesión de células epiteliales a largo de todas las vías respiratorias, lo que da por resultado pérdida de células y reemplazo de las mismas. A lo largo del árbol respiratorio, las células ciliadas parecen ser más sensibles, en tanto las células Clara y las células que secretan moco son las menos sensibles. En la parte distal de los pulmones, el epitelio tipo 1 es muy sensible al ozono, en contraste con las células tipo II, que sirven como las células madre para

el reemplazo de las células tipo 1. Puede observarse daño ultraestructural en ratas después de algunas horas a 0.2 ppm, pero el desprendimiento de células por lo general requiere concentraciones de más de 0.8 ppm. Esta lesión aguda se caracteriza por una alteración de la permeabilidad de la barrera entre sangre y aire de los pulmones, como una de las primeras indicaciones de una reacción inflamatoria. Esta lesión se revierte en el transcurso de un par de días, y no parece haber efectos patológicos residuales. Por ende, una exposición única a ozono tiene pocas probabilidades de causar daño permanente.

Efectos sobre la función pulmonar. En seres humanos que hacen ejercicio, el ozono ≥ 0.12 ppm produce decrementos reversibles (relacionados con la concentración) de los volúmenes exhalados forzados [capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁)] después de dos a tres horas de exposición. Con la preocupación reciente en cuanto a que los periodos prolongados de exposición que por ahora (seis a ocho horas) pueden conducir a efectos acumulativos, protocolos similares con ejercicio de menor intensidad se extendieron hasta 6.6 horas. En estos estudios, las exposiciones de 0.12, 0.10 y 0.08 ppm indujeron deterioro progresivo de la función pulmonar en el transcurso de la exposición. El modelo de respuesta fue linealmente acumulativo en función del tiempo de exposición, de modo que los cambios no detectables a una o dos horas alcanzaron importancia hacia las cuatro a seis horas. Los decrementos de la eferente FEV₁ después de 6.6 horas a 0.12 ppm promediaron 13.6% y fueron comparables a los efectos después de una exposición a 0.22 ppm durante dos horas con un ejercicio mucho más intenso. Otra respuesta funcional al ozono es un incremento de la reactividad específica de las vías respiratorias. Al contrario del ácido sulfúrico y del dióxido de azufre, que manifiestan claros efectos sobre las vías respiratorias, como broncoconstricción y un aumento claramente demostrable de la reactividad de las vías respiratorias, el ozono actúa menos sobre estas últimas, con sólo broncoconstricción menor y una influencia modesta sobre la capacidad de respuesta de las vías respiratorias, quizá debido a diferencias en los sitios de depósito. Tampoco la hiperreactividad de las vías respiratorias causada por el ozono podría incrementar la respuesta a otros contaminantes, como el ácido sulfúrico, o a aereoalergenos que producen vasoconstricción.

Efectos crónicos. Estudios morfométricos de la región acinar de ratas expuestas a ozono muestran hiperplasia de las células alveolares tipo I y alteraciones importantes de las células ciliadas y Clara en las vías respiratorias de pequeño calibre. Aunque muchos de estos efectos muestran regresión con la recuperación en aire limpio, no está claro si la exposición repetida en ratas separadas por un equivalente estacional

respondería de modo diferente a lo que sucede en el animal nunca expuesto. Estudios en ratas y monos con un modelo de exposición de meses alternos de ozono (0.25 ppm) durante 18 meses dan por resultado lesiones en las vías respiratorias terminales, y engrasamiento intersticial de casi el mismo grado (aún mas en el mono) independientemente de la diferencia de dos veces la dosis de exposición acumulativa. Esto indicaría que un modelo de exposición que semeja los modelos de ozono estacionarios podría suscitar lesiones más grandes que la exposición continua a ozono.

Un aspecto del ozono que tiene importancia en su toxicidad a largo plazo es su habilidad para inducir tolerancia a sí mismo. Esta tolerancia adopta la forma de protección en animales que recibieron una exposición baja inicial siete días antes de la prueba con una concentración letal de ozono, así como adaptación a cifras cercanas a las ambientales, que empieza luego de una exposición única a ozono y progresa hasta completarse en a lo sumo varios días. Este fenómeno de adaptación se ha informado varias veces para seres humanos en lo que se refiere a pruebas de función pulmonar, y recientemente con puntos terminales inflamatorios. Los marcadores lactato deshidrogenasa y elastasa relacionados con lesión y daño hístico pulmonar no parecieron adaptarse en seres humanos. En roedores ocurre adaptación de diversos puntos terminales funcionales y bioquímicos, pero no están claros los enlaces entre proceso agudo, de adaptación y a largo plazo, dado que aparecen efectos morfológicos y funcionales crónicos. La sensibilidad reducida al ozono parece relacionarse en parte con la inducción de antioxidantes endógenos, como el ácido ascorbico en los pulmones. La importancia de este dato en seres humanos es dudosa porque el ácido ascorbico no se sintetiza de manera endógena como sucede en la rata.

Interacciones del ozono con cocontaminantes. Un método que simplifica el de los estudios con niebla tóxica sintética, pero que aun así aborda el tema de interacciones entre contaminantes, expone a animales o seres humanos a mezclas binarias o terciarias de contaminantes que se sabe ocurren juntos en el aire ambiente. Ese tipo de estudios ha tenido diversas combinaciones, pero en casi todos se ha intentado abordar las interacciones entre el ozono y el dióxido de nitrógeno, o entre el ozono y el ácido sulfúrico. En estos estudios se han encontrado efectos tanto potenciadores como antagonistas sobre la función pulmonar, la enfermedad pulmonar, o índices de lesión, así como funciones antioxidantes o metabólicas, y en ocasiones se han notado diferencias de especie sobrepuestas sobre esas respuestas, lo que dificulta una interpretación general.

Estudios acerca de atmósferas complejas que contienen ácido, ozono, dióxido de nitrógeno y polvo de camino a concentraciones importantes muestran algunas pruebas de interacción en lo que se refiere a

toxicidad de macrótagos. Dadas las demandas de diseño de los estudios que tienen múltiples componentes, una dificultad con dichos estudios es la separación estadística de las respuestas de interacción y las individuales o aditivas. Sin embargo, lo que se desea valorar en cuanto al peligro potencial es la mezcla compleja a la cual las personas quedan expuestas. Los métodos creativos para entender respuestas a mezclas constituyen una parte probable del nuevo orden del día que los toxicólogos necesitarán abordar durante el próximo decenio.

Dióxido de nitrógeno

Toxicología general. El dióxido de nitrógeno, al igual que el ozono, es un irritante de la parte profunda de los pulmones que puede producir edema pulmonar si se inhala a concentraciones altas. Este es un problema práctico para granjeros, puesto que logran liberarse cantidades suficientes a partir del ensilado para producir los síntomas de daño pulmonar conocidos como la enfermedad de los llenadores de silos. El NO_2 también es un importante contaminante de interiores, especialmente en casas con estufas de gas o calentadores de queroseno no ventilados. En esas circunstancias, los niños, que son en especial sensibles, suelen mostrar decrementos de la función pulmonar. No sorprende el hecho de que el NO_2 tal vez cause efectos similares a los producidos por el ozono, pero es un irritante mucho menos potente. Las concentraciones necesarias para producir efectos en general están muy por arriba de las cifras que se encuentran en el aire ambiente.

Estudios de dosimetría indican que el NO_2 se deposita a lo largo de la longitud del árbol respiratorio; su sitio preferente de depósito es la parte distal de los pulmones. Según los estimados de dosimetría, el daño es más notorio en los bronquiolos terminales, en posición un poco más proximal en las vías respiratorias que lo que se observa con el ozono. A concentraciones altas, también hay afección de los conductos alveolares y de los alveolos; las células tipo I muestran de nuevo su sensibilidad a la exposición a oxidantes. En las vías respiratorias de estos animales, también hay daño de las células epiteliales en los bronquiolos, notablemente con pérdida de células ciliadas, así como una pérdida de gránulos secretores en células Clara.

Efectos sobre la función pulmonar. La exposición de seres humanos normales a concentraciones de NO_2 de 4 ppm o menos durante hasta tres horas no produjo efectos constantes sobre la espirometría. Sin embargo, un estudio ha mostrado reactividad un poco aumentada de las vías respiratorias con 1.5 a 2.0 ppm.

Inflamación de los pulmones y defensa del huésped. Al contrario del ozono, el NO_2 no induce inflamación neutrófila importante en seres

humanos a concentraciones de exposición aguda que se aproximan a las que se encuentran en el ambiente de exteriores. Se ha demostrado que las exposiciones a cifras más altas (2.0 a 5.0 ppm) afectan a los linfocitos T, en particular células $CD8^+$ y células asesinas naturales, que funcionan en las defensas del huésped contra virus. Estudios epidemiológicos muestran un efecto del NO_2 , especialmente en ambientes de interiores, sobre las tasas de infección respiratoria en niños.

Otros oxidantes

Aunque se han identificado varios oxidantes reactivos en la niebla tóxica fotoquímica, casi todos son de vida breve debido a su reacción con compuestos orgánicos volátiles, óxidos nítricos y otros equivalentes reductores disponibles, que tienen el efecto de eliminarlos químicamente del aire antes que puedan respirarse. Un componente reactivo e irritante de la atmósfera oxidante es el nitrato de peroxiacetil (PAN), que se cree causa gran parte de la actividad de escozor ocular de la niebla tóxica. Es más soluble y reactivo que el ozono y por ende se disipa en las mucosas antes que pueda llegar a los pulmones. Los ojos tienen muchos receptores de irritación y responden con facilidad, en tanto el PAN absorbido hacia los líquidos mucosos más espesos de la parte proximal de la nariz y la boca quizá nunca llega a los pulmones.

Aldehidos

Diversos aldehidos en el aire contaminado se forman como productos de reacción en la fotooxidación de hidrocarburos. Los dos aldehidos de mayor interés son el formaldehído ($HCHO$) y acroleína ($H_2C = CHCHO$). Estos materiales contribuyen al olor y la irritación ocular de la niebla tóxica fotoquímica. El formaldehído explica alrededor de 50% de los aldehidos totales estimados en el aire contaminado, en tanto la acroleína, el más irritante de los dos, puede explicar alrededor de 5% del aldehído total. El acetaldehído y muchos otros aldehidos de cadena más larga conforman el resto, pero no son tan irritantes debido a su concentración baja y menor solubilidad en los líquidos de las vías respiratorias.

Formaldehído. Es un irritante primario. Puesto que es muy soluble en agua, irrita las mucosas de la nariz, la parte alta de las vías respiratorias y los ojos. En cobayos, la frecuencia respiratoria y el volumen por minuto disminuyen, pero los cambios en estos factores no se hacen estadísticamente significativos sino hasta que se utilizan concentraciones de 10 ppm o más. Las características generales de la respuesta respiratoria al formaldehído son similares a las que se producen por el dióxido de azufre.

Dos aspectos de la toxicología del formaldehído lo han llevado desde una oscuridad relativa hacia la vanguardia de las noticias. Uno es su presencia en atmósferas de interiores, como un producto emitido en forma de gas por materiales de construcción como la madera contrachapada o aislamiento con espuma de urea-formaldehído instalado de manera inapropiada. Así, este vapor irritante tiene el potencial de causar efectos respiratorios a las concentraciones de exposición que suelen experimentarse, y es posible que esto se relacione con pruebas de que el formaldehído es un sensibilizante débil y tiene la capacidad para iniciar respuestas alérgicas.

Se ha inducido cáncer nasal de manera empírica con vapor de formaldehído en roedores. En todos los grupos expuestos ocurrió una inducción (relacionada con exposición) de metaplasia escamosa en el epitelio respiratorio de las vías nasales anteriores. El formaldehído se ha designado probable carcinógeno de seres humanos. Sin embargo, en estudios epidemiológicos recientes no se ha logrado encontrar un aumento de la incidencia del cáncer nasal en trabajadores expuestos.

Acroleína. Dado que es un aldehído insaturado, la acroleína es más irritante que el formaldehído. Causa irritación de los ojos y de las mucosas de las vías respiratorias. Concentraciones por debajo de las que producen un decremento de la frecuencia aumentan la resistencia al flujo. El incremento de la resistencia parece estar mediado por un reflejo colinérgico. En una exposición durante 13 semanas, la acroleína produjo hiperinflación de los pulmones, con una reducción manifiesta de la resistencia al flujo en las vías respiratorias de pequeño calibre, inflamación peribronquial y fibrosis.

Monóxido de carbono

En el capítulo 11 se detallan la toxicología fundamental del monóxido de carbono, y los factores fisiológicos que determinan la concentración de carboxihemoglobina que se alcanza en la sangre a diversas concentraciones atmosféricas de monóxido de carbono.

La concentración normal de carboxihemoglobina (COHb) en la sangre de no fumadores es de alrededor de 0.5%. Esto se atribuye a producción endógena de CO a partir de la catabolia del hem. La captación de CO exógeno aumenta la COHb sanguínea en función de la concentración en el aire, así como de la duración de la exposición y de la frecuencia de ventilación del individuo. Se dice que la captación está limitada por la ventilación, lo que indica que casi todo el monóxido de carbono que se inspira en una respiración se absorbe y se une a la hemoglobina disponible. La actividad física puede acortar el tiempo necesario para que se alcance equilibrio.

No se han demostrado efectos manifiestos sobre la salud de los seres humanos para concentraciones de COHb de menos de 2%. A

cifras de COHb de 2.5% originadas por alrededor de 90 minutos de exposición a aproximadamente 50 ppm de CO, hay un deterioro de la discriminación de tiempo; a alrededor de 5% de COHb, hay un deterioro de otras facultades psicomotoras. Aun así, a cifras de apenas 5% de COHb en no fumadores (el valor medio de COHb para fumadores es de un 5%), la duración máxima del ejercicio y el consumo máximo de oxígeno se reducen. También pueden producirse cambios cardiovascular por exposición suficiente para generar más de 5% de COHb. Estos incluyen aumento del gasto cardiaco, diferencia arteriovenosa de oxígeno, y flujo sanguíneo coronario en pacientes sin coronariopatía. En pacientes con cardiopatía coronaria ocurre decremento de la PO, en sangre del seno coronario, y esto alteraría el metabolismo oxidativo del miocardio. De este modo, la reducción del monóxido de carbono en el ambiente desencadenada por controles más nuevos debe disminuir el riesgo de infarto de miocardio en personas predispuestas.

Contaminantes del aire peligrosos

También llamados tóxicos aéreos, representan una clasificación inclusiva para contaminantes en el aire que son antropógenos, se encuentran en cantidades susceptibles de medición, y no están regulados por la Environmental Protection Agency (EPA). La naturaleza inclusiva de este grupo de contaminantes complica una exposición de su toxicología porque el grupo incluye diversas clases de sustancias químicas orgánicas (por estructura, p. ej., acroleína, benceno), minerales (o sea, asbestos), material particulado hidrocarburo policíclico [como benzo(a)pireno], diversos metales y compuestos de los mismos (es decir, mercurio, compuestos de berilio), y plaguicidas (p. ej., carbaril, paratión). El propósito de esta exposición es notar la diversidad y complejidad del aire ambiente, y la necesidad de entender mejor su impacto potencial sobre la salud.

Casi todos los contaminantes tóxicos del aire despiertan preocupación debido a su carcinogenicidad potencial como se demuestra en biovaloraciones crónicas, pruebas de mutagenicidad en sistemas bacterianos, relaciones entre estructura y actividad o, en algunos casos especiales (p. ej., benceno, asbestos), carcinogenicidad conocida en seres humanos. Los temas que no son cáncer en general se relacionan con tóxicos pulmonares directos que, en el momento de liberación accidental o como emisiones fugaces con el tiempo, podrían inducir daño pulmonar o dar pie a enfermedad pulmonar crónica. La valoración del riesgo de los tóxicos aéreos a los cuales no se atribuye cáncer se basa en el cálculo de las concentraciones de exposición de referencia de riesgo a largo plazo a las cuales los individuos pueden quedar expuestos durante un lapso de vida sin lesión adversa e irreversible.

Exposiciones accidentales en contraposición con exposiciones "crónicas". No está clara la relación entre los efectos vinculados con una liberación accidental de una cantidad grande de una sustancia química volátil hacia el aire desde una fuente de punto, como una planta química, y los efectos relacionados con exposición baja crónica durante muchos años o un lapso de vida. En lo que se refiere al cáncer, que en la actualidad supone un modelo linealizado de dosis y efecto, el problema es bastante sencillo. Es necesario minimizar, si no es que eliminar, cualquier exposición para conservar el riesgo de cáncer tan cerca de cero como sea posible. Con riesgos que no son cáncer, la valoración del riesgo se complica por la participación de defensas del huésped inespecíficas o específicas, umbrales de respuesta, así como reparación y recuperación luego de exposición. En gran parte, el problema aquí se relaciona con $C \times T$. ¿Es posible relacionar mejor la enfermedad o lesión con la *dosis acumulativa* o la concentración *máxima* para exposiciones prolongadas? ¿Hay un máximo de exposición más allá del cual un método acumulativo fracasa (esto es, el efecto está impulsado por la concentración), o la concentración siempre es el determinante que domina? Muchas de estas preguntas quedan por responder, por no mencionar su especificidad respecto a compuestos individuales.

BIBLIOGRAFÍA

- Brooks BO, Davis WF: *Understanding Indoor Air Quality*. Boca Ratón, FL: CRC, 1992.
- Lewtas J: Airborne carcinogens. *Pharmacol Toxicol* 72(Suppl 1):S55-S63, 1993.
- Lipfert FW: *Air Pollution and Community Health: A Critical Review and Data Sourcebook*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1994.
- Patrick DR (ed): *Toxic Air Pollution Handbook*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1994.

PRINCIPIOS DE LA ECOTOXICOLOGÍA

La ecotoxicología es una disciplina en rápido desarrollo, de la ciencia ambiental, mejor definida como el estudio del destino y de los efectos de las sustancias tóxicas sobre un ecosistema. La ciencia en sí requiere una comprensión de los principios ecológicos y de la teoría ecológica, así como del modo en que las sustancias químicas afectan en potencia a individuos, poblaciones, comunidades y ecosistemas. Las mediciones se logran con respuestas a tóxicos específicas para especie o impactos a niveles más altos de organización. La habilidad para medir el transporte y el destino químicos, así como la exposición de organismos en pruebas ecotoxicológicas es crítica para la creación final de una valoración del riesgo ecológico.

Las biovaloraciones de toxicidad de laboratorio definen el impacto de tóxicos sobre organismos individuales y sobre su bioquímica y fisiología. El conocimiento adquirido en el laboratorio, integrado con lo que está ocurriendo en condiciones de campo, es trascendental para entender el complejo grupo de parámetros que un organismo tiene que afrontar para reproducirse o sobrevivir bajo exposiciones a tóxicos.

QUÍMICA Y QUIMODINAMICA AMBIENTALES

Participación de la química ambiental en la ecotoxicología

Tiene importancia el estudio de la conducta de sustancias químicas xenobióticas en el ambiente. Para caracterizar la conducta química, es necesario medir la sustancia química en distintos compartimientos ambientales (p. ej., suelo, agua y sistemas biológicos) y entender los movimientos y el transporte de la sustancia química dentro de estos compartimientos y entre los mismos.

Conducta química de fase única

Una vez que una sustancia química fabricada por el ser humano entra al ambiente, actúan sobre la misma ante todo las fuerzas naturales. Se

utilizan modelos para predecir el efecto de las fuerzas naturales sobre el movimiento de sustancias químicas en el ambiente. Esto requiere la incorporación de variables abióticas hacia modelos válidos. Estas variables incluyen temperatura, direcciones y velocidades del flujo de viento y agua, radiación solar incidente, presión y humedad atmosféricas, y la concentración de la sustancia química en una de cuatro matrices. Estas matrices son las que tienen fases móviles: atmósfera (aire) e hidrosfera (agua), y las que contienen fases estacionarias: litosfera (suelo) y organismos de la biosfera. Así, el transporte químico en el ambiente se divide en movimiento intrafase e interfase. Los gradientes de concentración originan movimiento dentro del medio. La persistencia de contaminantes está en función de la estabilidad de esa sustancia química en una fase, y su transporte dentro de esa fase. La estabilidad está en función de las propiedades fisicoquímicas de una sustancia química particular y la cinética de su desintegración en la fase; éstas varían mucho en las clases de sustancias químicas y entre las mismas. Los problemas de estabilidad son difíciles de predecir y a menudo se manejan mejor por medio de observación que mediante modelado. En contraste, el transporte de sustancias químicas en el ambiente es más predecible.

Aire

Las vías primarias de entrada de contaminantes hacia la atmósfera son por medio de evaporación y emisiones de amontonamientos. Grandes cantidades de contaminantes entran a la atmósfera mediante transporte desde otras matrices. El transporte de contaminantes en el aire es similar al que ocurre en la hidrosfera, pero en general es mucho más rápido, puesto que el aire tiene menor viscosidad. Los contaminantes se transportan en el aire ante todo por medio de procesos de difusión o advección. La difusión domina en la muy delgada capa limítrofe entre el aire y las otras fases. Esta capa limítrofe es más delgada que la de la interfaz entre agua y suelo. La tasa de difusión para un contaminante en el aire es de alrededor de 10^6 veces más rápida que para el mismo contaminante en el agua, y está en función de la viscosidad de la fase y del gradiente de concentración existente. La difusibilidad de contaminantes en el aire depende de su peso molecular en comparación con el aire, temperatura ambiente, separación molecular en el momento de colisión, energía de la interacción molecular, y constante de Boltzmann. Las corrientes de viento transportan contaminantes en el aire con mucha mayor rapidez que la difusión. La estabilidad atmosférica influye sobre la cantidad de turbulencia y, así, sobre el grado de mezcla vertical en la atmósfera. La estabilidad de la atmósfera se considera neutral cuando el gradiente de temperatura vertical real es igual a la tasa de lapso adiabático. La mezcla vertical está a un mínimo

durante condiciones de inversión; atrapa concentraciones más altas de contaminantes cerca de la superficie terrestre.

Agua

Los contaminantes entran a la hidrosfera por medio de aplicación directa, derrames, depósito húmedo y seco, y movimiento de interfase. Además, las sustancias químicas entran a la hidrosfera mediante disolución directa de derrames más ligeros que el agua en forma de mareas negras o desde estanques en el fondo de canales, ríos u otras vías fluviales. El movimiento químico en la hidrosfera ocurre por medio de difusión, dispersión y flujo de masas de agua. En cualquier flujo, hay una capa limítrofe estancada en la interfase entre las fases o fronteras artificiales. Sobre esta capa hay una sección en la cual el flujo es laminar. Por último, por arriba del flujo laminar, el líquido se encuentra en flujo turbulento. El movimiento de contaminantes en una fase móvil está dominado por la turbulencia de dicha fase, en este caso, el agua. Si el agua está estancada (p. ej., en estrecha proximidad a una fase estacionaria como el suelo o un límite artificial), la sustancia química se mueve por medio de difusión molecular. Como se describió para el otro compartimiento ambiental fluido, el aire, la tasa de difusión depende de características mixtas, como el peso molecular del contaminante (soluto), el peso molecular del agua (solvente), la temperatura del agua, la viscosidad, y el factor de relación para agua y características dinámicas como la magnitud del gradiente de concentración del contaminante. Estas características se denominan difusibilidad de la mezcla de contaminante-agua. Los procesos de difusión en el agua son varias veces más rápidos que en el suelo.

Lejos de los límites de otros medios (p. ej., aire y suelo), el transporte en el agua está dominado por turbulencia. Incluso el agua al parecer inmóvil se encuentra en constante movimiento en remolinos verticales y horizontales. Estos remolinos son pequeñas bolsas de agua que se forman y disminuyen y, durante el proceso, transportan al contaminante con ellas. Este modo de transporte se define como *difusión por remolino*. Además, el contaminante puede transportarse con rapidez por medio de flujo de masa (también denominado advección) en los casos de arroyos y ríos. En la advección, la tasa de transporte es proporcional a la velocidad del flujo.

Suelo

Las sustancias químicas entran a la litosfera mediante procesos similares a los que suceden en la hidrosfera. Los suelos tienen porosidades variables, pero los poros siempre están llenos con gas o líquidos. El movimiento químico en el suelo ocurre mediante difusión en estos

líquidos o por medio del movimiento del agua a través de los vacíos entre las partículas del suelo. Los contaminantes transportados por líquidos muestran partición con la tracción sólida del suelo mediante procesos que semejan de manera estrecha la cromatografía, por cuanto la solubilidad química en el agua de poros, la adsorción particular del suelo, y la velocidad del agua de poro influyen sobre la tasa de transporte. La dirección de difusión será desde áreas de concentración alta hacia áreas de concentración baja. La tasa de difusión de sustancias químicas en el suelo depende del peso molecular, temperatura del suelo, longitud de la trayectoria, y la magnitud del gradiente de concentración, entre otros temas. Los contaminantes salen del suelo mediante transporte de interfase o descomposición.

Transporte de sustancias químicas entre fases

Una sustancia química, una vez liberada, puede entrar en cualquiera de cuatro matrices: la atmósfera mediante evaporación, la litosfera por adsorción, la hidrosfera mediante disolución, o la biosfera por medio de absorción, inhalación o ingestión (dependiendo de la especie). Una vez en una matriz, el contaminante puede entrar en otra matriz por medio de transporte de interfase.

Aire-agua

Una sustancia química puede abandonar el agua mediante volatilización. Por el contrario, un contaminante transportado por el aire puede moverse hacia una fase acuosa por medio de adsorción. En equilibrio, las tasas netas de volatilización y adsorción son iguales, y la transferencia de masa total del contaminante es de cero. En condiciones no de equilibrio, la tasa de movimiento neto de una sustancia química desde una fase hacia otra depende de qué tan lejos está el sistema de equilibrio, así como de la magnitud del coeficiente de transferencia de masa general. A su vez, este coeficiente depende de las propiedades físicas del soluto y de la magnitud del flujo de masa tanto del aire como del agua.

Suelo-agua

Un contaminante puede salir del suelo y entrar al agua por medio del proceso de desorción. Los contaminantes transportados por el agua también pueden adsorberse en partículas del suelo. De nuevo, la tasa de transferencia de masa depende del coeficiente de transferencia de masa general específico del contaminante, y de la velocidad de flujo de masa del agua en la interfase entre agua y suelo.

Suelo-aire

Un contaminante puede salir del suelo y transportarse hacia el aire suprayacente por medio del proceso de volatilización. Este proceso depende de la presión de vapor de la sustancia química y de su afinidad por el suelo.

Conducta y biodisponibilidad químicas

La biodisponibilidad química en diversos compartimientos ambientales dicta finalmente la toxicidad. Por ende, un resultado analítico simple del contenido total de mercurio no describe de modo suficiente el peligro relacionado con la presencia del metal en el sedimento.

La biodisponibilidad química en la columna de agua se ha estudiado durante años, pero todavía quedan muchas preguntas sin responder. Por ejemplo, la conducta de metales disueltos se ha estudiado durante más de dos decenios. Se ha demostrado que la conducta y biodisponibilidad químicas orgánicas de un contaminante en la columna de agua se relacionan de manera directa con su hidrosolubilidad. Empero, la presencia de ciertos componentes en el agua puede influir sobre la hidrosolubilidad aparente de tóxicos.

La conducta y biodisponibilidad de xenobióticos incorporados en sedimento son fenómenos complejos que sólo se han estudiado a últimas fechas. El conocimiento de que muchos contaminantes acuáticos se asientan hacia sedimentos ha dado pie a estudios de metales y compuestos orgánicos para caracterizar su destino y eliminación dentro de la matriz de sedimento compleja. El depósito es una combinación de procesos físicos, químicos y biológicos que finalmente pueden cambiar la forma del xenobiótico. Por ejemplo, muchos metales quedan reducidos de manera abiótica o biótica a medida que se incorporan hacia sedimentos. El mercurio es objeto de metilación por medio de reacciones microbianas en el sedimento. El metilmercurio se encuentra mucho más biodisponible y mucho más tóxico que el mercurio inorgánico.

La caracterización de los procesos que controlan la biodisponibilidad de metales en sedimentos facilitaría la creación de modelos para predecir concentraciones umbral tóxicas de metales en diferentes sedimentos. Mucha investigación con metales incorporados en sedimento ha recalcado cationes divalentes en ambientes anaerobios. En estas condiciones, pruebas cada vez mayores sugieren que los sulfuros volátiles ácidos (AVS) se unen de preferencia a cationes divalentes. Hay pruebas termodinámicas de que la presencia de un catión divalente (p. ej., cobre) puede desplazar a un catión bivalente unido con anterioridad que tiene menor fuerza de unión, como el cadmio. Esto da por resultado mayor concentración del cadmio biodisponible, en tanto el cobre unido a sulfuro se encuentra menos biodisponible. De este

modo, la función biodisponible de metales en sedimentos puede predecirse al medir los AVS y los metales extraídos de manera simultánea (SEM) que aparecen durante extracción de AVS. Si la proporción molar entre SEM a AVS es < 1 , debe esperarse poca toxicidad o ninguna; si es > 1 , puede esperarse mortalidad de las especies sensibles. Otros factores del sedimento, incluso capas de óxido y de hidróxido, sin duda participan en la biodisponibilidad de metales.

Las sustancias químicas orgánicas que residen en la matriz de sedimento sufren diversas transformaciones abióticas y bióticas, y pueden incorporarse en diversas fases. Es en extremo difícil predecir el movimiento de intrafase de compuestos orgánicos en sedimentos y, en general, los procesos que controlan ese tipo de movimiento se entienden poco. Con todo, para compuestos orgánicos no iónicos, no metabolizados, no polares, se ha propuesto la teoría de partición de equilibrio como la base para crear criterios de calidad del sedimento. Esta teoría sugiere que, en la matriz de sedimento, ciertas sustancias químicas muestran partición entre el agua intersticial y la fracción de carbono orgánico de los sólidos. En equilibrio, esta partición puede predecirse con la ayuda de coeficientes de partición generados en el laboratorio, K_{oc} s. La concentración resultante en el agua intersticial debe inducir la misma exposición que una exposición únicamente a agua. Así, la toxicidad de sustancias químicas en el agua intersticial puede predecirse a partir de los resultados de biovaloraciones en columna de agua con la sustancia química. Una suposición de esta teoría es que, para estas sustancias químicas, la exposición de organismos que residen en el sedimento sólo ocurre por medio del agua intersticial, y que las sustancias químicas que muestran partición hacia sólidos no están biodisponibles.

BIOMARCADORES PARA VALORAR EL IMPACTO DE CONTAMINANTES AMBIENTALES

Un problema fundamental en la valoración del riesgo ecológico es relacionar la liberación de una sustancia química hacia el ambiente, con una predicción válida del riesgo consiguiente para receptores biológicos potenciales. Los efectos adversos para la salud de receptores biológicos empiezan con la liberación de un contaminante hacia el ambiente: aire, agua, suelo o alimentos. La exposición subsiguiente de la fauna por contacto con medios ambientales contaminados se define como una dosis externa, en tanto la internalización de los medios contaminados (por inhalación, ingestión o absorción dérmica) da por resultado una dosis interna. La magnitud de esta dosis interna necesaria para desencadenar una respuesta o un efecto sobre la salud se denomina la *dosis efectiva desde el punto de vista biológico*.

Tradicionalmente, el riesgo ambiental se ha valorado por medio de cuantificación de residuos químicos en muestras de los medios ambientales obtenidas a partir de sitios afectados. Este método, aunque proporcionó información útil, tiene varias limitaciones. En primer lugar, la cuantificación de los residuos químicos en matrices ambientales es compleja y llega a requerir limpieza extensa de las muestras. Más aún, el costo por muestra puede ser alto para ciertas clases de sustancias químicas. En segundo lugar, la disponibilidad de las sustancias químicas desde la matriz ambiental hacia el receptor biológico (biodisponibilidad) no logra cuantificarse por medio de este método. Dependiendo de la sustancia química, el receptor y la matriz ambiental, la biodisponibilidad puede variar desde 100% hasta una fracción de un porcentaje. Para superar este problema, suele realizarse análisis de residuos químicos de tejidos provenientes del receptor biológico. Aun así, este método suele ser más difícil y más caro que el análisis de matrices ambientales. Además, la toxicocinética y toxicodinámica de un contaminante en una especie particular determina si una exposición tiene la capacidad para producir una respuesta adversa. Un método basado en biomarcador resuelve muchas de estas dificultades al proporcionar una medida directa de los efectos del tóxico en las especies afectadas.

¿Qué son los biomarcadores?

Un biomarcador o marcador biológico es una alteración inducida por xenobiótico en componentes o procesos, estructuras o funciones celulares o bioquímicas, que es susceptible de medición en un sistema o muestra biológico. Por ende, los biomarcadores pueden clasificarse a grandes rasgos como marcadores de exposición y de efectos. La selección de biomarcadores apropiados por usar para la valoración del riesgo se basa en el mecanismo de un estado morbozo inducido por sustancias químicas.

Biomarcadores de exposición

La presencia de una sustancia xenobiótica o de su o sus metabolitos, o el producto de una interacción entre un xenobiótico y alguna molécula o célula blanco que se mide dentro de un compartimiento de un organismo, puede clasificarse como un biomarcador de exposición. En general, los biomarcadores de exposición se utilizan para predecir la dosis recibida por un individuo, que después llega a relacionarse con cambios que dan por resultado un estado morbozo. En muchos casos, los biomarcadores de exposición figuran entre los que es más conveniente determinar, porque el contaminante o sus metabolitos logran cuantificarse a partir de muestras no letales de orina, heces,

sangre o leche materna, así como tejidos obtenidos por biopsia o necropsia. Las primeras fuentes mencionadas son las más deseables porque pueden usarse para múltiples determinaciones con el tiempo, lo que hace que el marcador sea más útil al proporcionar más información y reducir la variabilidad.

Biomarcadores de efecto

Los biomarcadores de efecto se definen como cualquier alteración bioquímica, fisiológica o de otro tipo dentro de un organismo que, dependiendo de la magnitud, puede reconocerse como un deterioro de la salud o enfermedad establecido o potencial. Una clasificación de los biomarcadores de efecto es por medio del grado de validación requerido de la prueba, y la especificidad de ésta. Una prueba Gold Standard debe bastar por sí misma. Como tal, no necesita análisis químico o pruebas biológicas adicionales para confirmación. Estas pruebas son muy específicas para sustancias químicas individuales y, así, tienen una aplicación bastante limitada. Los ejemplos de pruebas Gold Standard incluyen inhibición de la colinesterasa, inhibición del ácido aminolevulínico, y adelgazamiento de la cáscara de huevo.

Las pruebas Silver Standard también están bien validadas, pero tienen aplicaciones más amplias y tienden a responder a clases de sustancias químicas. Los ejemplos de pruebas Silver Standard son la inducción de oxidasas de función mixta; la formación de aductos del DNA; otras alteraciones del DNA, como intercambio de cromátides hermanas y rotura de filamento, así como cambios inmunitarios.

Por último, las pruebas Bronze Standard se han utilizado con grados variables de éxito como biomarcadores, pero requieren más validación antes que puedan usarse en la valoración del riesgo. La función tiroidea, las concentraciones de retinol, las cifras de porfina y las proteínas de estrés caen dentro de esta clasificación.

TOXICOLOGIA ACUÁTICA

El impacto de las sustancias químicas y de otros materiales antropógenos sobre ecosistemas acuáticos puede valorarse a varios niveles. Estos varían desde biovaloraciones de laboratorio que proporcionan información toxicológica bajo regímenes estandarizados, hasta biovaloraciones de ecosistema entero, con control limitado sobre las muchísimas variables que pueden influir sobre la información toxicológica. Cada método tiene limitaciones y beneficios. Aun así, en ambos es trascendental entender los cambios temporales y espaciales en la calidad del agua y la concentración de tóxicos, y el modo en que éstos influyen sobre puntos terminales toxicológicos medidos.

Las pruebas de laboratorio proporcionan información útil para propósitos de regulación: puede establecerse el modo de acción fisiológico o bioquímico de la sustancia química; las pruebas proporcionan una valoración objetiva del efecto de la sustancia química en agua limpia (es decir, maximización de la exposición y biodisponibilidad de la sustancia química) y es posible establecer una función de concentración-respuesta, dentro de la cual ciertas concentraciones constituyen una señal de alarma. Los objetivos de la caracterización del riesgo ecológico y la valoración del mismo son más amplios que la valoración de causa y efecto de sustancias químicas únicas; buscan cuantificar los efectos de las actividades de los seres humanos sobre las comunidades bióticas enteras.

Los organismos acuáticos autóctonos (p. ej., algas, peces, macroinvertebrados) completan todo su ciclo de vida o la mayor parte del mismo en el agua, y pueden servir como monitores de la calidad de esta última. Puesto que dicha calidad suele fluctuar mucho respecto al tiempo de generación de una especie dada, el uso de muchos taxones genera un beneficio. Los organismos con lapsos de vida breve y capacidad alta de reproducción llegan a servir como indicadores de alarma tempranos. Para sustancias químicas bioacumulables, los organismos de vida más prolongada pueden servir como especies centinela. La valoración de campo de las poblaciones naturales mide directamente el daño; no se requieren extrapolaciones para sensibilidad interespecie, diferencias de la calidad del agua, o interacción química (aditividad, antagonismo o sinergismo). Asimismo, los resultados de la valoración de poblaciones autóctonas son más susceptibles de interpretación biológica, lo que debe cuantificar el daño de una manera fácil de entender por parte de administradores de recursos, reguladores y el público general. Por último, la comprensión del modo en que los ecosistemas responden a los contaminantes permite sustituir especies para valorar su eficacia en la protección de comunidades acuáticas.

Requisitos para medidas ecotoxicológicas en el ambiente acuático

Los programas de biovigilancia deben incluir las variables independientes auxiliares que influyen sobre la abundancia de invertebrados y peces, y sobre la distribución de los mismos. Los que siguen son criterios para "sistemas de pruebas biológicas".

1. El método debe ser tan simple como sea posible, aunque ha de indicar con precisión la respuesta de la comunidad acuática a la perturbación. Asimismo, el método debe aceptarse entre la comunidad científica, estar bien documentado y, de ser posible, estandarizado.

2. El método debe ser económico, aunque el costo de su uso debe considerarse en relación con el costo del daño potencial de recursos si no se instituyeran medidas.
3. El procedimiento usado debe tener una generalidad por cuanto prediga las respuestas de la población y de la comunidad a una amplia gama de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas.
4. Los datos generados a partir de la aplicación del método deben ser apropiados para inclusión hacia modelos matemáticos y estadísticos del destino de los contaminantes y el efecto de los mismos.

Aunque casi todos los estudios ecotoxicológicos publicados han incluido indicadores provenientes de una serie que varían desde biovaloraciones de toxicidad individuales hasta pruebas al nivel de comunidad o de ecosistema, los enlaces a través de paisajes permanecen menos estudiados. Las respuestas tóxicas medidas al nivel de comunidad, como la respuesta inicial o la "recuperación" subsiguiente, típicamente son medidas de la riqueza de las especies y la composición de las mismas dentro de la estructura de la comunidad, y de las abundancias relativas (el número de individuos en cualquier especie dada, en comparación con el número total de individuos en la comunidad) de comunidades periféricas, planctónicas, bénticas o de peces. Estas pruebas presentan un formidable problema en la regulación de plaguicidas, porque los cambios de la abundancia relativa o de la riqueza de especies no han proporcionado información fácilmente interpretable. Han surgido dificultades tanto a partir de una falta de una base teórica en la cual basar los resultados observados, como por una falta de comprensión de los efectos secundarios (esto es, relaciones de la red alimenticia).

Los ecosistemas experimentales quizá proporcionan mejor los aspectos deseables de la susceptibilidad de comparación de sistema; en dichos ecosistemas, se construyen unidades individuales como sistemas replicados y se dosifican en un gradiente de concentración. En ese tipo de pruebas de ecotoxicidad, las respuestas tóxicas primarias (definidas como las respuestas de los taxones que se espera queden afectadas de inmediato por la sustancia química) se comparan con la variación de la población en unidades control. La serie de medidas de concentración-respuesta se cuantifican con técnicas estadísticas, aunque los efectos indirectos y las causas subyacentes que conducen a reducciones en una población o agrupación trófica (o a alguna desviación de la "estabilidad") no se manejan bien con análisis de varianza o técnicas de regresión.

Sin embargo, demasiados estudios de biovigilancia o mesocosmos han dado por resultado conjuntos de datos sin premeditar lo suficiente cómo se usarán los datos. A menudo, el enfoque de los estudios de **efectos** ecológicos está determinado por los puntos fuertes (o sesgos) **individuales** de los investigadores principales, la naturaleza de su ha-

bilidad. la disponibilidad de sitios de obtención de muestras, y las biotas que son familiares para los investigadores. Con mucha frecuencia, este tipo de programa no ha funcionado bien en la asignación de causa y efecto porque no se hicieron las preguntas correctas antes del estudio. Estudios separados en la misma coyuntura crítica pueden dar lugar a conclusiones contradictorias, lo que es el resultado simplemente de diferencias metodológicas del método y la recolección de datos, más que de diferencias verdaderas en las distribuciones de especies. Como un resultado, la información generada en estos programas de biovigilancia puede tener utilidad limitada para otros científicos o para el público. Con el fin de superar esta crítica, se ha propuesto que los criterios para seleccionar indicadores del efecto sobre el ecosistema y la recuperación de este último incluye a: 1) importancia intrínseca, como especies en peligro o importantes desde el punto de vista económico; 2) indicadores de alarma tempranos, cuando se desea una respuesta rápida a un estrés; 3) indicadores sensibles, que se sabe que muestran respuesta predecible al estrés, y 4) indicadores de proceso, cuando se sabe que una función de la comunidad (p. ej., producción primaria) muestra respuesta a un estrés.

La bioacumulación de compuestos lipófilos puede influir sobre la abundancia de la población y la supervivencia de organismos que no residen en los sistemas acuáticos, aunque dependen por completo de ellos para el sustento. Para propósitos de regulación, cada vez se hace más hincapié en el movimiento de contaminantes desde los ambientes acuáticos hacia los terrestres. Dichos estudios presentan formidables dificultades de muestreo; empero, con métodos serios pueden integrar en verdad estudios del destino de las sustancias químicas y de los efectos al nivel ecosistema o de línea divisora de aguas.

TOXICOLOGIA TERRESTRE

Es la ciencia de la exposición a compuestos tóxicos, y de los efectos de estos últimos, en ecosistemas terrestres. Todos los organismos funcionan a varios niveles, desde el nivel individual hasta el de ecosistema, como interacción con otros dentro de las limitaciones de clasificación social, redes de alimentos, y nichos. Muchas especies terrestres son muy móviles, y cubren áreas importantes en tanto defienden territorios, búsqueda de alimentos, emigran y se dispersan. La toxicología terrestre incluye todos los aspectos del sistema terrestre en tanto intenta elucidar los efectos sobre la biota después de exposición a contaminantes.

Pruebas de toxicidad aguda y crónica

Están diseñadas para determinar los efectos a plazos corto y largo de la exposición a sustancias químicas sobre diversos puntos terminales,

entre ellos supervivencia, reproducción y respuestas fisiológicas y bioquímicas. Las pruebas de toxicidad de especies de animales y plantas terrestres tienen diversos propósitos en la toxicología terrestre. La comprensión de los efectos de un compuesto único proporciona un fundamento para valorar los efectos de mezclas complejas de contaminantes. Los métodos para medir puntos terminales incluyen la dosis letal mediana (LD_{50}) y concentración letal mediana (LC_{50}), la dosis eficaz mediana (ED_{50}) y concentración eficaz mediana (EC_{50}), así como pruebas de reproducción (p. ej., fertilidad, susceptibilidad de los huevos para ser incubados, supervivencia de los recién nacidos). Las pruebas estandarizadas para toxicidad en plantas incluyen valoraciones de germinación para semillas de lechuga, alargamiento de raíces en plantas de semillero, y análisis de plantas enteras, como soya (soja).

Los resultados derivados a partir de pruebas agudas y crónicas pueden usarse para determinar los efectos patológicos de contaminantes, con el fin de proporcionar datos necesarios para analizar los efectos descubiertos en pruebas de campo, con el fin de identificar los efectos potenciales de los cuales hay que estar conscientes en condiciones de campo, y para proporcionar datos acerca de las respuestas a dosis para comparación con niveles de exposición en el campo.

Los contaminantes pueden existir individualmente o como mezclas complejas, y suelen encontrarse como el compuesto original o como uno o más productos de desintegración. Debido a las posibilidades complejas en condiciones de campo típicas, las pruebas de toxicidad aguda y crónica proporcionan un fundamento crítico para valorar las exposiciones y los efectos que se encuentran en el campo y para enlazar causa y efecto con sustancias químicas específicas.

Pruebas de campo

Los estudios de campo en ecosistemas terrestres están diseñados para abordar peligros potenciales sugeridos por estudios de laboratorio. Los estudios de detección se diseñan de manera primaria para mostrar que un peligro sugerido por estudios de laboratorio de nivel inferior no existen en condiciones de uso reales en el campo (es decir, para refutar la presunción de riesgo). En contraste, los estudios definitivos se fundamentan en un método detallado diseñado para cuantificar los efectos de una aplicación química sobre la magnitud de la mortalidad aguda, la existencia y extensión de reproducción alterada en especies no blanco, y el grado al cual hay repercusiones sobre la supervivencia.

Los estudios de campo se realizan en sistemas ecológicos complejos donde las plantas y los animales están afectados por muchos factores naturales que generan estrés (p. ej., restricción de nutrientes, enfermedad, depredación) que posiblemente podrían desorientar la medición de la exposición a contaminante y los efectos de la misma.

Además, las características de la historia de vida varían muchísimo entre las especies. Cuando se está diseñando un estudio de campo deben considerarse los temas de uso de hábitat, tamaño del límite de morada, características de búsqueda de alimento, y otros factores. El diseño del estudio de campo debe ser a prueba de influencias no contaminantes, y algunas consideraciones de importancia incluyen técnicas de censo, unidades de muestreo, replicación del sitio, escala, similitud ecológica entre sitios, y elección de los organismos que se estudiarán.

Estudios en recinto

Incorporan diversas instalaciones al aire libre para encerrar a los organismos bajo prueba durante pruebas toxicológicas. El propósito de utilizar encierro es estimular las condiciones del campo naturales en tanto se mantiene un nivel de control sobre las condiciones experimentales (p. ej., periodo de exposición, estado de nutrición, organismo bajo prueba, proporciones de sexo, edad, similitud genérica, tipo de hábitat). En esencia, los experimentos basados en recinto pueden usarse para colmar el vacío entre investigaciones de laboratorio y de campo. Los organismos bajo estudio están fácilmente accesibles cuando se alojan en recintos, lo que facilita tomar múltiples muestras de los individuos y administrar tratamientos a los mismos, así como vigilar la conducta y la reproducción. La flexibilidad que proporcionan estas condiciones permite explorar diversas preguntas respecto a las interacciones potenciales entre el contaminante y los factores naturales que generan estrés en el ambiente. Los estudios en recinto se han utilizado con buenos resultados con aves y mamíferos para explorar los efectos de los plaguicidas y de los contaminantes químicos sobre la abundancia, reproducción, función inmunitaria y respuesta bioquí-

Transferencia de nivel trófico de contaminantes

Aunque la exposición a contaminantes puede ocurrir por inhalación, contacto dérmico o ingestión por conductas de arreglo con el pico o acicalamiento, también ocurre exposición importante por medio de transporte en la cadena alimenticia. Dependiendo de propiedades específicas, los contaminantes logran acumularse en tejidos blandos o duros de especies presa. Las especies que en circunstancias normales no entran en contacto directo con medios contaminados, pueden quedar expuestas por ingestión de presas contaminadas, lo que favorece el bioaumento de contaminantes en niveles tróficos superiores.

www.rinconmedico.org

La exposición potencial de especies predatoras pueden aumentar como resultado de la conducta alterada de la presa expuesta al contaminante. Las presas afectadas llegan a ser más fáciles de capturar, lo que conduce a los predadores a concentrar sus esfuerzos de búsqueda de alimentos en sitios contaminados, lo que incrementa su exposición directa y la transferencia de nivel trófico de tóxicos. Conforme los contaminantes se mueven a través de las cadenas alimenticias, suelen quedar translocados desde su fuente. Los individuos que emigran pueden transportar contaminantes a distancias considerables, lo que suscita exposición y efectos potenciales en organismos que de otro modo no estarían en contacto con sitios contaminados.

Efectos subletales

La existencia de efectos subletales en organismos expuestos se ha utilizado como una ventaja en estrategias de vigilancia. Muchos puntos terminales de medición bioquímicos y fisiológicos se han creado o adaptado desde otras fuentes y, a su vez, usado como diversos plantas y animales centinelas para valorar la exposición y el defecto en especies terrestres. La inhibición de la colinesterasa ha resultado ser un excelente marcador que es tanto sensible como diagnóstico para la exposición a insecticidas organofosfatados y carbamato. La inducción de sistemas de enzimas, como las oxigenasas de función mixta, también en más útil como biomarcador subletal de exposición a muchos tipos de contaminantes ambientales. Otras estrategias para vigilar efectos subletales son la vigilancia de la función inmunitaria, la genotoxicidad y los puntos terminales de la reproducción.

Los efectos subletales de la exposición a contaminantes llegan más allá de las respuestas fisiológicas y bioquímicas intrínsecas hasta muchos rasgos conductuales del individuo. El decremento de la evitación de predadores puede exponer a los individuos a aumento de la susceptibilidad a depredación. Las sustancias químicas quizá alteren la conducta de búsqueda de alimentos, de modo que la eficiencia de esta última se encuentra disminuida. También puede haber afección de la emigración y del alojamiento, lo que disminuye la idoneidad general del individuo. La conducta de reproducción alterada suele disminuir la fecundidad por alteraciones de la construcción de nidos y de la conducta de cortejo, la defensa del territorio y el cuidado de los jóvenes por parte de los progenitores.

Interacciones químicas y factores naturales que generan estrés

Conforme está quedando disponible más información acerca de los efectos químicos en organismos terrestres, cada vez hay más interés por entender los efectos interactivos de la exposición a múltiples con-

www.rinconmedico.org

taminantes, así como las interacciones entre contaminantes y factores inherentes que generan estrés (p. ej., estrés de la nutrición, enfermedad, depredación, clima). Esta área de la toxicología terrestre es una de las menos entendidas debido a la necesidad a priori de comprender los escenarios de exposición y efectos mas directos. Empero, representa una interesante parte de la toxicología y está generando interés en la comunidad de investigación.

MODELADO Y SISTEMAS DE INFORMACIÓN GEOGRÁFICA

La participación del modelado en la ecotoxicidad yace en predecir los efectos de compuestos tóxicos sobre el ambiente. Este último puede caracterizarse por varios ecosistemas. Los ecosistemas terrestres incluyen bosques, pastizales y áreas agrícolas, y los acuáticos, lagos, ríos y tierras húmedas. Cada uno de estos sistemas es un conjunto de componentes interconectados, o subsistemas, que funcionan como una entidad completa. Puesto que la entidad dinámica de los sistemas reales es bastante compleja, la comprensión de los impactos de los tóxicos sobre un sistema puede mejorar por medio de modelado del sistema.

Los componentes o compartimientos de un sistema se representan por variables de estado que definen el sistema. Una vez que se ha definido un sistema, es posible identificar estímulos o alteraciones por sustancias tóxicas exógenas, llamadas entradas, desde fuera del sistema. Estas entradas operan sobre el sistema para producir una respuesta llamada la salida. Los efectos adversos de muchas entradas tóxicas se relacionan de manera directa con su habilidad para interferir con el funcionamiento normal de sistemas tanto fisiológicos como ambientales.

Al aplicar el modelado en ecotoxicología, hay interés por estudiar un sistema de mundo real y los efectos de diversos tóxicos sobre ese sistema. Un modelo es una abstracción necesaria del sistema real. Aun así, el nivel de abstracción está determinado por los objetivos del modelo. El objetivo es simular la conducta de un sistema perturbado por un tóxico. Esto requiere un enfoque mecánico para el modelado.

El proceso de modelado comprende tres pasos: 1) identificación de los componentes del sistema y de las fronteras del mismo; 2) identificación de interacciones de los componentes, y 3) caracterización de esas interacciones por medio de abstracciones cuantitativas de procesos mecánicos. Una vez que el modelo se ha definido, se pone en práctica en una computadora. Las mediciones obtenidas a partir del sistema real se comparan con las proyecciones del modelo en un proceso de validación de modelo. Por lo general se requieren varias iteraciones de comparar la conducta del modelo con la del sistema real, con el fin de obtener un modelo satisfactorio o "válido".

Tipos de modelos

Modelos basados en individuo en comparación con modelos agregados

Los modelos que simulan a todos los individuos al mismo tiempo se denominan modelos basados en individuo. Cada sujeto en la simulación tiene un conjunto de características singular: edad, tamaño, estado, posición social, localización en el paisaje, así como su propia historia de búsqueda de alimentos diario, reproducción y mortalidad. Este método tiene varias ventajas. Permite a quien realiza el modelo incluir conducta compleja y toma de decisiones por organismos individuales en el modelo. Empero más importante, permite modelar poblaciones en paisajes complejos, donde diferentes individuos pueden quedar expuestos a concentraciones muy diferentes de tóxico.

Hay dos métodos generales con los cuales los modelos de individuos pueden extenderse a una población en conjunto. En primer lugar, puede simularse no tan sólo a un individuo sino a todos los que conforman la población de interés. En segundo lugar, es posible agregar varios miembros de la población en clases, como clases de edad. El modelo entonces vigila no organismos individuales sino variables que representan el número de sujetos por clase de edad. Al simular un sistema ambiental complejo, se necesitarán modelos tanto basados en individuo como agregados. Por lo general, los primeros se utilizan para representar predadores de nivel superior y herbívoros grandes, en tanto los segundos se emplean para representar organismos en niveles de clasificación más bajos.

Modelos estocásticos en contraposición con deterministas

Los coeficientes de modelo pueden ser funciones no sólo de otras variables sino también de variables al azar y, así, ellos mismos ser variables al azar. En este método de clasificación de modelos, aquellos con variables al azar (estocásticos) se denominan modelos estocásticos, y los que no tienen dichas variables se llaman deterministas. Las variables al azar se utilizan para representar la variación al azar o la variación inexplicable en las variables de estado. Los modelos estocásticos pueden incluir variables al azar expresadas como entradas al azar o como parámetros con un término de error al azar.

Modelos con distribución espacial en contraposición con agrupados

Los modelos agrupados integran de manera espacial toda el área que se está modelando. Los parámetros para modelos agrupados se promedian

en la misma área espacial. Los modelos con distribución espacial se basan en unidades geográficas identificables dentro del área que se está modelando. Estas subunidades suelen representar áreas fisiográficas, como cuencas hidrológicas o atmosféricas que pueden identificarse por medio de un sistema de información geográfico. Las respuestas a tóxicos tienen probabilidades de ser no lineales desde el punto de vista espacial. Por ende, un modelo agrupado, por medio de valores de parámetro medios, no proporcionará el valor esperado de los resultados combinados de un modelo con distribución. El modelado en ecotoxicología por lo general comprenderá entonces modelos basados en individuo, estocásticos, con distribución espacial.

Modelado de exposición

La exposición de organismos tóxicos exige contacto entre el organismo y el tóxico en cuestión. El modelado de exposición requiere un modelo para predecir las distribuciones espacial y temporal del tóxico, y un modelo para predecir la posición geográfica del organismo respecto a la concentración del tóxico. Los modelos de transporte y destinos se utilizan para predecir la distribución espacial de tóxicos. Casi todos los vertebrados son suficientemente móviles como para trasladarse desde un área de concentración alta de tóxico hacia una de concentración baja (o viceversa). La exposición real de un individuo dependerá de la concentración en las ubicaciones geográficas visitadas por ese animal en un momento dado. Puede calcularse una exposición E_1 integrada, promediada en cuanto a tiempo y espacio. La predicción de exposición de tiempo real requiere enlazar modelos de transporte del contaminante con modelos conductuales del movimiento de los animales. Los modelos del movimiento de animales pueden basarse en aparear características espaciales de conducta observada, reglas basadas en los mecanismos que rigen la respuesta de un individuo a su ambiente, o construcciones teóricas, como modelos de ambulación al azar.

Modelado de efectos

El efecto de un tóxico sobre un organismo depende de la dosis (la concentración que llega al órgano blanco) y la respuesta fisiológica a la misma. La dosis depende de la concentración de la sustancia química en el sitio de exposición y de la duración de la exposición. Para predecir la concentración que llega al órgano blanco, es necesario saber qué cantidad de la sustancia química es captada y absorbida por el organismo. También es necesario conocer dónde se distribuye la sustancia química entre los tejidos y órganos, y la tasa a la cual se excreta la sustancia química de los mismos tejidos y órganos.

La dinámica de la eliminación de un tóxico en el organismo es el tema de la toxicocinética. La dinámica comprende los cambios, con el tiempo, de la concentración de un tóxico en diversos tejidos, y los procesos de tasa que controlan el movimiento desde una parte del organismo hacia otra.

Enlace de modelos a sistemas de información geográfica (GIS)

Cuando los modelos se enlazan con GIS, aumenta mucho la habilidad para modelar de manera explícita la dinámica espacial de las concentraciones del tóxico. Hay diferentes niveles de integración de modelos con un GIS. En primer lugar, puede usarse un grupo de programas para público general, externos tanto al modelo como al GIS, para transferir datos entre el modelo y el GIS. En segundo lugar, pueden escribirse rutinas y macros en el lenguaje del GIS para correr los modelos y analizar los resultados. En tercer lugar, el código de computadora de GIS puede modificarse para correr los modelos y desplegar los resultados de las simulaciones como parte de los procedimientos de GIS.

Mapeo de exposición y de efectos

Los resultados de los modelos de estimulación con salida referenciada de manera espacial pueden mapearse como datos estáticos o dinámicos en un GIS. Los datos estadísticos son explícitos desde el punto de vista espacial, pero se expresan como un punto (instantánea), como un promedio, o como una respuesta sumada con el tiempo. Los datos dinámicos consideran respuestas de variables de estado en puntos en el espacio, o una suma de las respuestas para un área. Estos datos pueden colocarse en gráficos en función del tiempo, o series de tiempo.

Es más difícil desplegar de manera simultánea respuestas tanto espaciales como temporales, aunque los avances en el área de la visualización mediante computadora hacen posible esto. Las desviaciones dinámicas en mapas espaciales de conducta animal (límite de morada) y las concentraciones en el ambiente pueden ilustrarse en una secuencia de mapas de "película". También es posible utilizar métodos de visualización para mostrar movimientos de tiempo real de un animal en el espacio y desplegar de modo simultáneo el gráfico de serie de tiempo de la dosis pulmonar.

VALORACIÓN DEL RIESGO ECOLÓGICO

Con el crecimiento del campo de la toxicología ambiental, surge la necesidad de valorar de manera apropiada el impacto de sustancias químicas tóxicas sobre los organismos, sus poblaciones, y comunidades en ecosistemas. Las técnicas más tempranas para realizar valora-

ciones de riesgo con el uso de enfoques de salud en seres humanos, no fueron apropiadas para sistemas ecológicos. La determinación del riesgo que plantean las sustancias químicas tóxicas para la fauna u otras biotas dentro del ecosistema exige un conocimiento del destino o la exposición ambiental de la sustancia tóxica en cuestión, además de datos de peligro.

Después de una valoración completa y de crear la fase de formulación de problema de valoración del riesgo ecológico, es importante identificar un modelo conceptual antes de proceder a la fase de análisis para valorar los efectos y la exposición. En una valoración de riesgo ecológico, los efectos pueden registrarse a los niveles individuales y de población.

Hay una fuerte demanda de seguridad formal y legal de que los datos toxicológicos generados sean exactos y que haya documentación suficiente para informar las conclusiones del estudio. Los requisitos se diseñan para asegurar que los estudios se efectúan bajo estándares éticos y científicos altos.

Los principios y las prácticas de la garantía de calidad y de control de calidad quizá se ejemplifican mejor mediante las Good Laboratory Practices (GLP). Las GLP son reglamentos que definen las condiciones bajo las cuales un estudio de toxicología se debe planear, realizar, vigilar, informar y archivar, y muchos gobiernos y agencias nacionales e internacionales las han adoptado. Las GLP esbozan los procedimientos de gestión del estudio y las prácticas de documentación, que, si se siguen, limitarán la influencia de factores externos sobre los resultados del estudio. Las GLP incluyen disposiciones para factores como la administración y capacitación de personal, apoyo y operación de instalaciones, diseño del equipo, mantenimiento y calibración, vigilancia independiente de garantía de calidad, manejo de los sistemas y materiales de prueba, documentación de la realización del estudio, procedimientos de operación y protocolos de estudio estándar por escrito, emisión de resultados del estudio, y retención de registros y muestras.

BIBLIOGRAFÍA

- Graney RL, Kennedy JH, Rodger JH Jr (eds): *Aquatic Mesocosm Studies in Ecological Risk Assessment*. Boca Raton, FL: Lewis/CRC, 1994.
- Kendall RJ, Lacher TE Jr (eds): *Wildlife Toxicology and Population Modeling: Integrated Studies of Agroecosystems*. Boca Raton, FL: Lewis/CRC, 1994.
- Peterle TJ: *Wildlife Toxicology*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1991.
- Somerville L, Walker CH (eds): *Pesticide Effects on Terrestrial Wildlife*. London: Taylor and Francis, 1990.
- Travis CC: *Use of Biomarkers in Assessing Health and Environmental Impacts of Chemical Pollutants*. New York: Plenum, 1993.

www.rinconmedico.org

UNIDAD 7

APLICACIONES
DE LA TOXICOLOGIA

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

La toxicología de los alimentos difiere de otras subespecialidades de la toxicología, debido en gran parte a la naturaleza y la complejidad química de los alimentos. Además de macronutrientes y micronutrientes, la dieta occidental típica contiene cientos de miles de sustancias que se encuentran de modo natural en los alimentos, y muchas más que se forman in situ cuando los alimentos se cocinan o preparan. Estas sustancias pueden ser organolépticas (es decir, que confieren sabor, textura, color o aroma a los alimentos), y hay una amplia gama de otras sustancias que no influyen sobre las características organolépticas de los alimentos. Una comprensión del significado de la seguridad de los alimentos no puede ignorar el hecho de que cientos de miles de sustancias orgánicas presentes de modo natural en los alimentos hacen que, por ejemplo, una manzana se vea, sepa y huela como tal.

Los científicos (toxicólogos, patólogos, químicos y estadísticos) y sus homólogos legales y reguladores han elaborado definiciones operacionales para la seguridad de los ingredientes de los alimentos. El principio en el cual ha habido acuerdo unánime es que las preocupaciones en cuanto a seguridad en lo que se refiere a una sustancia añadida deben enfocarse tanto en la naturaleza de la sustancia como en sus condiciones de uso proyectadas. Se reconoce que las sustancias no son inherentemente inseguras; es sólo el nivel al cual se encuentran en la dieta lo que las hace inseguras. Este nivel está determinado por las condiciones y limitaciones de uso proyectadas de las sustancias.

Debe reconocerse que en casi todo el mundo, la contaminación microbiológica de los alimentos representa, con mucho, el mayor riesgo conferido por los alimentos que encaran los consumidores. Aunque la vigilancia para asegurar que la seguridad de las sustancias añadidas a los alimentos bajo sus condiciones de uso proyectadas es apropiada, no se debe perder de vista la preocupación principal de seguridad de los alimentos.

SINGULARIDAD DE LA TOXICOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS

La naturaleza de los alimentos es la causa de la singularidad de la toxicología de éstos. Los alimentos no sólo son esenciales para toda

la vida sino que también constituyen un principal contribuidor a la calidad de vida. Los alimentos y las bebidas se disfrutan por su aspecto, aroma, sabor y textura. Son factores importantes en la definición de culturas y de sociedades.

Puesto que los alimentos ocupan una posición de importancia central en casi todas las culturas, y dado que la mayor parte de los mismos no llegan a producirse en el comercio en un ambiente definible bajo controles de calidad estrictos, por lo general no pueden satisfacer los estándares rigurosos de identidad química, pureza y práctica de fabricación adecuados satisfechos por casi todos los productos para consumidor. El hecho de que los alimentos se recolecten del suelo, el mar, y aguas tierra adentro, o se derivan de animales de granja, que están sujetos a fuerzas impredecibles de la naturaleza, hace que la consistencia de los alimentos crudos no sea confiable. Los alimentos en general son más complejos y variables en cuanto a composición que todas las otras sustancias a las cuales están expuestos los seres humanos. Aun así, nada hay a lo cual los seres humanos tengan mayor exposición, a pesar de la incertidumbre acerca de su identidad, consistencia y pureza químicas.

Naturaleza y complejidad de los alimentos y del consumo humano de ellos

Sustancias nutritivas y no nutritivas

Los alimentos constituyen una mezcla en extremo compleja de sustancias nutritivas y no nutritivas sea que se consuman de modo "natural" (no procesados) o como una comida muy procesada, lista para comer, que puede cocinarse en horno microondas. Entre las sustancias "nutritivas", la dieta occidental consta de artículos de valor calórico y no calórico; es decir, los carbohidratos aportan 47% del ingreso calórico, las grasas 37%, y las proteínas 16% ("macronutrientes"), en tanto los minerales y las vitaminas, los llamados micronutrientes, no tienen valor calórico pero son no menos esenciales para la vida.

Las sustancias no nutritivas suelen caracterizarse en la literatura popular como aportadas por el procesamiento de alimentos, pero la naturaleza proporciona casi todos los componentes no nutritivos. Muchas de estas sustancias no nutritivas son vitales para el crecimiento de la planta y la supervivencia de la misma, incluso hormonas y plaguicidas naturales. Algunas de estas sustancias pueden ser antinutritivas (p. ej., bociógenos en *Brassica*, inhibidores de la tripsina, o de la quimotripsina, o de ambas, en soya [soja], y antitiaminas en peces y plantas), o incluso tóxicas (p. ej., tomatina, cicasina) para seres humanos.

Las sustancias no nutritivas también pueden agregarse como resultado del procesamiento. Alrededor de 1 800 son ingredientes de sabor,

la mayor parte de los cuales ya ocurre de modo natural en los alimentos. De los 1 800 ingredientes para dar sabor que pueden agregarse a los alimentos, alrededor de 33% se utiliza a concentraciones por debajo de 10 ppm: casi la misma concentración que se encuentra de modo natural.

Importancia del tubo digestivo en la toxicología de los alimentos

La toxicología de los alimentos estudia las sustancias ingeridas que se toman como alimentos o como componentes de los mismos, y empieza, y a menudo termina, en el tubo digestivo. Muchos ingredientes de alimentos son proteínas, carbohidratos, grasas, o componentes de esas sustancias, modificados. Es esencial apreciar el hecho de que el intestino es un órgano grande, complejo y dinámico, con varias capas de organización, y una vasta superficie de absorción que se ha estimado es de 200 a 4 500 m². El tiempo de tránsito gastrointestinal mantiene exposición adecuada de los alimentos ingeridos a diversas condiciones ambientales (esto es, pH variable), ácidos y enzimas digestivos (tripsina, quimotripsina y otras, provenientes del páncreas, así como carbohidrasas, lipasas y proteasas provenientes de los enterocitos), compuestos que producen saponificación (en la bilis), y una abundante flora bacteriana que presenta un extenso sistema de capacidades de metabolismo no compartidas por el huésped (p. ej., fermentación de azúcares "no digeribles", como en xilitol y sorbitol; esto también puede tener importancia en la activación de carcinógenos). Los enterocitos (el epitelio intestinal) poseen una extensa capacidad para el metabolismo de xenobióticos que es posible que sólo ocupe un segundo lugar después del hígado, con presencia de un complemento completo de reacciones fases I y II. El sistema de monooxigenasa entérico es análogo al hígado. Se ha demostrado inducción de metabolismo de xenobióticos por el sistema de monooxigenasa entérico en diversas sustancias, incluso alimentos que se consumen con frecuencia, y sus componentes. Los factores de la dieta también pueden disminuir la actividad metabólica.

Los componentes de los alimentos y otros compuestos ingeridos (p. ej., fármacos, contaminantes, contaminantes inhalados disueltos en la saliva y deglutidos) constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista fisicoquímico. Puesto que el intestino es una membrana relativamente impermeable, los cuatro mecanismos de absorción que permiten que las sustancias tengan acceso al organismo desde la luz intestinal incluyen difusión pasiva o simple, transporte activo, difusión facilitada, y pinocitosis. Cada uno de estos mecanismos transfiere de manera característica un grupo definido de componentes desde la luz hacia el organismo (cuadro 29-1).

Cuadro 29-1. Sistemas que transportan componentes entéricos

Sistema	Componente entérico
Difusión pasiva	Azúcares (p. ej., fructosa, manosa, xilosa, que también pueden transportarse mediante difusión facilitada), compuestos liposolubles, agua
Difusión facilitada	D-xilosa, 6-desoxi-1,5-anhidro-D-glucitol, ácido glutámico, ácido aspártico, ácidos grasos de cadena corta, xenobióticos con grupos carboxi, sulfatos, ésteres de glucurónido, plomo, cadmio, zinc
Transporte activo	Cationes, aniones, azúcares, vitaminas, nucleósidos (pirimidinas, uracilo y timidina, que pueden estar en competencia con el 5-fluorouracilo y el 5-bromouracilo), cobalto, manganeso (que puede competir por el sistema de transporte del hierro)
Pinocitosis	Lípidos de cadena larga, complejo de vitamina B ₁₂ , colorantes azo, anticuerpos maternos, toxina botulínica, hemaglutininas, faloidinas, endotoxinas de <i>E. coli</i> , partículas de virus

Se agrega a esta absorción la rica vascularización del intestino, con una tasa normal de flujo sanguíneo en la vena porta de alrededor de 1.2 L/h/kg. Sin embargo, después de una comida hay un incremento de 30% del flujo sanguíneo a través del área esplácnica. De ahí se deduce que las sustancias que influyen sobre el flujo sanguíneo también tienden a afectar la absorción de compuestos; un ejemplo es el alcohol, que tiende a incrementar el flujo sanguíneo hacia el estómago y, así, aumenta su propia absorción. Pocos estímulos tienden a disminuir el flujo hacia esta aérea, con la posible excepción de la actividad muscular energética y el choque hipovolémico.

La circulación linfocítica tiene importancia en la transferencia de grasas, moléculas grandes (como la toxina botulínica), el benzo[a]pireno, 3-metilcolantreno, y el *cis*-dimetilaminostilbeno. La linfa tiene una tasa de flujo de alrededor de 1 a 2 ml/h/kg en seres humanos, y se conocen pocos factores que influyen sobre su flujo, con la excepción de tripalmitina. Otro factor que confiere importancia a la linfa es el hecho de que esta última se vacía por medio del conducto torácico hacia el punto de unión de la yugular interna izquierda y la vena subclavia, lo que evita el metabolismo de primer paso por el hígado, al contrario de las sustancias transportadas por la sangre. En el cuadro 29-2 se listan algunos de los factores que pueden influir sobre la absorción gastrointestinal y la tasa de absorción.

Cuadro 29-2. Factores que afectan la absorción intestinal y la tasa de absorción

<i>Factor</i>	<i>Ejemplo</i>
Tasa de vaciamiento gástrico	Aumento del contenido de grasa en la dieta
pH gástrico	Antiácidos, estrés, bloqueadores de los receptores H_2
Motilidad intestinal	Diarrea debida a enfermedad intercurrente, laxantes, fibra en la dieta, intolerancia a disacáridos, amaranto
Contenido de alimentos	Lectinas de <i>Phaseolus vulgaris</i> (inhibición de la absorción de glucosa y el transporte de la misma)
Area de superficie del intestino delgado	Síndrome de intestino corto
Flujo sanguíneo intestinal	Alcohol
Flujo linfático intestinal	Tripalmitina
Circulación enterohepática	Clordecona (evitada por la colestiramina)
Permeabilidad de la mucosa	Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca
Inhibición de los procesos digestivos	Catequinas del té, que inhiben la absorción de sacarosa y por ende la de glucosa
Farmacoterapia concomitante	Sales de hierro/tetraciclina

ESTÁNDAR DE SEGURIDAD PARA ALIMENTOS, ADITIVOS Y CONTAMINANTES

Usos pragmáticos de tolerancias

Si un alimento contiene un contaminante inevitable, puede declararse no idóneo como alimento si el contaminante tiene el potencial de hacer a ese alimento dañino para la salud. De este modo, para que un alimento se declare no idóneo, debe ser ordinariamente dañino, en tanto un contaminante inevitable en los alimentos sólo necesita plantear el riesgo de peligro para que ese alimento se considere no idóneo. La razón de la dicotomía es lo practicable. En Estados Unidos, el Congreso reconoció que si se concediera a las autoridades prohibir alimentos tradicionales por razones que vayan más allá de pruebas claras de peligro para la salud, la agencia estaría sujeta a presión para prohibir ciertos alimentos.

Los alimentos que contienen contaminantes inevitables no se prohíben de manera automática. En contraste, tales contaminantes en los alimentos se juzgan inseguros si se consideran venenosos o nocivos. En esas

circunstancias, el alimento típicamente se declara adulterado y no idóneo para consumo humano. El grado al cual debe alertarse a los consumidores que ya están en posesión de ese tipo de alimento depende del riesgo para la salud planteado por el alimento contaminado.

Aplicación pragmática de la experiencia

La Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Act federal permite la adición de sustancias a los alimentos para lograr un efecto técnico específico si se determina que la sustancia en general se reconoce como segura (GRAS) por expertos calificados por capacitación y experiencia científicas para valorar la seguridad de los alimentos. La Food, Drug, and Cosmetic Act no exige que la Food and Drug Administration (FDA) tome esta determinación, aunque no excluye a la agencia de la toma de ese tipo de decisiones. La ley en su lugar exige que expertos científicos basen una determinación de sustancia reconocida en general como segura en lo adecuado de la seguridad, como se muestre por medio de procedimientos científicos o de experiencia basada en el uso frecuente en los alimentos antes del 1° de enero de 1958, bajo las condiciones proyectadas de la sustancia.

Además de permitir que se agreguen a los alimentos sustancias que en general se reconocen como seguras, la ley prevé una clase de sustancias que son aditivos regulados para alimentos, que se definen como "cualquier sustancia cuyo uso proyectado haga que se convierta en un componente... de cualquier alimento... si en general no se reconoce que ese tipo de sustancia... es segura". Por ende, se hace una distinción legal entre aditivos regulados para alimentos y sustancias que en general se reconocen como seguras. Los aditivos regulados para alimentos se deben aprobar y regular para sus condiciones de uso proyectadas antes que puedan comercializarse. Los requisitos de datos para apoyar el uso seguro de un aditivo para alimentos se describen en términos generales. Los requisitos exactos o los métodos recomendados para establecer condiciones de uso seguras para un aditivo están disponibles en forma de pautas publicadas por la Food and Drug Administration, que proporcionan solidez y definición para el estándar de seguridad aplicable para regular aditivos para alimentos: "certeza razonable de peligro nulo en las condiciones de uso proyectado".

Métodos para valorar la seguridad de los alimentos, aditivos y contaminantes

Valoración de la seguridad de aditivos y colorantes para alimentos

La Food and Drug Administration ha declarado su estrategia para valorar la seguridad en cuatro preceptos: 1) la agencia "debe poseer al

menos algunos datos toxicológicos u otros informes de seguridad biológica para cada aditivo"; 2) la extensión de la valoración toxicológica se establece por la "preocupación acerca de consecuencias potenciales para la salud pública", por parte de la agencia, que a su vez se relaciona con la exposición; 3) una magnitud de preocupación puede determinarse en función del nivel de exposición y la correlación de la actividad de la estructura molecular con otras sustancias de toxicidad conocida, y 4) los resultados de estudios toxicológicos preliminares pueden hacer que una sustancia se catalogue con un nivel mayor de preocupación (CL). De este modo, la toxicidad y la exposición por las condiciones de uso proyectadas son la fuerza impulsora en la valoración de la seguridad.

Exposición y dosis: ingestión diaria estimada

Más a menudo se refiere a la exposición como una ingestión diaria estimada (EDI) y se basa en dos factores: la ingestión (I) diaria del alimento en el cual se usará la sustancia, y la concentración (C) de la sustancia en ese alimento:

$$EDI = C \times I$$

En la mayor parte de los casos, un aditivo se utiliza en varias categorías de alimentos, pero a favor de la sencillez, puede suponerse que el aditivo sólo se usa en productos horneados. Si el aditivo se utiliza para una concentración que no excede 10 ppm, y la ingestión diaria media de los productos horneados es de 137 g/persona/día, la ingestión diaria estimada para esta sustancia es de 1 370 µg/persona/día.

Así, para estimar el consumo de una sustancia alimenticia particular por parte de seres humanos, es necesario conocer: 1) las concentraciones de la sustancia en el alimento, 2) la ingestión diaria de cada alimento que contiene la sustancia, 3) la distribución de la ingestión dentro de la población, y 4) el consumo potencial de la sustancia proveniente de fuentes que no son alimentos, o la exposición a la misma.

Pruebas para niveles que originan preocupación. Una vez que se establece el nivel de preocupación, se prescribe un conjunto de pruebas específicas, como se muestra en el cuadro 29-3. Las pruebas para nivel de preocupación **III** son las más demandantes y proporcionan la mayor amplitud para la determinación de efectos biológicos adversos, incluso efectos sobre la reproducción. Las pruebas son suficientemente integrales como para detectar casi todos los tipos de toxicidad observable, incluso neoplasias malignas y benignas, lesiones preneoplásicas, y otras formas de toxicidad crónica. Las pruebas para nivel de preocupación **II** son de amplitud intermedia. Estas pruebas están diseñadas para detectar los fenómenos más tóxicos que no son

Cuadro 29-3. Pruebas para cada nivel de preocupación

<i>Nivel de preocupación</i>	<i>Pruebas requeridas</i>
I	Estudio de alimentación a corto plazo (al menos 28 días de duración) Pruebas a corto plazo para el potencial carcinógeno que pueden usarse para determinar la prioridad para realizar biovaloraciones de carcinogenicidad durante el lapso de vida, y pueden ayudar en la valoración de los resultados de ese tipo de biovaloraciones, si se realizan
II	Estudio de alimentación subcrónico (al menos 90 días de duración) en una especie de roedor Estudio de alimentación subcrónico (al menos 90 días de duración) en una especie no roedor Estudio de reproducción en múltiples generaciones (mínimo de dos generaciones con una fase de teratología) en una especie de roedor Pruebas a corto plazo para potencial carcinógeno
III	Estudios de carcinogenicidad en dos especies de roedores Un estudio de alimentación crónico de al menos un año de duración en una especie de roedor (puede combinarse con un estudio de carcinogenicidad) Estudio de alimentación a largo plazo (al menos de un año de duración) en una especie no de roedor Estudio de reproducción en múltiples generaciones (dos generaciones como mínimo) con una frase de teratología en una especie de roedor Pruebas a corto plazo para el potencial carcinógeno

cambios histopatológicos de aparición tardía. Las pruebas a corto plazo (genotoxicidad) tienen el propósito de identificar sustancias para las cuales la práctica de pruebas crónicas se hace crítica. El conjunto de pruebas para nivel de preocupación I es el menos amplio, porque es apropiado para el nivel de peligro planteado por sustancias en esta categoría. Sin embargo, si se notan efectos adversos, se hace necesaria más valoración.

El uso controvertido de procedimientos que incluyen una fase in útero es singular para la práctica de pruebas para carcinogenicidad aditiva de alimentos. En esos métodos, los progenitores de los animales bajo prueba quedan expuestos a las sustancias que se están probando durante cuatro semanas antes del apareamiento y de principio a fin del apareamiento, la gestación y el amamantamiento. Casi ningún país ni organismo internacional se suscribe a la combinación de una fase in útero con un estudio de carcinogenicidad en ratas, porque esto plantea una serie de problemas logísticos y operacionales, y aumenta de manera sustancial el costo de la realización de un estudio de carcinogenicidad en ratas.

También debe hacerse mención especial de las pruebas de toxicidad genética. Estas se realizan por dos motivos: para probar sustancias químicas en cuanto a su potencial de carcinogenicidad, y para determinar si una sustancia química logra inducir daño genético hereditario. En la actualidad, las valoraciones de toxicidad genética pueden dividirse en tres grupos principales: 1) valoraciones de mutación anterógrada e inversa (p. ej., mutaciones de punto, delecciones); 2) valoraciones de clastogenicidad en las que se detectan cambios estructurales y numéricos en los cromosomas (p. ej., aberraciones cromosómicas, micronúcleos), y 3) valoraciones que identifican daño del DNA (p. ej., roturas de filamento de DNA, síntesis de DNA no programada).

Determinación de seguridad de aditivos indirectos para alimentos

Los aditivos indirectos para alimentos son sustancias que se definen como aditivos para alimentos que no se agregan de manera directa a estos últimos, sino que entran a los alimentos al emigrar desde superficies que están en contacto con los alimentos. Estas superficies pueden ser material de empaque (latas, papel, plástico) o la cubierta o las superficies de materiales de empaque usadas en el procesamiento, posesión o transporte de alimentos.

Los estudios de extracción con solventes que simulan alimentos son esenciales para demostrar la seguridad de un aditivo indirecto. Las condiciones de extracción dependen en parte de las condiciones de uso proyectadas. Si el material de empaque está proyectado para pasar por una retorta, el solicitante debe realizar extracciones durante al menos dos horas a 135°C (275°F). Para todas las condiciones de uso, la extracción a alta temperatura (efectuada a 135, 121.11 o 100°C [275, 250 o 212°F]) va seguida por un mínimo de 238 horas a 48.09°C (120°F) salvo por alimentos refrigerados (en los cuales se utilizan 21.11°C [70°F]) y alimentos congelados (en los cuales sólo se requieren 120 horas de extracción).

Los estudios de extracción se utilizan para valorar la concentración o la cantidad de una sustancia que podría emigrar y convertirse en un componente del alimento, que conduce a exposición del consumidor. Se cree que las pruebas de extracción prescritas estiman en exceso la cantidad de un aditivo indirecto que tiene probabilidades de emigrar hacia el alimento y, así, tienen pocas probabilidades de subestimar la exposición del consumidor.

Para aditivos casi sin emigración, los datos de toxicología aguda se consideran suficientes para proporcionar una garantía de seguridad para las condiciones de uso proyectadas del aditivo. Las cifras de emigración, según se determina por medio de estudios de extracción, que son de más de 0.05 ppm a 1 ppm de exposición por lo general requieren estudios de alimentación subcrónicos (90 días) en especies de roedores y de no roedores (por lo general en perros).

La necesidad de otros estudios puede estar indicada por la información disponible acerca de la sustancia: por ejemplo, la posible necesidad de un estudio acerca de teratología o de reproducción, o pruebas a corto plazo para determinar el potencial de carcinogenicidad. Aun así, se requiere juicio para valorar la magnitud de las pruebas necesarias después que se considera cada situación de aditivos para alimentos con base en sus propios méritos, y para saber si puede haber datos e información auxiliares disponibles acerca de la cuestión de seguridad.

Cuando hay emigración importante (es decir, más de alrededor de 1 ppm de exposición), la FDA recomienda datos toxicológicos a largo plazo, incluso pruebas de carcinogenicidad/toxicidad crónica en roedores, al menos un año en un no roedor y pruebas de reproducción en múltiples generaciones hasta un mínimo de dos generaciones y con una fase de teratología en un roedor. Los datos o la información obtenidos pueden sugerir o indicar la necesidad de otras pruebas.

Requisitos de seguridad para sustancias que en general se reconocen como seguras

Aunque los juzgados han dictaminado que las sustancias que en general se reconocen como seguras deben sustentarse por la misma cantidad y calidad de datos de seguridad que apoyan a los aditivos para alimentos, no debe interpretarse que este fallo significa que los datos de sostén deben ser idénticos a los que apoyan un aditivo para alimentos. Para que los usos de sustancias sean elegibles para clasificación como reconocidas en general como seguras, debe haber conocimiento común en toda la comunidad científica acerca de la seguridad de sustancias agregadas de manera directa o indirecta a los alimentos. Los estudios en los que se confía para concluir que un uso dado de una sustancia es reconocido en general como seguro, ordinariamente se basan en datos e información disponibles en general y publicados

en la literatura científica. El estado de sustancia reconocida en general como segura también puede basarse en experiencia con el uso común en alimentos antes del 1° de enero de 1958, que distingue más los requisitos de datos de sustancias reconocidas en general como seguras de los que se demandan para aditivos para alimentos.

Valoración de carcinógenos

Carcinogenicidad como un problema especial. La cláusula de Delaney prohíbe la aprobación de aditivos para alimentos regulados "que se encuentre inducen cáncer cuando son ingeridos por animales o seres humanos". La proscripción de Delaney únicamente se aplica a la aprobación de aditivos para alimentos o fármacos para animales; no se aplica a contaminantes inevitables o sustancias que en general se reconocen como seguras o ingredientes autorizados por la Food and Drug Administration o la USDA antes de 1958. La cláusula tampoco se aplica a componentes carcinógenos que se hallan en los alimentos o en los aditivos o colores para alimentos o en fármacos para animales como contaminantes no funcionales, siempre y cuando pueda demostrarse que la concentración de ese tipo de contaminantes es segura y que no se encuentre que el aditivo entero, incluso sus contaminantes (permitido por especificación y reglamentos), induzca cáncer en seres humanos o animales.

El uso de procedimientos de valoración de riesgo está rodeado de mucha controversia, debido en parte a que los estimados de riesgo son muy dependientes de las muchas suposiciones que deben hacerse. La tendencia es ser "reacio a riesgo", y favorecer suposiciones que exageren el riesgo. Dado que estas exageraciones son multiplicativas, la estimación excesiva total del riesgo puede ser de varios órdenes de magnitud. Debido a la cláusula de Delaney, la valoración del riesgo no puede utilizarse para aditivos para alimentos o aditivos de color. Si se encuentra que estos aditivos inducen cáncer, no pueden aprobarse independientemente de qué tan pequeño sea el riesgo estimado. Por ende, para ser un carcinógeno "al cual pueda aplicarse la cláusula de Delaney", debe demostrarse que un aditivo para alimento o de color induce cáncer por medios primarios cuando es ingerido por seres humanos o animales, o que produce cáncer mediante otras vías de administración que son apropiadas. Esto significa que los datos de cáncer deben ser claramente reproducibles, y que los cánceres encontrados no son consecutivos a desequilibrios de la nutrición, de hormonas o fisiológicos.

Importancia biológica en contraposición con estadística. Puede aprenderse mucho acerca de los medios apropiados para valorar datos acerca de carcinogenicidad al estudiar bancos de datos grandes para sustancias que han sido objeto de pruebas en cuanto a carcinogenicidad

muchas veces. La posibilidad de un error negativo falso siempre despierta preocupación, debido a la necesidad de proteger la salud pública. Empero, debe reconocerse que cualquier intento por probar de manera absoluta que una sustancia no es carcinógena es inútil. Por ende, un esfuerzo inexorable para minimizar errores negativos falsos puede producir una probabilidad inaceptablemente alta de un resultado positivo falso. Además, demandar certidumbre (es decir, una probabilidad de cero, o de manera implícita una probabilidad en extremo baja, de un error negativo falso) tiene consecuencias negativas para un proceso de toma de decisiones exacto. Este es el caso porque limita gravemente la habilidad para distinguir entre carcinógenos y no carcinógenos con base en biovaloraciones.

Además de la trampa de positivo/negativo falso, que es un tema estadístico, hay muchas trampas biológicas potenciales. La aparición de una incidencia más alta de neoplasias en un sitio de órgano específico en animales tratados puede no demostrar por sí misma una acción carcinógena de la sustancia empleada en el tratamiento, porque la incidencia de neoplasias en sitios de órgano específicos suele estar influida por muchos procesos biológicos, y controlada por los mismos, que logran influir sobre la incidencia de neoplasias.

Con el fin de preservar la habilidad de una biovaloración para discriminación, debe considerarse la posibilidad de resultados positivos o negativos falsos, y de efectos secundarios. Para que sean significativas, las valoraciones deben basarse en el peso de las pruebas, que han de revisarse con tanto cuidado como sea posible. Es necesario poner atención particular a los muchos factores que se utilizan al decidir si las incidencias de neoplasias son significativas desde los puntos de vista biológico y estadístico. Estos factores incluyen: 1) la tasa histórica de la neoplasia en cuestión (¿es una neoplasia rara, o es frecuente en los testigos?); 2) los antecedentes de supervivencia de los animales que recibieron dosificación y que fueron objeto de pruebas (¿los animales que recibieron dosificación sobrevivieron suficiente tiempo como para considerarlos "en riesgo"? ¿Qué efecto tuvieron la toxicidad de la sustancia química y la supervivencia reducida sobre la interpretación de los datos?); 3) las características de incidencia de la neoplasia (¿la respuesta se relacionó con la dosis?); 4) la importancia biológica del efecto (¿fue congruente en el aspecto experimental con las pruebas obtenidas en estudios relacionados? ¿Ocurrió en un órgano blanco?); 5) la reproducibilidad del efecto con otras dosis, sexos o especies; 6) pruebas de hiperplasia, metaplasia u otros signos de un proceso carcinógeno en evolución (¿el efecto está apoyado por un modelo de lesiones no neoplásicas relacionadas, en particular a dosis más bajas?); 7) pruebas de multiplicidad o progresión de neoplasias, y 8) la fuerza de las pruebas de una incidencia aumentada de neoplasias (¿cuál es el valor de p? ¿Para comparación por pares? ¿Para tendencia?).

FUNCIONALIDAD DE LOS INGREDIENTES DE ALIMENTOS**Aditivos directos de alimentos**

Un aditivo se identifica como una sustancia con una función técnica específica (funcionalidad). La Food and Drug Administration reconoce 32 de esas funcionalidades, como agentes contra endurecimiento, antioxidantes, sabores, levadura, edulcorantes no nutritivos, complementos no nutritivos, y diversos auxiliares de procesamiento.

Aditivos de color

El término "aditivo de color" se refiere a un material que es un colorante, pigmento u otra sustancia elaborada mediante un proceso de síntesis o extraída y aislada a partir de una fuente vegetal, animal o mineral. Los negros, los blancos y los grises intermedios también se incluyen en esta definición. Cuando ese tipo de aditivos se añaden o se aplican a un alimento, fármaco o cosmético, o al cuerpo humano, tienen la capacidad para impartir color. Los aditivos de color no son elegibles para estado de GRAS. Aunque las aminas aromáticas en general se consideran sustancias relativamente tóxicas, los colores FD&C son notablemente no tóxicos.

Los colores para alimentos exentos de certificación típicamente no han quedado sujetos a ese tipo de requisitos de pruebas extensas. Dicho tipo de colores se derivan sobre todo de fuentes naturales. Aunque los colores sintéticos de alimentos han recibido la mayor parte de la atención por parte del público, los científicos y los reguladores, los colores naturales también constituyen una clase importante. Estos agentes constan de diversos compuestos naturales en general obtenidos por medio de diversas técnicas de extracción y tratamiento.

La ingestión de aditivos de color varía entre los individuos. Se estima que la ingestión máxima a través de los alimentos es de alrededor de 53.5 mg/día, en tanto la ingestión promedio por día es de aproximadamente 15 mg. Sólo un 10% de los alimentos que se consumen en Estados Unidos contiene colorantes; entre ellos (en orden de cantidad de color utilizada) se encuentran: 1) bebidas, 2) dulces y confitería, 3) polvos para postre, 4) productos para pastelería, 5) salchichas (sólo funda), 6) cereales, 7) helado, 8) alimentos para refrigerio, y 9) salsas para carne, mermeladas, jaleas y otros por el estilo.

SEGURIDAD DE LOS ALIMENTOS**Métodos para establecer condiciones de seguridad de uso para alimentos nuevos**

Los alimentos nuevos, incluso los derivados de variedades novedosas de plantas y de sustitutivos de macroingredientes, presentan desafíos

inéditos y requieren nuevos métodos para determinar la seguridad. El problema surge cuando un nuevo alimento o un sustitutivo de macroingrediente se convierte en una parte fundamental de la dieta (se estima que constituye hasta 15 a 20%). Esta situación plantea dos problemas al investigador: cómo describir la toxicidad del compuesto de una manera que no permita la dosificación a los múltiples tradicionales de la ingestión estimada y, debido al volumen ingerido de esta sustancia, los otros efectos (secundarios) que podrían considerarse. Por ende, la respuesta yace en una interpretación cuidadosa de los datos toxicológicos y la realización, cuando es apropiado, de estudios especiales para valorar interacciones farmacológicas, interacciones de nutrimentos, cambios de la flora intestinal, cambios de la actividad del intestino, y otros por el estilo. Asimismo, quizá sea apropiado considerar qué efecto, si hay alguno, pueden tener los macroingredientes sobre individuos con alteraciones del tubo digestivo, los que dependen de laxantes, y aquellos que reciben dietas con alto contenido de fibra. La combinación de estudios de toxicidad tradicionales, estudios especiales y posiblemente vigilancia después del mercadeo aseguran la seguridad de los consumidores.

Intolerancia a alimentos

En un estudio efectuado en estadounidenses, 30% indicó que ellos o alguien de su familia inmediata tenía una sensibilidad a alimentos. Aunque este número sin duda es demasiado alto, hasta 7.5% de la población puede ser alérgica a algún alimento o un componente del mismo. La intolerancia a la lactosa (una deficiencia de la enzima disacárido lactasa) es muy alta entre algunos grupos; por ejemplo, hay una incidencia de 27% en niños de raza negra de 12 a 24 meses de edad; esto puede aumentar a 33% hacia los seis años de edad. El porcentaje de niños de corta edad (del norte de Europa) presuntamente con intolerancia a aditivos para alimentos varía de 0.03 a 2%. Además, hay ciertas incompatibilidades entre fármacos y alimentos acerca de las cuales los médicos y los farmacéuticos tienen la obligación de avisar a los pacientes, cómo tomar inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y tiramina en queso. También debe avisarse a quienes se prescribe tetraciclina que no tomen leche con este antibiótico. Por cualquier estándar, hay grandes números de reacciones adversas reales y percibidas a alimentos, o incompatibilidades con estos últimos. En el cuadro 29-4 se presenta una lista de definiciones y clasificación.

Alergia a alimentos

Descripción. Hipersensibilidad (alergia) a alimentos se refiere a una reacción que desencadena una respuesta mediada por inmunidad. Ese tipo de respuesta por lo general está mediada por IgE (inmunoglobulina),

**Cuadro 29-4. Reacciones adversas a los alimentos:
definición de términos**

<i>Término</i>	<i>Definición</i>	<i>Características/ejemplos</i>
Reacción adversa (sensibilidad) a un alimento	Término general que puede aplicarse a una respuesta anormal en clínica atribuida a un alimento o aditivo para alimento ingerido	Cualquier reacción patológica adversa originada por ingestión de un alimento o aditivo para alimento; puede estar mediada por mecanismos inmunitarios
Hipersensibilidad (alergia) a alimentos	Una reacción inmunitaria originada por la ingestión de un alimento o de un aditivo para alimento; esta reacción sólo ocurre en algunos pacientes, puede sobrevenir después que únicamente se ingiere una cantidad pequeña de la sustancia, y no se relaciona con cualquier efecto fisiológico del alimento o del aditivo para alimento	Mediada por mecanismos inmunitarios (respuesta celular o humoral), requiere exposición previa a antígeno o un antígeno con reacción cruzada; la primera exposición puede haber sido asintomática
Anafilaxis por alimentos	Una reacción de hipersensibilidad alérgica clásica a alimentos o aditivos para alimentos	Una respuesta inmunitaria humoral que comprende con mayor frecuencia anticuerpos IgE y liberación de mediadores químicos; puede sobrevenirle la muerte
Intolerancia a alimentos	Término general que describe una respuesta fisiológica anormal a un alimento o aditivo para alimento ingerido; esta reacción puede ser una respuesta inmunitaria, idiosincrásica, metabólica, farmacológica o tóxica	Cualquier reacción patológica adversa originada por ingestión de un alimento o aditivo para alimento; puede estar mediada por mecanismos inmunitarios;

(continúa)

Cuadro 29-4. Reacciones adversas a alimentos: definición de términos (continuación)

<i>Término</i>	<i>Definición</i>	<i>Características/ejemplos</i>
Toxicidad (intoxicación) por alimentos	Término usado para indicar un efecto adverso causado por la acción directa de un alimento o aditivo para alimento en el receptor huésped, sin la participación de mecanismos inmunitarios; este tipo de reacción puede comprender liberación no inmunitaria de mediadores químicos; las toxinas pueden estar contenidas dentro del alimento, o liberarse por microorganismos o parásitos que contaminan los productos alimenticios	enfermedad celiaca (intolerancia al trigo, centeno, cebada, avena) No está mediada por mecanismos inmunitarios; puede originarse por endotoxina o exotoxina bacteriana (p. ej., <i>E coli</i> hemorrágica), toxina micótica (p.ej., aflatoxina), tetrodotoxina de pez globo, ácido domoico de moluscos, intoxicación por histamina por pescado (intoxicación por escombroideo), intoxicación por nitrato (metahemoglobinuria) No está mediada por mecanismos inmunitarios; favismo (anemia hemolítica relacionada con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenase eritrocítica), síndrome del olor a pescado, orina de color rojo (por ingestión de remolacha), intolerancia a la lactosa, intolerancia a la fructosa, orina propia del consumo de espárragos, intolerancia al vino tinto
Idiosincrasia a alimentos	Una respuesta anormal desde el punto de vista cuantitativo a una sustancia alimenticia o aditivo para alimentos; esta reacción difiere de su efecto fisiológico o farmacológico, y semeja hipersensibilidad pero no comprende mecanismos inmunitarios; las reacciones idiosincrásicas a alimentos incluyen las que ocurren en grupos específicos de individuos que pueden tener predisposición genética	(continúa)

Cuadro 29-4. Reacciones adversas a alimentos: definición de términos (continuación)

<i>Término</i>	<i>Definición</i> <i>Características/ejemplos</i>	
Reacción anafilactoide a un alimento	Una reacción parecida a anafilaxis para un alimento o aditivo para este último como un resultado de liberación no inmunitaria de mediadores químicos; esta reacción imita los síntomas de hipersensibilidad (alergia) a alimentos	No está mediada por mecanismos inmunitarios; intoxicación por escombroides, intoxicación por sulfito, sensibilidad al vino tinto
Reacción alimentaria farmacológica	Una reacción adversa a un alimento o aditivo para alimentos, como resultado de una sustancia química derivada de modo natural o añadida que produce un efecto parecido al de fármacos o un efecto farmacológico en el huésped	No está mediada por mecanismos inmunitarios; tiramina en pacientes tratados con inhibidores de la MAO, alimentos fermentados (que contienen alcohol) en pacientes tratados con disulfiram Cicasina, toxicidad por vitamina A, bociógenos
Reacción metabólica a alimentos	Efectos tóxicos de un alimento cuando se consume en exceso o se prepara de manera inadecuada	

aunque en algunas circunstancias también puede participar la inmunidad mediada por IgG₄- (inmunoglobulina) y por células. Lo que por lo general distingue entre alergia a alimentos y otras reacciones es la participación de las inmunoglobulinas, los basófilos o las células cebadas (estas últimas son una fuente de sustancias mediadoras, incluso histamina y bradicinina para reacciones inmediatas, así como de prostaglandinas y leucotrienos para reacciones de aparición más lenta), y una necesidad de una exposición previa al alérgeno o de un antígeno con reactividad cruzada. Una reacción alérgica puede manifestarse por uno o más de los síntomas que se señalan en el cuadro 29-5. La lista de alimentos que se sabe desencadenan alergias es larga, y probablemente sólo está limitada por lo que las personas están dispuestas a comer. Aunque las reacciones cutáneas y la anafilaxis son los síntomas más

Cuadro 29-5. Síntomas de alergias alimentarias mediadas por IgE

Cutáneos	Urticaria, eccema, dermatitis, prurito, exantema
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos
Respiratorios	Asma, jadeo, rinitis, broncospasmo
Otros	Choque anafiláctico, hipotensión, escozor del paladar, inflamación (incluso la lengua y la laringe), metahemoglobinemia*

*Una manifestación rara de la alergia, que se informa ocurre en respuesta a intolerancia a proteína de soya (soja) o leche de vaca en lactantes.

frecuentes relacionados con las alergias a alimentos, el organismo está repleto de un repertorio de respuestas.

Un tipo curioso de alergia a alimentos, la llamada alergia a alimentos inducida por ejercicio, al parecer se desencadena por ejercicio inmediatamente seguido o precedido por la ingestión de ciertos alimentos, entre ellos mariscos, melocotón, trigo, apio y alimentos "sólidos". Se desconoce el mecanismo exacto, pero puede comprender aumento de la capacidad de respuesta de las células cebadas a estímulos físicos, o metabolismo disminuido de histamina, o ambos, similar a la alergia al vino tinto. Por otro lado, la intolerancia a alimentos en pacientes con fatiga crónica puede tener menos que ver con la respuesta alérgica, y se ha demostrado que es un rasgo de somatización de pacientes con síntomas depresivos y trastornos de ansiedad.

Química de los alérgenos de alimentos. Casi todos los alérgenos (antígenos) en los alimentos son proteínas, y si bien la mayor parte de los alimentos contiene una o más proteínas, algunos se relacionan más con reacciones alérgicas que otros. En el cuadro 29-6 se listan algunos de los componentes alérgénicos más usuales en alérgenos de alimentos. Aunque la evitación de ciertos alimentos por lo general es el mejor método de protección, no siempre es posible porque: 1) puede desconocerse el contenido de algunos alimentos preparados (p. ej., la presencia de huevos o de aceite de semilla de algodón), 2) hay la posibilidad de contaminación de alimentos desde fuentes no sospechadas y antígenos de leche de vaca en la leche de madres que han consumido aquélla, y 3) hay una falta de conocimiento acerca de las relaciones filogenéticas entre fuentes de alimentos (las legumbres incluyen chícharos [guisantes], soya [soja] y cacahuates [maní]; algunos estadounidenses desconocen que el jamón es un producto del cerdo).

Aspectos demográficos de la alergia a alimentos. Aunque los niños parecen ser los más susceptibles a alergia alimentaria (ocurren reac-

Cuadro 29-6. Proteínas alimentarias alérgicas conocidas

Alimento	Proteínas alergénicas
Leche de vaca	Cafeína α -Lactalbúmina β -Lactoglobulina Ovaibúmina Ovomucoide
Yemas de huevo	Livetina Ara h II Peanut I
Cacahuates (maní)	β -Conglicinina (fracción 7S) Glicinina (fracción 11S) Gli mIA Gli MIB Inhibidor de la tripsina Kunitz
Soya	Gad cl Antígeno II
Bacalao	Fracción de albúmina Fracción de globulina Fracción de glutelina Fracción de glucoproteína Proteína de 30 kD
Camarón	Varias glucoproteínas
Chicharos (guisantes) verdes	Albúmina Gliadina Globulina Gluten
Arroz	Fracción I
Semillas de algodón	
Melocotón, guayaba, plátano (banana), mandarina, fresas	
Tomate	
Trigo	
<i>Abelmoschus esculentus</i>	

ciones adversas en 4 a 6% de los lactantes), la incidencia parece disminuir de modo progresivo con la maduración del tubo digestivo; sólo 1 o 2% de los niños de corta edad (de 4 a 15 años) es susceptible. El incremento del número de adultos que muestran alergia a alimentos puede deberse en parte a un universo expandido de alimentos: es decir, un aumento de la disposición a probar diferentes alimentos. Las relaciones familiares también participan.

Idiosincrasia a alimentos

Las idiosincrasias a alimentos se definen en general como respuestas anormales desde el punto de vista cuantitativo a una sustancia o aditivo para alimentos; esta reacción difiere del efecto fisiológico, y aunque puede semejar hipersensibilidad, no comprende mecanismos inmunitarios. Las reacciones idiosincrásicas a alimentos incluyen las que sobrevienen en grupos específicos de individuos que pueden tener predisposición

genética. En el cuadro 29-7 se presentan ejemplos de ese tipo de reacciones, y los alimentos que son las causas probables.

Cuadro 29-7. Reacciones idiosincrásicas a alimentos

<i>Alimento</i>	<i>Reacción</i>	<i>Mecanismo</i>
Vicia faba	Hemólisis, a veces acompañada de ictericia y hemoglobinuria; también palidez, fatiga, náuseas, disnea, fiebre y escalofríos, dolor abdominal y dorsal	Las pirimidina agliconas en el Vicia faba causan oxidación irreversible de la GSH en eritrocitos que tienen deficiencia de G-6-PD, al bloquear el aporte de NADPH, lo que da por resultado estrés oxidativo de eritrocitos y hemolisinas finales
Chocolate	Cefalalgia migrañosa	Relacionado con la feniletilamina (?)
Remolacha	Orina de color rojo por ingestión de remolacha (que a menudo se confunde con hematuria)	Excreción de betanina en la orina después del consumo de remolachas
Espárragos	Orina con olor a compuestos sulfurosos	Inhabilidad autosómica dominante para metabolizar el metantio de los espárragos, y expulsión consecuente del mismo en la orina
Vino tinto	Estornudos, rubor, cefalalgia, diarrea, escozor cutáneo, disnea	Decremento de la desintegración de histamina; deficiencia de la diaminoxidasa (?) Histaminas presentes en el vino
Alimentos que contienen colina y carnitina	Síndrome de olor a pescado: secreciones corporales fétidas	La colina y carnitina se metabolizan hacia trimetilamina en el intestino por bacterias, seguida por absorción pero inhabilidad para metabolizar hacia trimetilamina <i>N</i> -óxido (continúa)

Cuadro 29-7. Reacciones idiosincrásicas a alimentos
(continuación) www.inconmedico.org

<i>Alimento</i>	<i>Reacción</i>	<i>Mecanismo</i>
Intolerancia a la lactosa	Dolor abdominal, meteorismo, diarrea	Deficiencia de lactasa
Alimentos que contienen fructosa	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, hipoglucemia	Actividad reducida de la aldolasa B hepática hacia fructosa-1-fosfato

Reacciones anafilactoides

Imitan a la anafilaxis por aplicación directa del mediador primario de la respuesta anafiláctica: histamina. En el cuadro 29-8 se presentan ejemplos.

Cuadro 29-8. Reacciones anafilactoides a alimentos

<i>Alimento</i>	<i>Reacción</i>	<i>Mecanismo</i>
Salmón australiano occidental (<i>Arripis truttaceus</i>)	Eritema y urticaria de la piel, rubor e inflamación faciales, palpitaciones, bochornos del cuerpo, cefalalgia, náuseas, vómitos, mareos	Intoxicación por escombroides; demostración de concentraciones altas de histamina en el pescado
Pescado (contaminado con histamina)	Rubor facial, cefalalgia	Intoxicación por histamina; la concentración plasmática de histamina se correlaciona de manera estrecha con la dosis de histamina ingerida
<i>Seriola lalandii</i>	Exantema cutáneo, diarrea, palpitaciones, cefalalgia, náuseas y cólicos abdominales, parestesia, sensación de gusto rara, dificultades para respirar	Intoxicación por escombroides, tratada con antihistamínicos

(continúa)

Cuadro 29-8. Reacciones anafilactoides a alimentos
(continuación)

Alimento	Reacción	Mecanismo
Sensibilidad a sulfito	Broncospasmo, asma	Deficiencia de sulfito oxidasa hacia metabisulfitos en los alimentos y el vino
Atún, albacora, caballa, bonito, mahimahi (<i>Coryphaena hippurus</i>) y <i>Pomatomus saltatrix</i>	Reacción que asemeja una reacción alérgica aguda	Intoxicación por escombroideo, tratada con antihistamínicos y cimetidina
Queso	Síntomas que asemejan reacción alérgica aguda	Muestra respuesta a los antihistamínicos; intoxicación por histamina (?)

Reacciones alimentarias de origen farmacológico

También denominadas "alergias falsas a alimentos", estas reacciones adversas se caracterizan por respuestas exageradas a fármacos en los alimentos (cuadro 29-9). Estas reacciones se distinguen de otras clasificaciones porque no se relacionan con una anomalía específica del metabolismo, pero en su lugar pueden ser una anomalía de receptor. Son fármacos de uso frecuente que actúan de una manera muy predecible, pero a cifras excepcionalmente bajas.

Cuadro 29-9. Reacciones farmacológicas a alimentos

Alimento	Reacción	Mecanismo
Queso, vino tinto	Cefalalgia intensa, hipertensión	Tiramina proveniente de tirosina endógena o ingerida
Nuez moscada	Alucinaciones	Miristicina
Café, té	Cefalalgia, hipertensión	Metilxantina (cafeína) que actúa como un estimulante noradrenérgico
Chocolate	Cefalalgia, hipertensión	Metilxantina (teofilina) que actúa como un estimulante noradrenérgico

Reacciones alimentarias metabólicas

Difieren de otras categorías de reacciones adversas por cuanto los alimentos se consumen con mayor o menor frecuencia y sólo demuestran efectos tóxicos cuando se consumen en exceso o se procesan de manera inadecuada (cuadro 29-10). La población susceptible existe como resultado de su propia conducta: es decir, el consumo "voluntario" de alimentos como resultado de un aporte limitado de estos mismos o un apetito anormal por uno específico. Esta categoría también incluye la ingestión de alimentos preparados de manera inapropiada, como mandioca o cicadácea, que si se cocinan satisfactoriamente darán por resultado un alimento libre de toxinas.

ESTABLECIMIENTO DE TOLERANCIA PARA ALIMENTOS**Residuos de plaguicidas**

Un plaguicida se define bajo la FD&C Act como cualquier sustancia que se utiliza como tal, dentro del significado de la Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, en la producción, almacenamiento o transporte de productos agrícolas crudos (alimentos en su estado crudo o natural). Una parte importante del proceso de registro es en el establecimiento de tolerancia. Bajo la FD&C Act, se deben otorgar tolerancias, o exentar de estas últimas, a los plaguicidas proyectados para uso en cultivos de alimentos. Hay dos tipos de tolerancia: una que permite la presencia de residuos de plaguicida en o sobre productos agrícolas crudos, y la otra que permite la presencia de ese tipo de residuos en alimentos procesados.

Fármacos usados en animales destinados para consumo humano

Un fármaco para animales es cualquier medicamento proyectado para uso en éstos y no para el hombre. Los fármacos veterinarios, que típicamente se utilizan para favorecer el crecimiento y aumentar la producción de alimentos, presentan un complejo problema en la valoración de seguridad de residuos de dichos fármacos en alimentos para consumo humano. La determinación de los peligros potenciales para la salud de estos últimos relacionados con residuos de fármacos, se complica por el metabolismo de esos compuestos, que da por resultado residuos de muchos metabolitos potenciales. La sensibilidad de las técnicas analíticas modernas diseñadas para cuantificar pequeñas cantidades de fármacos y sus diversos metabolitos ha hecho que el problema de la valoración sea más complejo.

Los factores primarios que deben considerarse en la valoración de fármacos para animales son: 1) consumo y absorción por parte del ani-

Cuadro 29-10. Reacciones metabólicas a alimentos

Alimento	Reacción	Mecanismo
Frijoles (fréjoles), raíces de mandioca, brotes de mijo (sorgo), almendras amargas, huesos de albaricoque y melocotón	Cianosis	Glucósidos cianógenos que liberan cianuro de hidrógeno cuando entran en contacto con el ácido gástrico
Familia de la col (repollo), nabos, soya (soja), rábanos, semilla de colza, y mostaza	Bocio (agrandamiento del tiroides)	Isotiocianatos, goitrina, o S-5-vinitiooxazolidona que interfiere con la utilización de yodo
Fruta no madura del árbol tropical <i>Blighia sapida</i> , frecuente en el Caribe y en Nigeria	Vómitos graves, coma, e hipoglucemia aguda que a veces da por resultado la muerte, en especial entre desnutridos	La hipoglicina A aislada a partir de la fruta puede interferir con la oxidación de ácidos grasos, de modo que las reservas de glucógeno tienen que metabolizarse para obtener energía, con agotamiento de carbohidratos, que da por resultado hipoglucemia
<i>Leguminosae</i> , <i>Cruciferae</i>	Síntomas de latirismo: síntomas neurológicos de debilidad, parálisis de las piernas y en ocasiones muerte	Ácido L-2,4-diaminobutírico que inhibe a la ornitina transcarbamilasa del ciclo de la urea, lo que induce toxicidad por amoníaco
Regaliz (ácido glicirrizico)	Hipertensión, cardiomegalia, retención de sodio	Ácido glicirrizico, que imita a los mineralocorticoides
Hígado de oso polar y de pollo	Irritabilidad, vómitos, aumento de la presión intracraneal, muerte	Toxicidad por vitamina A
Cicadáceas (harina de cicadácea)	Esclerosis lateral amiotrófica (seres humanos), hepatocarcinogenicidad (ratas y primates no	Cicasina (metilazoximetanol); la acción primaria es metilación, que produce una amplia gama de efectos, desde destrucción de membrana hasta inactivación de sistemas de enzimas

mal que servirá como alimento, 2) metabolismo del fármaco por dicho animal, 3) excreción y distribución del fármaco y sus metabolitos en productos alimentarios de origen animal, 4) consumo por parte de seres humanos de los comestibles mencionados, 5) absorción potencial del fármaco y sus metabolitos por el hombre, 6) metabolismo potencial del fármaco y los metabolitos del mismo por personas, y 7) excreción y distribución hística potenciales en seres humanos del fármaco, los metabolitos de este último, y los metabolitos humanos secundarios derivados del fármaco y sus metabolitos. Así, las características farmacocinéticas y de biotransformación tanto del animal como del ser humano deben considerarse en una valoración del peligro potencial por un fármaco para animales, para la salud de seres humanos.

Contaminantes inevitables

Metales pesados

De 92 elementos naturales, se sabe que alrededor de 22 son nutrimentos esenciales del organismo de mamíferos, y se denominan micronutrimentos. Entre estos últimos se encuentran el hierro, zinc, cobre, manganeso, molibdeno, selenio, yoduro, cobalto e incluso aluminio y arsénico. Sin embargo, entre los 92 elementos, el plomo, mercurio y cadmio son familiares como contaminantes o, al menos, tienen más especificaciones que establecen sus límites en ingredientes de alimentos. La prevalencia de estos elementos como contaminantes se debe a su omnipresencia en la naturaleza y a su uso por parte de seres humanos.

Plomo. Aunque la toxicidad por plomo es bien conocida, el plomo puede ser un mineral vestigio esencial. Con los años, el reconocimiento de la naturaleza grave de la intoxicación por plomo en niños ha hecho que la Organización Mundial de la Salud y la FDA ajusten la ingestión total tolerable recomendada de plomo proveniente de todas las fuentes hasta el límite de 6 a 18 $\mu\text{g}/\text{día}$ como un límite tolerable provisional para la ingestión de plomo en un niño de 10 kg.

Algunas fuentes de plomo son difíciles de restringir, porque el plomo sobrevive al procesamiento de alimentos; por ejemplo, el plomo en el trigo permanece en la harina terminada. Por ende, el decremento de la contribución desde fuentes en la dieta persiste como un desafío, pero la eliminación de latas soldadas con plomo, la tubería soldada con plomo, y en especial del uso de plomo tetraetilo como un aditivo de la gasolina ha producido reducciones considerables de la ingestión de plomo.

Arsénico. Es un elemento omnipresente en el ambiente; ocupa el vigésimo lugar en abundancia relativa entre los elementos de la corteza terrestre, y el duodécimo en el cuerpo humano. Hay cierta competencia por la absorción de arsénico con el selenio, que se sabe dismi-

nuye la toxicidad por arsénico. También se sabe que el arsénico antagoniza el metabolismo del yodo e inhibe diversos procesos metabólicos; como resultado afecta diversos sistemas. Hay varias fuentes de arsénico, entre ellas el agua para beber, aire y plaguicidas, pero el arsénico consumido en los alimentos está en gran parte en proporción con la cantidad de mariscos que se consume. Aunque el arsénico se utiliza como un aditivo para alimentos para animales, esta fuente no contribuye mucho a la carga corporal, puesto que 0.1% de ácido arsanílico o de docecilamina-*p*-clorofenilarsonato proporcionado como alimento a pavos dio por resultado residuos en los tejidos de sólo 0.31 y 0.24 ppm en músculo fresco.

La intoxicación aguda por arsénico a menudo sobreviene por confundir dicho elemento con azúcar, levadura en polvo y bicarbonato de sodio, y agregarlo a los alimentos. Transcurren de 10 minutos a varios días entre la exposición y la aparición de síntomas, y estos últimos incluyen ardor de boca o garganta, un sabor metálico, vómitos, diarrea (acuosa y sanguinolenta), borborigmos (ruidos intestinales causados por el movimiento de gas en el tubo digestivo), tenesmo doloroso (espasmo del esfínter anal o vesical), hematuria, deshidratación, ictericia, oliguria, colapso y choque. Puede haber cefalalgia, vértigo, espasmo muscular, estupor y delirio.

Cadmio. Es un producto relativamente raro en la naturaleza y por lo general se relaciona con depósitos de esquisto (pizarra) y sedimentarios. A menudo se encuentra en relación con minerales de zinc y en menores cantidades en combustibles fósiles. Aunque es raro en la naturaleza, es un elemento casi omnipresente en la sociedad estadounidense debido a sus usos industriales en el revestimiento (chapado), pigmentos para pintura, plásticos y textiles. La exposición a seres humanos a menudo ocurre por medio de vías secundarias como resultado de vertido en plantas de fundición y de refinamiento, desintegración de neumáticos de automóviles (que contienen caucho cargado de cadmio), filtración subsiguiente hacia el suelo y las aguas freáticas, e inhalación de la combustión de materiales que contienen cadmio. La liberación anual estimada de cadmio a partir de neumáticos varía de 5.2 a 6.0 toneladas métricas.

Aunque el cadmio, al igual que el mercurio, puede formar compuestos alquilo, al contrario del mercurio los derivados alquilo son relativamente inestables y el consumo casi siempre comprende la sal inorgánica. La exposición a cadmio también se ha relacionado con cáncer mamario, pulmonar, del intestino grueso y de la vejiga.

Compuestos orgánicos clorados como contaminantes de alimentos

Los compuestos orgánicos clorados han acompañado al ser humano durante cierto tiempo, y dada su estabilidad en el agua y su resisten-

cia a la oxidación, la luz ultravioleta, la desintegración por microbios y otras fuentes de destrucción natural, seguirán residiendo en el ambiente durante parte del futuro, aunque en cantidades pequeñas. Con todo, con la introducción de hidrocarburos clorados como plaguicidas durante el decenio de 1930, las enfermedades relacionadas con un vector insecto, como el paludismo, casi se eliminaron. En el mundo industrializado, los compuestos orgánicos clorados resultaron promisorios de solventes casi universales, y su extraordinaria resistencia a la desintegración hizo que fueran idóneos para uso como agentes de transferencia de calor, papel copia sin carbón, y retardadores de fuego.

Con todo lo persistentes que son estas sustancias en el ambiente, y a pesar del grado de toxicidad que podría quedar comprendido, el posible peligro por sustancias cloradas es relativamente bajo.

Nitrosaminas, nitrosamidas y sustancias N-nitroso

Los compuestos nitrogenosos, como las aminas, amidas, guanidinas y ureas pueden reaccionar con óxido de nitrógeno para formar compuestos *N*-nitroso (NOC). Estos últimos pueden dividirse en dos clases: las nitrosaminas, que son derivados A'-nitroso de aminas secundarias, y nitrosamidas, que son derivados A'-nitroso de ureas, amidas, carbamatos, guanidinas y compuestos similares, sustituidos.

Las nitrosaminas son compuestos estables, en tanto muchas nitrosamidas tienen vida media de minutos, en particular a $\text{pH} > 6.5$. Ambas clases son potentes carcinógenos, pero por mecanismos distintos. En general, se cree que la actividad biológica de un compuesto *N*-nitroso se relaciona con alquilación de macromoléculas genéticas. Las A'-nitrosaminas se activan desde el punto de vista metabólico por medio de hidroxilación en un carbono α . La porción hidroxialquilo resultante se elimina como un aldehído, y se forma una nitrosamina primaria inestable. La nitrosamina se tautomeriza hacia un hidróxido diazonio y finalmente un ion carbonio. Las nitrosaminas se descomponen de manera espontánea hacia un ion carbonio a pH fisiológico por medio de un mecanismo similar.

Los compuestos *N*-nitroso se originan a partir de dos fuentes: formación ambiental y formación endógena. Las fuentes ambientales han declinado durante los últimos años, pero todavía incluyen alimentos (p. ej., carnes curadas con nitrato) y bebidas (o sea, bebidas de malta), cosméticos, exposición ocupacional y productos de caucho. Los compuestos *N*-nitroso formados in vivo en realidad pueden constituir la mayor exposición y se forman a partir de la nitrosación de aminas y amidas en varias áreas, incluso el estómago, donde existen las condiciones más favorables (pH de 2 a 4), aunque el consumo de bloqueadores de receptores H_2 o antiácidos disminuye la formación de compuestos *N*-nitroso.

En el ambiente, el nitrito se forma a partir de iones nitrato o amonio por ciertos microorganismos en el suelo, el agua y en aguas negras. In vivo, el nitrito se forma a partir del nitrato por microorganismos en la boca y el estómago, lo cual va seguido por nitrosación de aminas y amidas secundarias en la dieta. Muchas fuentes de nitrato también son fuentes de vitamina C. Otra fuente quizás importante de nitrato es el agua de pozo. En promedio, las dietas occidentales contienen 1 a 2 mmol de nitrato/persona/día.

Las reacciones de nitrosación pueden dividirse mediante neutralización preferente, competitiva, de nitrito con materiales naturales y sintéticos, como vitamina C, vitamina E y sulfamato, así como antioxidantes, como BHT, BHA y ácido gálico, e incluso aminoácidos o proteínas.

Mohos y micotoxinas transportados por alimentos

Los mohos han prestado servicio a los seres humanos durante siglos en la producción de alimentos (p. ej., maduración del queso) y han proporcionado diversos metabolitos micóticos que tienen importantes usos medicinales; también pueden producir metabolitos con el potencial para generar efectos adversos graves contra la salud. Las micotoxinas representan un grupo diverso de sustancias químicas que pueden ocurrir en diversos alimentos de origen vegetal. También pueden encontrarse en productos derivados de animales que consumen alimentos contaminados.

Con algunas excepciones, los mohos pueden dividirse en dos grupos principales: hongos de campo y hongos de almacenamiento. El primer grupo contiene especies que proliferan en el campo y bajo condiciones de este último, y no se multiplican una vez que el grano se encuentra en almacenamiento. Los hongos de campo de hecho quedan sustituidos y rebasados por hongos de almacenamiento si las condiciones de humedad y oxígeno lo permiten. Empero, la presencia de moho no asegura la presencia de micotoxina, que sólo se elabora en ciertas condiciones, y más de un moho puede producir la misma micotoxina (p. ej., tanto *Aspergillus* como *Penicillium* pueden producir la micotoxina ácido ciclopiazónico). Asimismo, puede haber más de una micotoxina en una intoxicación. Aunque hay muchas micotoxinas y subgrupos (cuadro 29-11), esta exposición se confinará en gran parte a dos de las de mayor importancia en los aspectos toxicológico y económico: aflatoxinas y tricotecenos.

Aflatoxinas. Entre las diversas micotoxinas, las aflatoxinas han sido objeto de la investigación más extensa debido a la hepatocarcinogenicidad y toxicidad en extremo potente de la aflatoxina B₁ en ratas. Estudios epidemiológicos realizados en África y Asia sugieren que es un hepa-

Cuadro 29-11. Micotoxinas seleccionadas producidas por diversos mohos

<i>Micotoxina</i>	<i>Fuente</i>	<i>Efecto</i>	<i>Productos contaminados</i>
Aflatoxinas B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	<i>Aspergillus flavus, parasiticus</i>	Aflatoxicosis aguda, carcinogénesis	Maíz, cacahuates (mani), otros
Aflatoxina M ₁	Metabolito de la AFB ₁	Hepatotoxicidad	Leche
Fumonisin B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₄ , A ₁ , A ₂	<i>Fusarium moniliforme</i>	Carcinogénesis	Maíz
Tricotecenos	<i>Fusarium, Myrothecium</i>	Toxicidad hematopoyética, hemorragia meníngea del cerebro, trastorno "nervioso", necrosis de la piel, hemorragia en epitelios de mucosas del estómago y el intestino	Granos de cereal, maíz
Toxina T-2	<i>Trichoderma</i>		Maíz, cebada, sorgo
Zearalenonas	<i>Fusarium</i>	Efecto estrógeno	Maíz, granos
Acido ciclopiazónico	<i>Aspergillus, Penicillium</i>	Toxicidad muscular, hepática y esplénica	Queso, granos, cacahuates
Acido cójico	<i>Aspergillus</i>	Hepatotóxico (?)	Granos, alimento para animales
Acido 3-nitropropiónico	<i>Arthrinium sacchari, saccharicola, phaeospermum</i>	Deterioro del SNC	Caña de azúcar
Citreoviridina	<i>Penicillium citreoviride, toxicarium</i>	Beriberi cardiaco	Arroz
Citochalasinas E, B, F, H	<i>Aspergillus, Penicillium</i>	Citotoxicidad	Maíz, granos de cereal
Esterigmatocistina	<i>Aspergillus versicolor</i>	Carcinogénesis	Maíz
Acido penicilínico	<i>Penicillium cyclopium</i>	Nefrotoxicidad, abortivo	Maíz, judías seca, granos

(continúa)

Cuadro 29-11. Micotoxinas seleccionadas producidas por diversos mohos (continuación)

Micotoxina	Fuente	Efecto	Productos contaminados
Rubratoxinas A, B	<i>Penicillium rubrum</i>	Hepatotoxicidad, teratígeno	Maíz
Patulina	<i>Penicillium patulatum</i>	Carcinogénesis, daño hepático	Manzanas y productos de las mismas
Ocratoxina	<i>A. ochraceus</i> , <i>P. viridicatum</i>	Nefropatía de balcánica, carcinogénesis	Granos, cacahuates, café verde
Alcaloides del cornezuelo de centeno	<i>Cladosporium purpurea</i>	Ergotismo	Granos

tocarcinógeno en seres humanos, y varios otros informes han comprendido a las aflatoxinas en incidencias de toxicidad en seres humanos.

En general, las aflatoxinas ocurren en cultivos susceptibles como mezclas de aflatoxinas B₁, B₂, G₁ y G₂; sólo las aflatoxinas B₁ y G₁ demuestran carcinogenicidad. Un metabolito hidroxilado carcinógeno de la aflatoxina B₁ (denominado aflatoxina M₁) puede ocurrir en la leche de vacas lecheras que consumen alimentos contaminados. Las aflatoxinas pueden hallarse en diversos productos susceptibles y productos derivados de ellos, incluso frutos secos comestibles (cacahuates [maní], pistaches, almendras, nueces, pacanas, nueces del Brasil), semillas que contienen aceite (semilla de algodón, copra) y granos (maíz, cereales, sorgo, mijo). En regiones tropicales, la aflatoxina puede producirse en alimentos preparados no refrigerados. Las dos principales fuentes de contaminación por aflatoxina de productos son contaminación de campo (en especial durante periodos de sequía y otros estrés, que permiten daño por insectos que abre la planta al ataque por mohos) y condiciones de almacenamiento inadecuadas.

La aflatoxina B₁ es muy tóxica en todas las especies estudiadas. La muerte sobreviene de manera característica por hepatotoxicidad. Esta aflatoxina también es muy mutágena, hepatocarcinógena y muy posiblemente teratógena.

La aflatoxina B₁ es un compuesto que tiene reactividad biológica en extremo alta, y que altera diversos sistemas bioquímicos. La hepatocarcinogenicidad de la aflatoxina B₁ se relaciona con su biotransformación hacia un epóxido electrófilo muy reactivo, que forma aductos covalentes con DNA, RNA y proteína. Se cree que el daño del DNA es la lesión bioquímica inicial. Las diferencias de especie en

la respuesta a la atlatoxina pueden deberse en parte a diferencias de las biotransformaciones y susceptibilidad a la lesión bioquímica inicial.

Tricotecenos. Representan un grupo de sustancias tóxicas, de las cuales es probable que varias formas puedan consumirse al mismo tiempo. Representan más de 40 entidades químicas; todas contienen en el núcleo tricoteceno, y se producen por diversos mohos naturales, entre ellos *Fusarium*, *Myrothecium*, *Trichoderma* y *Cephalosporium*. Los tricotecenos se descubrieron por vez primera durante intentos por aislar antibióticos, y si bien algunos muestran actividad antibiótica, su toxicidad ha impedido su uso farmacológico. Los tricotecenos ocurren más a menudo en granos de cereal mohosos.

Otra micotoxina producida por *Fusarium* es la zearalenona, que se descubrió por vez primera durante intentos por aislar un agente a partir de alimentos que produjeron un síndrome hiperestrogénico en cerdas caracterizado por inflamación y edema de la vulva y prolapso vaginal real en casos graves. La zearalenona puede ocurrir en el maíz, cebada, trigo, heno y avena, así como en otros productos agrícolas. El consumo de zearalenona puede disminuir el potencial reproductivo de animales de granja, en especial de cerdos.

SUSTANCIAS PARA LAS CUALES NO PUEDEN ESTABLECERSE TOLERANCIAS

Toxinas de alimentos de origen marino en peces, mariscos y tortugas

Hay diversas toxinas de mariscos (que deben distinguirse de los venenos marinos), muchas de las cuales no están confinadas a una especie única (más de 400 especies han quedado incriminadas en toxicidad por ciguatera), y por ende tienen más probabilidades de quedar influidas por el ambiente. Con todo, algunas toxinas de alimentos de origen marino son específicas para una especie o género único. Un factor complicante en el estudio de dichas toxinas es la rareza y la impredecibilidad de la presencia de la toxina.

Las toxinas de alimentos de origen marino en general pueden clasificarse según la localización del veneno. Por ejemplo, 1) la ictiosarcotoxina está concentrada en los músculos, piel, hígado o intestinos, o por lo demás no se relaciona con el aparato reproductor o el circulatorio; 2) la ictiootoxina se relaciona con tejido reproductor; 3) la ictiohemotoxina está confinada al aparato circulatorio, y 4) la ictiohepatotoxina está confinada al hígado. En general, las toxinas de alimentos de origen marino tienen una tolerancia de cero; cualquier concentración detectable se considera una causa de acción reguladora.

Intoxicación por dinoflagelado (intoxicación paralítica por mariscos)

El agente causal en este tipo de intoxicación es la saxitoxina o compuestos relacionados, que se encuentran en mejillones, berberechos, almejas, almejas de concha blanda, almejas del género *Saxidomus*, vieiras (conchas de peregrino) y caldo de mariscos. Los mejillones bivalvos son los vehículos más frecuentes. La saxitoxina es una neurotoxina que bloquea la transmisión neural en la unión neuromuscular. La toxina produce debilidad neuromuscular sin hipotensión, y carece de la acción emética e hipotérmica de la tetrodotoxina. Ochenta microgramos de toxina purificada por 100 g de tejido puede resultar letal. La toxina, un alcaloide relativamente estable al calor, se produce por al menos dos géneros de plancton (*Gonyaulax catenella*, *G. acutenella* así como *G. tamarensis* y *Pyrodinium phoneus*); durante mareas rojas, las agrupaciones pueden alcanzar 20 a 40 millones/mi. En mariscos, los materiales tóxicos se almacenan en diversas partes del cuerpo. Los órganos digestivos, hígado, agallas y sifones contienen las mayores concentraciones de veneno durante los meses más calurosos.

Los síntomas son entumecimiento con hormigueo o ardor alrededor de los labios y de las yemas de los dedos, ataxia, vértigo, tambaleo, somnolencia, sequedad de garganta y asimiento de la misma, lenguaje incoherente, afasia, exantema, fiebre y parálisis respiratoria. Los pacientes a menudo informan una sensación de ligereza, como si estuvieran flotando en el aire.

Ciguatera

La ciguatoxina es una neurotoxina ictiosarcotóxica (anticolinesterasa) que se encuentra en 11 órdenes, 57 familias y más de 400 especies de peces, así como en ostras y almejas. Dada esta distribución dentro del reino animal, es razonable suponer que estas especies son meros transvectores para una toxina que algún día puede clasificarse con las toxinas de algas. La toxina parece pasar a través de la cadena alimenticia sin reducción de su toxicidad y sin peligro para el vector. El periodo asintomático es de tres a cinco horas después del consumo, pero puede durar hasta 24 horas. El inicio es repentino, y los síntomas pueden incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acuosa; dolor muscular; hormigueo y entumecimiento de los labios, lengua y garganta; un sabor metálico; ceguera temporal, y parálisis. Han ocurrido muertes. La recuperación por lo general ocurre en el transcurso de 24 horas, pero el hormigueo puede continuar durante una semana o más.

Intoxicación por pez globo

La intoxicación por tetrodóntido o pez globo puede sobrevenir por la preparación y el consumo inapropiados de cualesquiera de alrededor

de 90 especies de pez globo (fugu, pez puerco espín, molas, pez globo espinoso, pejesapo y otros). La toxina (tetrodotoxina) está localizada en casi todos los tejidos, pero los ovarios, hueva, hígado, intestinos y piel son los más tóxicos. La toxicidad es más alta durante el periodo de desove, aunque una especie puede ser tóxica en una ubicación pero no en otra.

La tetrodotoxina es una neurotoxina que produce parálisis del sistema nervioso central y de los nervios periféricos al bloquear el movimiento de todos los cationes monovalentes. La toxina es hidrosoluble y es estable ante la ebullición, salvo en una solución alcalina. La víctima no tiene síntomas durante 10 a 45 minutos, pero puede presentar un respiro durante hasta tres horas o más. La toxicidad se manifiesta como una sensación de hormigueo o picor en los dedos de las manos y de los pies; malestar general; mareo; palidez; entumecimiento de los labios, lengua y extremidades; ataxia; náuseas, vómitos y diarrea; dolor epigástrico; sequedad de la piel; hemorragia subcutánea y descamación; dificultades respiratorias; contracciones musculares espasmódicas, temblor, falta de coordinación, y parálisis muscular, así como cianosis intensa. La mortalidad es alta.

Otros tipos de intoxicación por alimentos de origen marino

Intoxicación por morena. Proviene de una ictiohemotoxina, que se destruye cuando se calienta a 60 a 65°C. El secado no afecta a la toxicidad. La toxina se encuentra en la sangre o el suero de morena cruda, congrio, y anguiliformes, aunque la carne no es tóxica. Los síntomas aparecen luego de 30 minutos a 24 horas, y constan de diarrea, heces sanguinolentas, náuseas, vómitos, formación de espuma en la boca, erupciones cutáneas, cianosis, debilidad, parálisis y dificultad respiratoria. La aplicación de la toxina por vía tópica da por resultado ardor, enrojecimiento de la mucosa, e hipersalivación.

Intoxicación por hígado de pescado. Se origina por una ictiohepatotoxina y puede relacionarse con hipervitaminosis o causarla. Esto ocurre después del consumo de hígado de sawara (caballa japonesa) ishigni (peces del género *Centropristes*, peces de la familia Trichodontidae, y peces de la familia Sparidae [en especial *Pagrus pagrus*]). Después de un periodo asintomático de 30 minutos a 12 horas, la víctima experimenta náuseas, vómitos, fiebre, cefalalgia, diarrea leve, exantema, pérdida de pelo, dermatitis, descamación, hemorragia a partir de los labios, y dolor articular.

Intoxicación por hueva de pescado. Este tipo de intoxicación comprende un grupo de ictiootoxinas que se encuentran en la hueva y los ovarios de carpa, barbo, lucio, esturión, Lepisosteidae (subgéneros

Lepisosteus y *Atraciosteus*), tenca (*Tinca tinca*), brema, piscardo, salmón, peces del género *Corenopus*, trucha, peces de las familias Blenniidae y Clinidae, cabezón y otros peces de agua dulce y de agua salada. Se han informado intoxicaciones en Europa, Asia y Norteamérica. Dentro de este grupo de ictiootoxinas están toxinas estables al calor y toxinas de lipoproteína. El periodo asintomático dura una a seis horas, seguido por sabor amargo, sequedad de boca, sed intensa, cefalalgia, fiebre, vértigo, náuseas, vómitos, cólicos abdominales, diarrea, mareos, sudor frío, escalofríos y cianosis. En pacientes graves pueden ocurrir parálisis, crisis convulsivas y muerte.

Intoxicación por abalones (orejas marinas, orejas de San Pedro). Se origina por veneno de vísceras de abalone (localizado en el hígado y la glándula digestiva), y es raro por cuanto produce fotosensibilización. La toxina es estable a la ebullición, la congelación y el salado. Se encuentra en el abalone japonés, *Haliotis discus* y *H. sieboldi*. La aparición de síntomas depende de la exposición a la luz solar. Los síntomas son de inicio repentino e incluyen sensación de ardor y escozor en todo el cuerpo, una sensación de escozor, eritema, edema, y ulceración cutánea en partes del cuerpo expuestas a la luz solar.

Intoxicación por erizo de mar. Se desconoce el agente causal, pero al parecer se forma durante la temporada de reproducción y se confina a las gónadas. Los erizos de mar afectados incluyen *Paracentrotus lividus*, *Tripneustes ventricosus* y *Centrochinus antillarum*. Los síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y ataques parecidos a migraña.

Intoxicación por tortuga marina. El agente causal es la quelonitoxina, que se encuentra en el hígado (mayor concentración), así como en la carne, grasa, vísceras y sangre. La toxicidad es esporádica, y es posible que el veneno se derive de algas marinas tóxicas. Casi todos los brotes ocurren en la región de los océanos Índico y Pacífico. Las tortugas comprendidas incluyen la tortuga marina verde, así como *Eretmochelys imbricata* y *Dermochelys coriácea*. Los síntomas aparecen en el transcurso de algunas horas a varios días, e incluyen vómitos; diarrea; dolorimiento de los labios, lengua y garganta; aire espirado fétido; dificultades para deglutir; una cubierta blanca sobre la lengua, que puede quedar cubierta con pápulas pustulosas del tamaño de la cabeza de un alfiler; sensación de estrechez del tórax; coma, y muerte. Ocurren decesos en alrededor de 25% de las víctimas.

Agentes microbiológicos

Casi todas las enfermedades relacionadas con alimentos en Estados Unidos sobrevienen por contaminación microbiana, incluso envene-

namientos por sustancias químicas (p. ej., contaminantes como hidrocarburos clorados) c intoxicaciones, que pueden tener un origen vegetal, animal o antimicrobiano. Las toxinas de origen microbiano pueden subdividirse en toxinas de algas, micotoxinas y toxinas bacterianas que han contaminado los alimentos y que en el momento de la ingestión tienen acceso a los tejidos vulnerables.

En la categoría de infecciones, los alimentos actúan como un vector para organismos que muestran su patogenicidad una vez que se han multiplicado dentro del cuerpo. Las infecciones incluyen dos subcategorías: enterotoxígenas (con la liberación de toxinas después de colonización del tubo digestivo) e invasoras, en las cuales hay penetración del tubo digestivo y el cuerpo queda invadido por microorganismos (bacterias, protozoarios, virus y rickettsias). Los microorganismos con mayor propensión a causar enfermedad transmitida por alimentos son especies de *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* y *Clostridium perfringens*.

Enfermedad bacteriana transmitida por alimentos

Los números de bacterias necesarios para producir síntomas varían con el género y la especie. Esta variabilidad se denomina virulencia o patogenicidad, una expresión de un fenotipo no relacionada (de manera directa) con la viabilidad u otras características. La virulencia de un organismo se deriva de dos componentes: toxinas y agentes de superficie, que pueden incluir cápsulas resistentes a fagocitosis, flagelos para motilidad, mecanismos de adherencia y otros por el estilo. Estos factores de virulencia pueden no siempre demostrarse de una cepa a otra, pero su presencia en algunos microorganismos se relaciona con ciertas fases del crecimiento o con las condiciones de nutrición. Debido a la disimilitud de la virulencia, la cantidad necesaria para una dosis infecciosa se cuantifica y se denomina una ID₅₀.

Casi todos los agentes causales pertinentes para esta exposición pueden agruparse en algunos grupos taxonómicos bien definidos (cuadro 29-12). Tiene importancia notar que varios de estos microorganismos son psicrótrofos; es decir, pueden crecer a temperaturas de 5°C o menos, aunque las temperaturas óptimas para la producción de crecimiento y de toxina suelen ser más altas. Otros patógenos pueden no cuadrar con la definición aceptada de psicrótrofos, pero crecen a temperaturas bajas (por arriba de 5°C) y sobreviven en alimentos refrigerados o congelados.

El número de agentes transmitidos a través de los alimentos, presentes como resultado de preparación, manipulación y almacenamiento inapropiados es considerable y representa un peligro persistente para el público consumidor. De hecho, la preocupación abrumadora para la seguridad de alimentos en Estados Unidos y otros países aún se dirige hacia preservar la integridad microbiológica de los alimentos. Los microorganismos que siguen se relacionan más popularmente con "intoxicación" o

Cuadro 29-12. Bacterias patógenas transmitidas por los alimentos

Patógeno	Micro-organismo	Coloración de Gram	Requerimientos de O ₂	Temperatura de crecimiento, °C
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	—	Anaerobios facultativos	<5
	<i>Salmonella</i>	—		>5
	<i>Shigella</i>	—		<5
	<i>Yersinia</i>	—		<5
Vibrionaceae	<i>Vibrio</i>	—	Anaerobios facultativos	<5
	<i>Campylobacter</i>	—	Microaerófilos	<5
Otras	<i>Mycobacterium</i>	—	Aerobios	<5
	<i>Brucella</i>	—	Aerobios	>5
	<i>Bacillus cereus</i>	+	Anaerobios	
Formadoras de esporas	<i>Clostridium botulinum</i>	+	Anaerobios	>5
	<i>Clostridium perfringens</i>	+	Anaerobios	>5
Cocos	<i>Staphylococcus</i>	+	Aerobios	>5
	<i>Streptococcus</i>	+	Aerobios	<5
Otras	<i>Listeria monocytogenes</i>	+	Aerobios	<5

infección por alimentos y pueden causar diversos efectos, desde molestias gastrointestinales localizadas, malestar general y fiebre, hasta alteraciones sistémicas profundas, o muerte, o ambas.

Especies de *Salmonella*. La salmonelosis puede originarse por *Salmonella cholerae suis* y *S. enteritidis*, serotipos Heidelberg, Derby, Java, Infantis y otros. Se conocen más de 1 600 serotipos, pero sólo alrededor de 50 ocurren con frecuencia. Por lo general se requieren más de 10⁵ microorganismos para causar enfermedad. Los alimentos contaminados incluyen carne, aves y huevos, así como sus productos. Otros alimentos incriminados son coco, levadura, proteína de semilla de algodón, pescado ahumado, leche en polvo y dulces de chocolate. *Salmonella typhi* es el agente causal de la fiebre tifoidea. Los alimentos relacionados con fiebre tifoidea incluyen alimentos con alto conteni-

do de proteína, leche, mariscos y alimentos cocinados que se han manipulado y después consumido sin tratamiento adicional con calor.

Escherichia coli. Hay cepas tanto enterotoxígenas como invasoras de *E. coli* que producen enterotoxinas tanto estables como lábiles al calor. La cepa O157:H7 que ha recibido mucha publicidad produce un tipo enterohemorrágico de toxina y es uno de los patógenos transmitidos por alimentos, conocidos. Los síntomas producidos por el tipo invasor se caracterizan por fiebre, escalofríos, cefalalgia, mialgia, cólicos abdominales y diarrea acuosa profusa similar a la que se observa en la shigelosis. El tipo enterotoxígeno se caracteriza por diarrea (heces en agua de arroz), vómitos, deshidratación y choque (similar a los síntomas de cólera). Este microorganismo quizá tiene importancia en la diarrea del viajero. Las fuentes documentadas en alimentos son queso, sustitutivos de café y salmón.

Especies de *Yersinia*. Los agentes causales que producen yersiniosis son *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. *Yersinia* es psicrófila, y alrededor de 10⁶ microorganismos pueden producir enfermedad en voluntarios. Los alimentos relacionados con yersiniosis incluyen carne de cerdo y de otros animales, leche cruda y leche con chocolate.

***Campylobacter*.** *Campylobacter jejuni* causa campilobacteriosis (enteritis por *Campylobacter jejuni*). *C. jejuni* tiene virulencia moderada; 10⁶ microorganismos causaron enfermedad en un voluntario. Los reservorios de microorganismos y las fuentes de infección son el intestino, hígado y vesícula biliar de ganado vacuno, ovejas, cerdos, aves de corral y otros animales. El contacto con animales infectados o con los tejidos de los mismos puede transmitir el microorganismo, y se han documentado infecciones transmitidas por agua. Los alimentos afectados incluyen leche cruda, hígado de res crudo, carne, aves de corral y agua.

***Listeria monocytogenes*.** *Listeria* crece bien en medios con NaCl al 10% y sobrevive en NaCl al 20%. El tipo beta-hemolítico crece bien a 3.89°C (39°F), y sobrevive a los 80°C (176°F) durante cinco minutos. El periodo de incubación probablemente es de cuatro días a tres semanas. Entre las fuentes de este microorganismo están tejidos, orina y leche de los animales infectados. Los alimentos que se relacionan con brotes son leche, productos lácteos (crema, leche cortada, requesón, otros quesos), huevos, carnes y aves de corral.

***Clostridium botulinum*.** El botulismo es un producto de las diversas toxinas A, B, E y F de *C. botulinum*; las toxinas C y D causan botulismo en animales. El tipo G no ha causado caso alguno en seres

humanas. La toxina se elabora en alimentos, heridas y en el intestino de lactantes, y neurotóxica; interfiere con la acetilcolina en las terminaciones nerviosas periféricas. Aunque las esporas se encuentran entre las más resistentes al calor, las toxinas son lábiles a este último. Los síntomas pueden incluir dificultad y parálisis respiratorias, que pueden persistir seis a ocho meses. La mortalidad es de 35 a 65%, y el veneno resulta letal en 3 a 10 días. Las fuentes y reservorios son: suelo, fango, agua y el tubo digestivo de animales. Los alimentos relacionados con toxina botulínica incluyen alimentos enlatados de manera apropiada, con bajo contenido de ácido (judías verdes, maíz, remolachas, espárragos, chile, setas, espinacas, higos, aceitunas [olivas] y atún). La toxina también puede ocurrir en pescado ahumado, alimentos fermentados (aletas de foca, hueva de salmón), y jamones curados de manera inapropiada en el hogar.

***Staphylococcus aureus*.** La intoxicación por estafilococos incluye enteroestafilotoxiosis e intoxicación alimentaria por estafilococos. La toxina es una proteína (18 aminoácidos) que es estable al calor. Menos de 1 µg puede causar enfermedad. Las fuentes incluyen las secreciones nasales y de la garganta, manos y piel, cortaduras infectadas, heridas, quemaduras, furúnculos, granos, acné y heces. Los orificios nasales anteriores de seres humanos son los reservorios primarios. Otros reservorios son ubres mastíticas de vacas y ovejas, así como tejidos artríticos o con contusiones de aves de corral. Los alimentos regularmente quedan contaminados después de ser cocinados por personas que los cortan, rebanan, pican o que por lo demás los manipulan, y que después los conservan a temperatura ambiente durante varias horas o los almacenan en recipientes grandes. Entre los alimentos relacionados con intoxicación por estafilococos están jamón cocido; productos de carne, incluso aves de corral y rellenos; salsas de carne y de otros tipos; pastas con relleno de crema; papas (patatas); jamón; aves de corral; ensaladas de pescado; leche; queso; budín de pan, y en general alimentos sobrantes, con alto contenido de proteína.

***Clostridium perfringens*.** *Clostridium perfringens* (*welchii*) tipo A causa ciertos tipos de gastroenteritis. Deben ingerirse grandes números (10^6) de células vegetativas. La enterotoxina, una proteína, se libera durante esporulación en el intestino. Las cepas forman esporas resistentes al calor (algunas sobreviven a la ebullición durante una a cinco horas) o sensibles al calor. El calentamiento estimula a las esporas para que germinen. Los síntomas son de corta duración: un día o menos. Las fuentes incluyen las heces de personas y animales infectados, suelo, polvo y aguas negras. Los alimentos tanto crudos como cocinados suelen quedar contaminados por *C. perfringens*. Los alimentos relacionados con intoxicación por *C. perfringens* son: carne o

aves de corral cocinadas, salsa de carne, estofado y empanadas de carne.

***Bacillus cereus*.** Es un agente causal de hexotoxinas y enterotoxinas eméticas o diarreógenas elaboradas en alimentos. Produce una toxina termolábil diarreógena (56.1 1°C [133°F] durante 20 minutos) y una termostable emética (sobrevive a 126.11°C [259°F] durante 90 minutos). Los reservorios son el suelo y el polvo. Los alimentos relacionados con este microorganismo y sus propiedades tóxicas incluyen arroz hervido y frito, natillas, productos de cereal, budines, salsas, platos de vegetales, sopas y pasteles de carne.

Especies de *Shigella*. La disenterosis, o disentería bacilar, puede originarse por *Shigella sonnei*, *S.flexneri*, *S. dysenteriae* o *S. boudii*. Hay más de 30 serotipos. Este es un microorganismo muy virulento; apenas 10 *S. dysenteriae* y 100 *S.flexneri* han causado enfermedad en voluntarios humanos. Los alimentos relacionados con disentería son: alimentos mixtos húmedos, como ensaladas de papa, atún, camarón, pavo y macarrones; también se han informado leche, frijoles (fréjoles), sidra y poi.

Encefalopatía espongiforme bovina (BSE)

Se identificó por vez primera en Gran Bretaña en 1986, y aumentó hasta alcanzar proporciones epidémicas en el Reino Unido en 1996. La BSE es una enfermedad neurológica clasificada como una encefalopatía espongiforme transmisible (TSE) y es similar a las TSE como prurito lumbar de los ovinos y caprinos, y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos. Pruebas epidemiológicas sugieren que la encefalopatía espongiforme bovina sobreviene por alimentar al ganado vacuno con proteína derivada de ovejas infectadas con prurito lumbar de los ovinos y caprinos. Se desconoce la causa de las encefalopatías espongiformes transmisibles, y no se sabe si la encefalopatía espongiforme bovina es transmisible a seres humanos.

En la actualidad se cree que el agente causal de la encefalopatía espongiforme bovina es un "prión", que se define de manera operacional como una partícula infecciosa proteinácea que puede estar desprovista de ácido nucleico.

Sustancias producidas por cocinado

Es imposible establecer tolerancia para contaminantes que se producen como un resultado de una acción emprendida por el consumidor. Un ejemplo de este tipo de contaminante son las aminas heterocíclicas (HCA) que se forman como un resultado de cocción a alta temperatu-

ra de proteínas (en especial las que contienen concentraciones altas de creatinina) y carbohidratos. En circunstancias normales, como resultado de ese calentamiento, se forman componentes de sabor deseables (p. ej., pirazinas, piridinas y tiazoles). Los intermediarios en la formación de estas sustancias son las dihidropirizinas y las dihidropiridinas, que en presencia de oxígeno pueden formar los componentes de sabor; aun así, en presencia de creatinina, se forman aminas heterocíclicas.

Las HCA se comportan como carcinógenos electrófilos. Se activan por medio de N-hidroxilación por diversos citocromos P-450, dependiendo de la CHA específica. Las formas N-hidroxi requieren más activación por medio de O-acetilación, u O-sulfonación para reaccionar con DNA. Los aductos de DNA se forman con guanosina en diversos órganos, entre ellos el hígado, corazón, riñones, colon, intestino delgado, parte anterior del estómago, páncreas y pulmones. Las sustancias no reaccionadas están sujetas a reacciones de detoxificación fase II, y se excretan por medio de la orina y las heces.

Contaminantes diversos de los alimentos

Kalmia latifolia, el rododendro, y las azaleas poseen andromedotoxina, y sus retoños, hojas, ramitas y flores. La miel elaborada a partir de flores de estas plantas es tóxica para seres humanos, y después de un periodo asintomático de cuatro a seis horas ocurren salivación, malestar general, vómitos, diarrea, hormigueo en la piel, debilidad muscular, cefalalgia, dificultades visuales, coma y crisis convulsivas. Huelga decir que los apicultores mantienen los apiarios bastante alejados de estas especies de plantas. Ocurre una intoxicación similar con el oleander (*Nerium oleander* y *N. indicum*), y la miel elaborada de las flores, la carne asada sobre leña de adelfa, o la leche de una vaca que come el follaje, puede producir síntomas postrantes. La toxina de adelfa consta de una serie de glucósidos cardíacos. Los nervios simpáticos quedan paralizados; la cardiotoxina estimula los músculos del corazón de una manera similar a la acción de los digitalicos, y aparecen molestias gástricas.

Otras contaminaciones son contaminación de la leche con pirrolizidina y otros alcaloides después que una vaca ha comido *5. jacobaea* y contaminación de la leche por tremetol o por *Eupatorium rugosum*.

CONCLUSIONES

La toxicología de los alimentos difiere en muchos aspectos de otras subespecialidades de la toxicología, debido en gran parte a la naturaleza y la complejidad química de los alimentos. Estos constan de cien-

tos de miles de sustancias químicas además de los macronutrientes y micronutrientes que son esenciales para la vida.

Los contaminantes que se encuentran en los alimentos pueden dividirse en dos clases grandes: los que son inevitables mediante la buena práctica de elaboración actual, y los que no lo son. La primera clase está representada por sustancias como ciertos compuestos orgánicos clorados, metales pesados y micotoxinas que se ha determinado son inevitables mediante la práctica actual de elaboración de alimentos, y para las cuales pueden establecerse tolerancias o niveles de acción. Además, cuando es necesario, los residuos de plaguicidas y los de fármacos que se utilizan en animales productores de alimentos pueden tener tolerancias establecidas con el fin de proteger la salud pública. En el caso de la segunda clase de contaminantes, no es posible establecer tolerancias porque la ley exige tolerancia cero o porque ocurre contaminación en el hogar (p. ej., durante el cocinado).

Tiene importancia recalcar que casi todas las enfermedades transmitidas por los alimentos en países industrializados son atribuibles a contaminación microbiológica de los alimentos por la patogenicidad o la toxigenicidad del organismo contaminante. Así, la preocupación abrumadora por la seguridad de los alimentos en Estados Unidos aún se dirige a preservar la integridad microbiana lógica de los alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson JA, Sogn DD (eds): *Adverse Reactions to Foods*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 1984.
- Kotsonis F, Mackey M, Hjelle J (eds): *Nutritional Toxicology*. New York: Raven, 1994.
- Taylor SL, Scanlan RA (eds): *Food Toxicology: A Perspective on the Relative Risks*. New York: Marcel Dekker, 1989.

La toxicología analítica es la aplicación de los instrumentos de la química analítica a la estimación cualitativa o cuantitativa de sustancias químicas que pueden ejercer efectos adversos sobre organismos vivos. En general, la sustancia química por medir (el analito) es un xenobiótico que puede haber quedado alterado o transformado por acciones metabólicas del organismo. Con frecuencia, la muestra que va a analizarse tiene una matriz que consta de líquidos corporales o tejidos sólidos del organismo. Tanto la identidad del analito como la naturaleza de la matriz presentan formidables problemas a un toxicólogo analítico.

La toxicología forense comprende el uso de la toxicología para los propósitos de la ley. Aunque esta definición amplia incluye una amplia gama de aplicaciones, como toxicología reguladora y práctica de pruebas en orina para detectar consumo de drogas, con mucho la aplicación más frecuente es para identificar cualquier sustancia química que pueda servir como un agente causal para infligir la muerte o lesión sobre seres humanos o para causar daño de propiedad. La toxicología forense y la toxicología analítica desde hace mucho han compartido una asociación de mutuo apoyo.

La sociedad ha considerado tan importantes algunas actividades de la toxicología forense, que se hace un gran esfuerzo por iniciar y poner en práctica procedimientos analíticos de una manera creíble desde el punto de vista forense como un auxiliar en la toma de decisiones respecto a si ciertas sustancias químicas han producido efectos adversos. Los intentos por controlar a conductores de automóviles cuya habilidad para conducir puede quedar alterada por etanol o por ciertas drogas, quedan de manifiesto por leyes que prescriben castigo para individuos que tienen ese tipo de alteraciones. Para probar deterioro por este compuesto por lo general se requiere medición del etanol a concentraciones específicas en la sangre o en el aire espirado.

El diagnóstico y tratamiento de problemas de la salud inducidos por sustancias químicas, y el campo estrechamente afín de la vigilancia de fármacos terapéuticos también se fundamenta mucho en la toxicología analítica. Aunque los analitos se encuentran en matrices similares a las que se observan en la toxicología forense, para que los

resultados sean útiles para los médicos en el tratamiento de pacientes, deben informarse con rapidez. Este requisito de un tiempo rápido de emisión de resultados limita el número de sustancias químicas que pueden medirse, porque debe disponerse de métodos, equipo y personal para dar una respuesta instantánea a urgencias toxicológicas.

Otras aplicaciones de la toxicología analítica aparecen con frecuencia en el transcurso de estudios experimentales. Con técnicas analíticas simples a menudo pueden lograrse confirmación de la concentración de soluciones de dosificación, y vigilancia de su estabilidad. La biodisponibilidad de una dosis puede variar con la vía de administración y el vehículo usado. Las concentraciones sanguíneas pueden vigilarse como un medio para establecer este importante parámetro. Además, una característica de importancia en el estudio de cualquier sustancia tóxica es la caracterización de sus metabolitos, así como la distribución del fármaco original, junto con sus metabolitos, hacia diversos tejidos. Esto requiere procedimientos analíticos sensibles, específicos y válidos. Pueden realizarse estudios analíticos similares dentro de un marco temporal con el fin de entender la dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de sustancias químicas tóxicas.

Está claro que la toxicología analítica está íntimamente mezclada en muchos aspectos de la toxicología experimental y aplicada. Puesto que las sustancias tóxicas incluyen todos los tipos de sustancias químicas, y dado que la medición de sustancias químicas tóxicas puede exigir el examen de matrices biológicas o no biológicas, el alcance de la toxicología analítica es amplio. Sin embargo, un método sistemático y una dependencia de la experiencia práctica de las generaciones de toxicólogos forenses pueden usarse junto con los instrumentos complejos de la química analítica para proporcionar los datos necesarios para entender de manera más completa los peligros que plantean las sustancias tóxicas.

TOXICOLOGÍA ANALÍTICA

A la luz de la declaración emitida por Paracelso, "todas las sustancias son venenos: no hay una que no sea un veneno", la toxicología analítica abarca en potencia todas las sustancias químicas. Los toxicólogos forenses aprendieron hace mucho tiempo que cuando se desconoce la naturaleza de un veneno sospechado, debe utilizarse un método sistemático y estandarizado para identificar la presencia de las sustancias tóxicas más frecuentes. En 1873, Chapuis sugirió por vez primera, en *Elements de Toxicologie*, un método que ha resistido la prueba del tiempo. Se basa en el origen del agente tóxico o la naturaleza del mismo. Ese sistema puede caracterizarse como sigue:

1. Gases
2. Sustancias volátiles
3. Agentes corrosivos
4. Metales
5. Aniones y no metales
6. Sustancias orgánicas no volátiles
7. Diversos

El método para separar un agente tóxico de la matriz en la cual está embebido se relaciona de modo estrecho con esta clasificación descriptiva. La matriz por lo general es una muestra biológica, como un líquido corporal o un tejido sólido. El agente de interés puede existir en la matriz en una solución simple o estar unido a proteína y a otros componentes celulares. El desafío es separar el agente tóxico con pureza y cantidad suficientes para permitir caracterizarlo y cuantificarlo. En ocasiones, el compuesto original ya no se encuentra en cantidades suficientemente grandes como para separarlo. En este caso, los metabolitos conocidos pueden proporcionar de manera indirecta una medida de la sustancia original. Con otras sustancias, la interacción del veneno con los componentes hísticos suele exigir el aislamiento o la caracterización de un aducto proteína. Los métodos para separación desde hace mucho han planteado un gran reto para los toxicólogos analíticos. Sólo a últimas fechas han quedado disponibles métodos que permiten la medición directa de algunos analitos sin separación previa desde la matriz.

Los *gases* se miden de manera más simple por medio de cromatografía en gas. Algunos gases son en extremo lábiles, y la muestra se debe recolectar y preservar a temperaturas tan bajas como la del nitrógeno líquido. Por lo general, el gas se libera con sumo cuidado al incubar la muestra a una temperatura predeterminada en un recipiente cerrado. El gas, liberado desde la matriz, se recolecta sobre el "espacio superior" de la muestra, donde se puede mostrar e inyectar hacia el cromatógrafo de gas. Otros gases, como el monóxido de carbono, interactúan con proteínas. Estos gases pueden liberarse con sumo cuidado desde la proteína, o es posible medir el aducto de manera independiente, como en el caso de la carboxihemoglobina.

Las *sustancias volátiles* por lo general son líquidos de diversos tipos químicos. La temperatura a la cual hierven es suficientemente baja como para que en los métodos de separación más antiguos se utilizaran técnicas de microdestilación o difusión. La cromatografía en gas-líquido es el método más simple para la separación y cuantificación simultáneas en casos favorables. Los alcoholes simples pueden medirse al inyectar un líquido corporal diluido de manera directa en la columna del cromatógrafo. Un método de uso más frecuente es el empleo de la técnica del espacio superior, como se efectúa para gases, después de incubar la muestra a una temperatura alta.

Los *corrosivos* incluyen ácidos y bases minerales. Muchos corrosivos constan de iones que son componentes normales de los tejidos. Es posible aplicar técnicas de química clínica para detectar estos iones cuando se encuentran en gran exceso respecto a las concentraciones normales. Puesto que estos iones son componentes normales, los efectos corrosivos en el sitio de contacto de la sustancia química, junto con otros cambios de los valores de química sanguínea, permiten confirmar la ingestión de una sustancia corrosiva.

Los *metales* se encuentran con frecuencia como peligros ocupacionales y ambientales. Se dispone de excelentes métodos analíticos para casi todos los metales, incluso cuando se encuentran a concentraciones en extremo bajas. Los procedimientos de separación clásicos incluyen destrucción de la matriz orgánica por oxidación química o térmica. Esto deja al metal por identificar y cuantificar en el residuo inorgánico. Lamentablemente, esto evita determinar el metal en el estado de oxidación o en combinación con otros elementos, como existió cuando se absorbió el compuesto metálico.

Los *aniones y no metales, tóxicos*, constituyen un grupo difícil para análisis. Algunos aniones pueden atraparse en combinación con un catión estable, después de lo cual es posible destruir la matriz, orgánica, como con los metales. Otros pueden separarse de la masa de la matriz por medio de diálisis, después de lo cual se detectan mediante procedimientos colorimétricos o cromatográficos. Aun otros se detectan y miden por medio de electrodos específicos para ion. No hay métodos estándar para este grupo, y además del fósforo, rara vez se encuentran en forma no combinada.

Las *sustancias orgánicas no volátiles* constituyen el grupo mayor de sustancias que los toxicólogos analíticos deben considerar. Este grupo incluye fármacos, tanto prescritos como ilegales, plaguicidas, productos naturales, contaminantes y compuestos industriales. Estas sustancias son sólidos o líquidos con puntos de ebullición altos. De este modo, los procedimientos de separación por lo general se fundamentan en extracciones diferenciales, sea en líquido-líquido o sólido-líquido (fig. 30-1). Estas extracciones con frecuencia no son eficientes, y la recuperación de la sustancia tóxica desde la matriz puede ser inadecuada. Cuando se desconoce la naturaleza de la sustancia tóxica, los procedimientos de inmunovaloración son útiles porque permiten a un toxicólogo evitar los procedimientos de separación.

Estos compuestos pueden clasificarse como:

1. Ácidos orgánicos fuertes
2. Ácidos orgánicos débiles
3. Bases orgánicas
4. Compuestos neutrales orgánicos
5. Compuestos anfotéricos orgánicos

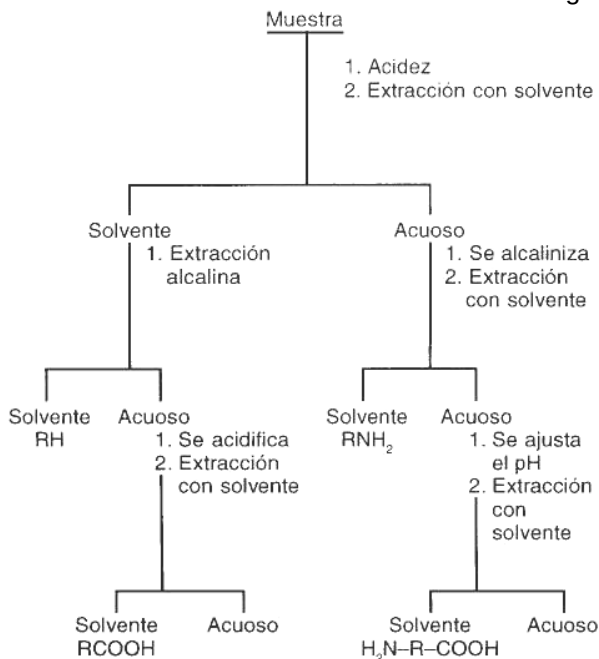


Fig. 30-1. Esquema de la separación de sustancias orgánicas no volátiles por medio de extracción diferencial de solvente.

La separación regularmente se logra al ajustar la acidez de la matriz acuosa y extraer con un solvente no mezclable en agua o un material absorbente de fase sólida (fig. 30-2).

Por último, debe incluirse una categoría de *diversos* para cubrir el gran número de agentes tóxicos que no pueden detectarse mediante la aplicación sistemática de los métodos descritos. Los venenos y otras mezclas tóxicas de proteínas o componentes no caracterizados caen dentro de esta clase. Con frecuencia, si es posible crear anticuerpos contra el componente activo, la inmunovaloración puede ser el medio más práctico para detectar y medir estas sustancias muy potentes y difíciles de aislar. Lamentablemente, a menos que se utilicen anti-

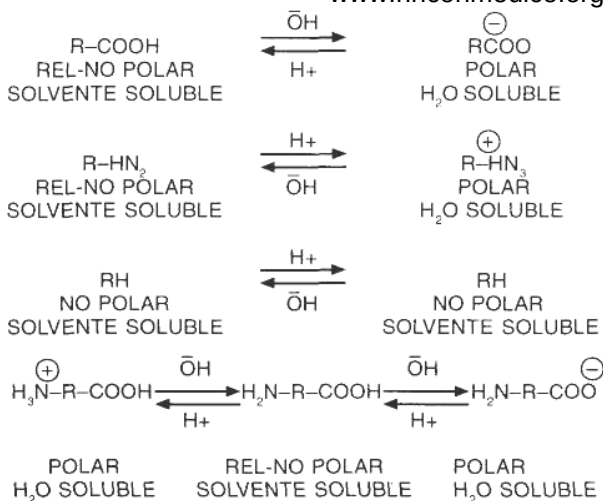


Fig. 30-2. Efectos de la manipulación del pH del solvente para separación de sustancias orgánicas no volátiles por medio de extracciones con solvente.

cuerpos monoclonales muy específicos, el procedimiento analítico puede no ser aceptable para propósitos forenses. Con mayor frecuencia, deben crearse procedimientos analíticos específicos para cada analito de este tipo. A veces, se utilizan puntos terminales biológicos para semicuantificar la concentración del producto aislado.

FUNCIÓN ANALÍTICA EN TOXICOLOGIA FORENSE

Las tareas de un toxicólogo forense en investigaciones post mortem incluyen el análisis cualitativo y cuantitativo de fármacos o venenos en muestras biológicas recolectadas en el momento de la necropsia, e interpretación de los datos analíticos en lo que se refiere a los efectos fisiológicos y conductuales de las sustancias químicas detectadas sobre el occiso en el momento de la muerte.

La investigación completa de la o las causas de muerte súbita es una importante responsabilidad cívica. El establecimiento de la causa de la

muerte es responsabilidad del examinador médico, juez de instrucción o patólogo, pero el éxito para llegar a la conclusión correcta suele depender de los esfuerzos combinados del patólogo y el toxicólogo. La causa de la muerte en casos de envenenamiento no puede probarse más allá de la opinión sin un análisis toxicológico que establezca la presencia del tóxico en los tejidos y líquidos corporales del fallecido.

Muchos fármacos o venenos no producen lesiones anatomopatológicas características, y su presencia en el organismo únicamente puede demostrarse por medio de métodos químicos de aislamiento e identificación. Si se evitan los análisis toxicológicos, las muertes originadas por envenenamiento pueden atribuirse de modo erróneo a una causa por completo diferente, o el envenenamiento puede designarse, sin una prueba definida, como la causa del deceso.

Además, un toxicólogo puede proporcionar pruebas útiles respecto a las circunstancias que rodearon a alguna muerte. Esos casos por lo general comprenden demostración de la presencia de concentraciones intoxicantes de etanol en víctimas de accidentes automovilísticos o industriales, o concentraciones intoxicantes de monóxido de carbono en víctimas de incendio. Asimismo, los fármacos psicoactivos lícitos o ilícitos a menudo tienen importancia en las circunstancias relacionadas con muerte súbita o violenta. La toxicidad conductual de muchas drogas ilícitas puede explicar la conducta rara o "arriesgada" del occiso, que condujeron a su muerte. En ocasiones, un dato toxicológico negativo tiene importancia particular en la valoración de la causa de la muerte.

Además, los resultados de pruebas toxicológicas post mortem proporcionan útiles datos epidemiológicos y estadísticos. Los toxicólogos forenses a menudo se encuentran entre los primeros en alertar a la comunidad médica acerca de nuevas epidemias de abuso de drogas, y los peligros de abusar de fármacos que se expenden sin receta. De modo similar, a menudo valoran la identidad química y la toxicidad de nuevos análogos de fármacos psicoactivos de cuyo consumo se abusa, incluso "drogas de diseñador", como "china white" (metilfentanil) y "ecstasy" (metilendioximetanfetamina).

INVESTIGACIÓN TOXICOLOGICA DE UNA MUERTE POR ENVENENAMIENTO

La investigación toxicológica de una muerte por envenenamiento puede dividirse en tres pasos: 1) obtención de la historia de caso y de muestras idóneas, 2) análisis toxicológicos, y 3) la interpretación de los datos analíticos.

Historia y muestras de casos

En la actualidad, están Fácilmente disponibles para el público miles de compuestos que resultan letales si se ingieren, inyectan o inhalan. Sólo se dispone de una cantidad limitada de material en el cual realizar análisis; por ende, es indispensable que antes de iniciar los análisis, se recolecte tanta información como sea posible respecto a los hechos del caso. Deben anotarse la edad, género, peso, antecedentes médicos y ocupación del fallecido, así como cualquier tratamiento administrado antes de la muerte, los datos macroscópicos de la necropsia, los fármacos disponibles para el occiso, y el intervalo entre el inicio de los síntomas y la muerte. Durante un año típico, un laboratorio de toxicología post mortem realizará análisis para venenos tan diversos como fármacos de prescripción (analgésicos, antidepresores, hipnóticos, tranquilizantes), drogas de abuso (alucinógenos, narcóticos, estimulantes), productos comerciales (anticongelante, productos en aerosol, insecticidas, raticidas, compuestos para friegas, herbicidas), y gases (monóxido de carbono, cianuro). Es obvio que puede ser útil identificar el veneno antes del análisis.

En la necropsia, el patólogo regularmente recolecta muestras para análisis. Se requieren muestras de muchos líquidos corporales y órganos, puesto que los fármacos y los venenos muestran afinidades variables por los tejidos corporales. Se necesita una cantidad grande de cada muestra para análisis toxicológico exhaustivo, porque un procedimiento que extrae e identifica un compuesto o clase de compuestos puede ser ineficaz para extraer e identificar otros (cuadro 30-1).

Las muestras deben recolectarse antes del embalsamamiento, porque este proceso puede destruir los venenos presentes o diluirlos, lo que hace imposible su detección. Por el contrario, el alcohol metílico o etílico pueden ser un componente del líquido para embalsamamiento, lo que da una indicación falsa del consumo de bebidas alcohólicas por parte del fallecido antes de la muerte.

En ocasiones se solicita análisis toxicológico para casos de restos quemados, exhumados y esqueletos. En esas circunstancias, es necesario analizar muestras poco comunes, como médula ósea, pelo, músculo estriado, humor vítreo e incluso larvas. Muchos fármacos se han identificado con buenos resultados en la médula ósea y lavados de restos de esqueletos, aun después de descomposición e inhumación. De modo similar, el humor vítreo se aísla y secuestra de la putrefacción, carbonización y traumatismo; así, es una útil muestra para detectar casi todos los medicamentos, aniones e incluso venenos volátiles como alcoholes, cetonas y glicoles. El análisis del pelo es una técnica en crecimiento rápido en toxicología forense. A últimas fechas, se han identificado en el pelo muchos agentes terapéuticos, como antibióticos y antipsicóticos, así como drogas de cuyo consumo se abusa (morfina, fenciclidina y

Cuadro 30-1. Lista sugerida de muestras y cantidades por recolectar en el momento de la necropsia

<i>Muestra</i>	<i>Cantidad</i>
Cerebro	100 g
Hígado	100 g
Riñón	50 g
Sangre del corazón	25 g
Sangre periférica	10 g
Humor vítreo	Todo el que esté disponible
Bilis	Toda la que esté disponible
Orina	Toda la que esté disponible
Contenido gástrico	Todo el que esté disponible

FUENTE: Tomado de Appendix, Report of the Laboratory Guidelines Committee, Society of Forensic Toxicologist and Toxicology Section, American Academy of Forensic Sciences. *J Anal Toxicol* 14:18A, 1990.

cocaína). En cuerpos con descomposición intensa, la falta de sangre y la escasez de tejidos sólidos idóneos para análisis han conducido a la recolección de larvas (larvas de mosca) que se alimentan del cuerpo, y a la práctica de pruebas en las mismas. La premisa fundamental que está detrás de larvas es que, si se detectan fármacos o intoxicantes, sólo pueden haberse originado a partir de los tejidos de los cuales las larvas se estuvieron alimentando: los del occiso. Sorprendentemente, el análisis de larvas es más bien sencillo; no requiere métodos especiales más allá de los que se aplican de manera sistemática en laboratorios de toxicología. Los compuestos detectados incluyen barbitúricos, benzodiazepinas, fenotiazinas, morfina y malatión.

Análisis toxicológico

Antes de empezar el análisis, deben considerarse varios factores: la cantidad de muestra disponible, la naturaleza del veneno buscado, y la posible biotransformación del veneno. En casos que comprenden administración del veneno por vía oral, se analiza primero el contenido del tubo digestivo, porque puede haber grandes cantidades de veneno no absorbido residual. A continuación puede analizarse la orina, porque los riñones constituyen los principales órganos de excreción de casi todos los venenos, y suele haber concentraciones urinarias altas de tóxicos, o de sus metabolitos, o de ambos. Después de absorción a partir del tubo digestivo, los fármacos o venenos se transportan hacia el hígado antes de entrar a la circulación sistémica general; por ende, el primer análisis de un órgano interno se realiza en el hígado. Si se sospecha o se sabe que un veneno específico está comprendido

en la muerte, el toxicólogo analiza primero los tejidos y líquidos en los cuales se concentra el veneno.

Un conocimiento de la biotransformación de fármacos a menudo es esencial antes de realizar un análisis. Se deben aislar e identificar el compuesto original y cualesquier metabolitos importantes que tengan actividad fisiológica. En algunos casos, los metabolitos proporcionan la única prueba de que se ha administrado un fármaco o veneno. Muchas pruebas de detección, como las inmunovaloraciones, están diseñadas de manera específica para detectar no el fármaco original sino su principal metabolito urinario.

El análisis puede complicarse por los cambios químicos normales que ocurren durante la descomposición de un cadáver. La necropsia y el análisis toxicológico debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la muerte. Los procesos de descomposición enzimáticos y no enzimáticos naturales, y el metabolismo microbiano pueden destruir un veneno que estuvo presente en el momento de la muerte, o producir sustancias o compuestos con propiedades químicas y físicas similares a las de venenos que se encuentran con frecuencia. La concentración de cianuro y alcohol etílico, y la saturación de la sangre por monóxido de carbono pueden disminuir o aumentar, dependiendo del grado de putrefacción y de la actividad microbiana. Empero, muchos venenos, como el arsénico, barbitúricos, mercurio y estricnina, son en extremo estables y pueden ser detectables muchos años después de la muerte.

Antes del análisis, debe establecerse la pureza de todas las sustancias químicas. Es preciso verificar la pureza del material de referencia primario que se utiliza para preparar calibradores y controles, así como determinar la forma sal o el grado de hidratación. Todos los reactivos y solventes han de ser de la mejor calidad posible, y estar libres de contaminantes que puedan interferir con los datos analíticos o alterarlos. Los recipientes para muestra, así como las tapas y los tapones, deben estar libres de contaminantes, como plastificantes, que suelen interferir con valoraciones cromatográficas o de cromatografía en gas/espectrometría de masa (GC/MS). Es necesario tener cuidado de asegurar un ambiente limpio en el laboratorio. Esto constituye una preocupación particular en el análisis de metales, puesto que el aluminio, arsénico, plomo y mercurio son contaminantes ambientales y reactivos omnipresentes.

En los laboratorios de toxicología forense se analizan muestras por medio de diversos procedimientos analíticos. Al principio, pueden realizarse de manera directa en las muestras pruebas inespecíficas diseñadas para valorar la presencia o ausencia de una clase o grupo de analitos. Los ejemplos de pruebas usadas para investigar con rapidez orina son la prueba de color con FPN (cloruro férrico, ácido perclórico, y ácido nítrico) para fármacos fenotiazina e inmunovaloraciones para la detección de barbitúricos, benzodiazepinas y derivados de opiáceos. Los resultados positivos que se obtienen con estas pruebas se deben

confirmar mediante un segundo procedimiento analítico para identificar el fármaco particular. El límite de detección de la prueba confirmadora debe ser más bajo que el de la prueba inicial inespecífica.

Algunos procedimientos analíticos identifican compuestos específicos. Incluso en esas circunstancias, debe realizarse una segunda prueba para identificar el analito. La segunda prueba se basará en un principio químico o físico diferente del de la primera prueba. Esas pruebas adicionales se realizan para establecer una identificación inequívoca de los fármacos o venenos presentes. Siempre que sea posible, debe realizarse la prueba más específica para el compuesto de interés.

Deben documentarse bien el límite de detección, la menor concentración de analito identificada de manera confiable mediante la valoración, y la especificidad de todos los métodos cualitativos. Es necesario que el laboratorio demuestre que la respuesta de la valoración a calibradores en blanco o negativos no se superpone con la respuesta del calibrador positivo más bajo.

En ciertos casos, la identificación cualitativa de un veneno o fármaco basta para resolver problemas de toxicología forense. Aun así, la mayor parte de los casos exige estimados confiables de las concentraciones de venenos para interpretación forense. Para análisis cuantitativo, es preciso establecer la linealidad, precisión y especificidad del procedimiento. La linealidad se determinará al usar al menos tres calibradores cuyas concentraciones agrupan las concentraciones anticipadas en la muestra. La precisión, que demuestra desde el punto de vista estadístico la varianza en el valor obtenido, se determina por medio de análisis múltiples de una muestra de una concentración conocida. Por diversas razones, un resultado cuantitativo en ocasiones se desviará falsamente del valor verdadero. Por ende, deben realizarse valoraciones cuantitativas de replicación en todas las muestras, al menos por duplicado.

Cuando se analizan muestras poco comunes, como médula ósea, pelo y larvas, la eficiencia de extracción de un procedimiento puede variar mucho, dependiendo de la naturaleza de las muestras. Por ende, todos los calibradores y controles se deben preparar en la misma matriz que las muestras, y analizar al mismo tiempo con las muestras. Con frecuencia, la matriz es "única" o imposible de aparear, como tejido descompuesto o embalsamado. En estas circunstancias, puede utilizarse el método de "adiciones estándar". Se agregan cantidades conocidas del veneno de interés a alícuotas de la muestra, y la cuantificación se realiza al comparar la respuesta proporcional de las muestras con "veneno añadido" con la de las muestras bajo prueba.

Interpretación de resultados analíticos

Una vez que se completa el análisis de las muestras, un toxicólogo debe interpretar sus datos en lo que se refiere a los efectos fisiológi-

cos o conductuales de los tóxicos sobre el occiso a las concentraciones que se encontraron. Deben abordarse puntos específicos, como la vía de administración, la dosis administrada, y si la concentración del tóxico presente bastó para causar la muerte o alterar las acciones del occiso lo suficiente como para causar el fallecimiento. La valoración de los significados fisiológicos de los resultados analíticos suele ser el problema más difícil que encara un toxicólogo forense.

Al determinar la vía de administración, un toxicólogo nota los resultados del análisis de las diversas muestras. Como regla general, las concentraciones más altas de un veneno se encuentran en el sitio de administración. Por ende, la presencia de grandes cantidades de fármacos o venenos en el tubo digestivo y el hígado indica ingestión, las concentraciones más altas en los pulmones que en otros órganos viscerales pueden señalar inhalación, y la detección de un fármaco en los tejidos que circundan a un sitio de inyección generalmente indican una inyección por vía intramuscular o intravenosa reciente. Fumar es una vía de administración popular para quienes consumen drogas controladas, como cocaína, heroína y fenciclidina. La pirólisis de estos compuestos conducen a la inhalación no sólo del fármaco original, sino también de productos de desintegración característicos de la combustión.

La presencia de un material tóxico en el tubo digestivo, independientemente de la cantidad, no proporciona pruebas que basten para establecer que es la causa de la muerte. Es necesario demostrar que ha ocurrido absorción del tóxico, y que se ha transportado mediante la circulación general hacia los órganos donde ha ejercido un efecto letal. Esto se establece por medio de análisis de sangre y de tejidos. Una excepción a la regla son las sustancias químicas corrosivas potentes, como el ácido sulfúrico, lejía y fenol, los cuales ejercen sus efectos nocivos al digerir tejido de manera directa, lo que produce hemorragia y choque.

Los resultados del examen general de orina a menudo resultan poco beneficiosos para determinar los efectos fisiológicos de un agente tóxico. Los resultados en la orina sólo establecen que algún tiempo antes de la muerte el veneno estuvo presente en el organismo. La correlación de las cifras en orina con efectos fisiológicos es inadecuada porque diversos factores influyen sobre la tasa de excreción de compuestos específicos y el volumen de orina.

Los efectos fisiológicos de casi todos los fármacos y venenos se correlacionan con sus concentraciones en la sangre y en fracciones de esta última, como el plasma y suero. La interpretación de los resultados de pruebas sanguíneas post mortem requiere consideración cuidadosa de la historia del caso, el sitio de recolección y los cambios post mortem. El tiempo de supervivencia entre la administración de un veneno y la muerte puede ser suficientemente prolongado como

www.rinconmedico.org

para permitir biotransformación y excreción del compuesto. Los valores en la sangre pueden parecer no tóxicos o congruentes con administración terapéutica. Empero, para muchos fármacos, las concentraciones sanguíneas en el mismo organismo varían mucho, dependiendo del sitio a partir del cual se recolecta la muestra: vena subclavia, parte torácica de la aorta, cava inferior, vena femoral y otros por el estilo.

En una sobredosis manifiesta de fármacos, las concentraciones sanguíneas post mortem están suficientemente altas como para emitir una interpretación inequívoca de intoxicación letal. Con todo, en muchos casos la redistribución post mortem de compuestos puede afectar mucho la interpretación de los datos analíticos. Para fármacos cuyo volumen de distribución, vida media plasmática y depuración renal varían mucho de una persona a otra, o muestran redistribución post mortem, las concentraciones en los tejidos distinguen con facilidad entre administración terapéutica y sobredosis. Por ende, para proporcionar un fundamento de certidumbre médica razonable respecto a la participación de un fármaco en la muerte de un individuo, se recomienda que además de la sangre del corazón, se analice una muestra de sangre periférica, así como tejidos.

Los estudios de toxicología post mortem suelen utilizarse para corroborar datos de investigación.

TESTIMONIO EN TRIBUNALES

Con frecuencia se llama a toxicólogos forenses para que testifiquen en procesos legales. Un toxicólogo se denomina un "testigo experto". Un tribunal reconoce a un testigo como un experto si ese testigo posee conocimiento o experiencia en un tema que se encuentra más allá del límite del conocimiento o la observación ordinario o común. Un testigo experto puede proporcionar dos tipos de testimonio: objetivo y "opinión". El testimonio objetivo por parte de un toxicólogo regularmente comprende una descripción de los métodos analíticos que utilizó y los datos que encontró. Cuando un toxicólogo testifica acerca de la interpretación de sus resultados analíticos o los de otros, ese toxicólogo está ofreciendo una opinión.

Antes que un juzgado permita un testimonio de opinión, el testigo debe estar "capacitado" como un experto en su campo particular. Al calificar a alguien como un testigo experto, el juzgado considera la educación, la capacitación en el trabajo, la experiencia laboral, los nombramientos de enseñanza o académicos, así como la pertenencia a sociedades científicas y publicaciones profesionales, del testigo, así como la aceptación de este último como un experto por otros juzgados. La calificación de un testigo tiene lugar enfrente de los miembros del jurado, quienes consideran la capacitación del experto para determinar qué tanto peso dar a sus opiniones durante sus deliberaciones.

Sea que un toxicólogo aparezca en un juzgado de lo penal o civil, audiciones de indemnización de trabajadores o de libertad condicional, el procedimiento para testificar es el mismo: examen directo, examen cruzado y examen redirigido. El examen directo es conducido por el abogado que ha citado al testigo para que testifique. El testimonio se presentaba en un formato de preguntas y respuestas. Se hace al testigo una serie de preguntas que le permiten presentar todos los hechos u opiniones pertinentes para la presentación satisfactoria del caso del abogado. Durante el examen directo, un testigo experto tiene la oportunidad para explicar al jurado las bases científicas de sus opiniones. Independientemente de qué lado ha llamado al toxicólogo al juzgado, el toxicólogo debe testificar con objetividad científica. Han de evitarse el sesgo hacia su cliente, así como prejuicios. Un testigo experto se llama para que proporcione asistencia informada al jurado. El jurado determina la culpa o la inocencia del acusado, no el testigo experto.

Después de testimonio directo, el experto es interrogado por el abogado contrario. Durante este examen cruzado, se recusan los datos o las opiniones del testigo. Se solicitará al testigo que defienda sus métodos analíticos, resultados y opiniones. El abogado contrario puede insinuar que el testimonio del experto está sesgado debido a compensación financiera, relación con una agencia liada en el litigio, o por sentimientos personales respecto al caso. La mejor manera de prepararse para ese tipo de recusaciones antes del testimonio es anticipar las preguntas que puede hacer el abogado opositor.

Después de examen cruzado, el abogado que llamó al testigo podrá hacer preguntas adicionales para esclarecer cualesquiera temas que hayan surgido durante el examen cruzado. Esto permite al experto explicar discrepancias aparentes en su testimonio, suscitadas por el abogado opositor.

Con frecuencia se solicita a un testigo experto que responda a un tipo especial de pregunta, la "pregunta hipotética". Esta última sólo contiene hechos que se han presentado en pruebas. A continuación se solicita al experto su conclusión u opinión, basada únicamente en esta situación hipotética. Este tipo de pregunta sirve como un recurso mediante el cual se identifican hechos apropiados que conducen a la opinión del experto. Con frecuencia, estas preguntas son en extremo largas e intrincadas. El testigo debe estar seguro de que entiende todos los hechos y las repercusiones en la pregunta. Al igual que todas las preguntas, este tipo debe responderse de manera tan objetiva como sea posible.

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS FORENSES EN ORINA

Para asegurar la integridad de las pruebas en orina, dos programas de certificación en la actualidad acreditan a laboratorios forenses que realizan pruebas en orina. Se exige que los laboratorios donde se lle-

www.rinconmedico.org

van a cabo pruebas de empleados federales estén certificados bajo las Department of Health and Human Services Mandatory Guidelines for Workplace Drug Testing, publicadas el 11 de abril de 1988, *Federal Register*. El College of American Pathologists (CAP) también realiza un programa de certificación para laboratorios donde se efectúan pruebas en orina. El programa federal regula un programa específico desde la recolección de la muestra, pasando por la práctica de pruebas, hasta emisión de resultados, en tanto el programa del CAP proporciona flexibilidad en la construcción de programas que prestan servicio a una amplia gama de clientes. Ambos programas exigen inspección periódica de laboratorios en el sitio, así como práctica de pruebas de competencia.

Las pruebas forenses para buscar fármacos en la orina (FUDT) difieren de otras áreas de la toxicología forense por cuanto la orina es la única muestra que se analiza, y se efectúan pruebas para un número limitado de fármacos. En la actualidad, bajo el programa de certificación federal, los análisis se llevan a cabo para cinco clases de fármacos o drogas de abuso. En tanto los laboratorios donde se efectúan pruebas forenses para buscar fármacos en la orina típicamente analizan 100 a 1 000 muestras de orina al día, sólo un número relativamente pequeño de esas muestras resulta positivo para medicamentos. Para manejar esta carga de trabajo grande, las pruebas iniciales se realizan por medio de inmunovaloraciones en analizadores de alta velocidad, y de gran producción. En laboratorios de pruebas forenses para buscar fármacos en la orina, certificados, se realiza un análisis de confirmación con cromatografía en gas/espectrometría de masa.

Las pruebas forenses para buscar fármacos en la orina apropiadas constituyen un desafío para la administración adecuada del laboratorio. Al igual que con todas las actividades forenses, debe documentarse a profundidad cada aspecto de la operación del laboratorio: recolección de la muestra, cadena de custodia, control de calidad, procedimientos, pruebas, aptitudes del personal, y la emisión del informe de los resultados. La instalación debe estar construida y operada para garantizar la seguridad total de las muestras y los documentos. La confidencialidad de todos los resultados de las pruebas es trascendental; sólo las personas autorizadas de manera específica deben recibir los resultados.

La presencia de una droga controlada o ilícita en una muestra de orina única, obtenida al azar, en general se acepta como una prueba de abuso reciente o pasado de ese compuesto. Con todo, los datos positivos para fármacos en orina sólo son pruebas de que algún tiempo antes de la recolección de la muestra se administró el medicamento al individuo, el sujeto se administró este último, o quedó expuesto al mismo. Las pruebas en la orina con resultados positivos no prueban deterioro por el fármaco, ni abuso ni adicción.

Los resultados de pruebas forenses para buscar fármacos en la orina sólo se informan como positivos o negativos para los fármacos buscados. Se establecen valores límite para las valoraciones tanto inicial como de confirmación. El valor límite es una concentración en la cual o por arriba de la cual se considera que la valoración resulta positiva; por debajo del valor límite, la valoración resulta negativa. Es obvio que puede haber fármacos por debajo de la concentración límite. Aun así, el uso de valores límite permite uniformidad en la práctica de pruebas y en la emisión de los resultados. Todos los informes de pruebas indican el fármaco probado y su valor límite.

En los laboratorios donde se realizan pruebas forenses para buscar fármacos en la orina, el personal debe estar familiarizado con todos los temas reguladores y analíticos relacionados con las pruebas de orina, y debe idear estrategias para resolver incertidumbres. Muchos individuos que quedan sujetos a práctica de pruebas en orina reguladas han ideado técnicas para enmascarar su consumo de drogas sea por medios fisiológicos, como la ingestión de diuréticos, o mediante intentos por adulterar de manera directa la muestra con blanqueador, vinagre u otros productos que interfieren con las pruebas de inmunováloration iniciales. Del hecho, se ha creado una miniindustria que vende diversos productos que se afirma "engañan a quienes efectúan pruebas para buscar consumo de drogas". De este modo, las muestras son objeto de pruebas para adulteración al verificar el pH urinario, creatinina y densidad, así como al notar un color u olor raro. Además, puede haber muchas razones válidas que no son el consumo de drogas, que expliquen datos positivos respecto a fármacos, como uso terapéutico de sustancias controladas, ingestión inadvertida de drogas en los alimentos, e inhalación pasiva.

Incluso los medicamentos que se expenden sin receta pueden presentar problemas potenciales para laboratorios donde se realizan pruebas en orina para buscar fármacos. La metanfetamina puede ocurrir como una mezcla racémica de isómeros ópticos *d* y *l*. La *d*-metanfetamina, una sustancia controlada Schedule II, es un potente estimulante del sistema nervioso central, sujeto a consumo de drogas ilícitas, en tanto la *l*-metanfetamina (*l*-desoxiefedrina) es un estimulante alfa-adrenérgico disponible en inhaladores Vicks que se venden sin receta, como un descongestionante nasal. Después de uso excesivo de dichos inhaladores, puede haber reactividad cruzada de la *l*-desoxiefedrina con la prueba de detección con inmunováloration inicial. Además, los productos más populares de cromatografía en gas/espectrometría de masa para confirmación para anfetaminas son aquirales. Por ende, si se realiza en ese tipo de análisis, puede informarse un resultado "positivo falso" para *d*-metanfetamina. Este dilema se resuelve con facilidad si se efectúan pruebas de confirmación con un procedimiento de cromatografía en gas/espectrometría de masa quiral, que puede resolver con facilidad a los estereoisómeros de la metanfetamina.

PRUEBAS DE RENDIMIENTO DE SERES HUMANOS

Las actividades de toxicología forense también incluyen la determinación de la presencia de etanol u otros fármacos y sustancias químicas en la sangre, el aire espirado u otras muestras, y la valoración de su participación en la modificación del rendimiento y la conducta de seres humanos. La aplicación de uso más frecuente de las pruebas de rendimiento de seres humanos es determinar la conducción de automóviles bajo la influencia del etanol o de drogas. Durante el decenio pasado ha habido cada vez más preocupación acerca de los efectos nocivos de drogas que no son etanol sobre el rendimiento para conducir automóviles. Varios estudios han demostrado presencia relativamente alta de drogas en conductores con deterioro o con lesiones letales. En estos estudios se tiende a informar las tasas más altas de incidencia de consumo de drogas, relacionadas con fármacos lícitos o controlados, como cocaína, benzodiazepinas, marihuana y fenciclidina. Deben resolverse muchos problemas legales y científicos respecto a las concentraciones de drogas y el deterioro de la conducción. Es necesario establecer la habilidad de los métodos analíticos para medir de manera sistemática las concentraciones diminutas de fármaco en sangre. Asimismo, debe demostrarse el deterioro, inducido por drogas, de la capacidad para conducir, a concentraciones sanguíneas específicas en pruebas controladas, o en experiencia en vías públicas reales, o en ambas.

PARTICIPACIÓN ANALÍTICA EN LA TOXICOLOGÍA FORENSE

Una regla fundamental en el tratamiento de casos de intoxicación es eliminar cualquier material no absorbido, limitar la absorción de más veneno, y acelerar su eliminación. El laboratorio de toxicología clínica sirve para un propósito adicional en esta fase del tratamiento al vigilar la cantidad del agente tóxico que persiste en la circulación, o medir el que se excreta. Además, el laboratorio puede proporcionar los datos necesarios para permitir estimaciones de la dosificación total o de la eficacia del tratamiento mediante cambios de los parámetros farmacocinéticos conocidos del fármaco o compuesto ingerido.

Es evidente que la utilización de las capacidades analíticas de un laboratorio de toxicología clínica ha aumentado muchísimo durante los últimos años. No sólo pueden buscarse agentes tóxicos que se están considerando en un diagnóstico, sino que la ausencia de un agente tóxico también llega a resultar útil para el médico. Los usos de este servicio de laboratorio también suelen incluir la valoración de etanol o de fármacos en cuanto a la modificación de la conducta. Puede ser importante incluir esta información en casos de traumatismo, en particular cuando el paciente es incapaz de comunicarse y está indicada

intervención quirúrgica con la administración de anestésicos o analgésicos. Antes de efectuar exámenes psiquiátricos o neurológicos, los psiquiatras necesitan conocer los efectos de cualesquier fármacos autoadministrados.

Aunque la instrumentación y los métodos que se utilizan en un laboratorio de toxicología clínica son similares a los usados por un toxicólogo forense, una diferencia importante entre estas dos aplicaciones es la capacidad de respuesta. En la situación clínica, para que los resultados de la prueba sean significativos para el tratamiento, deben comunicarse al médico en el transcurso de horas. Un toxicólogo forense puede elegir con sumo cuidado el mejor método para una prueba particular, y realizar procedimientos replicados para asegurar exactitud máxima. Un laboratorio clínico no puede darse este lujo, y con frecuencia sacrifica la precisión a favor de un tiempo de emisión de resultados rápido. Además, puesto que es imposible predecir cuándo ocurrirán urgencias toxicológicas, un laboratorio clínico debe tener personal y operar constantemente. La necesidad de asignar personal en tres turnos cada día con analistas capacitados hace que este tipo de actividad de laboratorio clínico sea costoso.

Para compensar en parte estos costos, con frecuencia resulta eficaz aplicar los mismos analistas capacitados e instalaciones especiales a la medición de fármacos en pacientes que reciben estos últimos con propósitos terapéuticos. La vigilancia de la concentración sérica de fármacos en pacientes que van a someterse a un régimen de dosificación sistemático por lo general no es un procedimiento urgente. Las valoraciones necesarias pueden planearse para que se conformen a un programa de trabajo predeterminado. Esto permite una utilización más eficiente del personal y el equipo, que lo que sucede cuando se aplican únicamente a la toxicología clínica.

PARTICIPACIÓN ANALÍTICA EN LA VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Puesto que se conoce el fármaco que se está administrando, por lo general no se requiere caracterización cualitativa del analito. De cualquier modo, se necesita exactitud cuantitativa. Con frecuencia, el método que se aplica tiene importancia, en particular respecto a su selectividad. Por ejemplo, los métodos que miden tanto el fármaco original como uno de los metabolitos no son ideales, a menos que puedan cuantificarse por separado los analitos individuales. Dependiendo del fármaco, los metabolitos pueden no tener actividad o ser activos a un grado diferente que el fármaco original.

Puesto que para muchos fármacos no se requiere la caracterización absoluta del analito, se utilizan con frecuencia procedimientos de in-

munovaloración. Esto es en particular cierto para fármacos con contracciones plasmáticas en extremo bajas, como glucósidos cardíacos, y fármacos que son difíciles de extraer debido a un alto grado de polaridad, como los antibióticos aminoglucósidos. En estos casos, el plasma puede valorarse de manera conveniente directamente con equipos disponibles en el comercio para inmunovaloraciones.

Cuando va a medirse más de un analito, o si deben distinguirse los metabolitos con estructura similar a las de los fármacos originales, se favorecen los métodos cromatográficos, en los cuales se añade un estándar interno apropiado. Puesto que la naturaleza de los medicamentos es variada, pueden aplicarse muchas técnicas analíticas, incluso espectrometría de absorción atómica para medir litio usado para tratar trastornos maniacos. Casi todos los recursos del analista pueden utilizarse para aplicaciones específicas de toxicología analítica.

PARTICIPACIÓN ANALÍTICA EN VIGILANCIA BIOLÓGICA

En el lugar de trabajo, las prácticas de higiene industrial adecuadas exigen vigilancia del ambiente al cual los trabajadores quedan expuestos, para identificar cantidades en potencia dañinas de sustancias químicas peligrosas. A pesar de estas precauciones, ha quedado de manifiesto que la vigilancia de un trabajador de manera directa quizá sea un mejor indicador de exposición, porque puede mostrar lo que en realidad se ha absorbido. Con frecuencia, las exposiciones ambientales son a una mezcla de compuestos, o a compuestos que se convierten en metabolitos importantes desde el punto de vista fisiológico. De este modo, los métodos analíticos deben tener la capacidad para separar una familia de agentes químicos y sus principales metabolitos. Además, los métodos deben ser suficientemente específicos y sensibles para medir concentraciones ínfimas de los compuestos en matrices biológicas complejas.

Además de la medición de la sustancia química o de sus metabolitos en los líquidos corporales, en el pelo o el aire espirado del trabajador, pueden emplearse otros métodos más indirectos. Las sustancias que interactúan con macromoléculas suelen formar aductos que persisten durante periodos prolongados. Estos aductos pueden medirse de manera periódica y servir como un medio para integrar la exposición a ciertas sustancias durante periodos prolongados.

Otro método que es útil en la vigilancia biológica es medir cambios de los metabolitos normales inducidos por xenobióticos. El perfil de metabolitos del ácido glucurónico excretados en la orina puede quedar alterado después de exposición a sustancias que inducen actividad de monooxigenasa. Aunque la vigilancia de la alteración de la excreción urinaria de estos metabolitos tal vez no indique exposición

a sustancias específicas, esta técnica puede utilizarse de una manera genérica para advertir una exposición en potencia dañina a un agente hepatotóxico. En el reconocimiento temprano de un problema toxicológico puede permitir la protección de un trabajador antes que ocurran efectos irreversibles.

BIBLIOGRAFÍA

Cravey RH, Baselt RC (eds): *Introduction to Forensic Toxicology*. Davis, CA: Biomedical Publications, 1981.

Eckert WG: *Introduction to Forensic Sciences*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997.

Inman K: *An Introduction to Forensic DNA Analysis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997.

Knight B: *Forensic Pathology*. New York: Oxford University Press, 1996.

La toxicología clínica abarca exposición tanto aguda como crónica a fármacos, sustancias químicas y toxinas naturales. Las exposiciones toxicológicas de seres humanos varían desde sobredosis agudas (accidentales y deliberadas) hasta exposiciones crónicas (ambientales y ocupacionales). El tratamiento de un paciente intoxicado que se basa en principios farmacológicos favorece el uso de métodos racionales que son beneficiosos para la recuperación.

TOXICOCINETICA

El cálculo de la carga corporal de un fármaco, y de su vida media, así como el conocimiento acerca de su vía o vías de excreción y otras características cinéticas puede tener importancia en la toma de decisiones, como el uso de carbón activado, lavado gástrico, irrigación de todo el intestino, hemodiálisis y hemoperfusión.

LD₅₀ y dosis letal mediana (MLD)

Estos valores por lo general no tienen utilidad práctica para valorar toxicidad clínica. En su lugar, se realiza vigilancia cuidadosa, junto con la historia clínica. Un estimado útil en clínica es el margen de seguridad (MS), que puede definirse como LD₁/ED₉₉: es decir, la dosis letal (mg/kg) en 1 % de una población de seres humanos dada, dividida por la dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico (mg/kg) en 99% de la población. Un fármaco con un margen de seguridad alto por lo general requiere una dosis mucho más alta en comparación con la dosis terapéutica para causar toxicidad en un paciente. En general, el adagio "*Tratar al paciente, no el veneno*" representa el principio más básico e importante en toxicología clínica.

Vida media

Es una medición de la tasa para el tiempo necesario para eliminar la mitad de una cantidad de una sustancia química en el organismo. Para

fármacos que muestran cinética de primer orden, la vida media puede calcularse por medio de la ecuación que sigue, donde Kel es la constante de tasa de eliminación:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{Kel}$$

Un método simple para hacer un cálculo aproximado de la vida media en un paciente individual es estimarla gráficamente. En este proceso, se colocan en un gráfico al menos tres concentraciones plasmáticas del fármaco o de la sustancia química contra el tiempo en papel semilogarítmico. Una vez que se han colocado en un gráfico al menos tres puntos, si hay cinética lineal, debe ser evidente una línea recta. El tiempo que se requiere para que la concentración del fármaco disminuya hacia la mitad desde cualquier punto en la línea puede estimarse a partir del gráfico.

Para algunos fármacos, los valores de vida media en la situación de sobredosis son prolongados en comparación con los valores a dosis terapéuticas. Por ende, pueden ser deseables los procedimientos para aumentar la eliminación con el fin de abreviar la vida media de un fármaco.

Relaciones cinéticas

El volumen de distribución es el espacio aparente en el cual un compuesto se distribuye después de la absorción y la distribución subsiguiente en el organismo. Aunque este es el volumen aparente con base en el valor medido del fármaco en la sangre, el fármaco está concentrado o secuestrado en algún sitio fuera de la sangre: es decir, en compartimientos de tejidos.

Algunas relaciones matemáticas útiles son:

$$Vd = \frac{D}{Cp} \quad Cp = \frac{D}{Vd} \quad D = Cp \cdot Vd$$

Donde Vd = volumen de distribución

D = dosis administrada

Cp = concentración plasmática (en el tiempo cero)

$$Cl = Kel \cdot Vd$$

Donde Cl = depuración del fármaco

Kel = constante de tasa de eliminación

$$Kel = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

MEDIDA PARA AUMENTAR LA ELIMINACIÓN

Diuresis

El principio básico de la diuresis es el atrapamiento de hierro, con ajuste del pH urinario y mantenimiento de flujo urinario normal. El fenómeno de atrapamiento de ion ocurre cuando el pK_4 del agente es tal que después de filtración glomerular en los túbulos renales, la alteración del pH de la orina puede ionizar al agente y "atraparlo". Una vez que la toxina está ionizada, hay alteraciones de la resorción desde los túbulos renales y, como resultado, se excreta más del fármaco en la orina. Aun cuando el pK_4 de un fármaco puede indicar que el fármaco podría eliminarse con buenos resultados por medio de este método, otros factores, como la liposolubilidad alta y un volumen de distribución grande, pueden hacer que este método resulte ineficaz (cuadro 31-1).

En teoría, para fármacos cuya eliminación renal depende del flujo, el aumento de la diuresis por medio de líquidos o diuréticos puede incrementar la eliminación del fármaco o de la toxina. Pocos medicamentos tienen capacidad de respuesta únicamente al flujo de orina. Los riesgos de la diuresis de líquido incluyen edema pulmonar y arritmias o insuficiencia cardíacas.

Díálisis

La diálisis peritoneal o hemodiálisis se fundamenta en el paso de agente tóxico a través de una membrana de diálisis semipermeable, de modo que suele equilibrarse con el líquido de diálisis, y después eliminarse. Esto depende en parte del peso molecular del compuesto. Puede esperarse que los fármacos con volúmenes de distribución grandes sean poco dializables. De modo similar, no se espera que los fármacos que están muy unidos a las proteínas séricas se eliminen bien por medio de diálisis (cuadro 31-2).

MÉTODO PARA TRATAR AL PACIENTE INTOXICADO

La estimación de la gravedad de la intoxicación es un importante paso inicial. Deben obtenerse un interrogatorio exhaustivo y los detalles de la exposición o de la intoxicación, y se practicará un examen físico. La valoración clínica comprende el uso de uno de varios sistemas de puntuación clínica disponibles para coma, hiperactividad y supresión. Estos sistemas de puntuación sirven como parámetros de vigilancia útiles para determinar si el paciente se encuentra en mejoría o deterioro. También son útiles para semicuantificar en clínica la respuesta al tratamiento. En el cuadro 31-3 se identifican estos métodos y criterios de puntuación.

Cuadro 31-1. Datos toxicocinéticos de fármacos y toxinas (los números están expresados como una media o como un límite)

Agente	pK _a	L/kg	Volumen de distribución terapéutica	t _{1/2} h Sobredosis	t _{1/2} h en la orina	Aumento Diálisis	Tratamiento específico
Acetaminofén	9.5	0.75	2	4	No	No	N-Aceticisteína
Amitriptilina	9.4	40+	36	72	No	No	
Amobarbital	7.9	2.4	16	36+	No	No	
Anfetamina	9.8	0.60	8 a 12	18 a 24	Acida	Si	Clorpromazina
Bromuro	-	40+	300	300	Si	Si	
Cafeína	13	0.75	3.5	4 a 120	No	No	
Clorpromazina	9.3	40+	16 a 24	24 a 36	No	No	
Codeína	8.2	3	2	2	No	No	Naloxona
Desipramina	10.2	50+	18	72	No	No	
Diazepam	3.3	1 a 2	36 a 48	48 a 144	No	No	
Difenhidramina	8.3	-	4 a 6	4 a 8	No	No	
Digoxina	-	7 a 10	36	13	No	No	Anticuerpos Fab
Etanol	-	0.6	2 a 4	-	No	No	
Etclorvinol	8.7	3 a 4	1 a 2	36 a 48	No	No	
Fenciclidina	8.5	-	-	12 a 48	Acida	Si	
Fenitoína	8.3	0.60	24 a 30	36 a 72	No	No	
Fenobarbital	7.4	0.75	36 a 48	72 a 120	Alcalina	Si	
Glutimida	4.5	20 a 25	8 a 12	24+	No	No	
Hidrato de cloral	-	0.75	8	10 a 18	No	No	
Isoniazida	3.5	0.60	2 a 4	6+	No	Si	Piridoxina
Metadona	8.3	6 a 10	12 a 18	12 a 48	No	No	Naloxona
Meticilina	2.8	0.60	2 a 4	2 a 4	Si	Si	

(continúa)

Cuadro 31-1. Datos toxicocinéticos de fármacos y toxinas (los números están expresados como una media o como un límite) (continuación)

Agente	pK_s	L/kg	Volumen de distribución Terapéutica	$t_{1/2}$ h Sobredosis	$t_{1/2}$ h en la orina	Aumento Diálisis	Tratamiento específico
Pentobarbital	8.11	2.0	10 a 20	50+	No	No	
Quinidina	4.3, 8.4	3	7 a 8	10	No	No	
Salicilato	3.2	0.1 a 0.3	2 a 4	25 a 30	Alcalina	Sí	
Teofilina	0.7	0.46	4.5	6+	No	Sí	
Tetraciclina	7.7	3	6 a 10	6 a 10	No	No	Vitamina K
Warfarina	5.7	0.1	36 a 48	36 a 48	No	No	

Cuadro 31-2. Eliminación de toxinas fármacos mediante diálisis, y cuidado de sostén intensivo*Diálisis indicada con base en el estado del paciente*

Anfetaminas	Fluoruros
Anilinas	Isoniazida
Antibióticos	Meprobamato (Equanil, Miltown)
Bórico, ácido	Paraldehido
Bromuro	Potasio
Calcio	Salicilatos
Cloral, hidrato	Tiocianatos
Estricnina	Yoduros
Fenobarbital	

Diálisis no indicada salvo para apoyo en los venenos siguientes; el tratamiento consta de cuidado de sostén intensivo

Alucinógenos
 Anticolinérgicos sintéticos y compuestos de la belladona
 Antidepresivos (tricíclicos e inhibidores de la MAO también)
 Antihistamínicos
 Clordiazepóxido (Librium)
 Difenoxilato (Lomotil)
 Digital y fármacos relacionados
 Etclorovinol (Placidyl)
 Fenotiazinas
 Glutetimida (Doriden)
 Heroína y otros opiáceos
 Metaqualona (Quaalude)
 Noludar (Methypylon)
 Oxazepam (Serax)

Vómitos

Estudios clínicos publicados de pacientes con ingestiones de sobredosis no muestran que la inducción de vómitos (por lo general con jarabe de ipecacuana; se utiliza con mucho menor frecuencia apomorfina o un detergente líquido leve) mejore el resultado del paciente en comparación con el uso de carbón activado instilado por vía oral o gástrica. En contraste, algunos estudios muestran que la inducción de vómitos origina mayor riesgo de efectos adversos, principalmente neumonitis por aspiración originada por aspiración de contenido gástrico hacia la tráquea y los pulmones.

Lavado

La eficacia con la cual el lavado gástrico elimina el contenido gástrico disminuye con el tiempo después de la ingestión. Sólo debe conside-

Cuadro 31 -3. Sistemas de puntuación de coma, hiperactividad y supresión

<i>Clasificación de coma</i>	
0	Dormido pero puede despertarse y contestar preguntas
1	Comatoso; se retira de estímulos dolorosos; reflejos intactos
2	Comatoso; no se retira de estímulos dolorosos; casi todos los reflejos están intactos; no hay depresión respiratoria ni circulatoria
3	Comatoso; faltan casi todos los reflejos, pero sin depresión respiratoria ni circulatoria
4	Comatoso; falta de reflejos; depresión respiratoria con cianosis, insuficiencia circulatoria, o choque
<i>Clasificación de hiperactividad</i>	
1 +	Inquietud, irritabilidad, insomnio, temblor, hiperreflexia, sudación, midriasis, rubor
2+	Confusión, hiperactividad, hipertensión, taquipnea, taquicardia, extrasístoles, sudación, midriasis, rubor, hiperpirexia leve
3+	Delirio, manía, autolesión, hipertensión notoria, taquicardia, arritmias, hiperpirexia
4+	Lo anterior más convulsiones, coma, colapso circulatorio
<i>Clasificación de supresión</i>	
Calificar los datos siguientes con 0, 1 o 2:	
Bostezos	Pupilas dilatadas
Calambres	Ruidos intestinales
Diarrea	hiperactivos
Hipertensión	1 a 5, leve
Inquietud	6 a 10, moderado
Insomnio	11 a 15, intenso
Lagrimo	Taquicardia
Piel de gallina	
Las crisis convulsivas indican supresión grave independientemente del resto de la puntuación	

rarse lavado gástrico si un individuo ha ingerido una cantidad de un agente tóxico que pone en peligro la vida, por lo general una hora o algunas horas antes. El lavado gástrico con un tubo de calibre grande (tamaño 36 a 40 French) es un método rápido para eliminar parte del contenido del estómago; empero, ciertos contenidos pueden empujarse más allá del píloro hacia el intestino delgado, lo que aumenta la absorción no deseada del fármaco o de la sustancia química.

Catárticos

Ya no se recomienda el uso sistemático de catárticos en el tratamiento de ingestión de venenos. Datos recientes sugieren que los catárticos pueden no alterar la evolución cuando se administra de manera continua y adecuada carbón activado por vía intragástrica. Los efectos adversos informados de los catárticos incluyen deshidratación, hipernatremia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipopotasemia e hipocalcemia. Los catárticos típicos son citrato de magnesio y sorbitol. Los catárticos basados en aceite casi nunca deben considerarse, debido al riesgo de aspiración pulmonar.

Irrigación de todo el intestino

No es un procedimiento sistemático. Comprende la administración por vía enteral de grandes volúmenes de solución de lavado, de electrolitos, isoosmótica, que contiene polietilenglicol (PEG-ELS) (p. ej., Colyte o GoLytely) por medio de sonda buco-gástrica o nasogástrica, a una tasa rápida, hasta que el líquido de salida por el recto se torna claro. El PEG-ELS es isoosmótico y en la mayoría de los pacientes produce cambios mínimos o no susceptibles de medición de los líquidos y electrolitos. Los efectos adversos son vómitos por tasas de administración demasiado rápidas. Las contraindicaciones incluyen íleo, así como hemorragia, obstrucción y perforación gastrointestinales. Las contraindicaciones relativas son alteraciones de la circulación y de las vías respiratorias. Entre las indicaciones están ingestiones excesivas de hierro, litio, y tabletas/cápsulas en forma de resina, de liberación sostenida, y posiblemente ingestión aguda de metales pesados (p. ej., fragmentos de pintura que contienen plomo).

Carbón activado

En la actualidad es el fármaco único más útil para prevenir absorción de fármacos y sustancias químicas ingeridos. En muchos casos de sobredosis agudas por vía oral, puede administrarse (típicamente 1.0 g/kg de carbón activado simple, sin sorbitol, por sonda buco-gástrica o nasogástrica) sin vómitos previos inducidos por ipecacuana ni lavado gástrico. Cuando el agente ingerido no se adsorbe al carbón, o la situación justifica un método diferente con base en la presentación del enfermo y en el juicio clínico, pueden considerarse otros medios de descontaminación del tubo digestivo. En el cuadro 31-4 se listan agentes para los cuales el carbón puede resultar útil, las sustancias que no se adsorben mucho al carbón activado, y las sustancias que a veces se citan como no adsorbidas al carbón activado, pero para las cuales hay pruebas publicadas de que ocurre adsorción importante.

Cuadro 31-4. Eliminación de toxina de fármacos mediante carbón activado

<i>Bien adsorbidos por carbón activado</i>	
Alcanfor	Malatión
Anfetaminas	Mercúrico, cloruro
Antimonio	Metileno, azul de
Antipireno	Morfina
Arsénico	Muscarina
Atropina	Nicotina
Barbitúricos	Opio
Cantáridos	Oxalatos
Cocaína	Paratión
Digital	Penicilina
Estramonio	Plata
Estricnina	Potasio, permanganato de
Fenol	Quinina
Fenoltaleína	Salicilatos
Fenotiazina	Selenio
Fósforo	Sulfonamidas
Glutetimida	Yodo
Ipecacuana	
<i>Aumento de la depuración con dosis múltiples de carbón activado</i>	
Carbamazepina	Fenobarbital
Dapsona	Nadolol
Digitoxina	Salicilatos
Digoxina	Teofilina
<i>Sustancias no adsorbidas de manera significativa" a carbón activado según se demuestra por estudios publicados</i>	
Boratos	Litio
Bromuro	Minerales, ácidos y álcalis
Etanol*	Potasio
Hierro	
<i>Sustancias a veces citadas como no adsorbidas a carbón activado pero para las cuales hay pruebas publicadas de que hay adsorción significativa"</i>	
Carbamatos	Mercúrico, cloruro
Cianuro	Metanol
DDT	W-Metilcarbamato
Diazinón	Queroseno
Etilenglicol	Tolbutamida
Isopropílico, alcohol	Trementina (aguarrás)
Malatión	

*"Significativa" en este contexto se define de manera arbitraria cuando 50 g de carbón activado pudieron adsorber una dosis tóxica (con la cual se esperaban síntomas importantes) en adultos con base en una extrapolación de datos in vitro o estudios in vivo en los cuales se mostró que el carbón disminuyó la toxicidad o morbilidad.^T El etanol parece adsorberse in vitro pero no in vivo, incluso en seres humanos.

En el carbón activado en múltiples dosis (MDAC) comprende la administración repetida (más de dos dosis) de carbón activado por vía oral o por medio de sonda buco-gástrica/nasogástrica para aumentar la eliminación de fármacos que ya se absorbieron hacia el organismo. El uso temprano del MDAC es una alternativa atractiva para métodos más complejos dirigidos a mejorar la eliminación de toxina, como la hemodiálisis y la hemoperfusión, aunque sólo en un número relativamente pequeño de pacientes. En general, los individuos con intoxicaciones leves a moderadas pueden beneficiarse más a partir del MDAC. La decisión de usar MDAC depende del juicio clínico del médico en cuanto al resultado clínico esperado, la eficacia del MDAC para el estado específico del paciente, la presencia de contraindicaciones (p. ej., obstrucción intestinal) para el uso de MDAC, y la eficacia de métodos de tratamiento alternativos.

Las características farmacocinéticas de los medicamentos que favorecen la eliminación aumentada por medio de MDAC incluyen: 1) circulación enteroentérica-enterohepática importante, incluso la formación de metabolitos recirculantes activados, 2) vida media plasmática prolongada después de unas sobredosis, 3) volumen de distribución pequeño (< 1.0 L/kg), 4) unión limitada a proteínas plasmáticas ($< 60\%$), 5) un pK_a que maximiza el transporte de fármaco a través de las membranas celulares, 6) tabletas o cápsulas en forma de resina/de liberación sostenida, y 7) inicio de insuficiencia de órganos (p. ej., riñones) de una vía importante de eliminación de fármacos (de modo que el MDAC puede hacer una contribución considerable a la depuración corporal total).

Hemoperfusión

El paso de la sangre a través de una columna de carbón o resina adsorbente es una importante técnica extracorpórea para la eliminación de fármacos o toxinas. Aunque algunos agentes se eliminan mejor por medio de esta técnica debido a la capacidad de adsorción de la columna, el volumen de distribución de un agente puede limitar la eliminación de una manera similar a la hemodiálisis. Si el fármaco está muy unido a tejidos, como en reservas de grasa, y sólo se presenta una proporción pequeña por medio del compartimiento sanguíneo a un dispositivo, únicamente la proporción que se encuentra en la sangre está disponible para eliminación.

Laboratorio

Cuando se efectúa en relación apropiada con el tiempo transcurrido después de la ingestión y el estado clínico, la medición de las concentraciones de fármacos o toxinas en el plasma, orina o estómago puede tener un gran impacto sobre el tratamiento clínico de un paciente intoxicado. Las pruebas de detección cualitativas en sangre y orina son útiles

para identificar toxinas ingeridas, en tanto los análisis cuantitativos son útiles para elegir tratamiento apropiado con toxinas seleccionadas. Cuando se solicitan pruebas para detectar tóxicos, el médico debe saber qué fármacos se están examinando en realidad. Con demasiada frecuencia el médico interpreta que una prueba de detección de tóxicos con resultados negativos significa que no hay agentes tóxicos.

ACETAMINOFEN

Se ha utilizado como analgésico y antipirético desde mediados del decenio de 1950 y ha llegado a reconocerse más como una hepatotoxina potencial en presencia de sobredosis desde los informes británicos originales a finales del decenio de 1960.

El acetaminofén en individuos normales se inactiva por medio de sulfación y conjugación con glucurónido. Alrededor de 2% del fármaco se excreta sin cambios, y 4% es objeto de biotransformación por medio del sistema de oxidasa de función mixta de citocromo P-450. Este proceso metabólico con P-450 da por resultado un metabolito en potencia tóxico que se destoxica por medio de conjugación con glutatión y se excreta como el mercapturato. Cuando se consume 70% del glutatión hepático endógeno, el metabolito tóxico queda disponible para unión covalente con componentes celulares hepáticos. La necrosis hepática consiguiente puede esperarse que ocurra después de absorción de 15.8 g de acetaminofén, la cantidad necesaria para agotar el glutatión en un ser humano normal de 70 kg.

Estudios de vigilancia con biopsia hepática en pacientes que se han recuperado tres meses a un año después de hepatotoxicidad no han mostrado secuelas a largo plazo ni toxicidad crónica. La naturaleza clínica de la sobredosis consta de un máximo agudo de transaminasa glutámica oxaloacética sérica (SGOT) hacia el día tres, con recuperación de menos de 100 UI/L hacia el día siete u ocho. Los pacientes con cifras de SGOT de hasta 20 000 UI/L han demostrado recuperación completa y ninguna secuela una semana luego de la ingestión.

La valoración de laboratorio de un paciente en potencia intoxicado es crucial en cuanto a mediciones hepáticas de toxicidad y a concentraciones plasmáticas de acetaminofén. La estimación exacta del acetaminofén en el plasma debe realizarse en muestras extraídas cuatro horas después de la ingestión cuando pueden esperarse concentraciones plasmáticas máximas.

Debe instituirse tratamiento en cualquier sujeto que tenga una concentración plasmática dentro del límite en potencia tóxico. El apoyo estándar con lavado gástrico debe ir seguido por administración de *N*-acetilcisteína (Mucomyst) por vía oral. Es necesario medir a diario la SGOT, la transaminasa glutámica pirúvica sérica (SGPT), bilirrubina y tiempo de protrombina. La ingestión crónica de etanol es aditiva en su hepatotoksi-

cidad cuando hay intoxicación superpuesta por acetaminofén, en tanto la ingestión aguda de etanol como una ingestión única junto con acetaminofén es protectora. Ocurre en mismo efecto en niños.

ÁCIDOS

Los ácidos, como el clorhídrico, el nítrico, el sulfúrico y el bisulfato de sodio se encuentran con frecuencia en el hogar en productos como limpiadores para retretes, baterías para automóviles, y agentes para limpieza de piscinas. En clínica, el paciente puede presentarse con irritación y llanto en relación con inhabilidad para deglutir, dolor al deglutir, quemaduras de mucosas, quemaduras alrededor de la boca, hematemesis, dolor abdominal, dificultades para respirar (consecutivas a edema de la epiglotis), choque e insuficiencia renal. Una vez que se ha dado tratamiento durante las etapas iniciales de la ingestión, es posible que haya secuelas residuales con lesiones del esófago y del tubo digestivo que pueden progresar a formación de tejido cicatrizal y de estrecheces. La ingestión de ácidos concentrados ha conducido a necrosis del tejido esofágico; ocurre la muerte uno a cinco días después de la ingestión.

El uso de eméticos y de lavado está absolutamente contraindicado. La dilución o el tratamiento con agua o leche *inmediatamente* después de la ingestión representa el mejor tratamiento, puesto que estas sustancias no dan por resultado una reacción química exotérmica. Debe instituirse irrigación inmediata con agua en abundancia en las áreas expuestas de piel, mucosas y otras áreas afectadas.

ÁLCALIS

Las sustancias alcalinas fuertes se encuentran en productos como Drano, Liquid Plumr y Clinitest Tablets, todas las cuales contienen compuestos como tipo hipoclorito de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La experiencia ha mostrado que las sustancias fuertemente básicas como estas tienen probabilidades de generar lesiones más graves que las que se observan después de ingestiones de cáusticos ácidos. Los blanqueadores clorados, que contienen una concentración de 3 a 6% de hipoclorito de sodio, no son muy tóxicos. Después de una ingestión de hipoclorito de sodio, este compuesto interactúa con el medio ácido del estómago, y produce ácido hipocloroso, que es un irritante para las mucosas y la piel, pero no causa formación de estrecheces. Se presentan problemas más graves luego de ingestiones de compuestos como Drano, que pueden causar quemaduras de la piel, mucosas y ojos casi de inmediato en el momento del contacto. El edema de la epiglotis suele dar por resultado dificultad respiratoria, y la inhalación de humos puede originar edema pulmonar o neumonitis. Es posible que sobrevenga choque.

Las exposiciones a cáusticos alcalinos exigen irrigación inmediata de las áreas afectadas con volúmenes grandes del agua. Las exposiciones de los ojos exigen irrigación durante un mínimo de 20 a 30 minutos y pueden requerir instilación de un anestésico local para tratar el blefarospasmo. La ingestión exige tratamiento de dilución inmediato con agua o de leche. El vinagre y el jugo de limón están absolutamente contraindicados.

ANFETAMINA Y FÁRMACOS RELACIONADOS

Los fármacos estimulantes, como la anfetamina y el metilfenidato, pueden producir ansiedad, hiperpirexia, hipertensión y estimulación grave del sistema nervioso central. Se observa con cierta frecuencia una psicosis paranoide, en especial conforme el paciente empieza a salir del "viaje". Estas tabletas y cápsulas se utilizan como píldoras para adelgazar, aun cuando está claro que no son eficaces como anorexígenos después de dos semanas de tratamiento. El "speed", "crystal" o el "crystal ice" (nombres de drogas de venta callejera en Estados Unidos) pueden contener esticnina, fenciclidina (PCP) o fenilpropanolamina además de compuestos de anfetamina, o en lugar de estos últimos, como cafeína. El tratamiento para pacientes que muestran agitación grave debe dirigirse hacia tranquilizar al paciente con clorpromazina, y diuresis acida para atrapar iones y favorecer la excreción. Si el interrogatorio no es definitivo para anfetamina, debe administrarse diazepam, 0.1 a 0.3 mg/kg como dosis de inicio por vía intravenosa.

ANTICOLINÉRGICOS

Diversos compuestos pueden producir toxicidad anticolinérgica después de una sobredosis aguda; estos compuestos incluyen fármacos como antihistamínicos, atropina, homatropina, medicamentos para dormir que se expenden sin receta (que contienen tanto antihistamínicos como agentes parecidos a belladona), y ciertas plantas (p. ej., *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*). Los antihistamínicos están fácilmente disponibles en muchos productos que se expenden sin receta, así como en medicamentos de prescripción. Los pacientes con toxicidad por anticolinérgicos pueden presentarse con síntomas atropínicos, entre ellos boca seca; sed; pupilas dilatadas y fijas; rubor facial; fiebre; piel caliente, seca y roja, y taquicardia. Puede haber alteraciones del lenguaje y de la deglución en relación con visión borrosa. En lactantes, en particular los que ingieren antihistamínicos, puede ocurrir excitación paradójica seguida por una depresión del sistema nervioso central más característica. Las sobredosis graves pueden presentarse con delirio parecido a alucinación, temblores, crisis convulsivas, coma, insuficiencia respiratoria o colapso cardiovascular. Se ha estimado que las dosis en potencia letales de casi todos los antihistamínicos son de alrededor de 25 a 30 mg/kg.

El tratamiento inmediato puede incluir lavado, seguido por la administración de carbón activado. Las crisis convulsivas prolongadas y graves suelen mostrar respuesta a la administración cauta de fisostigmina.

CIANURO

Se encuentra con frecuencia en ciertos raticidas y plaguicidas, abrillantadores de plata y metal, soluciones fotográficas y productos para fumigar. El cianuro se absorbe con facilidad a partir de todas las vías, incluso la piel y las mucosas, así como por inhalación, aunque las sales alcalinas de cianuro sólo son tóxicas cuando se ingieren. La muerte puede sobrevenir por ingestión de cantidades incluso pequeñas de cianuro de sodio o potasio, y llega a ocurrir en el transcurso de minutos a varias horas, dependiendo de la vía de exposición. La inhalación de humos tóxicos representa un tipo de exposición en potencia rápidamente letal. El nitroprusiato de sodio y las semillas de albaricóque también han causado intoxicación por cianuro. Una concentración sanguínea de este último de más de 0.2 µg/ml puede relacionarse con manifestaciones tóxicas. Los casos letales por lo general han sobrevenido por concentraciones de más de 1 ng/ml. En clínica, la intoxicación por cianuro produce un olor a almendras amargas en el aire espirado del paciente. Típicamente, el cianuro tiene un sabor amargo y urente, y después de la intoxicación pueden ocurrir síntomas de salivación, náuseas y vómitos, ansiedad, confusión, vértigo, mareo, rigidez del maxilar inferior, crisis convulsivas, opistótonos, parálisis, coma, arritmias cardíacas y estimulación respiratoria transitoria seguida por insuficiencia respiratoria. La bradicardia es un dato frecuente, pero en la mayoría de los afectados el latido cardíaco es mayor que las respiraciones. Una fase respiratoria prolongada se considera característica de la intoxicación por cianuro.

Debe iniciarse de inmediato respiración artificial con oxígeno al 100% en pacientes con dificultad respiratoria o apnea. En adultos debe administrarse nitrito de amilo inhalado, y nitrito de sodio, 300 mg por vía intravenosa, para alcanzar una concentración deseada de hemoglobina de alrededor de 25%. Los niños que pesan menos de 25 kg deben dosificarse con base en la concentración de hemoglobina y el peso. En ausencia de concentraciones séricas inmediatas de hemoglobina, una dosis de 10 mg/kg se considera segura. Una vez que se administra nitrito de sodio por vía intravenosa, debe administrarse tiosulfato de sodio de inmediato. El tiosulfato se combina con el cianuro disponible para formar tiocianato, que se excreta con facilidad en la orina. También debe administrarse oxígeno, puesto que aumenta la eficacia de los nitritos y del tiosulfato. La oxigenoterapia ha de mantenerse durante el tratamiento con tiosulfato, y después para asegurar oxigenación adecuada de la sangre.

GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

Están disponibles, como digoxina y digitoxina, así como por medio de fuentes vegetales (adelfa, digital [dedalera]). Muchas ingestiones de digitálicos ocurren en lactantes quienes tienen acceso de manera inadvertida a los medicamentos para el corazón de uno de sus abuelos, aunque el fármaco se ha utilizado en ocasiones con fines suicidas. Las manifestaciones tóxicas agudas de los glucósidos digitálicos representan extensiones de los efectos vagales de los compuestos. Las manifestaciones clínicas que se observan en una sobredosis aguda incluyen náuseas, vómitos y bradicardia, así como bloqueo, arritmias y paro cardiacos. Los individuos más jóvenes sin cardiopatía importante tienden a presentarse con bradicardia y bloqueo cardiaco, en tanto otros, con arritmias ventriculares, con bloqueo cardiaco o sin él. Aunque la hipopotasemia es un dato característico frecuente relacionado con intoxicación crónica por digitálicos, en la situación de sobredosis aguda se encuentra con mayor frecuencia hiperpotasemia. Con frecuencia se observan concentraciones séricas de digoxina de más de $5 \mu\text{g/L}$ (ng/ml).

Están indicados los vómitos o el lavado, seguidos por la administración de carbón activado con catárticos salinos. La administración de potasio está contraindicada a menos que haya hipopotasemia documentada. Los pacientes deben vigilarse por medio de ECG, y se instituirán antiarrítmicos para el tratamiento de arritmias. Se considera que la fenitoína (Dilantin) es el mejor antiarrítmico para arritmias ventriculares, en tanto se ha demostrado que la atropina es útil en la terapéutica de bradicardia grave. En pacientes resistentes a la terapéutica puede requerirse tratamiento con marcapaso. Se dispone de fragmentos Fab para anticuerpos específicos de digoxina, para el tratamiento de intoxicación por digitálicos.

ETANOL

El consumo excesivo de etanol produce un estado deprimido que puede ser aditivo si también se han consumido depresores, como sedantes, hipnóticos y tranquilizantes. El cuadro que sigue resume los datos clínicos a diversas concentraciones sanguíneas:

Etanol en sangre

50 a 150 mg/100 ml	Falta de coordinación, tiempo de reacción lento, y visión borrosa
150 a 300 mg/100 ml	Deterioro visual, tambaleo y lenguaje cercenado; hipoglucemia intensa, sobre todo en niños
300 a 500 mg/100 ml	Falta notoria de coordinación, estupor, hipoglucemia y convulsiones
≥ 500 mg/100 ml	Coma y muerte, excepto en individuos tolerantes

La absorción de etanol a partir del tubo digestivo es rápida, particularmente en estado de ayuno; se alcanzan concentraciones sanguíneas máximas en el transcurso de 30 a 60 minutos después de la ingestión. El metabolismo en adultos elimina 7 a 11 g de etanol por hora, que equivale a 15 a 29 ml (0.5 a 1 onza) de bebida de 50 grados por hora. Una regla general es que 1 ml de etanol absoluto por kilogramo de peso corporal da por resultado una concentración de 100 mg/100 ml en una hora.

El tratamiento de la sobredosis de etanol consta de cuidado de sostén intensivo. La atención debe dirigirse hacia la hipoglucemia y la acidosis. Los alcohólicos crónicos pueden experimentar delirium tremens. Durante supresión de etanol, el tratamiento conservador y las benzodiazepinas u otros sedantes pueden controlar de manera adecuada estos síntomas y evitar crisis convulsivas.

HIDROCARBUROS: DESTILADOS DEL PETRÓLEO

La toxicidad por hidrocarburos por lo general es indirectamente proporcional a la viscosidad del agente; se considera que los productos que tienen viscosidad alta (150 a 250), como las grasas y los aceites espesos, sólo tienen toxicidad limitada. Los productos con viscosidad dentro del límite de 30 a 35 o menos presentan un riesgo de aspiración pulmonar extremo; incluyen agentes como aceite mineral para sellar, que se encuentra en cera para muebles. Incluso las cantidades pequeñas de un material de viscosidad baja, una vez aspiradas, pueden invadir una porción importante de los pulmones y producir neumonitis química. La ingestión de hidrocarburos suele relacionarse con síntomas de irritación de mucosas, vómitos y depresión del sistema nervioso central. Pueden aparecer cianosis, taquicardia y taquipnea como resultado de aspiración, con aparición subsiguiente de neumonitis química. Otros datos clínicos son albuminuria, hematuria, alteraciones de las enzimas hepáticas, y arritmias cardíacas. Se ha informado que dosis de apenas 10 ml por vía oral son en potencia letales, en tanto otros pacientes han sobrevivido a la ingestión de 60 ml de destilados del petróleo. Una historia con presentación con tos y ahogamiento en relación con vómitos sugiere fuertemente aspiración pulmonar y neumonía por hidrocarburos. Esta última es una enfermedad necrosante hemorrágica aguda que puede aparecer en el transcurso de 24 horas después de la ingestión. La neumonía puede requerir varias semanas para la resolución completa.

El carbón activado, o los vómitos, o ambos, suelen estar indicados en algunas ingestiones de hidrocarburos en las cuales la absorción tal vez produzca efectos sistémicos. Los compuestos como asfalto, alquitrán, lubricantes pesados, vaselina y aceite mineral se consideran relativamente no tóxicos y no requieren extracción. Los solventes de

hidrocarburo clorados y los hidrocarburos o destilados del petróleo con un aditivo en potencia peligroso (alcanfor, plaguicida, metales pesados) a veces pueden tratarse con carbón activado y vómitos. Los derivados nafta del petróleo, gasolina, queroseno y aceite sellador mineral (o aceite de señal, como se encuentra en cera para muebles y esmaltes de aceite), producen neumonitis química grave y a menudo prolongada. Estos compuestos se absorben poco a partir del estómago, pero resultan muy dañinos para los pulmones si se inhalan. No debe extraerse por medio de vómitos, a menos que se ingieran en grandes cantidades (> 12 a 18 ml/kg). El lavado gástrico no está indicado para ingestión de hidrocarburos debido al riesgo de aspiración pulmonar si el paciente vomita alrededor del tubo de lavado. Los pacientes que llegan tosiendo probablemente ya han tenido aspiración pulmonar, y deben vigilarse de manera estrecha por si apareciera neumonitis.

EXPOSICIÓN CRÓNICA A SOLVENTES, Y EXPOSICIÓN CRÓNICA A SUSTANCIAS QUÍMICAS EN EL AMBIENTE

La exposición crónica a solventes, en especial a dosis altas a largo plazo en algunas situaciones ocupacionales, se reconoce cada vez más como un riesgo para la aparición de neurotoxicidad en seres humanos. En su forma más grave, se ha utilizado el término "encefalopatía por solventes". Es característico que haya alrededor de 12 a 14 o más años de exposición laboral a solventes, a menudo a hidrocarburos aromáticos, pero también a hidrocarburos alifáticos e hidrocarburos halogenados. El deterioro puede constar de decrementos del funcionamiento de la memoria, funcionamiento cognoscitivo, y a veces la función neuromotora, como conservar la posición de pie, o el balance y la coordinación al caminar, o ambos.

INSECTICIDAS

Hidrocarburos clorados

Los insecticidas hidrocarburos clorados por lo general se encuentran en diversos solventes orgánicos, o como destilados del petróleo. Con frecuencia, los destilados del petróleo o los solventes orgánicos que se utilizan como vehículos para las sustancias químicas son tan tóxicos como los plaguicidas mismos. Muchos insecticidas hidrocarburos clorados se absorben con rapidez y producen toxicidad del sistema nervioso central. Debido a la naturaleza halogenada de estos compuestos orgánicos, también puede sobrevenir toxicidad hepática, renal y miocárdica. Las manifestaciones clínicas después de la ingestión son aprensión, agitación, vómitos, molestias gastrointestinales, dolor abdominal y depresión del sistema nervioso central. A dosis

más alias puede haber crisis convulsivas, ir precedidas por síntomas de ataxia, espasmos musculares y fasciculaciones.

En casos de ingestión a menudo está indicado el carbón activado. Las crisis convulsivas pueden tratarse con lorazepam o diazepam. Los métodos para mejorar la eliminación no han resultado exitosos, salvo como una medida de sostén para insuficiencia hepática y renal.

Organofosfatos

Los insecticidas organofosfato son potentes inhibidores de la enzima colinesterasa, que actúan al interferir con el metabolismo de la acetilcolina, lo que produce acumulación de esta última en los sitios de transmisión de neurorreceptores. La exposición produce una amplia gama de efectos clínicos que son indicativos de estimulación excesiva y masiva del sistema colinérgico, incluso efectos muscarínicos (parasimpáticos), efectos nicotínicos (simpáticos y motores) y efectos en el sistema nervioso central. Estos efectos se presentan en clínica como cefalalgia, debilidad, mareos, visión borrosa, psicosis, dificultad respiratoria, parálisis, crisis convulsivas y coma. Los datos típicos se especifican mediante la fórmula mnemotécnica SLUD (salivación, lagrimación, micción [urination] y defecación). Un pequeño porcentaje de pacientes puede no demostrar miosis, un dato característico diagnóstico clásico. El inicio de las manifestaciones clínicas de la intoxicación por organofosfato por lo general ocurre en el transcurso de 12 horas luego de la exposición. La medición de la colinesterasa eritrocítica regularmente es diagnóstica; cuando hay decremento de 50% o menos de las cifras control, esto orienta hacia intoxicación importante y es una indicación para instituir 2-PAM [pralidoxima (Protopam)], un compuesto regenerador de la colinesterasa.

La conservación de función respiratoria adecuada debe ser la primera medida terapéutica que se tome. En casos de ingestión, está indicado el carbón activado. La atropina es el mejor fármaco (de manera específica en pacientes con problemas respiratorios) y debe administrarse hasta que disminuyan los ruidos pulmonares de estertores o ronquidos, o hasta que aparezcan signos del atropinismo, como boca seca y taquicardia. La depresión importante de colinesterasa en los eritrocitos exige tratamiento con 2-PAM junto con atropina.

HIERRO

Está disponible en una amplia variedad de preparaciones, incluso complemento de hierro en tabletas, preparaciones polivitamínicas, y preparaciones de vitaminas prenatales. Tiene importancia notar que la toxicidad por hierro se relaciona con la cantidad de hierro *elemental*: por ende, para las formas de sal, debe calcularse el contenido real de hierro elemental

En clínica, en general hay cinco fases de la toxicidad después de la ingestión de hierro. La *primera fase* dura 30 minutos a dos horas después de la ingestión, y puede caracterizarse por síntomas de letargo, inquietud, hematemesis, dolor abdominal y diarrea sanguinolenta. La necrosis de la mucosa del tubo digestivo depende del efecto corrosivo directo del hierro sobre los tejidos y puede dar pie a necrosis hemorrágica grave con la aparición de choque. El hierro que se absorbe a través de la mucosa intacta también puede causar al choque. La *segunda fase* se presenta como un periodo de recuperación manifiesto, que después progresa hacia la *tercera fase*. Esta última ocurre 2 a 12 horas después de la primera fase, y se caracteriza por el inicio de choque, acidosis metabólica, cianosis y fiebre. La acidosis aparece por liberación de ion hidrógeno a partir de la conversión de formas de hierro férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}), y la acumulación de ácidos láctico y cítrico. La *cuarta fase* ocurre dos a cuatro días después de la ingestión y en ocasiones se caracteriza por aparición de necrosis hepática, que se cree se debe a una acción tóxica directa del hierro sobre las mitocondrias. La *quinta fase* ocurre desde las dos hasta las cuatro semanas luego de la ingestión, y se caracteriza por obstrucción gastrointestinal consecutiva a formación de tejido cicatrizal en el estómago o el píloro. Los métodos cualitativos para determinar la ingestión de hierro incluyen: 1) un antecedente y examen físico coherentes, 2) una radiografía de abdomen con resultados positivos para tabletas de hierro, y 3) un cambio de color semicuantitativo que es demostrable cuando el aspirado gástrico que contiene hierro se mezcla con deferoxamina. Los métodos cuantitativos que se utilizan en la sobredosis de hierro son: 1) un recuento leucocítico, de más de 15 000, o una glucemia de más de 150 mg/dl, obtenida en el transcurso de seis horas luego de la ingestión; 2) una prueba de exposición a deferoxamina urinaria con resultados positivos (orina con una tonalidad rosada), aunque esto no siempre es confiable, y 3) una concentración sérica alta de hierro.

Están indicados inducir el vómito o el lavado con un tubo de calibre grande. En algunos casos puede estar indicada la irrigación de todo el intestino. Las radiografías de abdomen logra revelar tabletas completas o fragmentos de las mismas en el tubo digestivo, porque estas tabletas son radiopacas. La deferoxamina por vía oral puede ser útil en intoxicaciones graves, pero este fármaco tal vez induzca hipotensión después de dosis por vía oral.

MERCURIO

El mercurio en sus diversas formas está ampliamente disponible como mercurio metálico, fungicidas, auxiliares auditivos y baterías para

relojes, pinturas, fármacos mercuriales, así como catárticos y ungüentos anticuados. La intoxicación puede ocurrir por exposición crónica o aguda a ese tipo de agentes, o por medio de la cadena alimenticia. El mercurio metálico es relativamente no tóxico a menos que se convierta en una forma ionizada, como ocurre con la exposición a ácidos u oxidantes fuertes. En general, las sales mercúricas son más solubles y producen intoxicación más grave que las mercurosas. Las formas inorgánicas de mercurio son corrosivas y producen síntomas de sabor metálico, ardor, irritación, salivación, vómitos, diarrea, edema de la parte alta del tubo digestivo, dolor abdominal y hemorragia. Estos efectos se observan en etapas agudas y pueden desaparecer con la ulceración subsiguiente de la parte baja del tubo digestivo. Es posible que las ingestiones grandes de sales mercuriales produzcan daño renal, que suele presentarse con nefrosis, oliguria y anuria. La ingestión de mercuriales orgánicos, como etilmercurio, puede generar síntomas de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, pero la principal toxicidad casi siempre consta de deterioro neurológico que se presenta con parestesias, alteraciones visuales, alteraciones mentales, alucinaciones, ataxia, defectos auditivos, estupor, coma y muerte. Los síntomas llegan a presentarse durante varias semanas después de la exposición. La exposición y el envenenamiento pueden ocurrir después de la ingestión de mariscos o granos contaminados con mercurio, o de la inhalación de organo-mercuriales vaporizados. La intoxicación crónica por mercurio inorgánico suele sobrevenir después de exposición ambiental repetida, y presentarse con un síndrome neurológico a menudo descrito como el "síndrome del sombrerero loco".

El tratamiento debe iniciarse con carbón activado, con lavado previo o sin él. Las concentraciones de mercurio en sangre y orina pueden ser útiles para determinar la indicación para el tratamiento con quelantes, como la D-penicilamina y dimercaprol (antilewisita británica, BAL).

OPIÁCEOS NARCÓTICOS

Las sobredosis agudas de cualquier narcótico pueden dar por resultado paro respiratorio y coma, con una presentación clínica inicial de pupilas puntiformes, hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, retención urinaria, espasmo muscular y escozor. La sobredosis de propoxifeno se ha relacionado con crisis convulsivas. Pueden aparecer otros signos, como leucocitosis, hiperpirexia y edema pulmonar, particularmente en quienes se inyectan drogas callejeras por vía intravenosa. Las ingestiones de metadona o propoxifeno llegan a tener una evolución prolongada que dura 24 a 48 horas o más. El consumo crónico de narcóticos suele relacionarse con abscesos cutáneos,

celulitis, endocarditis, mioglobinuria, arritmias cardíacas, tétanos y tromboflebitis. La ingestión de Lomotil se complica a menudo por la presencia de atropina en las formas de dosificación patentadas, con un cuadro mixto resultante de síntomas de exposición a narcóticos y anticolinérgicos.

Deben provocarse vómitos o efectuar lavado porque el vaciamiento gástrico tardío es frecuente después de ingestiones de narcóticos. Los vómitos pueden inducirse en un paciente en estado de vigilia; aun así, cuando hay crisis convulsivas o coma, deben realizarse intubación y lavado gástrico con un tubo de Ewald de calibre grande (28 French o mayor). Después de vómitos o lavado debe instilarse carbón activado, a 5 a 10 veces el peso estimado del fármaco que se ingirió (≥ 10 g). Han de proporcionarse otras medidas de apoyo básicas según se requiera. La naloxona por vía intravenosa, 0.03 mg/kg en niños, y 1.2 mg/kg en adolescentes y adultos, es el mejor fármaco para las ingestiones de narcóticos.

FENOTIAZINAS

La clase fenotiazina de antipsicóticos incluye un amplio grupo de medicamentos con efectos terapéuticos similares. Los compuestos individuales, dependiendo de la clase de fenotiazina (alifática, piperidina o piperazina) difieren principalmente en sus potencias por miligramo y en sus tendencias a producir síntomas extrapiramidales, sedación e hipotensión. Las fenotiazinas disminuyen el umbral convulsivo. La sobredosis con estos fármacos puede originar depresión del sistema nervioso central, que suele presentarse al principio con actividad reducida, tranquilidad emocional, e indiferencia afectiva, aunque estos pacientes también pueden mostrar un periodo de agitación, hiperactividad o crisis convulsivas antes del estado deprimido. Es posible que aparezca hipertermia o hipotermia como resultado de los efectos de la fenotiazina sobre los mecanismos reguladores de la temperatura en el hipotálamo. Puede sobrevenir taquicardia con hipotensión como resultado de efectos anticolinérgicos y bloqueadores alfa. Además, llega a presentarse ampliación del complejo QRS originada por el efecto de estos fármacos parecido al de la quinidina, y suscitar taquicardia ventricular. Es posible que se observen síntomas extrapiramidales que se presentan como tortícolis, rigidez del cuerpo, espasticidad, alteraciones del lenguaje y opistótonos. Estos síntomas pueden ocurrir con frecuencia en niños a quienes se ha administrado proclorperazina para el tratamiento de náuseas y vómitos. Está indicado el lavado, seguido por administración de carbón activado.

SALICILATOS

Casi todas las intoxicaciones por salicilato se derivan del uso de aspirina o ácido acetilsalicílico, aunque otras exposiciones graves a salicilato pueden depender de compuestos como el aceite de *Gaultheria procumbens* (metilsalicilato). En general, la ingestión de dosis de más de 150 mg/kg (70 mg/libra) pueden producir síntomas tóxicos, como tinnitus, náuseas y vómitos. Puede observarse toxicidad grave como ingestiones de más de 400 mg/kg (~ 180 mg/libra), con vómitos graves, hiperventilación, hipertermia, confusión, coma, crisis convulsivas, hiperglucemia o hipoglucemia, y alteraciones acidobásicas, como alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. En casos graves, la evolución clínica puede progresar hacia edema pulmonar, hemorragia, insuficiencia renal aguda o muerte. Tiene importancia notar que una dosis excesiva de salicilato logra progresar hacia un padecimiento más grave con el tiempo, a medida que se absorbe más fármaco a partir del tubo digestivo. El salicilismo crónico se presenta en clínica de una manera similar a la situación aguda, aunque suele relacionarse con morbilidad y mortalidad más altas, así como con hiperventilación más pronunciada, deshidratación, coma, crisis convulsivas y acidosis. Aunque las sobredosis agudas pueden relacionarse con cifras de salicilato de 25 a 35 mg/100 ml o más, el salicilismo crónico suele presentarse a concentraciones más bajas de salicilato (de apenas 10 a 15 mg/100 ml). Tiene importancia recordar que la cinética de los salicilatos depende de la dosis, y a cifras séricas más altas de salicilato, la vida media del fármaco puede prolongarse a 15 a 30 horas.

Por lo general puede efectuarse intubación buco gástrica para realizar lavado gástrico, con un tubo de calibre grande, como tamaño 36 French. Luego debe administrarse carbón activado. Las dosis repetitivas de carbón activado mejoran la eliminación intestinal de los salicilatos y acortan la vida media. La alcalinización de la orina puede suscitar un incremento de 10 veces de la excreción de salicilatos al aumentar el pH urinario a más de 8.0. Debe corregirse la hipopotasemia consecutiva a alcalosis respiratoria inducida por intoxicación por salicilato, porque este padecimiento puede dificultar la alcalinización de la orina.

La hemodiálisis, la diálisis peritoneal, la exanguinotransfusión y la hemoperfusión pueden ser eficaces para eliminar el salicilato de los compartimientos sanguíneos, pero sólo están indicados para los casos más graves o cuando la alcalinización de la orina resulta ineficaz o está contraindicada. Es necesario instituir tratamiento adecuado con líquidos para evitar deshidratación y corregir desequilibrios hidroelectrolíticos. La acidosis sistémica se corregirá con prontitud con bicarbonato de sodio. Es preciso vigilar los electrolitos séricos, la función renal y el estado del corazón.

SEDANTES-HIPNÓTICOS

Incluyen una amplia gama de fármacos que se utilizan en el tratamiento de ansiedad, nerviosismo y trastornos del sueño. Después de consumo excesivo o abuso crónico, estos compuestos tienen una propensión a causar adicción física, y debe considerarse la posibilidad de síntomas de abstinencia físicos en el tratamiento de pacientes que tomaron dosis excesivas de sedantes-hipnóticos. Quienes se presentan con una sobredosis de sedantes-hipnóticos pueden manifestar síntomas de confusión, coordinación inadecuada, ataxia, dificultad respiratoria, apnea y coma. Los casos de sobredosis de barbitúricos pueden presentarse de manera característica con "quemaduras por barbitúricos", o lesiones cutáneas ampollares vesiculares transparentes que aparecen en manos y glúteos, así como entre las rodillas. La glutetimida puede generar una evolución clínica caracterizada por un coma demasiado prolongado, o coma con periodos alternantes de pérdida del conocimiento y de estado de vigilia. Gran parte de la gravedad de la toxicidad por este fármaco se relaciona con su biotransformación hacia, y acumulación de, un metabolito, la 4-hidroxi-glutetimida, que tiene una vida media prolongada y es dos veces más potente que el fármaco original. Se han informado masas del fármaco en el estómago, o la formación de bezoar de medicamento, particularmente en relación con sedantes-hipnóticos que son poco hidrosolubles.

En casi todas las sobredosis de sedantes-hipnóticos, el tratamiento conservador representa el método terapéutico más exitoso. En muchos pacientes se requiere lavado gástrico, seguido por administración de carbón activado, para finalizar el proceso. La conservación de vías respiratorias permeables, suministro de ventilación adecuada y control de la hipotensión, así como otras medidas de sostén, son las piedras angulares del tratamiento. En algunos casos, como en las sobredosis de fenobarbital, la alcalinización de la orina resulta beneficiosa al acelerar la eliminación del fármaco. En la sobredosis de sedantes-hipnóticos, los pacientes pueden presentar edema pulmonar o choque que debe tratarse de manera apropiada.

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Tienen tres acciones farmacológicas primarias: efectos anticolinérgicos, bloqueo de la recaptación de catecolaminas en el sitio neuronal adrenérgico, y efectos parecidos a quinidina (canales de sodio rápidos) sobre el tejido cardíaco. La dosis excesiva de antidepresivos tricíclicos representa un episodio que pone en peligro la vida. Los síntomas iniciales que se observan son depresión del sistema nervioso central con manifestaciones de letargo, desorientación, ataxia, de-

presión respiratoria, hipotermia y agitación. La toxicidad grave puede relacionarse con alucinaciones, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, contracciones musculares espasmódicas, coma y crisis convulsivas. Los efectos anticolinérgicos o atropínicos de estos fármacos incluyen boca seca, hiperpirexia, pupilas dilatadas, retención urinaria, taquicardia y reducción de la motilidad del tubo digestivo, que puede dar por resultado retraso notorio del inicio de los síntomas. Las secuelas de los antidepresivos tricíclicos que penen en peligro la vida son los efectos cardiovasculares, que producen arritmias cardíacas, como taquicardia supraventricular, contracciones ventriculares prematuras, así como taquicardia, aleteo y fibrilación vf ntriculares que progresan hacia hipotensión y choque. Es característico que el electrocardiograma demuestre un intervalo PR prolongado, ampliación del complejo QRS, prolongación de QT, aplanamiento de las ondas T o inversión de las mismas, depresión del segmento ST, y grados variables de bloqueo cardíaco que progresan hacia paro cardíaco. El lavado puede estar indicado según sea apropiado, seguido por administración de carbón activado. Los pacientes que ingresan con sobredosis de antidepresivos tricíclicos, pero sin síntomas, deben vigilarse durante un mínimo de seis horas para detectar cualquier inicio tardío posible de los síntomas. Los signos vitales y el electrocardiograma deben vigilarse en pacientes sintomáticos, puesto que han ocurrido arritmias cardíacas letales en etapas avanzadas de la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Ellenhom MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (eds): *Ellenhom 's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
- Roberts JR, Hedges JR (eds): *Clinical Procedures in Emergency Medicine*, 3d ed. Philadelphia: Saunders, 1998.
- Rosen P (ed): *Emergency Medicine; Concepts and Clinical Practice*, 4th ed. St. Louis: Mosby, 1998.
- Rumack BH: *Poisindex*. Denver: Micromedex, 1994.
- Wilkins EW (ed): *MGH Textbook of Emergency Medicine*, 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.

www.rinconmedico.org

- AAF (2-acetilaminofluoreno), 177
- Abalone (orejana marina), intoxicación por, 892
- Abejas, 790
- Aberraciones estables, 217
- Absorción, 37
 - aerosoles/partículas, 98, 99
 - gases/vapores, 97, 98
 - piel, 99-100
 - pulmones, 96-100
 - tubo digestivo, 94-96
 - vías especiales de administración, 101-102
- Absorción/distribución/excreción, 89
 - absorción, 94-102
 - diagrama, 90
 - distribución, 102-107
 - excreción, 107-112
 - membranas celulares, 91-94
- Abstinencia, 927
- Acaros, 791
- Acetaldehído, 472
- Acetaminofén, 389-390, 930-931
- Acetazolamida, 263
- Acetilación, 138, 144-147
- N-Acetilación, 144
- Acetiladores, lentos, 145
 - rápidos, 145
- 2-Acetilaminofluoreno (AAF), 170, 177
- Acetilcolinesterasa (ACE), 624-625, 757
- N-Acetiltransferasas, 145
- Acínos, 352
- Acné, 519-520
- Acrilamida, 440-441
- Acrodinia, 687
- Acroleína, 489, 834
- Acuática y terrestre, ecotoxicología, 837-855
 - biomarcadores, 842-844
 - conducta química/biodisponibilidad, 841-842
 - conducta química de fase única, 837-840
 - modelado, 851-854
 - química ambiental/quimodinámica, 837
 - sistemas de información geográfica (GIS), 854
 - toxicología, acuática, 844-847
 - terrestre, 847-851
 - transporte químico entre fases, 840-841
 - valoración del riesgo ecológico, 854-855
- Adelfa, amarilla, 797
 - toxina, 898
- Adenosindifosfato (ADP), 58, 280
- Adenosintrifosfato (ATP), 57
- Aditivo, 18
- Adrenalina, 583
- Advección, 839
- Aflatoxina B, 888
- Aflatoxina B₁, 171
- Aflatoxinas, 886, 888-889
- Agárico, amanita, 800
- Agrupados, modelos, 852-853

Aire, contaminación, 811-836
 ácido sulfúrico, 822-825
 acroleína, 834
 aldehído, 833-834
 contaminación, de exteriores.
 815-817
 de interiores, 815-819
 importantes, 814-815
 dióxido, de azufre, 821-822
 de nitrógeno, 832-833
 enfermedades relacionadas
 con la construcción, 820
 extrapolación/factores miti-
 gantes, 813-814
 formaldehído, 833-834
 fotoquímica, 827-828
 gases de combustión de die-
 sel, 826
 investigación acerca de salud.
 811-813
 materia particulada, 825-827
 monóxido de carbono, 834-
 835
 neblina de verano, 821
 niebla tóxica (gases de com-
 bustión emitidos por ve-
 hículos), 828-829, 832
 ozono, 829-832
 síndrome del edificio enfer-
 mo, 819
 tipo reducción, 820-836
 tóxicos del aire (contaminan-
 tes peligrosos del aire),
 835-836
 tóxicos del, 835-836
 transportado por el, arsénico,
 666
 Albañal, gases, 303
 Alcalinas cáusticas, exposiciones,
 931-932
 Álcalis, 561-562
 enfermedad por, 701
 Alcaloides de la Vinca, 442
 Alcohol deshidrogenasa (ADH),
 121, 742

Alcohol, 739-744. Véase también
www.inconmedico.org
*Fetal, síndrome de alco-
 holismo (FAS)*
 Alcoholismo, 335
 Aldehído(s), 471, 833-834
 deshidrogenasa (ALDH), 123
 oxidasa, 123
 Aldrina, 621
 Alérgica por contacto, dermatitis.
 509-513
 Alérgicas, reacciones, 16
 Alilamina, 483, 489
 Alimentos, alergia a, 872, 875-877
 enfermedad bacteriana trans-
 mitida por, 893-897
 idiosincrasias a, 877-878
 intolerancia a, 872-881
 toxicología, 859-899
 aditivos, de color, 871
 directos, 871
 indirectos, 867-868
 regulados, 864
 agentes microbiológicos,
 892-893
 alergia (hipersensibilidad) a
 alimentos, 872, 875-877
 alimentos nuevos, 871-872
 arsénico, 883-884
 cadmio, 884
 carcinogenicidad, 869-870
 contaminación, de la leche,
 898
 inevitables, 864, 883-889
 enfermedad bacteriana trans-
 mitida por alimentos,
 893-897
 fármacos para animales, 881,
 883
 idiosincrasia a alimentos,
 877-879
 ingestión diaria estimada,
 865-867
 intolerancia, a alimentos,
 872, 874-881
 a la lactosa, 872

www.rinconmedico.org

- intoxicación por. ciguatera.
 - 890
 - dinoflagelados, 890
 - erizo de mar, 892
 - hígado de pescado, 891
 - huevo de pescado, 891 -892
 - morena, 891
 - oreja marina, 892
 - pez globo, 890-891
 - tortuga marina, 892
- miel, 898
- mohos/micotoxinas, 886-889
- NOC (compuestos N-nitroso),
 - 885-886
- orgánicos clorados, 884-885
- plomo, 883
- preceptos de la U. S. Food and Drug Administration,
 - 864-865
- pruebas de nivel de preocupación, 865-867
- reacciones, alimentarias farmacológicas, 880
 - anafilactoides, 879-880
- residuos de plaguicidas, 881
- sustancias, GRAS, 864, 868-869
 - nutritivas y no nutritivas, 860-861
 - producidas por cocinado. 897-898
- toxina, de adelfa, 898
 - de mariscos, 889-892
- tubo digestivo y, 861-862
- Almacenamiento, de tóxicos
 - tejidos, 103-105
- hongos de, 887
- Almendras amargas, 804
- Alquilaminas, 483, 489
- Alquilbencenos, 733-734
- Alternativa, vía, 311
- Alucinatoria, intoxicación, por
 - pescado, 778
- Aluminio, 608, 705-707
- Alveolos, 396
- Alzheimer, enfermedad, 707
- Ambiental, toxicología
 - contaminación del aire. 811-836
 - ecotoxicología acuática y terrestre, 837-855
- Ames, prueba, 226, 227, 236
- Aminoácidos, conjugación, 138. 146
- Aminoácidos excitadores (EAA),
 - 450-451, 799, 800
- Aminoglucósidos, 391
- Amoniaco, 561, 562
- Analgésicos, 494
 - nefropatía por, 390
- Analítica/forense, toxicología.
 - 900-919
 - clasificación de sustancias. 901-905
 - definiciones, 900
 - examen de orina, 911
 - función analítica en, toxicología, clínica, 916-917
 - forense, 905-906
 - vigilancia, biológica, 918-919
 - terapéutica, 917-918
- investigación de muerte por envenenamiento. 906-912
- método sistemático, 901-905
- necropsia, 907, 908
- práctica de pruebas, de rendimiento en seres humanos, 916
 - forenses en orina, 913-915
- sobredosis manifiesta de fármacos, 912
- testimonios de tribunales, 912-913
- Anatómicos, parámetros, 158-159
- Aneuploidia, 217, 225
 - inducción de, 209, 225
- Anfetamina, 932
- Anfibios, 760-762

Anfotericina B. 391
 Angiotoxicidad, 48 1
 Ángulo abierto, glaucoma de. 569-570
 Anhídridos, ácidos. 343-344
 Animal(es). biovaloracioncs. 76-77
 fármacos, 881, 883
 toxinas de origen. 751-791
 alacranes. 789-790
 anfibios, 760-762
 animales marinos. 762-782
 antivenenos. 753-754
 arañas, 783-789
 artrópodos, 783-791
 cnidarios, 765-769
 equinodermos, 769-771
 garrapatas/ácaros, 791
 himenópteros (hormigas/abejas/avispa/avispones), 790
 hipersensibilidad, 753
 lagartos, 760
 moluscos, 771-775
 peces, 775-782. Véase también *Peces*
 porifera (esponjas), 765-766
 propiedades, 752-753
 protista, 763-764
 reptiles, 754-760
 serpientes, 754-760
 ANIT (α -naftilisotiocianato), 365
 Anóxica, hipoxia, 285
 ANS (sistema nervioso autónomo), 454
 Antagonismo, 18
 Anti-CMV (citomegalovirus), fármacos, 577
 Antibióticos, 465
 Anticoagulantes, 656-657
 Anticolinérgicos, 932-933
 Anticolinesterasa, insecticidas, 624-634
 Anticuerpos, dependiente de hipersensibilidad citotóxica, 337-338

www.rinconmedico.org

inhibición. 132
 Antidepresivos tricíclicos. sobredosis, 942-943
 Antígeno, células presentadoras (APC), 314
 Antiinflamatorios no esteroides. 390-391
 Antimonio. 715
 Antinociceptivos, 494
 Antipsicóticos, 469
 Antisueños, 753
 Antivenenos, 753-754
 Antraciclina(s), 465
 cardiomiopatías, 460
 ANTU (α -naftiltiourea), 656
 APAP (acetaminofén), 389-390
 APC (células presentadoras de antígeno), 314
 Aplásica, anemia, 279
 Apoptosis, 63, 70, 255, 359
 Ara-M (arabinósido de 6-metoxipurina), 579
 Arabinósido de 6-metoxipurina (Ara-M), 579
 Araña(s), 783-789
 corredoras, 788-789
 de mar, 788
 peces, 781-782
 reclusa parda, 786-787
 violin, 786-787
 viuda, 783, 786
 negra, 788
 Arboles. Véase *Plantas*
 Argiria, 716
 Arilacetamida desacetilasa, 146
 Armonización de la valoración de riesgo, 84
 Aromáticos, hidrocarburos, 490-491
 Aromatización, 123
 Arritmias, 456
 Arsénico, 665-669
 arsina, 668-669
 biotransformación de, *in vivo*, 666

cáncer cutáneo v. 523
carcinogenicidad, 668
efectos, celulares, 667
 sobre la reproducción/teratogenicidad, 668
indicadores biológicos, 669
sistema inmunitario y, 326
loxicocinética, 666
lexicología, 667-668
 toxicología de alimentos y, 883-884
 tratamiento, 669
Arsina, 668-669
Arterial (anóxica). hipoxia, 285
Artrópodos, 783-791
Asbestos, 330, 410-411
Asesinas naturales, células, 307
L-Asparaginasa, 608-609
Aspirina, 494
Asténico-vegetativo, síndrome, 686
Atelopodidae, 761
ATP (adenosintrifosfato), 57, 58
Atropina, 633, 937
Atunes, 778
Auricular, aleteo, 458
 fibrilación, 458
Australianos, pulpos, 772
Autoinmunidad, 347-351
Auxótrofos, 228
Avispas, 790
Avispones, 790
AVS (sulfuras volátiles ácidos), 841
Axónico, transporte, 425
Axonopatías, 434-443
Azafrán (azafrán croco, cólquico). 794
Azatioprina (AZA), 332
Azo, reducción de grupo, 118
AZT (zidovudina), 333
Azufre, dióxido, 821-822

B, células, 315
Babosas, 771

Bacilar, disentería, 897
Bacillus cereus, 897
Bacterianas, endotoxinas. 495
BAL (antilewisita británica), 662-663
Barbitúricos. dosis excesiva de, 942
Bario, 714-715
Baritosis. 715
Barriletes (cachurretas), 778
Base, pares de, sustituciones. 216
Basófilos, 281
Batracotoxina, 761
Bax, 256
Baygon. 629
Bazo, 300
BCNU (1,3-Bis(2-cloroetil)-l-nitrosourea). 417-418
Belladona, 801
BeLT (prueba de proliferación de linfocitos específica para berilio), 344
Benceno, 283, 731-733
Benomii. 647
Benzilaminooxidasa, 489
Berilio, 327, 344, 669, 671
Beriliosis, 670
Bernard, Claude, 6
Biliar(es), ácidos, 355
 conductos, daño de, 357, 360
 excreción, 109, 110
Bilis, formación de, 356-357
Bioactivación, 728
Biodisponibilidad, 155-156
Biológica(s), sistemas de pruebas. 845-846
 vigilancia, 918-919
Biológicamente eficaz, dosis, 842
Biológicos, aspectos, modelado de dosis-respuesta basado en, 272
Biomarcador (marcador biológico), 843-844
Biotransformación, 113, 114
 xenobióticos, 114-116
 acetilación, 138, 144-146

- Biotransformación (*Cent.*)
 xenobióticos {*Com.*)
 biotransformación fase I,
 115-133
 conjugación de, aminoácidos. 139, 146
 glutación, 138, 146-148
 glucuronidación, 141
 hidrólisis, 116-118
 metilación, 139, 143-144
 oxidación, 121-133
 reacciones fase II, 115, 133-149
 reducción, 118-121
 sulfación, 139, 141-143
- Bipiridilo, derivados, 644-646
- Bismuto, 707-708
 glicolilarsanilato, 708
- Blastocisto, 250
- Bleomicina, 417
- BMD (dosis que sirve como punto de referencia). método de, 80
- BOAA (β -N-oxalilamina-L-alanina), 801
- Bonitos, 778
- Botánicos, insecticidas, 638-639
- Botón de oro (ranúnculo), 796
- Botulismo, 895-896
- Bradycardia, 456
- Británica, antilewisita (BAL), 662
- Brodie, Bernard, 8
- Brodifacum, 657
- Bromadiolona, 657
- Bromobenceno, 389
- Bronceado, 516
- Bronquial, pruebas de provocación, 342
- Bronze, Standard, pruebas, 844
- Büehler, prueba, 342
- Busulfán, 575
- 1,3-Butadieno, 492
- Ca²⁺, 58, 59
- CAD (fármacos anfófilos catiónicos), 418
- Cadmio, 671-674
 carcinogenicidad, 674
 efectos renales, 673
 exposición, 671
 hipertensión/efectos cardiovasculares, 674
 indicadores biológicos, 674
 riñón y, 387
 sistema, esquelético y, 673
 inmunitario v. 326
 toxicocinética. 671-672
 toxicidad, 672-674
 placentaria y, 262
 toxicología de los alimentos y, 884
 tratamiento, 674
- Cainato, 450
- Caínico, ácido, 800
- Cal, apagada (muerta), 562
 quemaduras por, 562-563
- Calamares, 772
- Calcio, 606
 EDTA, 663
 homeostasia, 384
 óxido de, 562
- Calomel, 687
- cAMP, 603
- Campilobacteriosis, 895
- Campo, estudios de, en ecosistemas terrestres, 848-849
 hongos de, 886
- Canabinoides, 334-335
- Canalicular, colestasis, 359-360, 365-366
- Canavalia ensiformis*, ureasa de, 689
- Cáncer, carcinogénesis química.
 Véase *Química, carcinogénesis*
 carcinogenicidad por metales.
 Véase *Metales, carcinogenicidad por*
 cutáneo, 522-524
 pulmón, 408-410
- Caowu, 797

CAP (College of American Pathologists), programa del.
9 M

Captan, 647, 651

Caracol(es), 771
de mar, 773

Carbamato, ester, 624-634

Carbarnatos, 329

Carbaril, 629

Carbón activado, 927-929
en múltiples dosis (MDAC). 929

Carbonilo, reducción de grupos.
119

Carbono, disulfuro, 749
ojo, 588
sistema, cardiovascular, 492
nervioso, 435, 439-440
monóxido de, 491-492, 834-835
intoxicación por, 290-292
tetracloruro de, 736-737

Carboxihemoglobina (COHb),
291, 834, 835

Carboxilesterasas, 116-117

Carcinógeno, 170, 178
no genotóxicos, 72-73, 210

Cardiaca(s), función, 455
miopatías, 459

Cardiaco, bloqueo, 458-459

Cardiomiopatía de origen alcohólico, 459

Cardiovascular, sistema, 452-500
ácido hidrazinobenzoico, 495
agentes, farmacéuticos, 465-470, 493-495
industriales, 470-472, 483-491
que actúan sobre el sistema nervioso autónomo, 493
vasculotóxicos, 483-496
analgésicos/antiinflamatorios no esteroides, 494

ÍNDICE ALFABÉTICO 951

www.rinconmedico.org

alquilaminas, 483. 489

alteraciones de la función.
cardíaca, 456-460
vascular, 475-478

aminas simpaloimélicas.
493

anatomía del corazón, 453

anestésicos locales, 469-470

angiotoxicidad, 481

anormalidades del ritmo.
456, 458-460

antibióticos antibacterianos.
465

anticonceptivos orales, 494

anticoplásicos, 494

antraciclina. 465

1,3-butadieno, 492-493

cocaína, 470, 493

cardiotoxicidad inducida por
fármacos, 462-463

cardiotóxicos, 464-473

catecolaminas, 470

cerebro, 496-497

citocinas, 473

colorantes de contraste radiográficos, 494

contracción, 455

corazón, 497

disfunción mitocondrial,
464

disulfuro de carbono, 493

electrofisiología, 452-455

endotoxinas bacterianas.
495

estrés oxidativo, 460-463

fármaco de acción central,
465, 469

fisiología, cardíaca, 452-455
vascular, 474-475

función cardíaca, 455

gases, 491-493

hidrocarburos aromáticos,
490-491

hígado, 498-499

Cardiovascular, sistema (*Cont.*)
hormonas escleroides. 472-473
inhibidores de la fosfodiesterasa, 495
lesión, miocárdica, 460-462
por reperfusión luego de isquemia, 463
sarcolémica/sobrecarga de calcio, 463
metales pesados, 472, 484, 489-490
miopatías cardíacas, 459-460
modelos de electrocardiograma, 457
monóxido de carbono, 491 - 492
nicotina, 493
nitroaromáticos, 490
oxígeno, 492
plantas y, 796-798
productos naturales, 472-473, 495-496
psicotrópicos, 493
pulmones, 499-500
riñón, 497-498
solventes industriales, 470-472
toxicidad vascular, 478-483
toxina T-2, 495-496
toxinas de animales/plantas. 473
trombosis, 478
vitamina D, 496
Cassia obtusifolia, 804
Castaño de Indias, 794
Catalasa, 742
Cataratas, 572-576
Catárticos, 927
Catecol, 732
Catecol O-metiltransferasa (COMT), 144
Catecolaminas, 470
cardiomiopatía por, 459-460
toxicidad por, 432-433

www.rinconmedico.org

Catiónicos anfófilos, fármacos (CAD). 418
Cayena, pimienta, 805
Cefalópodos. 772
Ceguera, *modorra* con, 701
Celular(es). disfunción. 47-60
muerte, programada (PCD). 255. Véase *Apoplosis*
oncogenes. 192-194
reparación, 62-63
regulación, del ciclo, 195, 196
inadecuada de la actividad, continua, 51
Células, formadoras de placa (PFC).
valoración de, 320
hipersensibilidad mediada por. 338, 340, 661
inmunidad mediada por (CMI), 311, 317-318
Centeno, cornezuelo del, 798
Centolla, 788
Cepillo, células en, 396
Cerebro. Véase *Nervioso, sistema*
Cero, procesos de orden, 154
Chamico (estramonio), 801
Chapín, 780
ChemofT/Kavlock, valoración, 269
Chino, restaurante, síndrome del, 450
Chuanwu, 797
Cianuro, intoxicación por, 302, 933
Ciclodienos, 619-620
Ciclofosfamida (CP), 254, 417
Ciclohexanos, 619
Ciclooxigenasa, 124
Ciclosporina. 333, 391-392, 579
Ciclóstomo, intoxicación por. 778
Cicuta acuática, 806
Cigarrillo, humo de, 329-330
Ciguatera, 776-777
intoxicación por, 890
Ciliar, cuerpo, 570-571
Cinesina, 425

- Circunventriculares, órganos. 423
Cirrosis, 358, 360
Cisplatino, 392-393, 712-713
Citarabina, 579
Citocinas, 473
Citocromo P-450, 127-133, 363
 oxidasa de función mixta de-
 pendientes de, 729
Citogenética, vigilancia, 238
Citoplasmático, flujo, 425
Citoplásmico, Ca^{2+} , 59
Citosqueleto, 425
Citotóxica, hipersensibilidad, 661
Citrinina, 389
Clásica, toxicocinética, biodispo-
 nibilidad, 155-156
 depuración, 155
 modelo de dos comparti-
 mientos, 152-153
 saturación de eliminación,
 153-154
 toxicocinética, fisiológica,
 comparada, 157
 modelo de un comparti-
 miento, 150-152
 volumen aparente de distri-
 bución, 154-155
 vía, 310
Cloracné, 519-520
Clorados, bencenos, 619
 blanqueadores, 931
 ciclodieno, insecticidas, 619-
 624
 hidrocarburos, alifáticos, clo-
 roformo, 735-736
 diclorometano, 734-735
 etanol/alcohol, 739-744
 haloalcanos/haloalque-
 nos, 737-739
 metanol, 744-745
 tetracloruro de carbono,
 736-737
 insecticidas, 936-937
 orgánicos, 884-885
Clorbenzilato, 621
Clordano, 621
Clordecona, 621
Clorofacinona, 657
Clorofenoxi, compuestos, 642-
 644
Cloroformo, 388, 735-736
Cloroquina, 565, 580-581
Clorpromazina, 566, 574
Clostridium botulinum, 895-896
Clostridium perfringens, 896
CMI (inmunidad mediada por
 células), 311, 317-318
Cnidarios, 765-769
CO, intoxicación por, 290-292
Cobalto, 690-691
Cobayos, prueba de maximización
 en (GPMT), 342, 345
Cobre, 691-693
Cocaína, sistema, cardiovascular,
 469, 493
 inmunitario, 335
 nervioso, 449-450
 toxicología del desarrollo,
 247-248
Cofre (pez), 779
COHb, 291, 834, 835
Colagenasa, 756
Colangiodestructiva, colestasis,
 360
Colector, túbulo, y conducto, 372
Colestasis, 359-360, 365-367
Coloide, paladio, 711
Colonias, factores estimulantes
 de, 277
Color, aditivos, 871
Colquicina (colchicina), 442, 794
Coma, 926
Comparativo, análisis de riesgo.
 85
Compartimientos, 157
Complemento, activación, 310
 lisis dependiente de, 337
 sistema, 310
COMT (catecol O-metiltransfe-
 rasa), 145

Común, hierba cana (hierba caballar, zuzón), 802
 Concentración máxima permisible (MAC), 724
 Conducción, vías respiratorias de, 395
 Conductual, pruebas de toxicidad, 726-727
 Conjuntiva, 559
 Conos, 773
 Construcción, enfermedad relacionada con, 820
 Consuelda (consólida real, espuela de caballero) alta, 799
 (*sínfito*), 801
 té de, 802
 Contacto, dermatitis por, 346, 507-514
 hipersensibilidad por, 338
 urticaria por, 521
 Contaminación. Véase *Ambiental, toxicología*
 del aire, exteriores, 816-818
 interiores, 815, 817-819
 tipo reducción, 820-821
 Contaminantes peligrosos del aire, 835-836
 Cooxidación, 123-124
 Copeland, proyecto de ley, 7
 Corales, 767-769
 Corazón. Véase *Cardiovascular, sistema*
 Córnea, 559-566
 Corneocitos, 504
 Coroides, 579
 Correlación, análisis de, 132
 Corrosivo, sublimado, 686
 Corticosteroides, 332
 Corto plazo, pruebas a, 77
 para identificación de carcinógeno, 209
 Cosméticos, 346
 Cumaclor, 657
 Covalente, unión, 45
 Crinotóxicos, peces, 779-780

Cromátide, hermana, intercambio (SCE), 231, 239
 Cromo, 674-676
 Cromosómicas. aberraciones, 217
 Cronicidad, índice, 25
Crotalaria, 801
Crotalaria spectabilis, 803
 Crótalos, 758
 Cruzada, reacción, sustancias químicas que tienen, 513, 514
 sensibilización, 121
 CsA (ciclosporina), 333, 391-392
 Cualitativa, valoración, de información de riesgo, 84
 Cuántica de todo o nada, respuesta, 23
 Cuantitativa, valoración de riesgo, 78-82
 Cuello uterino, 536-537
 Cuerpo plano, pez, del mar Rojo, 780
 Cumeno, 734
 Curare, 799
 Cutáneo, cáncer, 522-524
 CYP, 332
 CYP2E1, 742
 2,4-D, 643
 DAB (4-dimetilamino-azobenceno), 181
 Daño, tolerancia al, 221-222
 DAO (diaminooxidasa), 123
 Datos, basados en, 156
 DBCP (dibromocloropropano), 653
 d4T (estavudina), 334
 ddC (zalcitabina), 334
 DDD, 621
 ddl (videx), 334
 DDT, 328, 620-624
 Death cap, 802
 Deferoxamina, 665

- Deformaciones, 252
Delaney, cláusula de, 9, 869
de Medicis, Catalina, 5
Demencia, 706-707
Depuración, 155
Derivación, secreción de, 661
Dermatitis, 507-514
 alérgica por contacto, 509-513
Dermatoconjuntivitis, 346
DEHP (dietilhexilftalato), 542
Derris, raíz de, 639
Desarrollo, toxicología, 243-273
 ácido valproico, 248-249
 cocaína, 247-248
 datos epidemiológicos, 269-270
 deleciones (knockouts) de gen, 256
 DES, 246
 desarrollo normal, 249-252
 estrategias de práctica de pruebas alternativas, 265, 268-269
 etanol, 246-247
 factores maternos que afectan el desarrollo, 260-262
 farmacocinética, 257-259
 historia, 243
 mecanismos, 254-255
 método de dosis que sirve como punto de referencia, 271-272
 modelado de dosis-respuesta basado en aspectos biológicos, 272
 patogénesis, 255-256
 pautas reguladoras in vivo, 265-267
 principios generales de Wilson, teratología, 244
 pruebas en múltiples generaciones, 265
 relación de dosis-respuesta, 252-254
 retinoides, 248
 talidomida, 244, 246
 toxicidad materna, 263-264
 tóxicos para el desarrollo de seres humanos, 245
 valoración de, riesgo, 270-271
 seguridad, 264-272
 toxicidad placentaria, 262
Descriptivas, pruebas, de toxicidad en animales, 28-34
Desferrioxamina, 664-665, 695
Deshalogenación, 120-121
Deshidrohalogenación, 121
Desplazamiento de marco, mutaciones por, 216
Desproporción, reparación de, 224
Destoxicación, 43-44, 729
 mecanismos de (Williams), 9
Deterioro del mantenimiento celular, externo, 60
 interno, 57-60
Deterministas, modelos, 852
DFP (diisopropilfluorofosfato), 628
Diálisis, 922, 925
 demencia por, 706-707
Diaminodifenoxialcanos, 585
Diaminooxidasa (DAO), 123
Diana, retina en, 580
Diazepam, 634
Dibromocloropropano (DBCP), 653
 γ -Dicetonas, 434-435
Diclorodifeniletanos, 619, 621
Diclorometano, 734-735
Dicofol, 621
Diefembaquia, 795
Dieffenbachia, 795
Dieldrina, 621
Diesel, gases de combustión de, 826
Dietilditiocarbamato (DTC), 665
Dietilenglicol, 747
Dietilestilbestrol (DES), 246
Dietilhexilftalato (DEHP), 542
Difacinona, 657

Difencumarina, 657
 Diflunisal, 263
 2-3-Difosfoglicerato (DPG). 286
 Difusión, 398
 compartimientos limitados por.
 163
 facilitada, 93-94, 862
 simple, 91-92
 Digital (dedalera), 797
 Digitálicos, glucósidos, 934
 4-Dimetilaminoazobenceno
 (DAB), 180
 Dimetilarsénico, 666
 Dimetilnitrosamina, 170, 171
 Dimite (DMC), 621
 Dineína, 425
 2,4-Dinitrofenol (DNP), 573
 Dinoflagelados, intoxicación por,
 890
 Dioscoridas, 4
 Diquat, 644, 645
Discourse on the Diseases of
Workers (discurso acerca
 de las enfermedades de tra-
 bajadores)(Ramazzini), 6
 Diseminación, factor, 756
 Disposición, antagonismo de, 19
 tolerancia de, 19
 Distales, túbulos, células, 371 -
 372
 Distribución, 39-40, 102-107
 coeficiente de, 161
 Disulfuro, reducción de, 119
 Ditiocarbamato, 651-652, 665
 Ditizona, 585
 Diuresis, 922
 DMC (dimite), 621
 DMPS (ácido 2,3-dimercapto-l-
 propanosulfónico), 663
 DNA, mecanismos de reparación
 del, 222
 DNasa, 757
 DNP (dinitrofenol), 573
 Domoico, ácido, 800
 Dopamina, 433

www.rinconmedico.org

Dos años, biovaloración de. 207-
 209
 Dos compartimientos, modelo.
 152-153
 Dosis, mediana, 24
 que sirve como punto de refe-
 rencia, método (BMD), 80
 repelida, estudio con, 30
 respuesta, 19-27
 valoración, 78-80
 tolerada máxima, 31
 Doxorubicina, 429, 462, 578
 DPG (2,3-difosfoglicerato), 286
 Draize, prueba, 513
 Drano, 931
 DT-diaforasa, 106 DTC (dietildi-
 tiocarbamato), 665
 DTPA (ácido dietilentriamino-
 pentaacético), 664

 EAA (aminoácidos excitadores),
 450-451, 799, 800
 EB (etilenglicol monobutíler),
 748
 EBDC (etilenbisditiocarbamato),
 compuestos, 651, 652
 ECG (electrocardiograma), ca-
 racterísticas del. 457
 Ecológico, riesgo, valoración del,
 854-855
 Económica, forma, 27
 Ecotoxicología, 13, 837. Véase
 también *Acuática y terres-
 tre, ecotoxicología*
 EDI (ingestión diaria estimada),
 865
 Edificio enfermo, síndrome del, 819
 EDTA, 663
 EE (etilenglicol monoetil éter), 748
 Efáptica, transmisión, 443
 Eferentes, conductos, 531-532
 Eficacia, 25
 Ejercicio, alergia a alimentos in-
 ducida por, 876

- Eléctricamente excitables, desregulación de células. 51 -57
- Electrófilos, 42
- Electrones, transferencia de. 45
- Eledoisina. 772
- Elements de Toxicologie* (Chapuis), 901
- Eliminación. Véase *Excreción*
- ELISA, 320
- EM (etilenglicol monoetil éter). 748
- Embarazo. Véase *Desarrollo, toxicología*
- Encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), 897
- Endocrinas, células. 592
- glándulas, 592
- Endocrino, sistema, 592-611
- ovarios, 605-606
- paratiroides, 606-610
- testículos, 600-605
- tiroides, 593-600
- Endonucleasas, 385
- Endosulfán, 621
- Endrina, 621
- Enfisema, 407-408
- Enteque seco*, 805
- Enterohepática, circulación, 137
- Environment and Birth Defects* (Wilson), 243
- Enzimas, 346-347
- Enzimáticas, reacciones, 45-46
- fase I, 115-133
- fase II, 115, 133-148
- Eosinófilos, 281
- Epidemiológicas, observaciones, 199
- Epidemiológicos, estudios, 77
- Epidídimo, 532
- Epinefrina. Véase *Adrenalina*
- Episódicas, observaciones, 199
- EPN (O-etil-O-4-nitrofenil fenilfosfonotioato), 628
- Epóxido hidrolasa, 117-118
- Equinodermos, 769-771
- Erección, 533-534
- Eritema, 515
- Eritrocitos. 283-285
- Eritropoyesis. 277
- Eritropoyetina. 278
- Erizo de mar aplanado, 770
- Escherichia coli*. 895
- Escila (esquila, cebolla albarrana, alharranilla). 797
- Escombroides. intoxicación, 778
- Escorpinas, 781
- Escorpiones, 789-790
- Espacio, modelos distribuidos en el, 852-853
- Esparsomicina, 583-584
- Especie, diferencias, 28
- Espermatogénesis, 529-530
- Espermatozoides, 530
- Esponjas, 764-765
- Estafilococos, intoxicación, 896
- Estancamiento, hipoxia por (hipocinética), 285
- Estaño, 719-720
- hidruro de, 719
- Estavudina (d4T), 334
- Esteatosis, 358
- Esteroides, 573-574
- hormonas, 472-473
- células secretoras de, 592
- Estilo de vida, carcinogénesis por, 201-202
- Estocásticos, modelos, 852
- Estradiol, 527
- Etambutol, 588
- Etanol, 739-744
- biotransformación, 742
- carcinogenicidad, 744
- cardiotoxicidad, 462, 471
- concentraciones sanguíneas, 739
- interacción con otras sustancias químicas, 743-744
- lesión hepática, 742-743
- síndrome de alcoholismo fetal, 741

Etanol (*Cont.*)

sistema, inmunitario, 135-336
nervioso central. 740-741
sobredosis de. 934-935
toxicología del desarrollo, 246-247

Etilbenceno, 733

Etilcarbamato, 170, 329

Etilenglicol, 746

Etileno, dibromuro de, 653

Etílico, alcohol, 739-744. Véase también *Etanol*

ETU (etilentiourea), 652

Euforbio, especie, 794

Excisión, reparación por, 62
de daño de DNA, 222, 224
mecanismos de, 222

Excitadores, aminoácidos (EAA), 450-451, 799-800

Excreción, 40-41, 107-112
biliar, 109-110
exhalación, 111
fecal, 108-111
intestinal, 110
leche, 111-112
líquido cefalorraquídeo, 111
sudor/saliva, 112
urinaria, 107-108

Exhalación, 111

Exposición, 14-15
a corto plazo, límites de (STEL), 723, 726
subcrónica, 29, 30
valoración de la, 82-83

EXTOXNET, 84

Extracelular, espacio, 162
matriz, 64, 66

Extrapolación, 813-814

Eyacuación, 533-534

Facilitada, difusión, 93-94, 862

FAS (efectos del alcohol sobre el feto), 247

Fagocíticas, células, 307

Fagocitos, 281

www.rinconmedico.org

Faloidina, 802

Farmacocinética. 150-166. Véase también *Clásica, toxicocinética; Fisiológica, loxicocinética*
no lineal, 154

Farmacológicas, reacciones alimentarias, 880

Fármacos, anfófilos catiónicos (CAD), 418

cardiotoxicidad inducida por, 462

de acción central, 465, 469

FAS (síndrome de alcoholismo fetal), 247, 741

Fecundación, 249, 537

Fecundidad, 556-558

Fenitoína, 263, 934

Fenobarbital, 597

Fenol O-metiltransferasa (POMT), 144

Fenómeno adverso repetido, prueba de parche con, 509

Fenotiazina(s), 581-582

sobredosis de, 940

Fenotípico (genital), sexo, 527

Fetal, periodo, 252
síndrome de alcoholismo (FAS), 247, 741

FETAX, valoración 269

Feto, efectos del alcohol sobre el (FAS), 247

Fibrosis, 69, 407

Fick, ley, 259

Filtración, 92-93

FISH (técnica), 230, 239

Fisiológica, toxicocinética, compartimientos, 157
especializados, 164-166
limitados por, difusión. 163

perfusión, 162-163

estructura de modelo básica, 157

hígado, 165

parámetros. 158-161
 pulmón, 164-165
 sangre, 165-166
 toxicocinética clásica, comparación. 156
 Fisiológicos, parámetros. 159-160
 FK506, 333
 Flavina, monooxigenasas que contienen (FMO). 125-127
 Flujo, compartimiento limitado por, 162-163
 Fluoroacetamida, 655
 Fluoroacético, ácido, derivados, 655-656
 Fluorouracilo, 578
 Flutamida, 605
 FMO (monooxigenasas que contienen flavina), 125-127
 FOB (baterías observacionales funcionales), 428
 Focal, muerte celular, 359
 Folpet, 647, 651
 Forense, toxicología, 13, 900.
 Véase también *Analítica/forense, toxicología*
 Forenses, pruebas, de fármacos en la orina (FUDT), 913-915
 Formaldehído, 347, 833-834
 Foscarnet, 578
 Fosfatasa, 756
 Fosfato, 628
 Fosfina, 653
 Fosfodiesterasa, 757
 inhibidores, 495
 Fosfolipasas, 384-385
 Fosfomonoesterasa, 756
 Fosfonato, 628
 Fosforamido, 628
 Fosfordiamido, 628
 Fotoalergia, 518-519
 Fotoquímica, contaminación del aire, 827-828

Fotosensibilidad. 517-519
 Fototoxicidad, 517-518
 Fototoxicología, 515-519
 Fracaso, de la apoptosis, 71
 de la reparación del DNA, 70, 71
 para terminar la proliferación. 72
 Frecuencia normal, distribución de, 22
 FSH (hormona estimulante del folículo), 528, 529, 536, 539, 540, 602
 Ftalimidias, 651
 Fuentes de información, 84
 Fumigantes, 652-653
 Fumonisin, 389, 704
 Funcional(es), antagonismo, 18
 observacionales, baterías (FOB), 428-429
 Fungicidas, 646-652
 ditiocarbamatos, 651 -652
 estructuras químicas, 646
 ftalimidias, 651
 hexaclorobenceno (HCB), 649
 organomercuriales, 649-650
 pentaclorofenol (PCP), 650
 G-6-P deshidrogenasa, 296
 Galactosa, 576
 Galactosemia, 576
 Galio, 709
 Gametogénesis, 249
 Ganciclovir, 577, 579
 Ganglionares, capa de células, 586-591
 Garbanzo, 801
 Garrapatas, 791
 Gases, intercambio de, 397-398
 Gasolina, 749-750
 Gástrico, lavado, 925-926
 Gastrointestinal, absorción, 94-96
 Gastrulación, 251

Gen. deleciones de. 256
 uluciones de, 215-216
 regulación inadecuada de la
 expresión de, 49, 50
 Genética, toxicología, 215-242
 aberraciones cromosómi-
 cas, 217
 activación metabólica, 231 -
 232
 alcance, 215
 análisis molecular de muta-
 ción, 232-234
 aneuploidia, 217, 224
 efectos recombinágenos,
 225
 inducción de aneuploidia/
 poliploidia, 224-225
 investigaciones para mutá-
 genos, 235-237
 mutaciones, en células, ger-
 minales, 218-219
 somáticas, 219-220
 gen, 215-216
 rnutagénesis de célula(s),
 germinal, 237-238
 somáticas, 238-240
 poder predictivo de valora-
 ciones, 234-235
 poliploidia, 217, 224
 relaciones de estructura-ac-
 tividad, 225-226
 reparación de DNA, 220-
 225
 sistemas transgénicos, 232
 valoraciones, de mutageni-
 cidad, 226-232
 de riesgo mutágeno, 240-
 242
 para aberraciones cromo-
 sómicas, 229-230
 para aneuploidia, 230
 para mutaciones de gen,
 227-229
 vigilancia de poblaciones
 humanas, 237-240

www.rinconmedico.org

Genético, riesgo, valoración del.
 241
 Genital, sexo. 527
 Genotípico, sexo. 526-527
 Geográfico, sistema de informa-
 ción (GIS), 854
 Germinales, células, mutagénesis
 de, 237-238
 Gila. monstruo de, 760
 Glaucoma, 568-570
 por cierre de ángulo, 570
 simple crónico, 569
 Glicoles, 745-747
 Glicoléteres, 747-749
 Globo, pez, intoxicación por,
 890-891
 α ,-Globulina, nefropatía, 388
 Glomerular, lesión, 380-381
 Glomérulo, 369-370
 Glucosa, tolerancia a la, factor de.
 675
 Glucuronidación, 133, 137-141
 Glutamato, 450, 590
 Glutatin, conjugación con, 138,
 146-148
 Gold Standard, pruebas, 844
 Golpe, modelos, 82
 Gonadal, función, 528-529
 sexo, 526
 Gonadotropina, hormona libera-
 dora de (GnRH), 602
 Gonadotropinas endógenas, 175
 Gordon Research Conferences, 9
 GPMT (prueba de maximización
 en cobayos), 342, 345
 Granulocitopenia, 283
 Granulocitos, 281-283
 Granulocitosis, 283
 Granulomatosa crónica, enferme-
 dad, 670
 Granulosa, células de la, neopla-
 sias de, 606
 GRAS, sustancias, 864, 868-869
 Graves, enfermedad, 594
 Groenlandia, tiburón, 778

- Guisantes, familia, 800
 plano, 800
- Haldane, ecuación de, 288
- Haloalcanos/haloalquenos, 737-739
- Halogenados, aléanos. 472
 hidrocarburos, 388-389
 aromáticos (HAH), 323-324
- Halotano, hepatitis, 120
- Haptenos, 16, 311
- HazDat, 84
- HCA (aminas heterocíclicas), 897, 898
- HCB (hexaclorobenceno), 621, 649
- Heinz, cuerpo, anemia hemolítica. 299-300
- Heléboro (eléboro, hierba de ballestero, hierba ballestera) americano, 796
- Heléboro europeo, 796
- Heliotropo, 801
- Hematita, 695
- Hematoencefálica, barrera, 105-106, 423
- Hematopoyesis, 277-285
- Hematotesticular, barrera, 541
- Hemoglobina, autooxidación, 293
 desoxigenación de, 286
- Hemoperfusión, 929
- Henbano, 801
- Henderson-Hasselbalch, ecuaciones, 94
- Henle, asa, 371
- Hepática, función excretora, 110
- Hepáticas, enzimas microsómicas, 597
- Hepáticos, sinusoides, 355
- Hepatocitos, muerte de, 358, 359
- Heptaclor, 621
- Herbicidas, 640-646
- Hermafroditismo, 526
- Heterocíclicas, aminas (HCA), 897, 898
- Hexaclorobenceno (HCB). 621, 647, 649
- Hexaclorociclohexanos, 621
- Hexaclorofeno, 443, 445
- Hexavalente, cromo, 676
- Hialuronidasa, 756
- Hidrazinobenzoico, ácido. 495
- Hidrocarburo, ingestiones, 935-936
- Hidrógeno, sulfuro, 303
 intoxicación por, 303-304
 sustracción, 45
- Hidrólisis, 116-118
- Hidroquinona, 565, 732
- 6-Hidroxidopamina, 433
- Hidroxidopamina, toxicidad, 432-433
- Hierba, cana (hierba caballar, zuzón), 801-802
 té de, 802
 carmín (grana), 793
- Hierro, 693-695, 937-938
 atrapamiento de, 922
- Hígado, 352-368
 activación de células sinusoidales, 367-368
 bioactivación/destoxicación. 362-364
 captación/acumulación/excreción, 361-362
 cirrosis, 358, 360
 colestasis canalicular, 358-360, 365-367
 daño de conductos biliares, 358, 360
 formación de bilis, 356-357
 funciones hepáticas, 352, 353
 hígado graso, 358, 359
 muerte de hepatocitos, 358, 359
 neoplasias, 358, 361
 organización estructural, 352-356
 plantas, y, 801-803
 respuestas inflamatorias/inmunitarias, 364-365
 trastornos vasculares, 358, 360

Hindúes, trastorno durante la niñez, 693
 Hiperactividad, 926
 Hiperpigmentación, 520
 Hipersensibilidad, 16
 citotóxica, anticuerpos, dependiente de, 337-338
 inhibición, 132
 inmediata, 336-337
 reacciones de, 336-347
 tardía, 338
 reacción de, 661
 Tipo I, 336-337
 Tipo II, 337-338
 Tipo III, 338
 Tipo IV, 338, 340
 Hipersusceptible, 23
 Hipertensión, 477
 Hipocinética, hipoxia, 285
 Hipócrates, 4
 Hipotalámico-hipofisario-gonadal, eje, 538-540
 Hipotensión, 476
 Hipotética, pregunta, 913
 Hipoxia, de origen anémico, 285
 histotóxica, 300-304
 inducida por sustancias químicas, 285-300
 Histamina N-metiltransferasa, 145
 Historia, toxicología, 3-11
 del desarrollo, 243
 Histotóxica, hipoxia, 285, 300-304
 Holoturoidea, 770
 Homeocaja, genes, 249
 Homologa, recombinación, 257
 Hongos, intoxicación por, 800, 802
 Hormigas, 790
 Hormonal, carcinogénesis, 174-176
 Hox, familia de genes, 251
 HPMPC [(S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil) citosina], 578

Huésped, resistencia del, valoraciones, 321
 Humoral, inmunidad, 311, 317-318
 Hymenoptera, 790-791

 Ictiohemotóxicos, peces, 779
 letiootóxicos, peces, 779
 Ictiosarcotismo, 775-779
 Ictiotismo, 775
 Idiosincrásicas, reacciones, 16-17
 IDPN (β,β' -iminodipropionitrilo), 440
 Implantación, 537-538
 Impresión (marcado), 249
 In situ, vigilancia, 236
 In vivo, valoraciones genéticas, 228
 Indandionas, 657
 índice terapéutico (TI), 24-25
 Indio, 715
 Indio, tabaco, 798
 Individuales, diferencias, en la respuesta, 28
 Individuo, modelos basados en, 852
 Indometacina, 582
 Industrial(es), argiria, 717
 solventes, 470-472
 tóxicos, 412-415
 Inflamación, 66
 Información, compartimiento de, proceso de, 85
 recursos de, 84
 Ingestión, no absorbida, 108-109
 Inhalación, sistemas de exposición por, 418
 Inhaladas, sustancias, 329-331
 Inmaduras, células, con positividad doble, 315
 Inmunidad adaptativa, 311-318
 Inmunidad, adquirida (adaptativa), 311-318
 Inmunitaria, sensibilización, 341

- Inmunitario, sistema, 305-351
 - autoinmunidad, 347-351
 - cosméticos, 346
 - dibenzodioxinas policloradas, 324
 - di benzol Uranos policlorados, 325
 - drogas de abuso, 334-336
 - enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios, 336
 - evaluación de mecanismos de acción, 322-323
 - hidrocarburos aromáticos, halogenados, 323, 325
 - policíclicos, 325
 - inmunidad, adquirida (adaptable), 311-318
 - humoral, 317-318
 - innata, 306-311
 - mediada por células, 318
 - inmunosupresión, 323-337
 - inmunosupresores, 332-333
 - metales, 325-327, 344
 - método de nivel, 321-322
 - modelos animales, 322
 - plaguicidas, 327-329, 345-346
 - reacciones de hipersensibilidad, 336-347
 - solventes orgánicos, 331-334
 - sustancias inhaladas, 329-331
 - terapéutica del SIDA, 333-334
 - valoración, funcional, 320-321
 - general, 319
 - integridad inmunitaria, 319-322
 - respuestas, autoinmunitarias, 349-351
 - de hipersensibilidad, 340-343
- Inmunitarios, complejos, hipersensibilidad mediada por, 338
- Inmunoglobulina, 312, 313
- Inmunosupresión, 323-336
- Inmunosupresores, 332-333
- Innata, inmunidad, 306-311
- Inorgánicas, sustancias químicas.
 - carcinogénesis por, 171, 174
- Inorgánico, arsénico, 665
- Insecticidas, 618-639
 - anticolinesterasa, 624-634
 - botánicos, 638-639
 - hidrocarburos clorados, 936-937
 - organoclorados, 619-624
 - organofosfatados, 937
 - piretroide, 634-638
- Interacción de sustancias químicas, 18
- Intermedio, síndrome, 627
- Intersticial, nefritis, 340
- Intersticiales, células, neoplasias, 600, 601
- Intersticio, 531
- Intestinal, excreción, 110
- Intestino, irrigación de todo el, 927
- Intracelular, Ca^{2+} , 58-59
 - espacio, 157
- Intramuscular, inyección, 102
- Intraperitoneal, inyección, 101, 102
- Intravenosa, inyección, 101, 102
- Introduction to the Study of Experimental Medicine, An* (Bernard), 6
- Investigación de muerte por envenenamiento, 906-912
- Ionizante, radiación, 217
- 4-Ipomeanol, 417
- Iridio, 710
- Iris, 567-568
- Iritación, pruebas, 30
- Irritante, dermatitis por, 507-508
- Isodrina, 621
- Isopropílico, alcohol, 471
- Isquemia, lesión por reperusión
 - luego de, 463
- Itai-Itai, enfermedad, 673

Jibia (pez). 772
 Juan de noche (galán de día), 805

Kelthane. 621
 Kepona. 621
 Keshan. enfermedad. 701
 Klinefelter, síndrome, 526, 604
 Kupffer, células, 355, 356

Laetato deshidrogenasa, 757
 Lactosa, intolerancia a la, 872
 Lagarto(s), 761, 779
 ponzoñoso (temacuil, acaltete-
 pón), 761
 Lampreas, 778
 Lanato, 629
 Langerhans, dendríticas, células,
 314
 Lansoprazol, 604
Lantana cámara, 803
 Latente, sistema de reductasa en-
 lazado a NADPH, 297
 Laurel, 797
 Lavado, 925-926
 LC₅₀ 22
 LD₅₀ 21-23, 920
 Leche, contaminación de la, 898
 Leflunomida, 333
 Lehman, Arnold, 9
 Leporino, labio, 260
 Letalidad, 22
 pruebas de, aguda, 29-30
 Leucemia, 283
 Leucocitos, 281-283
 Lewin, Louis, 6
Lex Cornelia, 4
 Leydig, células de, neoplasias,
 601-603
 Lindano, 621
 Linfa, circulación, 862
 Linfoides secundarios, órganos,
 306
 Lino, 805

www.rinconmedico.org

Lípida, peroxidación, 47. 48
 Lirio del valle, 797
 Lisa (mújol. mágil). 778
 Lisosomas, 383-384
Listeria monocytogenes. 895
 Litio, 547, 710-711
 hidruro de. 710
 LOAEL (nivel de efecto adverso
 más bajo observado), 31
 Lobulillo, 352
 Local(es), anestésicos, 469-470
 efectos, 17
 Loco (hierba leguminosa, loca).
 799, 803
 Logarítmico, modelo logístico, 81
 Logaritmo-probit, modelo de, 81
 Love Canal, 10
 Lupino(s), 806
 (altramuz, atramuz) falso, 804
 Luteinizante, hormona (LH), 529,
 536, 538-540, 602
 Luteinizante, hormona, hormona
 liberadora de (LHRH),
 538, 540

MAC (concentración máxima
 permisible), 724
 Macrófago, 283, 307-309
 Maculotoxina, 773
 Madera, alcohol de, 744-745. Véa-
 se también *Metanol*
 Magendie, 6
 Magnesio, 695-697
 tetania por, 695
 Maimónides, 4
 Mamíferos, células germinales,
 valoración de, 227, 229
 Mancozeb, 647, 652
 Mandioca (yuca), 804
 Mandizan, 652
 Maneb, 647, 652
 Manganeso, 697-698
 Manganismo, 698
Manihot esculenta, 804

Manzanas, 804
 MAO (monoaminuoxidasa). 123
 Mar, anémonas, 767-769
 avispas, 767
 erizos, 767-769
 de mar, intoxicación, 892
 pepinos de, 770
 ortiga de, 766
 tortuga de, intoxicación, 892
 Marea roja (agua roja), 763
 Margen de seguridad (MS), 25, 920
 Marginales, irritantes, 508
 Marinos, animales, 889-896.
 Véase también *Animal*,
 toxinas de origen
 Mariscos, intoxicación, 890
 toxinas, 889-892
 Masa celular interna, 250
 Máxima eficacia, 25
 3MC (3-metilcolantina), 599
 MCPA (ácido 4-cloro-2-metilo-
 xiacético), 642
 MCS (sensibilidad a múltiples
 sustancias químicas),
 350-351
 2-Metoxietanol (2-ME), 543
 Mecánico(s), modelos, 81
 toxicólogo, 12
 Mecanismos de toxicidad, 10, 36-
 73
 disfunción celular, 47-60
 reacción de tóxico con molé-
 cula blanco, 44-47
 reparación o descompostura,
 60-70
 suministro, 36-44
 Médula ósea, 277-285
 Medusas, 768
 Meiosis, 530
 Mejillones, 764
 Melanina, 515, 520
 Melocotón, semillas, 804
 Membrana, limitado por, 163
 transporte especializado, 39

Menkes, enfermedad (síndrome
 del pelo rizado), 693
 Mercúrico, cloruro. 686, 687
 Mercurio, 683-689
 dicloruro, 686
 elemental, 686
 exposición, 683-684
 indicadores biológicos, 688
 mercuroso, 687
 metabolismo celular, 685
 metilo, 687-688
 riñones y, 386-387
 sales mercúricas, 686-687
 sistema inmunitario, y, 326
 toxicocinética, 684-685
 toxicología, 686-689
 transformación metabólica/ex-
 creción, 685
 tratamiento, 688-689
 vapores, 686
 Mesénquima palatino embriona-
 rio humano, 268
 Metabólicas, reacciones alimen-
 tarias, 881, 882
 Metabólicos, sistemas de activa-
 ción, 232
 Metabolismo, 114
 Metabolitos, 114
 Metafase, análisis, 230
 Metahemoglobina, sistemas reduc-
 tores de, 296-297
 sustancias químicas que gene-
 ran, 293-294
 Metahemoglobinemia, 292-298
 Metal, carcinogenicidad por, 662
 arsénico, 668
 berilio, 671
 cadmio, 674
 cromo, 676
 plomo, 682
 Metales, 659-722. Véase también
 Metal, carcinogenicidad
 por
 aluminio, 705-705
 antimonio, 714

Metales (*Cont.*)

arsénico, 665-669
 bario, 714-715
 berilio, 669-671
 bismuto, 707-709
 cadmio, 671-674
 carcinogénesis, 661-662
 cobalto, 690-691
 cobre, 691-693
 cromo, 674-676
 extraídos de manera simultánea, (SEM), 842
 estaño, 719-720
 factores por considerar, 660-661
 galio, 709
 hierro, 693-695
 indio, 715
 litio, 710-711
 magnesio, 695-697
 manganeso, 697-698
 materia particulada, y, 825-826
 mercurio, 683-689
 molibdeno, 698-699
 níquel, 689-690
 oro, 709-710
 plata, 715-716
 platino, 711-714
 plomo, 677-683
 quelación, 662-665
 relaciones de dosis-efecto, 659-660
 riñones, y, 385-386
 selenio, 699-702
 sistema, cardiovascular y, 472, 484, 489-490
 inmunitario y, 325-327, 344
 talio, 717-719
 telurio, 716-717
 titanio, 720-721
 uranio, 721
 vanadio, 721-722
 zinc, 702-705
 Metalotioneína (MT), síntesis, 262

www.rinconmedico.org

Metanol, biotransformación, 744-745
 deterioro visual, 587, 745
 exposición crónica, 745
 sistemas cardiaco/vascular, 471
 Metástasis, 169
 Metil celosolve, 543
 Metilación, 139, 143-144
 3-Metilcolantreno, 599
 Metilfenidato, 932
 Metílico, alcohol. Véase *Metanol*
 Metilmercurio, 432, 687-688
 Metilprednisolona, 577
 N-Metiltransferasas, 144
 Metioclor, 621
 Metomil, 629
 Metoxiclor, 621
 2-Metoxietanol (2-ME), 543
 Michaelis-Menten, cinética de, 153
 Micotoxinas, 389
 Microbianas, valoraciones, 227
 Microdisección, 422
 Microfilamentos, disociación de, 59-60
 Microglia, 309
 Micromasa, cultivo, 268
 Micromercurialismo, 686
 Micronúcleos, 2.30
 Micronutrientes, 883
 Microsómico, sistema oxidante de etanol, 742
 Microtúbulos, neurotoxicidad relacionada con, 442-443
 Miel, 898
 intoxicación, 797
 Mielinopatías, 443-447
 Mielodisplasia, 731
 Mieloopticoneuropatía subaguda, (SMON), 590
 Miller, Elizabeth y James, 8, 177
 Miocárdica, lesión, 460-462
 Mipaflox, 628
 Mirex, 621
 Mitocondria, 383

Mitocondrial, disfunción. 464
 Mitosis, 64
 MNC (metilnitrosocarbonato), 590
 Modelado, 851-854
 Modelo(s). agregados, 852
 un compartimiento, 150-152
 Mohos. 886-889
 Molecular, O., 294
 reparación, 62
 Molibdenita, 698
 Molibdeno, 698-699
 Moluscos, 771-775
 Monoaminooxidasa (MAO), 123
 Monocitos, 283
 Monocrotalina, 416-417
 Moolgavkar-Venson-Knudson,
 modelo de, 82
 Morena, intoxicación por, 891
 Morfológicas, técnicas, 420
 Morfometría, 420
 Mover promedios, método de, 22
 MPTP, 433
 MS (margen de seguridad), 24,920
 MT (metalotioneína), síntesis, 262
 MTD (dosis tolerada máxima), 32
 Mucuna, 796
 Muérdago, 798
 Muguete. Véase *Lirio del valle*
 Mújol, 778
 Múltiples sustancias químicas,
 sensibilidad a, síndrome
 de (MCS), 350-351
 Mutación(es), en células, germi-
 nales, 218-219
 somáticas, 219-220
 de genes supresores tumorales,
 71
 de protooncogenes, 70-71
 Mutagénesis, 180-181
 Mutagenicidad, valoraciones/prue-
 bas de, 33-34, 226-232

 Nabam, 652
 NAD nucleotidasa, 757

NADPH. 296. 297
 Naftaleno, 575-576
 Napelo (acónito, anapelo, casco
 de Júpiter, matalobos.
 uva lupina), 797
 Narcóticos, opiáceos, 939-940
 Nasal(es). eliminación. 403-404
 vías, 394-395
 Nautilus, 772
 Neblina tóxica, 828-829, 833
 Necrólisis epidérmica tóxica (TEN),
 522
 Necropsia, 907, 908
 Necrosis, 63, 359
 Nefropatía por analgésicos, 390
 Nefrotoxicidad. Véase *Riñones*
 Neoantígeno, formación, 47
 Neoplasia, 169
 Neoplasma, 169
 Nervio, palidez de la cabeza del.
 587
 Nervioso autónomo, sistema, 454
 agentes que actúan en el,
 493
 Nervioso, sistema, 423-451
 acrilamida, 440-441
 ambiente con alto conteni-
 do de lípidos, 426-427
 aminoácidos excitadores,
 450-451
 axonopatías, 434-443
 barrera hematoencefálica,
 423
 baterías observacionales
 funcionales, 428-429
 cocaína, 449-450
 desarrollo del, 428
 γ-dicetonas, 434-435
 disulfuro de carbono, 435,
 439-440
 doxorubicina, 429
 espacio, 424-425
 ésteres organofosforados,
 441
 hexaclorofenos, 443, 445

Nervioso, sistema (*Cont.*)
 β,β' -iminodipropionitrilo (IDPN), 440
 metilmercurio, 432
 1 -metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), 433-434
 mielinopatías, 443-447
 neuronopatías, 429-434
 neurotoxicidad relacionada con microtúbulos, 442-443
 neurotransmisión, 427
 nicotina, 448-449
 piridinetona, 441-442
 plantas y, 799-801
 plomo, 46-47
 requisitos de energía del cerebro, 424
 telurio, 445-446
 toxicidad por hidroxidopamina/catecolamina, 432-433
 trimetilina, 432
 toxicidad relacionada con neurotransmisión, 447-451
 Neumonitis química aguda, 670
 Neurofibrilar, maraña (NFT), 706
 Neurógena, inflamación, 351
 Neuronopatías, 429-434
 Neurotransmisión, toxicidad relacionada con, 447-451
 Neutrófilos, 281
 Nicotina, 448-449, 493, 639
 Nicotinamida N-metiltransferasa, 144
 Níquel, 689-690
 carbonilo, intoxicación por, 689-690
 dermatitis por, 690
 Nitro, reducción de grupos, 118
 Nitroaromáticos, 490
 Nitrogenadas, mostazas, 170
 Nitrógeno, dióxido, 832-833

www.rinconmedico.org

Nilrosamidas, 885
 Nitrosaminas, 885
 Nivel, método, 321-322
 NO (nitrato), vasodilatadores, 280
 No covalente, ligando, 45
 No disjunción, 526
 No económica, forma, 27
 No nutritivas, sustancias, 860-861
 NOAEL (magnitud del efecto adverso no observado), 30, 79, 80, 271
 NOC (compuestos N-nitroso), 885
 NOEL (nivel de efecto no observado), 30
 NP-207, 581
 Nucleófilos, 42
 5'-Nucleotidasa, 757
 Nucleótido, reparación por excisión de, 222
 Nutritivas, sustancias, 860-861
 Ocratoxina A, 389
 Octópodos (*Octopus*), 774
 Ojo, 559-591
 capa de células ganglionares/nervio óptico, 586-591
 cataratas, 572-576
 cavidad vitrea, 576-577
 córnea/conjuntiva, 559-566
 corte transversal horizontal diagramático, 560
 cuerpo ciliar, 570-571
 cristalino, 571-576
 glaucoma, 568-570
 iris, 567-568
 pacientes con alteraciones inmunitarias/inmunocompetentes, 577-579
 párpados/aparato lagrimal, 566
 porciones de proteína, 591
 quemaduras por cal, 562-563
 retina/coroides, 579-585
 sistema de flujo de salida del humor acuoso, 568-570

ÍNDICE ALFABÉTICO 969
www.rinconmedico.org

- Oligodendrocitos, 426
- On the Miners Sickness and Other Diseases of Miners* (Paracelso), 5
- Oogénesis, 534-535
- OPIDN (neurotoxicidad tardía inducida por organofosfato), 627, 628
- Opioides, 335
- Opsonización, 310
- Orales, anticonceptivos, 494
- Orfila, 6
- Orgánica y carbonácea, materia, 826
- Orgánicos, carcinógenos químicos, 170-171
 - solventes, 331-334
- Órgano(s) blanco, 17
 - toxicidad de, aparato, reproductor, 525-558
 - respiratorio, 394-422
 - hígado, 352-368
 - ojos, 559-591
 - piel, 501-524
 - riñón, 369-393
 - sangre, 277-304
 - sistema, cardiaco/vascular, 453-500
 - endocrino, 592-611
 - inmunitario, 305-351
 - nervioso, 423-451
- Organoclorados, 328
 - insecticidas, 619-624
- Organofosfatados, insecticidas, 937
- Organofosfato, neurotoxicidad tardía inducida por (OPIDN), 627, 628
- Organofosfatos, 328
- Organofosforados, esterres, 441, 624-634
- Organogénesis, 251
- Organomercuriales, 591, 649-650
- Organotines, 328-329
- Organotípico, sistemas de cultivo celular, 422
- Orina, pruebas de, laboratorios de, 913-914
- Oro, 709-710
 - sales de, 328, 709, 710
- Ortigas, 795
- Osmio, 711
- Ovária, función, 534-535
- Ovarico, ciclo, 535
- Ovario, 605-606
- Oviductos, 535
- Oxidación, 121-133
- Oxidantes, gases, 331
- Oxidativa, deshalogenación, 120
 - fosforilación, 58
 - hemólisis, 298-300
- Oxidativo, estrés, 460-463
 - reducción N-óxido, 119
- Oxigenación, 286
- Oxígeno, 492, 582-583
 - toxicidad por, 416
- Ozono, 607-608, 829-832
- P-450, 127-133, 363
- PHA (hidrocarburos aromáticos policíclicos), 325, 522-523
- Paladio, cloruro de, 712
- PAN (peroxiacetil nitrato), 828, 833
- Pancitopenia, 279
- PAO (poliaminooxidasa), 123
- Papaína, 346
- Papilar, lesión, 382
- Papilomacul, fascículo, 586
- PAPP (p-aminopropiofenona), 293, 295, 298
- Paracelso, 5
- Parálisis, por mariscos, intoxicación, 774, 890
 - veneno que produce, por mariscos (PSP), 763
- Paraquat, 416, 644, 645
- Parasol, setas, 802
- Paratiroides, hormona (PTH), 606, 607

- Paratiroides, células principales.
532-607
- Paratiroides, adenomas, 604-610
- Paratiroides, 606-610
- Partición, coeficiente de, 161, 725
- Particulada, materia, 825-827
- Pasiva, difusión, 862
- Pasivo, transporte, 91, 93
- Pasto, letanía, 695
- Patogenia, 255-256
- Patogenicidad, 893
- PCB, 599
- PCD (muerte celular programa-
da, apoptosis), 255
- PCDD, 324
- PCDF, 325
- PCN (pregnelonona-16 α -carboni-
trilo), 599
- PCP (pentaclorofenol), 646, 650
- PCR (reacción en cadena de poli-
merasa), 233
- Peces, 775-782
ciguatera, 776-777
escorpión (escorpena, diablo de
mar, rescaza), 781
ictiosarcotismo, 775-779
intoxicación, alucinatoria por
pescado, 778-779
por ciclóstomo, 778
por elasmobranquio, 778
por escombroides, 778
peces, araña, 781-782
crinotóxicos, 779-780
ictiohemotóxicos, 779
ictiootóxicos, 779
rayas venenosas, 780-781
- Peine, arañas con patas en forma
de, 787
- Película y fibra, carcinógenos de,
174
- Peligro, 74
identificación de, 75-78
- Penicilamina, 664, 693
- Penicilina, 345
- Pentaclorofenol, 647, 650
- Peptidasas, 117
- Percutánea, absorción, 101, 504-
506
- Perfusión, 398
compartimientos limitados por,
162-163
- Permeabilidad-área, producto
transversal de, 161
- Peroxiacetil nitrato (PAN), 828, 833
- Peroxidasa, 124
cooxidación dependiente de,
123-125
- Peroxisoma, proliferadores de, 198
- Pescado, hígado de, intoxicación,
891
hueva, intoxicación, 891-892
- Petróleo, destilados, 935-936
- PFC (células formadoras de pla-
ca), valoración de, 320
- Philodendron scandens*, 795
- PHS (prostaglandina H sintasa),
124
- Physalia*, 767
- Piedra, peces, 779, 781
- Piel, 501-524
absorción percutánea, 504-505
acné, 519-520
alteraciones pigmentarias,
521
biotransformación, 506-507
cáncer, 522-524
como, barrera, 501-506
datos histológicos, 501-505
dermatitis, por contacto, 507-
514
de origen alérgico, 509-
513
irritante, 507-509
diagrama de, 503
enfermedad granulomatosa,
520
exposición a radiación UV, 515-
517
factores que influyen sobre las
respuestas cutáneas, 502

- foloalergia, 518-519
fototoxicidad, 517-518
fototoxicología, 515-519
plantas, y, 794-796
quemaduras, 509-510
suministro transdérmico de
 fármacos, 505
sustancias que muestran reac-
 ción cruzada, 513-514
TEN (necrólisis epidérmica
 tóxica), 523
urticaria, 520-522
Pigmentarios trastornos, 520
Pimientas, 805
Pinchadura y rascado, pruebas de,
 341
Pindona, 657
Pinocitosis, 862
Piretroides, insecticidas, 634-638
Piridinetionina, 441-442
PLA₂ (fosfolipasa A₂), enzimas,
 756
Placenta, 538
Placentaria, barrera, 106
 toxicidad, 234, 262
Plaguicidas, 615-658
 compuestos clorofenoxi, 642-
 644
 derivados bipiridil, 618-639
 ditiocarbamatos, 651-652
 espectadores, 618
 exposición, 616-618
 de trabajadores, 617
 ftalimidas, 651
 fumigantes, 652-653
 fungicidas, 646-652
 herbicidas, 640-646
 hexaclorobenceno, 649
 insecticidas, 618-639
 anticolinesterasa, 624-634
 botánicos, 638-639
 organoclorados, 619-624
 piretroides, 634-638
 organomercuriales, 644-650
 pentaclorofenol, 650
 protección, 617-618
 raticidas, 654-657
 sistema inmunitario, y, 327, 329,
 345-346
Plantas, 792-807
 hígado, 801-803
 hueso, 805
 músculo estriado, 803-804
 piel, 794-796
 pulmones, 805-806
 sangre, 804-805
 sistema, cardiovascular, 796-
 798
 gastrointestinal, 793-794
 nervioso, 799-801
 reproductor, 806
Plasmáticas, proteínas, 103-104
Plata, 715-716
 nitrato de, 716
Platino, 327, 711-714
Plomo, 677-683
 carcinogenicidad, 682-683
 efectos, hematológicos, 681
 renales, 681-682
 sobre la presión arterial,
 682
 sobre la reproducción, 682
 exposición a, 677
 líneas de plomo, 683
 mecanismos de neurotoxicidad,
 680
 neuropatía periférica, 681
 niños y, 679-680
 niveles de efecto más bajos
 observados, 679
 sistema, inmunitario, 326
 nervioso, 446-447
 toxicidad, 678-683
 toxicocinética, 677-678
 toxicología de los alimentos, y,
 883
 tratamiento, 683
PM (propilenglicol monometil
 éter), 748
PMN (polimorfonucleares), 307

Poisons and Their Antidotes
 (Maimónides [Moisés ben Maimón]), 4
 Poliamincoxidasa (PAO), 123
 Policíclicos, hidrocarburos, 170
 aromáticos (PAH), 325,
 522-523
 Policloradas, dibenzodioxinas
 (PCDD), 324
 Policlorados, dibenzofuranos
 (PCDF), 325
 Poliisocianatos, 343
 Polimerasa, reacción en cadena de
 (PCR), 233
 Polimorfonucleares (PMN), 307
 Polipeptídicas, hormonas, 592
 Poliploidia, 217, 224
 Pollo, embrión de, cultivo de cé-
 lulas de retina neurales,
 268
 POMT (fenol O-metiltransfe-
 rasa), 144
 Ponzosñosos, animales, 751. Véa-
 se también *Animal, toxi-
 nas de origen*
 Poniera (esponjas), 764-765
 Posováricos, procesos, 535-537
 Posreplicación, reparación, 62
 Postesticular, proceso, 531-535
 Postural, hipotensión, 476
 Potasio, ferricianuro, 294
 Potencia, 25
 Potenciación, 18
 Pott, Percival, 6
 Poyetinas, 277
 Prácticas del laboratorio adecua-
 das (GLP), 855
 Preimplantación, 250
 Preocupación, magnitud de, prue-
 bas de, 865-867
 PreproPTH (hormona preproparati-
 roidea), 607
 Presistémica, eliminación, 37, 96
 Primer paso, efecto de, 96
 eliminación de, 115

www.rinconmedico.org

Primitiva, línea, 251
 Principales, células, 607
 adenoma de, 609-610
 Principio de superposición, 152
 Probit, 22
 Procarcinógenos, 231
 Progresores, agentes, 191
 Proliferación, 63-64
 Promedio ponderado por tiempo,
 725-726
 Promutágenos, 231
 Propilenglicol, 747
 Propilenglicol monometil éter
 (PM), 748
 Propoxur, 629
 Prospectivos, estudios, 199
 Prostaglandina H sintasa (PHS), 124
 Proteína(s), alterada, síntesis de,
 66-67
 de fase aguda, 66-67
 negativas, 67
 positivas, 67
 fosforilación, 195
 plasmáticas, unión a, 40
 Proteinasas, 385
 Protistas, 763-764
 Protooncogenes, 70, 192-194
 Proximales, túbulos, 370-371
 lesión, 381
 Pruebas, específicas para sitio, 228-
 229
 peso de las, método, 84
 Psicotrópicos, agentes, 493
 PSP (veneno que produce la paráli-
 sis por mariscos), 763
 PTH (hormona paratiroidea), 606,
 607
 Pubertad, 540
 Pulmón(es). Véase *Respiratorio,
 aparato*
 aislado perfundido, método,
 421
 Pulmonar(es), cáncer, 408-410
 depuración, 404
 edema, 405
 función, estudios de, 419-420

- irritantes, 330
- lavado, 420-421
- sensibilización, 340
- Punto, de referencia, dosis que sirve como, 31, 271-272
- mutaciones de, 215
- terminal, consideraciones de exposición específicas para, 83
- Quelación, 662-665
- Quemaduras, por cal, 562-563
 - por sustancias químicas, 509, 510
- Queroseno, 749-750
- Química(s), alergia, 16
 - hipoxia inducida por sustancias, 285-300
 - idiosincrasia, 16
 - inhibición, 132
 - interacciones, 18
 - quemaduras por sustancias, 509, 510
- Química, carcinogénesis, 169-214
 - aductos macromoleculares, 182-183
 - agentes promotores/progresores, 197-198
 - aneuploidia, inducción de, 209-210
 - biovaloración de dos años, 207-209
 - carcinogénesis, hormonal, 174-176
 - por el estilo de vida, 201 - 202
 - por película y fibra, 174
 - por sustancias químicas inorgánicas, 171, 174
 - carcinógenos, no genotóxicos, 210
 - químicos orgánicos, 170-171
 - dieta, 177
 - estudios epidemiológicos, 199-201
 - evaluación/regulación del potencial carcinógeno, 211-213
 - extrapolación a través de especies, 212-213
 - genes supresores tumorales, 192-194
 - identificación de carcinógenos potenciales, 206
 - inicio, 188-192
 - metabolismo de carcinógenos químicos en relación con carcinogénesis, 177-180
 - metales, 172, 173
 - modelos matemáticos, 211 - 212
 - mutagénesis, 180-181
 - oncogenes celulares, 192-194
 - peligros ocupacionales, 202
 - prevención, 205-213
 - programas de clasificación para compuestos como carcinógenos, 206, 208, 209
 - progresión, 191, 195, 197
 - promoción, 190, 194-195
 - protooncogenes, 192-194
 - pruebas, a corto plazo para mutagenicidad in vitro, 187, 209
 - inadecuadas de carcinogenicidad, 201
 - limitadas de carcinogenicidad, 201
 - suficientes de carcinogenicidad, 200
 - regulación de ciclo celular, 195
 - reparación de DNA, 183-188
 - riesgos, en el lugar de trabajo, 202-204

Química, carcinogénesis (*Cont.*)
riesgos relacionados con
tratamiento/diagnóstico
médico, 202-205

Químico, antagonismo/inactiva-
ción, 18

Quinacrina, 565

Quinina, 589-590

Quinona. reducción de, 119-120

Radicales libres, 42

Radiográficos, medios de con-
traste, 393, 494-495

Ramazzini, Bernardino, 6

Ranúnculo (botón de oro), 796

Rapamicina (RAP), 333

RAST (prueba radioalegosor-
bente), 342

Raticidas, 654-657

Ratón, neoplasia, cutánea de, pro-
moción de, 523-524
ovárica de, 268

Rayas venenosas, 780-781

Reacciones secundarias a la le-
sión de tejido, 66-67

Receptor, antagonismo de, 18

Recinto, estudios en, 849

Recombinación, reparación con,
62

Recombinágenos, 225

Recombinantes, citocinas, 334

Red Book, 74

Red No. 3, 599

Reducción, 118-121

Reductiva, deshalogenación, 120

Remolino, difusión por, 839

Renal, insuficiencia, aguda (ARF),
374-376
crónica, 375, 377-378
vasculatura, 369-370

Reparación, de DNA, 62
directa, 62
inadecuada, 68-73
mecanismos de, 184, 222

www.rinconmedico.org

o reparación inapropiada, 60-
73

Reproducción, datos epidemioló-
gicos, 269

toxicología de la, 33

Reproductor, aparato, 525-558
agentes que, afectan la capa-
cidad reproductora,
femenina, 547
masculina, 545-546
causan disfunción ovárica,
540
barrera hematotesticular, 541
biotransformación de sustan-
cias químicas exógenas,
541-543
células de Sertoli, 530-531
ciclo ovárico, 535
conductos eferentes, 531-532
cuello uterino, 536-537
diferenciación sexual, 525-
527
eje hipotalámico-hipofisario-
gonadal, 538-540
epidídimo, 532
erección/eyaculación, 533-
534
espermatogénesis, 529-530
factores que afectan la fer-
tilidad, 556-558
fecundación, 537
función, gonadal, 528-529
ovárica, 534-535
testicular, 529-531
implantación, 537-538
intersticio, 531
oogénesis, 534-535
órganos sexuales acceso-
rios, 532-533
oviductos, 535
plantas, y, 806
procesos, integradores, 538-
540
posováricos, 535-536
postesticulares, 531-534

pruebas de la, capacidad de reproducción, femenina, 551-555
 masculina, 548-551
 reproducción y requisitos reguladores, 555-556
 puntos terminales de, la reproducción que indican disfunción de la reproducción femenina, 552
 de toxicidad del desarrollo, 554
 pubertad, 540
 reparación de DNA, 543-544
 útero, 535-536
 vagina, 537
 Reptiles, 755-760
 Resistente, 22
 Resorción, 41-42
 Respiratorias, vías, lesión, 405-406
 Respiratorio, aparato, 394-422
 asbestos, 410, 412
 BCNU, 417-418
 bleomicina, 417
 CAD, 418
 cáncer pulmonar, 408-410
 carga oxidativa, 398-400
 ciclofosfamida, 417
 deposición de partículas, 401-404
 depuración de partículas, 404-406
 dosimetría de inhalantes/gases tóxicos, 400
 edema pulmonar, 405
 enfisema, 407-408
 estudios de función pulmonar, 419-420
 estructura/función pulmonar, 394-398
 fibrosis, 407
 4-ipomeanol, 417
 intercambio de gas, 397-399

ÍNDICE ALFABÉTICO 975

www.rinconmedico.org

lavado pulmonar, 420-421
 lesión de las vías respiratorias, 405-406
 mediadores de toxicidad pulmonar, 406-407
 método de pulmón perfundido aislado, 421
 microdissección, 422
 monocrotalina, 416-417
 oxígeno, 416
 paraquat, 416
 proliferación celular, 406-407
 pruebas in vitro, 421-422
 reactividad de las vías respiratorias, 404-405
 sílice, 411
 sistemas de exposición por inhalación, 418-419
 sobrecarga pulmonar excesiva causada por partículas, 411, 416
 tamaño de partículas, 401
 técnicas morfológicas, 420
 tóxicos de origen industrial, 412-415
 Respuesta de fase aguda, 310
 Reticulocitosis, 279
 Retina, 579-585
 Retinoides, 248, 584
 Retinopatía experimental, 584-585
 Retrospectivos, estudios, 199
 Reversible(s), efectos tóxicos, 17
 unión intracelular, 39
 Reversión directa, 222
 Ricino, semilla del, 793
 Riesgo, 74
 comunicación de, 75
 gestión de, 75
 valoración de, 74-86
 caracterización de, 78-85
 definiciones, 74-75
 identificación de riesgo, 75-78
 percepción de riesgo, 75

- Riesgo (*Cont.*)
 proceso de compartimiento de información, 85
 valoración de la, dosis-respuesta, 78-80
 exposición, 82-83
- Riñones, 369-393
 acetaminofén, 389-390
 adaptación después de fenómeno adverso tóxico, 376-377
 agentes terapéuticos nefrotóxicos, 378
 aminoglucósidos, 391
 anatomía funcional, 369-373
 anfotericina B, 391
 antiinflamatorios no esferoides, 390
 blancos celulares/subcelulares y moleculares, 383
 bromobenceno, 389
 cadmio, 387
 ciclosporina, 391-392
 cisplatino, 392-393
 citosqueleto y polaridad celular, 383
 cloroformo, 389
 endonucleasas, 385
 fosfolipasas, 384-385
 homeostasia el calcio, 384
 insuficiencia renal, aguda, 374-376
 crónica, 375, 377-378
 lesión, del asa de Henle/túbulos distales/conducto colector, 381-382
 glomerular, 380-381
 papilar, 382
 selectiva para sitio, 380
 túbulos proximales, 381
 lisosomas, 383-384
 medios de contraste radiográficos, 393
 mediadores de toxicidad, 382
 mercurio, 386-387
 metales pesados, 385-386
 micotoxinas, 389
 mitocondria, 383
 nefropatía por $\alpha_2\mu$ -globulina, 388
 nefrotóxicos ambientales, 379
 proteinasas, 385
 susceptibilidad a lesión tóxica, 378-382
 tetrafluoroetileno, 388-389
 valoración de nefrotoxicidad, 372-374
 volumen celular y homeostasia de iones, 383
- RNasa, 757
- Ronchas y rubor, reacción, 341
- Rosa, color de, enfermedad, 687
- Rotano (Rothane), 621
- Rotenona, 639
- Rotenoides, 639
- Sacro, fuego, 798
- Salicilato, intoxicación por, 941
- Salmonella*, valoración de micro-soma de mamífero, 34, 226, 227
- Salmonelosis, 894
- Saltadoras, arañas, 788
- SAM (S-adenosilometionina), 143
- Samandarinas, 762
- San Juan, hierba de (hipérico), 796
- Sangre y gas, coeficiente de partición entre, 97
- Sangre, bazo, 300
 formación de cuerpos de Heinz, 299
- hematopoyesis, 277-285
- hemólisis oxidativa, 298-300
- hipoxia, histotóxica, 300-304
 inducida por sustancias químicas, 285-300
- intoxicación por, cianuro, 302
 monóxido de carbono, 290-291

- sulfuro de hidrógeno. 303-304
- médula ósea, 277-285
- metahemoglobinemia, 293-299
- plantas, y, 804-805
- sulfhemoglobina, 298
- unión de, monóxido del carbono a hemoglobina, 288-292
- oxígeno a hemoglobina, 285-288
- Sanguíneo, flujo, compartimiento limitado debido a. 162-163
- Sarcolema, lesión, 463
- Sarcoma, 169
- Saturación, 153-154
- Saxitoxina, 763, 890
- SCE (intercambio de cromátide hermana), valoraciones de, 231, 239
- Schmiedeberg, Oswald, 6
- Schwann, células, 426-427
- Sedantes-hipnóticos, sobredosis, 942
- Selectiva, toxicidad, 27
- Selective Toxicity* (Albert), 9
- Selenio, 699-702
 - acumuladores, 701
 - deficiencia de, 700-701
- SEM (metales extraídos de manera simultánea), 842
- Seminal, vesícula, 533
- Sen (sena), 804
- Sensibilidad a múltiples sustancias químicas, 350-351
- Sensibilización, 30
 - reacción de, 16
- Sepia (pez), 772
- Serpientes, 754-760
- Sertoli, células, 530-531
- Seudohermafroditas, 526
- Sexo, prueba recesiva letal ligada al (SLRL), 228
- Sexual(es), diferenciación, 525-527
- órganos. Véase *Reproductor. aparato*
- accesorios. 532-533
- Shigelosis, 897
- SIDA, tratamiento, 333-334
- Sifonóforo, 767
- Silent Spring* (Carson), 9
- Silicosis, 41 I
- Silver Standard, pruebas, 844
- Simpatomiméticas, aminas, 493
- Simpatomiméticos, compuestos, 448
- Sinérgico, 18
- Sinusoidales, activación de células, 367-368
- Sistema acuoso de flujo hacia afuera, 568-571
- Sistémicos, efectos, 17
- SLRL (prueba letal recesiva ligada al sexo), 228
- SMON (mieloopticoneuropatía subaguda), 590
- Sodio, dicromato, 674-675
 - fluoroacetato de, 655
- Solar, luz, quemaduras, 515
- Solventes y vapores, 723-750
 - alquilbencenos, 733-734
 - benceno, 731-733
 - cloroformo, 735-736
 - concentración de solvente en sangre, 725
 - diclorometano, 734-735
 - disulfuro de carbono, 749
 - efectos generales, 726-727
 - especies de oxígeno reactivo, 730
 - etanol/alcohol, 739-744
 - exposición, 723-726
 - gasolina/queroseno, 749-750
 - glicoles, 745-747
 - glicoléteres, 747-749
 - haloalcanos/haloalquenos, 737-739
 - hidrocarburos alifáticos clorados, 734-745

978 ÍNDICE ALFABÉTICO

Solventes y vapores (*Cont.*)
intermediarios biológicos reactivos, 729-730
metabolismo, 728-731
metanol, 744-747
prueba de toxicidad conductual, 726-727
saturación metabólica, 730
tetracloruro de carbono, 736-737
TLV (valores límite umbral), 725
toxicidades específicas, 727-728
Solventes, exposición crónica a, 936
Somáticas, células, mutagénesis de, 238-240
Sombrero loco, síndrome, 939
STEL (límites de exposición a corto plazo), 723, 726
Stirpa robusta, 798
Subcompartimientos, 157
Subcutánea, inyección, 102
Subletales, efectos, 850
Subtilina, 346
Succímero, 664
Sulfación, 139, 141-143
Sulfahemoglobina, 298
Sulfametahemoglobina, 303
Sulfóxido, reducción, 119
Sulfúrico, ácido, 822-825
Superfund, ley, 10
Swainsonina, 799

2,4,5-T, 643
T, células, 317, 321
T, linfocitos, citotóxicos, valoración de, 320-321
T-2, toxina, 495-496
Tabaco, humo de, 329-330
moro, 806
Talidomida, 244, 246
Talio, 574-575, 589, 717-719

www.rinconmedico.org

Tamoxifén, 584
Taquicardia, 456, 457
Taricatoxina, 762
Taxol, 442
TCDD, 643, 644
TDI (diisocianato de tolueno), 343
Teart, 699
Tejido, necrosis, 68-69
regeneración de, 63-66
reparación de, 63
Tejo europeo, 797
Telodrina, 621
Telurio, 445-446, 716-717
TEN (necrólisis epidérmica tóxica), 522
Terapéutico, índice (TI), 24-25
Teratología, 33. Véase también *Desarrollo, toxicología del*
Termodinámicos, parámetros, 160-161
Testículos, 600-605
Tetrafluoroetüeno, 388-389
Tetrahidrocanabinol, 334
Tetrodotoxina, 761, 776, 777
THC (tetrahidrocanabinol), 334
Thermopsis, 804
TI (índice terapéutico), 24-25
Tiabendazol, 647
Tiempo, promedio ponderado por (TWA), 725-726
Tiocianato, 596
Tiol metiltransferasa (TMT), 144
Tiopurina metiltransferasa (TPMT), 144
Tiroides, 593-600
Titanio, 720-721
dióxido de, 720
TLV, 725
TLV-C, 726
TMA (anhídrido ácido trimelítico), 343
TMT (tiol metiltransferasa), 144
TOCP (tri-orto-cresil fosfato), 441, 542

- Toffana. 5
- Tolerancia, 18-19
 - mecanismos, 184
- Tolueno, 733
 - diisocianalo (TDI), 343
- Toxafeno. 621
- Toxic Substances Control Act, 10
- Tóxica(s), necrólisis epidérmica (TEN), 522
 - respuestas, 27-28
- Toxicación. 42
- Toxicidad, crónica, pruebas de, 30-31
 - no dirigida a órgano, carcino-
génesis química, 169-214
 - toxicología, de desarrollo, 243
 - genética, 215-242
- pruebas, 28-34
 - agudas y crónicas, 847-848
 - sobre desarrollo y reproduc-
ción, 33
 - subaguda, 30
- Tóxico-neurotransmisor, recep-
tor, interacciones entre. 51, 56
- Tóxico-terminador de señal,
interacciones entre, 56
- Tóxico-transductor de señal,
interacciones entre, 56
- Toxicocinética. 150-166. Véase
también *Clásica*, *toxico-
cinética*; *Fisiológica*, *toxi-
cocinética*
- Toxicología, 12
 - aplicaciones, analítica/forense,
901-919
 - de alimentos, 859-899
 - áreas de la, especializadas, 13
 - clínica, 13, 920-943
 - acetaminofén, 930-931
 - ácidos, 931
 - álcalis, 931-932
 - anfetamina y fármacos rela-
cionados, 932
 - anticolinérgicos. 932-933
 - antidepresivos tricíclicos.
942-943
 - carbón activado, 927-929
 - cianuro, 933
 - diálisis, 922, 925
 - diuresis, 922
 - ctanol, 934-935
 - exposición crónica a solven-
tes, 936
 - fenotiazinas, 940
 - glucósidos digitálicos, 934
 - hemoperfusión, 929
 - hidrocarburos (destilados
del petróleo), 935-936
 - hierro, 937-938
 - insecticidas, 936-937
 - irrigación de todo el intes-
tino, 927
 - laboratorio, 929-930
 - lavado, 925-926
 - mercurio, 938-939
 - opiáceos narcóticos, 939-
940
 - purgantes, 927
 - salicilatos, 941
 - sedantes-hipnóticos, 942
 - sistemas de puntuación para
coma/hiperactividad/su-
presión, 922, 926
 - toxicocinética, 920-921
 - vómitos, 925
 - terrestre, 847-851
- Toxicólogo, 12
- Toxicology and Applied Pharmaco-
logy*, 9
- Tóxicos, agentes, metales, 659-
722
 - plaguicidas, 615-658
 - plantas, 792-807
 - solventes/vapores, 723-750
 - toxinas de animales, 751 -791
- clasificación de agentes, 14
- desregulación celular inducida
por, 49

Tóxicos (*Cont.*)

- disposición de, absorción/distribución/excreción, 89-112
- biotransformación de xenobióticos, 113-149
- toxicocinética, 150-166
- efectos inmediatos, 17
- irreversibles, 17
- tardíos, 17
- muerte celular de origen, 57-60
- punto terminal, 21
- redistribución de, 107
- TPMT (tiopurina metiltransferasa), 144
- Transdérmico, suministro, de fármacos, 505
- Transmisible, encefalopatía espongiforme (TSE), 897
- Transporte, activo, 93, 862
- especial, 93-94
- parámetros de, 161
- Traqueobronquial, eliminación, 404
- Tri-orto-cresil fosfato (TOCP), 441, 542
- Tribunal, testimonio del, 912-913
- Tricíclicos, antidepresivos, sobre-dosis, 942-943
- Triclorosilano, 563
- Tricotecenos, 889
- Trién, 693
- Trifluorotimidina, 579
- Trimelítico, anhídrido ácido (TMA), 343
- Trimetiltina, 432
- Triparanol, 575
- Tripleta, repeticiones, 216
- Tritones, 762
- Trivalente, cromo, 675
- Trombocitopenia, 281
- Trombocitos, 280-281
- Trombosis, 478-480
- TSE (encefalopatía espongiforme transmisible), 897

www.rinconmedico.org

- TSH (hormona estimulante del tiroides), 593, 600
- Tuberculin a, hipersensibilidad tipo, 340
- Tumorales, genes supresores, 71, 192-194
- Turner, síndrome, 526
- TWA (promedio ponderado por tiempo), 725-726
- UDP-GT, inductores de, 599
- Umbral, dosis, 22
- valores límite (TLV), 725
- Uranilo, fluoruro de, 721
- Uranio, 721
- tetrafluoruro de, 721
- Uretano, 329
- Urinaria, excreción, 107-108
- Única, 795
- Urticaria, 520-522
- Útero, 535-536
- UV, radiación, exposición a, 515, 516
- Vagina, 537
- Valproico, ácido, 248
- Vanadio, 721-722
- Vapores. Véase *Solventes y vapores*
- Vasculares, sistemas. Véase *Cardiovascular, sistema*
- trastornos, 358, 361
- Vehículos, gases de combustión, 828-829
- Veneno, 13
- que produce la parálisis por mariscos, 763
- Venenosa, hiedra, 795
- Venenosos, animales, 751. Véase también *Animal, toxinas de origen*
- Venooclusiva, enfermedad, 361
- Ventilación, 397-398
- Ventilatoria, unidad, 396
- Ventricular, fibrilación, 458

Verano, neblina, 821
Veratrum californicum, 806
 Vida media, 920-921
 Vidarabina, 578
 Videx (ddl), 334
 Vinca, alcaloides, 442
 Vincristina, 442
 Virulencia, 893
 Vitamina D, 497
 Vitrea, cavidad, 576-577
 Volátiles, ácidos, sulfuras (AVS),
 84!, 842
 Volumen de distribución, 921
 aparente, 154
 Vómitos, 925

 Warfarina, 656-657
 Weibull, modelo de, 212
 Wiley, ley, 7
 Wilson, enfermedad de, 693
 Wilson, Jim, 243, 244
Wisteria floribunda, 793

 Xantinooxidasa, 122
 Xenobióticos, aporte de, 36-44

ÍNDICE ALFABÉTICO 981 www.rinconmedico.org

biotransformación de, 113.
 Véase también *Biotrans-*
 formación de xenobióticos
 enzimas biotransformadoras
 / de, 115-116
 Xileno, 733, 734

 Yersinosis, 895
 Yodato, 583
 Yodo, 596
 Yodoacetato, 584-585

 Zalcitabina (ddC), 334
 Zearalenona, 889
 Zetecitoxinas, 761
 Zidovudina, 333
 Zigoto, 249
 Zinc, 702-705
 deficiencia, 703-704
 fosfuro, 655
 piridinetiona, 441-442
 Zineb, 652
 Zuzón (hierba cana o hierba ca-
 ballar), 801

Esta obra se terminó de
 imprimir en Abril del 2003 en
 Programas Educativos S.A de C.V.
 Calz. Chabacano No. 65-A
 Col. Asturias C.P. 06850 México D.F.
 Empresa certificada por el instituto Mexicano
 de Normalización y Certificado A.C. Bajo la
 Norma ISO-9002, 1994/NMX-CC-04 1995 con
 el num.de registro RSC-048 y bajo la Norma
 ISO-14001:1996/SAA-1998. con el num.de
 registro RSAA-003.

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

www.rinconmedico.org

Manual de **Toxicología**

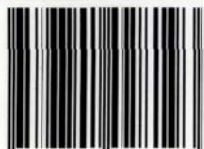
En esta obra se proporciona información rápida y concisa. Se incluyen conceptos importantes sobre ciencias básicas, anatomía, fisiología y bioquímica para facilitar la comprensión de los principios y mecanismos de la toxicología.

Se brindan pautas para la práctica clínica acerca de:

- Toxicología de sistemas
- Toxicología de agentes específicos
- Toxicología ambiental
- Agentes tóxicos
- Toxicología de alimentos
- Y mucho más

**McGraw-Hill Interamericana
Editores, S.A. de C.V.**

A Subsidiary of The McGraw-Hill Companies



9 789701 028193

ISBN: 970-10-2819-8