

EFFECTO SISTEMICO Y LOCAL DEL XILOL, TNER, EUCALIPTOL,
CLOROFORMO Y AGUA TRIDESTILADA EN RATONES DE
LABORATORIO.

Tesis presentada por:

MARIA WALESKA CARLOS GONZALEZ

Ante el tribunal de honor de la Facultad de Odontología de la Universidad de San
Carlos de Guatemala, que practicó el Examen General Público, previo a optar al
título de:

CIRUJANO DENTISTA

Guatemala, noviembre del 2,000.

DL
09
TC1474

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA

DECANO:	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
VOCAL PRIMERO:	Dr. Manuel Miranda Ramírez
VOCAL SEGUNDO:	Dr. Luis Barillas Vásquez
VOCAL TERCERO:	Dr. Cesar Mendizábal Girón
VOCAL CUARTO:	Br. Edgar Areano Berganza
VOCAL QUINTO:	Br. Sergio Pinzón Cáceres
SECRETARIO:	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

TRIBUNAL QUE PRACTICO EL EXAMEN GENERAL PUBLICO

DECANO:	Dr. Carlos Alvarado Cerezo
VOCAL PRIMERO:	Dr. Manuel Miranda Ramirez
VOCAL SEGUNDO:	Dr. Román Carlos Bregní
VOCAL TERCERO:	Dr. Axel Popol Oliva
SECRETARIO:	Dr. Otto Raúl Torres Bolaños

DEDICATORIA

Todos los logros que he alcanzado, son producto de la constancia, el esfuerzo y la perseverancia, así como del apoyo recibido durante este trayecto; que culmina hoy, en mi vida profesional, por lo que deseo dedicar este acto a todos aquellos que de una u otra forma contribuyeron y colaboraron para que llegara este momento.

AL PADRE, HIJO Y ESPIRITU SANTO:

sea todo el honor y la gloria.

A LA SANTÍSIMA VIRGEN MARÍA:

por su amorosa intercesión.

A MIS AMADOS PADRES:

Edgar Ernesto Carlos Morga y Carmen Amalia González de Carlos, con todo mi amor e infinito agradecimiento por su sacrificio y esfuerzo para alcanzar éste logro.

A MIS HERMANOS:

Leira Fabiola y Edgar Arnulfo, quienes han compartido los sacrificios con amor.

A MIS SOBRINOS:

Michelle, Annia y Edgar Francisco, con amor.

A MI ESPOSO:

Otto Donald Ojeda, que me ha acompañado y apoyado con afecto.

A HELLEN, ANGEL, JUAN FRANCISCO Y DAVID:

Con amor.

A GIORGIO Y SILVANA SARTORÍ:

Por su cariño y apoyo en todo momento.

A MARGORIE SPROS DE APARICIO:

Por su amistad sincera y apoyo en
tiempos difíciles.

A ROSA MARÍA VIDES DE MONZÓN:

Por su cariño en todos los
momentos de mi vida.

A MI TÍO Y ASESOR, Dr. Román Carlos Bregni:

Por su paciencia y por creer y
confiar en mí.

A MIS MAESTROS:

Dr. Miguel Arriaga Franco
Dr. Werner Florian Jerez
Dra. Candida Luz Franco
Dra. Patricia Hernández Gallardo
Dr. Gustavo Leal Monterroso
Dr. Axel Popol Oliva
Dr. Arturo Peña Arias
Dr. Alejandro Ruíz Ordoñez

Por su amistad, consejos y
enseñanzas.

A MIS AMIGOS:

Wendy Figueroa
Dr. Ivan Rosito Mendizábal
Siomara Echeverría
Dra. Clarissa Cerón
Dra. Silvia Alvizúrez
Dra. María Eugenia Castillo
Mario Luna
Ing. Vicente Espinoza
Dr. Marvín Reyes
Juan Carlos de la Roca (recordado amigo)
Aura Aracely Carlos

Con agradecimiento y cariño.

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Tengo el honor de someter a vuestra consideración mi trabajo de tesis titulado: **“EFECTO SISTÉMICO Y LOCAL DEL XILOL, TINER, CLOROFORMO, EUCALIPTOL Y AGUA TRIDESTILADA EN RATONES DE LABORATORIO “**, conforme lo demandan los estatutos de la Facultad de Odontología de la Universidad de San Carlos de Guatemala., previo a optar al título de **Cirujano Dentista.**

Y a ustedes distinguidos miembros de este Honorable Tribunal Examinador, me dirijo con toda consideración y respeto.

HE DICHO

INDICE

Tema	Página
SUMARIO	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
JUSTIFICACION	4
REVISION LITERARIA	5
<i>Introducción a la toxicología</i>	5
<i>Tipos de reacciones tóxicas</i>	10
<i>Etiología general de las intoxicaciones</i>	16
<i>Toxicocinética</i>	18
<i>Distribución de los tóxicos</i>	29
<i>Biotransformación</i>	31
<i>Eliminación de los tóxicos</i>	32
<i>Intoxicaciones por disolventes</i>	34
<i>Uso de sustancias químicas disolventes en estomatología</i>	39
OBJETIVOS	42
VARIABLES	43
METODOLOGIA	44
ANALISIS DE RESULTADOS	46
DISCUSION DE RESULTADOS	53
CONCLUSIONES	54
RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	57

SUMARIO.

Se tiene poca información sobre la toxicidad de los solventes químicos empleados en los retratamientos de conductos radiculares en Guatemala en la disciplina de endodoncia, por lo que el presente estudio realizado con ratones experimentales, demuestra el efecto sistémico de estas sustancias a nivel de cerebro, pulmones, hígado, riñones y tejido subcutáneo. Las sustancias evaluadas fueron xilol, tiner, eucaliptol, cloroformo en el grupo de animales del estudio y agua tridestilada como grupo control. Los animales fueron expuestos a una dosis de 0.6ml de solvente por vía subcutánea en la región dorsal y se sacrificaron por grupos de diez a las 24 hrs, 72 hrs y 15 días. Seguidamente se les efectuó necropsia para investigar hallazgos macroscópicos y microscópicos, evaluando cerebro, pulmón, riñón, hígado y tejido subcutáneo. De cada uno de los ratones estudiados, se obtuvieron resultados y se analizaron los datos obtenidos, concluyendo en que dichas sustancias producen cambios degenerativos en la estructura de los órganos evaluados y que podrían ser tóxicos al utilizarlas en seres humanos si no se establecen dosis exactas o controladas, para evitar riesgos potenciales al uso de estas sustancias solventes en endodoncia. Su uso en humanos, debe depender de estudios adicionales de laboratorio.

INTRODUCCION

Dentro de los procedimientos que se realizan en la práctica clínica odontológica, se encuentra el retratamiento de conductos radiculares. Estos tratamientos se efectúan cuando se ha tenido fracaso por diversas causas, entre ellas la obturación deficiente o sobreextendida del material de obturación gutapercha, el cual se remueve mecánica y químicamente a través de solventes, como por ejemplo xilol, eucaliptol, cloroformo o tiner de tipo sintético, los cuales tienen la capacidad de disolver el material gutapercha, que es una resina orgánica derivada del árbol del género paladium.

Estas sustancias químicas de alto poder solvente, son empleadas en la industria de pinturas o en la esterilización a nivel industrial, son derivados de alcoholes y bencenos, los cuales a su vez son derivados directos de la hulla del petróleo, habiendo estudios al respecto de su alta toxicidad. Dentro del medio estomatológico se sabe que son sustancias tóxicas, pero se desconocen los grados de lesividad que dichas sustancias pueden producir en el equilibrio biológico celular, y el potencial de daño tisular o sistémico.

Muchos autores en el Area de Endodoncia hablan de la utilización de dichos químicos para los procedimientos endodónticos, pero no se especifican dosis, ni concentración a las que se recomienda o deben ser administradas, teniendo entonces un descontrol en su uso y manipulación, lo que puede provocar lesión.

Por los aspectos antes mencionados, se genera la necesidad de proveer una odontología más biológica y con menor potencial de daño iatrogénico, con la consecuente obligación de estudiar estos aspectos y procurar prevenir lo que conduzca a daños en la salud integral de los pacientes. Para garantizar la seguridad de los medicamentos y sustancias empleadas deben realizarse estudios adicionales de laboratorio pre y post administración de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se utilizan en Odontología sustancias químicas como xilol, eucaliptol, cloroformo y tiner de tipo sintético, para disolver y remover el material de obturación gutapercha, durante los procedimientos de retratamiento en el área de Endodoncia.

Se tiene muy poca información sobre los efectos de toxicidad que ejercen estas sustancias químicas, específicamente en el área estomatológica, sobre el equilibrio biológico celular.

Es necesario evaluar los efectos tóxicos que pueda producir la exposición de los solventes químicos antes mencionados a nivel de tejido subcutáneo, cerebro, pulmones, hígado y riñones.

JUSTIFICACION

En el presente estudio se identificaron y analizaron los mecanismos de acción y el grado de seguridad biológica de las diferentes sustancias químicas utilizadas en la práctica clínica; por lo que se establecieron los potenciales efectos de toxicidad a los que se puede estar sometiendo a los pacientes, y así poder establecer los riesgos, y/o precauciones que conllevan el empleo de los mismos, en los tejidos celulares; como es el caso del xilol, eucaliptol, cloroformo y tiner de tipo sintético utilizados en endodoncia para el tratamiento de conductos radiculares.

REVISION LITERARIA

INTRODUCCION A LA TOXICOLOGIA

La toxicología es la ciencia que estudia los diferentes agentes tóxicos y las intoxicaciones, estudia sus orígenes, propiedades y se encarga de los efectos nocivos o adversos que ejercen las sustancias químicas en los organismos vivos. A través de esta ciencia se puede evaluar el peligro, mecanismos de acción, consecuencias y efectos adversos que provocan a los seres humanos y al entorno(4,5,6).

Intoxicación, podría llamarse así al conjunto de trastornos que se derivan de la presencia en el organismo de un tóxico o veneno. Cualquier sustancia, aun aquellas que forman parte esencial de los organismos vivos, pueden ser lesivas y producir trastornos en el equilibrio biológico celular. Así consideradas, todas las sustancias serian tóxicas, y entre alimento, medicamento, tóxico o veneno no habría otra diferencia que la dosis. Los elementos que la toxicología considera como venenos, son aquellas sustancias que tiene una capacidad inherente de producir efectos deletéreos sobre el organismo, de este modo se definiría un tóxico como todo agente químico que, ingresado en el organismo, altera elementos bioquímicos fundamentales para la vida. (4).

Esta acción puede ser sobre todo en la célula, produciendo una destrucción global de ella, por un mecanismo de necrosis, como acontece en los ácidos y los álcalis, o sobre sistemas enzimáticos o partes selectivas de la célula.(4)

El problema real es el riesgo que conlleva el empleo de cada sustancia, y no el decidir si ésta es tóxica o no, es importante también considerar los efectos dañinos generados en forma directa o indirecta por la sustancia, a través de

efectos adversos en el medio, cuando se utiliza en la cantidad y en la forma propuesta. (6)

La toxicología suele dividirse en varias ramas importantes:

- La toxicología descriptiva se ocupa de revisar estudios para obtener información en la evaluación del peligro que impone a los seres humanos y al entorno, la exposición o contacto con una sustancia química.
- La toxicología mecanística, tiene por prioridad conocer la forma en que las sustancias químicas ejercen efectos nocivos en los organismos vivos. Los estudios que se realizan en esta área son esenciales para la elaboración de pruebas que permitan detectar riesgos, a fin de facilitar la búsqueda de sustancias químicas más inocuas y un tratamiento racional de las manifestaciones de intoxicación.
- La toxicología normativa, juzga si un fármaco u otra sustancia química conlleva o no riesgos lo bastante bajos para justificar su puesta en el mercado con los fines específicos para los que fueron creados. (4 y 6)

La mayoría de estudios toxicológicos se refieren a que la vía final común de todo tóxico es incidir sobre un sistema enzimático. La inhibición puede ser irreversible, como en el caso de los insecticidas fosforados orgánicos, en donde se produce un complejo fosforil-colina sumamente estable, que requiere de un potente antídoto (la - pradiloxima) para romper el enlace y liberar la colinesterasa. Pero en otras ocasiones la inhibición es reversible, como en el caso de los carbamatos, que inhiben igualmente a la colinesteráza, si bien la unión es inestable, permitiendo una regeneración espontánea de la enzima. (4,5,6)

LESIONES SELECTIVAS CELULARES:

1. Sobre la membrana celular, generalmente alteran las reestructuras lipoproteicas y con ello la permeabilidad de la membrana de modo genético, por lo que facilitan la salida de nutrientes de modo más selectivo, modificando el transporte activo de los iones. Así se ejerce la acción tóxica impidiendo el transporte del potasio a través de la acción de la ATPasa. (4,6)

El DDT facilita la entrada de sodio en la célula y provoca un estado de hiperexcitabilidad, otros tipos de tóxico, bloquean esta entrada de sodio y producen bloqueo difuso cerebral. Numerosos fármacos son llamados estabilizadores de membrana, al disminuir la intensidad de respuesta a la excitación, como por ejemplo los tranquilizantes, antiepilépticos y antiarrítmicos, los que en dosis elevadas son muy tóxicos.

2. En el interior de la célula el tóxico puede engendrar un bloqueo notable, parecido al de ciertas deficiencias vitamínicas, como la de la vitamina B1, el tóxico puede producir un metabolito que toma el lugar de un elemento esencial en las rutas metabólicas, así como en los ácidos grasos, impidiendo la gluconeogénesis, en otras ocasiones el metabolito puede ser letal, como por ejemplo el fluoracetato, que se transforma en fluorocitato bloqueando el ciclo de Krebs.

3. Sobre los organelos celulares:

- La mitocondria: Es el lugar en donde se producen las enzimas responsables de los mecanismos de oxidación, su lesión puede ser reversible o irreversible, esta lesión juega un papel muy importante en el ciclo de ácidos tricarbónicos, transporte electrónico y fosforilación oxidativa, oxidación de ácidos grasos y catabolismo de lo

aminoácidos, siendo grave la repercusión que para la célula y el conjunto biológico tiene la lesión de este órgano.

- Sobre las ribosomas: son los responsables de la síntesis proteica de la producción de las enzimas, de la biotransformación, la cual tiene una finalidad benéfica para el organismo, tendiendo siempre a aumentar la solubilidad de las sustancias, facilitando su eliminación, pero en el caso de la biodegradación de un tóxico, como en el caso del alcohol metílico oxidado o formaldehído, en parathión o paraxón, el benzol a fenol o la formación de radicales libres, biológicamente más activos y más tóxicos.
- En el sistema retículo endoplasmático: Desempeña un papel muy importante en la inducción enzimática y en la biodegradación de los fármacos.
- La lesión del núcleo: Se asocia a problemas de replicación del ADN y síntesis de proteínas nucleares, y su expresión clínica será de tipo mutagénesis y cáncer. Los agentes tóxicos que lesionan el núcleo, cuando se absorben a fuertes dosis suelen producir también aplasia medular. (4,5 y 6).

La toxicología clínica se encarga del diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones agudas y crónicas, pero es necesario que el diagnóstico toxicológico no se diferencie en su metodología de otras enfermedades que responden a etiologías diferentes, apoyándose únicamente en los resultados de laboratorio para conocer con precisión el agente y su concentración. De ello pueden derivarse conductas esenciales y, sobre todo, terapéuticas, que en caso contrario no podrían tomarse. Para establecer el pronóstico y evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas, es imprescindible el análisis toxicológico. (4)

Las diferencias entre las formas agudas y crónicas a la exposición, radican en que los efectos del contacto o exposición inmediatas o agudos a una sustancia suelen ser distintas de los que aparecen con la exposición subaguda o crónica, es decir prolongada. (6)

La exposición aguda se produce cuando se administra la dosis una sola vez, la crónica probablemente entraña el contacto o la exposición a pequeñas cantidades de la sustancia por largo tiempo, lo cual genera una acumulación lenta en el organismo. Es cada vez mayor el interés por evaluar los efectos tóxicos acumulativos de la exposición duradera a bajas concentraciones de diversas sustancias químicas naturales y sintéticas en el ambiente. (6)

TIPOS DE REACCIONES TOXICAS

Los efectos tóxicos de los fármacos pueden clasificarse en:

Farmacológicos, Patológicos o Genotóxicos (alteraciones del DNA), y su incidencia y gravedad guardan relación con la concentración de la sustancia química tóxica en el organismo. Un ejemplo de efecto tóxico farmacológico sería la depresión excesiva del sistema nervioso central causada por barbitúricos; Efecto patológico, el daño hepático por acetaminofén; de efecto genotóxico, una neoplasia producida por una mostaza nitrogenada. Si la concentración de un producto químico en los tejidos no excede de un nivel crítico, los efectos suelen ser reversibles. Por lo general los efectos farmacológicos desaparecen cuando disminuyen la concentración del fármaco o la sustancia química en los tejidos, por biotransformación o excreción desde el organismo. Los efectos patológico y genotóxico pueden repararse; si son graves, el sujeto puede fallecer a muy breve plazo; si no se reparan las lesiones más sutiles de DNA puede surgir cáncer en un plazo de meses o años en animales de laboratorio, o incluso en un lapso de diez años o más en seres humanos. (5,6)

DIFERENCIA ENTRE LOS EFECTOS TÓXICOS LOCAL Y SISTÉMICO

Se llama efecto tóxico local al que surge en el sitio del primer contacto entre el sistema biológico y el tóxico. Los efectos locales pueden ser causados por ingestión de sustancias cáusticas o inhalación de materias irritantes. Para que ocurra un efecto tóxico sistémico, o toxicosis, se requiere la absorción y distribución del tóxico; muchas sustancias, con excepción de las especies químicas muy reactivas, producen efectos tóxicos sistémicos. (5)

Casi todos los tóxicos sistémicos afectan predominantemente uno o varios órganos. El órgano preferente en que se manifiesta la toxicosis no necesariamente es el sitio de acumulación de la sustancia. Por ejemplo el plomo se concentra en huesos, si bien su acción tóxica primaria se ejerce en los tejidos blandos; el clorofenotano se concentra en tejido adiposo, pero en él no se ejerce sus conocidos efectos tóxicos.(5)

Con gran frecuencia el sistema nervioso central resulta afectado como parte de las toxicosis, dado que muchos compuestos con efectos notables en otros sitios del cuerpo también afectan el encéfalo. Le siguen en orden de frecuencia en caso de intoxicación sistémica, el ataque del aparato circulatorio; la sangre y el sistema hematopoyético; víceras como el hígado, los riñones, los pulmones y la piel. Entre los últimos afectados estarían músculos y huesos. En caso de sustancias con efecto local predominante, la frecuencia de reacción tisular depende en gran medida del sitio de entrada o penetración (piel, vías gastrointestinales o respiratorias).(5)

DIFERENCIA ENTRE EFECTOS TÓXICOS REVERSIBLES O IRREVERSIBLES

En lo posible, los fármacos que se utilicen en seres humanos no deberán tener efectos reversibles; de otro modo, la sustancias en cuestión serían prohibitivamente tóxicas. Si una sustancia química ocasiona lesión a un tejido, la capacidad de este para regenerarse o recuperarse será el elemento que determine en mayor medida la reversibilidad del efecto. Lesiones a un tejido como el hígado, que tiene gran capacidad de regenerarse, por lo común son reversibles, si bien las del sistema nervioso central son en gran medida irreversibles, porque las neuronas altamente diferenciadas que lo integran no se dividen ni regeneran. (5)

TOXICIDAD TARDÍA:

Casi todos los efectos tóxicos de los fármacos surgen en un lapso predecible después de su administración; sin embargo, no siempre ocurre así. Los efectos carcinógenos de las sustancias químicas por lo regular tienen un largo período de latencia y a veces transcurren 20 a 30 años para que surjan neoplasias. Efectos tan tardíos no pueden evaluarse durante un período razonable de estudio inicial de una sustancia química, por lo que existe la necesidad urgente de crear pruebas confiables para la detección de dicha toxicidad, y de vigilar de una manera sistemática los efectos a largo plazo de los medicamentos distribuidos en el mercado y otras sustancias químicas. (5)

CARCINÓGENOS QUÍMICOS:

Los carcinógenos de esta categoría se clasifican en dos grandes grupos: los genotóxicos y los no genotóxicos. Los primeros interactúan con el DNA los carcinógenos, lo cual no hacen los segundos. La carcinogénesis química es un proceso multifásico. La mayor parte de los carcinógenos primarios o últimos en el organismo. La monooxigenasas, que dependen del citocromo P450 del retículo endoplásmico, a menudo transforman los carcinógenos próximos en intermediarios reactivos electrodeficientes (electrófilos); estos últimos interactúan en el DNA con centros nucleófilos ricos en electrones, para producir una mutación. La interacción del carcinógeno último con el DNA en una célula, según los expertos, es la fase inicial en la carcinogénesis químicas. El DNA puede normalizarse si los mecanismos de reparación de dicho ácido operan con convertirse en tumoral, y originar signos clínicos.(5)

Los carcinógenos no genotóxicos, llamados también promotores, no producen tumores por sí solos, sino que potencian los efectos de los carcinógenos genotóxicos. La promoción entraña la facilitación del crecimiento y el desarrollo

de las llamadas células tumorales inactivas, dormidas o latentes. El lapso desde el inicio hasta la aparición del tumor quizá dependa de la presencia de los carcinógenos promotores; en el caso de muchos tumores del ser humano, el período de latencia es de 15 a 45 años. A fin de saber si una sustancia química es o no un carcinógeno potencial para el ser humano, se realizan dos tipos de estudio de laboratorio. Uno permite saber si la sustancia química es mutágena o no, porque muchos carcinógenos lo son también. Los estudios en cuestión suelen hacerse *in vitro*, como la prueba de Ames, que utiliza *Salmonella typhimurium*, y que puede completarse en cuestión de días.

Dicho estudio detecta carcinógenos genotóxicos. El segundo tipo de investigación para detectar carcinógenos químicos consiste en alimentar animales de laboratorio (ratones o ratas) con la sustancia química en dosis grandes durante toda su vida. En caso de animales se realizan necropsias y estudios histopatológicos. Se compara la incidencia de tumores en animales testigo y en otros que han recibido la sustancia, para saber si ésta produjo una mayor incidencia de las neoplasias. Este último estudio permite detectar promotores y también carcinógenos genotóxicos. (5)

REACCIONES ÁLERGICAS:

La alergia de tipo químico es la reacción adversa que surge por sensibilización previa a una sustancia química particular, o a otra con que guarde semejanza estructural. Las reacciones de esa índole son mediadas por el sistema inmunitario. Para que una sustancia química de bajo peso molecular cause una reacción alérgica, ella o su producto metabólico suelen actuar como hapteno, combinarse en una proteína endógena y formar un complejo antigénico, los de ese tipo inducen la síntesis de anticuerpos, por lo común después de un período de latencia de una o dos semanas, como mínimo. El contacto o exposición ulteriores del organismo a los resultados químicos es una interacción de antígeno

- anticuerpo que desencadena las manifestaciones típicas de la alergia. Las relaciones de dosis-respuesta por lo común no son válidas para desencadenar las reacciones alérgicas. (4,5)

Las reacciones alérgicas se dividen en cuatro grandes categorías, con base en el mecanismo de participación inmunológica. En el ser humano las de tipo I, o anafilácticas, son medidas por anticuerpos de tipo IgE. La porción Fc de dichas inmunoglobulinas se liga a receptores de células cebadas y basófilos. (5)

Si la porción Fab de la molécula del anticuerpo se liga al antígeno, se liberan algunos mediadores (histamina, leucotrienos, prostaglandinas) que ocasionan vasodilatación, edema y una reacción inflamatoria. Los sitios preferentes en que ocurren estos tipos de reacciones son las vías gastrointestinales, la piel, las vías respiratorias y los vasos (choque anafiláctico). Tales reacciones tienden a surgir rápidamente después de la estimulación con un antígeno la cual la persona se haya sensibilizado, y reciben el nombre de reacciones de hipersensibilidad inmediata. (5)

Las reacciones de tipo II, o citolíticas, son mediadas por anticuerpos de los tipos IgG e IgM, y por lo común se atribuyen a su capacidad de activar el sistema de complemento. Los principales tejidos blandos en que ocurren las reacciones citolíticas son las células presentes en el aparato circulatorio. (5)

Las reacciones de tipo III, o de Arthus, son mediadas predominantemente por IgG; el mecanismo entraña la generación de complejos antígeno-anticuerpo que más tarde fijan complemento; los complejos se depositan en el endotelio vascular, donde desencadenan una inflamación destructiva llamada enfermedad del suero. Este fenómeno contrasta con la reacción tipo II, en la que la respuesta inflamatoria es inducida por los anticuerpos dirigidos contra antígenos fisulares. (5)

Las reacciones de tipo IV o de hipersensibilidad tardía son mediadas por linfocitos T y macrófagos sensibilizados. Cuando dichas células sensibilizadas se ponen en contacto con el antígeno se genera una reacción inflamatoria, por la producción de linfocinas y la penetración ulterior de neutrófilos y macrófagos en la zona. (5)

ETIOLOGIA GENERAL DE LAS INTOXICACIONES.

Dentro de las formas de intoxicación se distinguen tres, según la rapidez de aparición, severidad, y duración de los síntomas, lo que suele estar en relación con la rapidez de absorción de las sustancias tóxicas.

INTOXICACIONES AGUDAS:

Se debe a exposiciones de larga duración con absorción rápida del tóxico, puede ser una dosis única o múltiple, pero en un período breve que puede ser de 24 horas. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación se manifiesta con rapidez, y la muerte o la curación tiene en un plazo corto.

LA INTOXICACIÓN SUBAGUDA:

Suele ser debido a exposiciones frecuentes o repetidas en un período de varios días o semanas antes de que aparezcan los síntomas.

LA INTOXICACIÓN CRÓNICA:

Se debe a una exposición repetida durante tiempo. Obedeciendo a que el tóxico se acumule en el organismo siendo su eliminación menor que la absorción. La concentración en los tejidos irá aumentando hasta alcanzar una cifra que ya produce lesiones, por ejemplo verificar términos crónicos. Los efectos engendrados por la exposición se adicionan sin necesidad de acumulación. Por este mecanismo actúan la mayoría de las sustancias cancerígenas. De estas intoxicaciones resaltan algunos fenómenos como son:

Los procesos agudos dentro de la intoxicación crónica donde las sustancias acumuladas en tejidos inertes son biológicamente inactivas, cualquier proceso que movilice el material sobre el que está fijado tóxico, movilizarán también el tóxico que pasará a la sangre y tejidos biológicamente activos.

Los cuadros crónicos por dosis única del tóxico es un fenómeno imprevisible que un cuadro crónico que puede obedecer a una dosis única. También sucede que una dosis única produzca sus efectos mucho tiempo después. (4 y 6)

Estas formas poseen un gran interés médico legal, porque a veces la relación de casualidad entre el cuadro clínico y el tóxico pasa inadvertida o es pues en duda.
(4 y 6)

TOXICOCINETICA

TRANSPORTES DEL TOXICO EN EL ORGANISMO

La respuesta del organismo a los tóxicos depende de la concentración de éstos en el lugar selectivo donde ejercen su acción. Para ello el tóxico ha de seguir los siguientes pasos:

1. Absorción.
2. Distribución.
3. Transformación.
4. Eliminación.

En relación a estos efectos, el cuerpo se considera como constituido por varios compartimientos, separados por membranas biológicas, a los que puede llegar el tóxico. La transferencia del tóxico de un lugar a otro dependerá de una constante (k), cuya magnitud determinará la velocidad de transferencia, así como la dirección en que se realiza. (4)

Una vez llegado el tóxico a la sangre, se distribuirá con rapidez entre el plasma y los eritrocitos. La porción del plasma lo hará, a su vez entre la fracción proteica (albúmina por lo general) y el agua. (4,5,6)

Desde aquí se seguirán diversas rutas:

1. Distribución hacia otros tejidos:

Varias constantes rigen este proceso que tienen a crear una situación de equilibrios entre los diversos tejidos y la sangre.

2. EXCRECIÓN URINARIA.

En esta ruta, la constante k_4 que determina la velocidad de la transferencia, es la concentración del tóxico en el plasma. El paso del tóxico a la orina es directamente proporcional a su concentración en el plasma. (4)

3. METABOLIZACIÓN.

Otros tóxicos seguirán un proceso irreversible de metabolización, que tiende a producir un metabolito estable que se liga a la colinesterasa y la inactiva. Algunos metabolitos que no son químicamente estables se denominan intermediarios, los cuales se eliminan por la orina. (4,6)

En todos estos procesos el tóxico se verá obligado a franquear una y mil veces la membrana biológica, que como un manto total, aísla al medio interno del exterior y, dentro del medio interno, los distintos compartimientos entre sí. (4)

Este transporte de los tóxicos en el organismo se realiza por intermedios de un conjunto de procesos físico químicos que son comunes a la absorción, distribución y excreción. (4)

MEMBRANAS BIOLÓGICAS.

Las membranas biológicas son semipermeables y están compuestas por cuatro capas, dos de fosfolípidos superpuestas y dos externas de proteínas, esto hace

que la membrana sea lipófila e hidrófoba, es decir fácilmente penetrables por sustancias lipoides o liposolubles e impenetrables por los hidrosolubles, la transferencia del tóxico por esta membrana se puede hacer por cuatro mecanismos según diversos autores:

1. DIFUSIÓN PASIVA, debido a gradientes de concentración, es el mecanismo más importante en la absorción de los tóxicos en sus distintas vías de penetración, fundamentalmente en la respiratoria y digestiva.
2. FILTRACION, a través de los poros de la membrana. La membrana lipóide tiene poros acuosos o canales de pequeño tamaño, de 4 a 40 Å, por donde puede pasar a forma pasiva los compuestos hidrófilos, iones y electrólitos, que tengan un tamaño molecular de 60,000 para los poros más grandes y de 200 para los más pequeños. Se estima que el tamaño de los poros en el yeyuno es de 7,5 Å y en el íleon, de 3,5 Å.
3. POR TRANSPORTE ACTIVO, aún contra gradiente, ello se produce cuando el ATP atraviesa la membrana.

Desde el punto toxicológico interesa conocer este sistema desde tres situaciones:

- Aunque pocos agentes se absorben por este sistema (K, Na, Ca) algunos pueden hacerlo, máximo cuando se asemejan estructuralmente a otros que se absorben.
- Hay tóxicos que pueden inhibir, produciendo alteraciones en los nutrientes celulares y en los potenciales de membrana.

- La eliminación de los tóxicos sí se hace es en los plexos coroideos del sistema nervioso central a través de dos sistemas de transporte, uno para los ácidos orgánicos y otros para las bases. esto mismo sucede en el hígado, mientras que en el riñón hay tres, uno para ácidos, otro para bases y otro para neutros. (4)

4. PICNOCITOSIS POR INVAGINACION, que puede ser importante en la absorción de algunos polvos tóxicos. (4)

Difusión pasiva.

Es el mecanismo más importante en los absorción de los tóxicos en sus distintas vías de penetración, fundamentalmente en la respiratoria y digestiva. (4)

La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana se realiza sobre de la ley de Fick:

$$\text{Velocidad de difusión } K = \frac{A(C_1 - C_2)}{D}$$

En la que K es una constante de difusión; A, la superficie de la membrana disponible para el intercambio; C1 y C2, las concentraciones de las sustancias a uno y otro de la membrana, y D el grosor de ésta. De esta ecuación es fácil deducir que la velocidad de difusión es directamente proporcional:

1. Al gradiente de concentraciones: Las sustancias tóxicas tenderán a pasar del lugar más concentrado al menos, hasta conseguir el equilibrio.

2. A la superficie: cuando mayor sea la superficie, más rápida será la absorción, de tal modo que el alveolo pulmonar, que ofrece una amplia superficie (como dos campos de tenis), o la superficie del intestino delgado, que los repliegues de las vellosidades multiplican extraordinariamente, son las zonas de máxima absorción.

3. A la constante de difusión: en ello intervienen los siguientes factores:

- Peso o tamaño molecular: Cuando la sustancia ha de atravesar la membrana a través de los poros, por no ser liposoluble, el tamaño molecular tiene un carácter selectivo, de tal modo que las grandes moléculas no pueden pasar. Este factor desempeña un papel importante, tanto en la absorción por vía digestiva como respiratoria.
- Forma: interviene favoreciendo la absorción a través de la mejor disolución. Cuando el tóxico está finamente dividido, tiene más superficie y la solubilidad es mayor, Como ésta es condición necesaria para la absorción, es de este modo que influye la forma, la sustancia tóxica puede presentarse de varias formas, cristalinas o amorfas. Las sustancias que pueden cristalizar en varios sistemas se llaman polimorfas y no presentan el mismo grado de solución y solubilidad. Las formas, de ahí que se absorban más rápidamente.
- Grado de ionización : Las sustancias tóxicas en disolución se encuentran disociadas.
- Liposolubilidad: de una sustancia viene expresada por su coeficiente de participación en una fase solvente de grasa y agua. El coeficiente de partición (lípidos/agua) de una sustancia X será igual a concentración de X que para una solvente de las grasas, como por ejemplo, el cloroformo, y a la que pasa el

de la forma no disociada, que, como se ha dicho suele ser liposoluble, dependerá del coeficiente de partición.

- La velocidad de absorción: es inversamente proporcional al factor d , que es el grosor de la membrana.

ABSORCION DE LOS TOXICOS

ABSORCION POR LA VÍA RESPIRATORIA

Por esta vía absorben gases, vapores y polvos, es la más frecuente en el medio laboral, esta vía tiene una peculiaridad que debe resaltarse. Unas derivan de las propiedades físico-químicas de los agentes y otras de la configuración anatomofisiológica de la vía. (4,5,6)

A. Dentro de las que se derivan de las propiedades físico-químicas figuran:

1. Gases: Son sustancias que ocupan inmediatamente todo el espacio que, se les ofrece; pueden alcanzar a todos los individuos presentes en el lugar donde se libera el gas, lo que puede dar intoxicaciones colectivas.
2. Vapores: Son líquidos que pasan al estado de gas por vaporización a la temperatura ordinaria, o por ebullición. La velocidad con que un líquido pasa a vapor se llama velocidad de vaporización, cuanto más rápida sea esta vaporización, más peligroso es el vapor. La tensión del vapor es la presión saturante; a este nivel hay un equilibrio entre las partículas que pasan a gas y que las pasan de nuevo a líquido. El valor de la tensión depende de la naturaleza del compuesto de la temperatura.

3. Polvos: Según su tamaño y caracteres se dividen en:

- Polvos propiamente dichos: Son aquellos que tienen entre 100 y 400 m de diámetro; dado su tamaño precipitan rápidamente, de ahí que permanezcan poco tiempo en suspensión y el riesgo de inhalación sea escaso.
- Aerosoles : Son partículas pequeñas, de menos de 50m por lo que pueden permanecer mucho en el ambiente, dependiendo de la talla, carga eléctrica y tensión de vapor del líquido que los vehiculiza.

B. En cuanto a la configuración anatomofisiológica, las vías desempeñan un papel positivo o negativo.

B.1. Las fosas nasales: Tienen un papel defensivo y retienen el 50% de las partículas que tengan más de 8u. El moco nasal y los cilios son los agentes. El moco, que engloba la sustancia tóxica, puede ser deglutido y pasar al tubo digestivo, y ser absorbido, pero, una parte puede pasar desde este punto directamente a los capilares por difusión.

B.2. Por la boca: Las sustancias que se inhalan por la boca sólo serán retenidas en un 20%. Toxicológicamente este espacio es activo; en él hay un epitelio que segrega moco y una capa líquida compuesta por agua, lípidos y otras secreciones procedentes del epitelio alveolar, cuyas características físico-químicas intervienen en la solubilización e inactivación de las sustancias tóxicas. El gas que atraviesa ese espacio tiene necesariamente que reaccionar con los elementos químicos de la capa líquida y de esa reacción se derivan efectos positivos y negativos.

de las sustancias tóxicas. El gas que atraviesa ese espacio tiene necesariamente que reaccionar con los elementos químicos de la capa líquida y de esa reacción se derivan efectos positivos y negativos.

Efectos Positivos: Cuando el gas es soluble, queda retenido aquí y su efecto será a nivel traqueobronquial en forma de irritación o quemadura. Cuando el vapor es soluble, llega al alvéolo y produce una alveolitis, lesión mucho más severa.

Efectos negativos: Se generan por la reacción química que las sustancias tóxicas tienen con el agua, que engendra una sustancia más tóxica.

Los cilios y mocos de la nasofaringe retienen, además de los polvos, las partículas tóxicas que sean de un tamaño superior a 5 μ . A su vez, los cilios y mocos de la tráquea y bronquios retendrán y expulsarán aquellas partículas de un tamaño entre 2 y 5 μ . se produce una corriente centrífuga de expulsión, cuyo resultado puede ser expectorarlas o deglutirlas.(4)

MECANISMOS DE ABSORCION

La absorción se realiza fundamentalmente en el alvéolo por un mecanismo de fusión pasiva. En el paso de gas o vapor del alvéolo a la sangre la difusión se realizará en la dirección de la menor presión, tendiendo a un equilibrio a ambos lados. Cuando la presión es mayor en aire alveolar que en la sangre capilar, el tóxico penetra; cuando se intervienen las presiones, el tóxico sale, se exhala. (4)

Cuando el gas o vapor es inerte con relación a la sangre, sólo intervienen en las presiones parciales, pero puede ocurrir que el tóxico reaccione con la sangre, caso en que intervendrá el pKa, el coeficiente de participación liposubilidad/hidrosubilidad, que introduce una modificación en la velocidad de equilibrio entre gas alveolar y gas en sangre. Si se produce una reacción clínica,

la sustancia puede sufrir una transformación total; su eliminación no será por vía respiratoria y quizá quede ligada a un tejido específico hasta su metabolización.(4)

Las sustancias líquidas que llegan al alveolo en forma de nieblas y aerosoles se absorben, siendo fundamental su liposolubilidad, pero esta dependerá del coeficiente de participación y de la ionización. (4)

Los compuestos que llegan al alveolo se pueden absorber por tres vías:

1. Se disuelven en la capa producida por la secreción alveolar y siguen después una difusión pasiva. Además el coeficiente de participación liposolubilidad y de ionización, es también importante: la forma de cristalización de las partículas, la carga, densidad, etc. Todas ellas desempeñan un papel en la solubilización del sólido en la capa fluida alveolar.
2. Difusión por fagocitosis, por macrófagos y mononucleares.
3. Difusión por vía linfática. (4)

PRINCIPIOS DE TOXICIDAD POR VÍA RESPIRATORIA

Las intoxicaciones por vía respiratoria presentan las siguientes características, que condicionan su toxicidad:

1. Suelen ser muy agudas y graves, ya que el tóxico alcanza rápidamente el torrente circulatorio, al estar muy próximas las membranas alveolares y capilar. La gran superficie de difusión que representa el aparato respiratorio hace que se alcance una alta concentración en sangre de modo inmediato.

2. El pulmón intercambia unos 6 a 8 mm. Cúbicos de aire al día.
3. Al no pasar el tóxico por el hígado, los mecanismos de defensa y metabolización no son eficaces.
4. No se puede hacer un tratamiento neutralizante. (4)

ABSORCIÓN POR VÍA DIGESTIVA

Es la vía de absorción más frecuente en las intoxicaciones suicidas, criminales y accidentales, así mismo la de penetración de los contaminantes ambientales que, en su ruta final, llegan a los alimentos, agua y suelos. (4)

Dado que el tubo digestivo es una membrana biológica, sólo accesible a las sustancias liposolubles, sólo serán estas las que puedan absorberse. En el tubo digestivo hay diversos compartimentos con características histológicas, bioquímicas y físico-químicas muy diferentes, desiguales en las respectivas porciones. (4)

En la mucosa bucal pueden absorberse tóxicos por un mecanismo de difusión pasiva. (4)

ABSORCIÓN POR LA PIEL

Ciertos tóxicos pueden absorberse por la piel y dar lugar a una intoxicación aguda, como en el caso de los insecticidas fosforados orgánicos y de las anilinas, de los solventes de las grasas y los derivados halogenados de los hidrocarburos (tetracloruro de carbono), de la nicotina, de los derivados nitrogenados del benceno, de las sales de talio, etc. (4, 6)

Las sustancias atraviesan la piel a través de dos vías: por las soluciones de continuidad que representan las glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos, o atravesando la epidermis. (4, 6)

Para atravesar la epidermis, la principal barrera que debe traspasar el tóxico es el estrato córneo, que está formado por una capa de células muertas. Toda la epidermis es avascular, las sustancias deben difundir, atravesando varias capas hasta llegar a la dermis vascularizada. El único mecanismo que hace posible la difusión. Las sustancias polares pueden penetrar disolviéndose en las prolongaciones de proteínas. Las sustancias apolares lo hacen por lípidos que existen entre los filamentos proteicos. (4,6)

Cuando hay una solución de continuidad en la piel, como quemaduras, lesiones alérgicas o heridas, la penetración es fácil y el tóxico se pone rápidamente en contacto con la dermis. (4, 6)

DISTRIBUCIÓN DE LOS TÓXICOS

Una vez el tóxico en la sangre, se distribuye desde este lugar a los distintos compartimentos: fluido extravascular (intra y extracelular), tejidos y lugares de depósito. Este fenómeno es denominado distribución, y, siendo grande su importancia cinética, y más toxicológica, pues la redistribución es el mecanismo más eficaz que tiene el organismo para defenderse de un tóxico letal que se degrade muy lentamente, como ocurre con el pentotal. (4)

La sustancia tóxica que ha pasado a la sangre por el proceso de absorción debe atravesar muchas membranas biológicas hasta llegar al lugar específico donde va a fijarse al receptor. La pared capilar ofrece poca resistencia al paso de las sustancias químicas; tiene un tamaño de poro muy fino, un endotelio muy grueso y con pocas proteínas, de tal modo que solo es franqueable por las sustancias liposolubles. Las sustancias altamente ionizadas penetran muy mal en el sistema nervioso central, lo mismo para la salida desde éste. La placenta tiene también sus peculiaridades, comportándose como una membrana lipóide, que es atravesada con facilidad por los compuestos liposolubles y con mucha dificultad para los hidrosolubles. (4)

TOXICO LIGADO

Los tóxicos se ligan fácilmente a la albúmina, que es la proteína transportadora por excelencia. El tóxico unido a proteínas no es activo desde el punto de vista toxicológico, ya que su tamaño molecular es muy grande y, en consecuencia, no puede difundir a los tejidos ni ser excretado, pero tampoco podrá fijarse a sus receptores y producir los efectos tóxicos. La unión tóxico proteína suele ser reversible, dependiendo del tipo de unión. El tóxico libre mantiene el equilibrio con el ligado, por lo que no se libera de esta unión o sólo lo hará lentamente. Cuando

ELIMINACIÓN DE LOS TOXICOS.

Las rutas de excreción de las sustancias tóxicas o de sus productos de biotransformación son las siguientes: la orina, bilis, sudor, saliva, leche , secreciones gastrointestinales.

EXCRECIÓN URINARIA.

Los fármacos y los tóxicos se excretan por la orina, por intervención de la filtración glomerular y la secreción tubular activa y pasiva.

1. Filtración glomerular:

Se produce un ultrafiltrado del plasma que contiene las mismas sustancias, y en las mismas concentraciones, que el plasma. Las condiciones que debe reunir una sustancia para ser eliminada por el glomérulo son: tamaño molecular menor de 70.000 A° (el tamaño del poro de la membrana glomerular es, aproximadamente de 40 A°). Los tóxicos unidos a proteínas no se eliminan y aquellos que tienen una unión reversible se eliminan mal.

2. Transporte tubular pasivo:

El epitelio tubular se comporta como una membrana lipoidea; ello condiciona que las sustancias no ionizadas, que fueron filtradas por el glomérulo, se reabsorban, y se eliminen con la orina. El pH de la orina desempeña el mismo papel respecto a las formas ionizadas/ no ionizadas que en otros fluidos.

3. Transporte tubular activo:

Se debe a sustancias que actúan de carrier y transportan elementos polares, aun en contra de los gradientes, desde la sangre a la orina. Son sistemas especializados para ácidos, bases y sustancias neutras. (4, 5, 6)

EXCRECION BILIAR:

El hígado es el principal órgano en donde se produce la biotransformación, las sustancias así transformadas pasan a la sangre y a la bilis. Si se trata de sustancias hidrosolubles, pasan preferentemente a la bilis por un mecanismo de excreción activa. Cuando se excreta una sustancia no polar, será reabsorbida en el intestino y seguirá el ciclo enterohepático. (4, 6)

OTRAS VIAS DE EXCRECIÓN

Aunque con menor frecuencia, los tóxicos pueden eliminarse por otras vías:

1. Por el estómago se pueden eliminar bases, como es el caso de la anilina.
2. Por la saliva se excretan metales.
3. Por la leche se eliminan muchas sustancias
4. Por vía respiratoria se eliminan gases y vapores.

INTOXICACIONES POR DISOLVENTES.

En todos los tratados de toxicología se dedica un gran interés al estudio de las sustancias disolventes, por su gran trascendencia desde el punto de vista laboral, por su uso industrial. El conocimiento de su acción tóxica ha permitido la limitación de los tiempos de exposición, el control de su concentración en el ambiente de trabajo y, cuando ha sido posible, su eliminación o sustitución por otros productos con menos toxicidad. Parte común del entorno son solventes orgánicos y sus vapores, la exposición breve y accidental a concentraciones pequeñas de los vapores de solventes como gasolina, líquido de encendedores, aerosoles y quitamanchas, pueden ser relativamente inocuas; sin embargo, la exposición a sustancias para quitar pinturas, agentes de limpieza de suelos y mosaicos, y otros solventes del hogar y la industria, puede ser peligrosa. (4, 5, 6)

Gases anestésicos, disolventes y fluorohidrocarburos, causan efectos subjetivos si se inhalan, y por esta razón suelen ser objeto de abuso. Esta práctica peligrosa, ha ocasionado innumerables muertes. (6)

Los disolventes forman parte de un innumerable grupo de productos de diferente estructura química, aunque todos ellos son productos orgánicos, éstos están clasificados en dos grupos, según la estructura alifática o aromática:

HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS:

- Sulfuro de Carbono.
- Tetracloruro de carbono.
- Tetracloroetano.

- Cloruro de etilo.
- Alcohol metílico.
- Acetona.

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS:

- Benzol.
- Homólogos del benzol.
- Monoclorobenzol. (4, 5)

El origen más frecuente de las intoxicaciones es el accidente laboral, el tóxico se absorbe por inhalación de vapores, cuya concentración supera los límites de seguridad, o por ingestión, dentro de las enfermedades profesionales. (5, 4)

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS: BENCENO, XILENO Y TOLUENO.

BENCENO Y XILOL.

Son solventes excelentes, se les utiliza ampliamente en la síntesis de productos químicos y son constituyentes naturales de los combustibles para automóvil, muy tóxicos. (6)

Después de la exposición breve a una gran cantidad de benceno por ingestión o por la inhalación de vapores concentrados, el principal efecto tóxico se advierte en el sistema nervioso central. Los síntomas ocasionados por exposición leve incluyen mareos, debilidad, euforia, cefalgia, náusea, vómitos, sensación de opresión en el pecho y marcha tambaleante. En la exposición más grave, los

síntomas evolucionan hasta aparecer visión borrosa, temblores, respiración superficial y rápida, irregularidades ventriculares, parálisis e inconsciencia, pero la principal manifestación de los bencenos es la anemia aplásica. (6)

Es de gran interés la relación entre la exposición a largo plazo de los bencenos y la leucemia. (6) La exposición duradera al benceno suele consistir en inhalación de vapores o contacto con la piel. El benceno es líquido; con punto de ebullición de 80°C; presión de vapor a 26°C: 100 mmHg; con un límite de exposición de una parte por millón.(1, 3, 6)

El xileno, xilol o dimetilbenceno ($C_6H_4 (CH_3)_2$) se obtiene del alquitrán de hulla. El xileno o xilol comercial es una mezcla de los tres isoómeros ortometa- y para xileno. Es un líquido incoloro, móvil inflamable. Con una densidad de 0.86, hierve de 137°C a 140°C. Insoluble en agua, miscible en alcohol absoluto, éter y otros líquidos orgánicos. Con una presión de vapor a 28°C: 10 mmHg, con límite de exposición de 100 partes por millón. (1, 3, 6)

Se utiliza como disolvente; en la fabricación de colorantes y otros productos orgánicos; para esterilizar el catgut y como agente de limpieza en la técnica microscópica. (3)

El pronóstico de estos envenenamientos agudos, puede ser la muerte, la cual puede ocurrir hasta tres días después de la intoxicación. El progreso rápido de los síntomas y la falta de respuesta a la extracción de los hidrocarburos, indican un resultado poco favorable. (5)

HIDROCARBUROS HALOGENADOS.

Productos como el cloroformo, diclorometano o tricloroetileno, causan depresión del sistema nervioso central y algunos se han utilizado como

anestésicos de inhalación, pudiendo sensibilizar el corazón o la aparición de arritmias por catecolaminas. El potencial hepatotóxico es máximo en el cloroformo, por que se metabolizan en fosfógeno, también es nefrotóxico. (5)

El cloroformo o triclorometano ($\text{ChCl}_3 = 119.39$), contiene no menos de 99% ni más de 99.5% de CHCl_3 , y el remanente es alcohol. Es un líquido claro, incoloro, de olor característico y sabor dulce y urente. No es inflamable, pero su vapor calentado arde con flama verdosa. Se altera con la luz y la humedad; su densidad es de 1,474 a 1,478. Hierve aproximadamente a 61°C , no se altera con los ácidos, pero se descompone con los hidróxidos alcalinos con formación de cloruro y formiato. (3)

El cloroformo se utiliza ampliamente como agente de lavado en seco y solventes industriales. También se emplea como preservativo durante la lixiviación acuosa de drogas vegetales para evitar la descomposición bacteriana. Es un buen disolvente de alcaloides y muchas otras sustancias químicas orgánicas y, por consiguiente, se utiliza en la elaboración de estas sustancias químicas y en análisis químicos. Muchos de estos solventes de hidrocarburos clorados producen cáncer hepático en ratones. (1, 3, 5)

Las dosis mortales de agentes anestésicos líquidos ingeridos o inhalados para el cloroformo es de 10 ml, el límite de exposición para el cloroformo es de 10ppm (MIOSH 2ppm). Por vía interna, en pequeñas dosis de 0.3 a 1 cc, es carminativo. En la piel sirve como irritante y en forma de linimento puede ser vejigatorio. (3,5, 6)

ACEITES VOLÁTILES.

El eucaliptol, también conocido como cineol, terpano o cayeputol. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O} = 154.24$, se obtiene del aceite del eucalipto y de otras sustancias, probablemente

buraldehido y capronaldehido, y algunos alcoholes. Se puede extraer de muchos aceites volátiles purificados aprovechando su propiedad de formar cristales por enfriamiento. (3)

Es un líquido incoloro, de olor característico señaladamente canforáceo y sabor purgente a especial y refrescante. Soluble en cinco volúmenes de alcohol de 60%; miscible en alcohol, cloroformo, éter, ácido acético glacial y con aceites fijos y volátiles: insoluble en agua. Densidad de 0.921 a 0,924 a 25°C. Con punto de ebullición entre 174 a 177°. Punto de congelación no menos de 0°. (3)

Se obtiene poniendo un centímetro cúbico de eucaliptol en un tubo de ensayo en una mezcla frigorífica y añadiendo poco a poco un volumen igual de ácido fosfórico, se forma una masa sólida, blanca cristalizada de ácido eucaliptofosfórico, de la que se separa el eucaliptol al añadirle agua caliente.
(1,3)

USO DE SUSTANCIAS QUÍMICAS DISOLVENTES EN ESTOMATOLOGÍA

En estomatología, específicamente en la especialidad de endodoncia, se utilizan algunas sustancias químicas para casos de fracaso que requieran de un nuevo tratamiento a fin de salvar y restaurar una pieza dental. (13)

Durante el tratamiento endodóntico pueden producirse complicaciones no provocadas o provocadas por el odontólogo, las cuales a menudo son el resultado de incumplimiento de los principios establecidos para el tratamiento. (10)

En ocasiones es necesario retirar una obturación defectuosa de un conducto radicular de tal forma que el conducto pueda volver a ser instrumentado y obturado. Afortunadamente, tanto los cementos de óxido de cinc y eugenol como la gutapercha pueden disolverse para facilitar su eliminación. (7, 8, 12)

La gutapercha es una resina natural que se extrae del exudado lechoso, coagulado y purificado de varios árboles del género *Palaquium* (familia de las Sapotáceas), se utiliza en la industria como adhesivo y como material sellador estéril en odontología. (3)

Con una fresa redonda se retira con cuidado, de la cámara pulpar y de la entrada del conducto, la mayor cantidad posible de obturación. Con una jeringa provista de una aguja con punta roma, se colocan unas gotitas de cloroformo, xilol o eucaliptol adentro de la cámara pulpar (0.5 c.c aproximadamente según Walton) para ablandar la gutapercha. Enseguida se emplea una lima o un escariador de tamaño mediano, estéril de tamaño mediano para remover la gutapercha reblandecida, trocito a trocito limpiando frecuentemente el instrumento en un rollo

de algodón. Se coloca nuevamente en el conducto y en la cámara pulgar gotas de disolventes y se repite el proceso. (10)

Para algunos autores, la cámara pulpar debe inundarse con cloroformo o xilol en todo momento, para ablandar y disolver la gutapercha durante la instrumentación. (7,10,11,12,13) Sé continua sí hasta llegar hasta el foramen apical, cambiando la lima o escariador por uno de tamaño menor cada vez que sea necesario. A medida que uno se acerca al ápice, se lava el conducto de cuando en cuando con 0.3 cc aproximadamente de disolvente y se reduce el empleo del instrumental mínimo para no correr el riesgo de empujar algún fragmento de gutapercha a través del foramen apical. Se absorbe el exceso de disolvente con puntas de papel absorbente. (7,8,10,12)

Otra técnica, es utilizar un condensador caliente para fundir hacia fuera del conducto la gutapercha coronal, seguido por una gotas de disolvente y limas, con esta combinación de instrumentos calientes y compactada a ambas con más facilidad. (11)

Al finalizar el procedimiento se toman radiografías de rutina, para establecer si el material fue completamente eliminado, y se procederá a obturar definitivamente la pieza implicada. (7,8,10,11,12)

OBJETIVOS

GENERAL :

Determinar los efectos tóxicos, tanto locales como sistémicos en ratones de laboratorio, causados por xilol, eucaliptol, cloroformo y tiner de tipo sintético, los cuales se utilizan en seres humanos en el área de endodoncia para el retratamiento de conductos, obturados previamente con gutapercha.

ESPECIFICO:

- Evaluar daño tisular en el área de inyección subcutánea de cada una de las sustancias del estudio.
- Evaluar los daños celulares causados por las sustancias químicas en cerebro, pulmón, hígado y riñón en ratones de laboratorio, a las 24 horas, 72 horas y a los 15 días, post-infiltración.
- A partir de los resultados obtenidos, ampliar los conocimientos sobre el grado de seguridad o riesgo en el empleo de las sustancias químicas, xilol, eucaliptol, cloroformo y tiner sintético, para uso en humanos.

VARIABLES

INDEPENDIENTES :

- Solventes químicos utilizados en el procedimiento de investigación.
- Ratones de laboratorio para experimentación.

DEPENDIENTES :

- Alteraciones patológicas de los tejidos celulares, en el sitio de inyección, de cerebros, pulmones, hígados y riñones.
- Hallazgos encontrados en las biopsias de los tejidos.

METODOLOGIA.

1. Se tomaron 30 ratones blancos de laboratorio, y se clasificaron en tres grupos de 10 ratones cada grupo, de la siguiente forma:

grupo 1

grupo 2

grupo 3

2. Se clasificaron los 5 medicamentos del estudio por color, y se marcaron 2 ratones para cada medicamento por grupo, con el fin de poderlos identificar durante las pruebas sanguíneas y patológicas de la siguiente forma:

AMARILLO = AGUA TRIDESTILADA , 2 ratones por grupo.

VERDE = CLOROFORMO, 2 ratones por grupo.

ROJO = XILOL, 2 ratones por grupo.

AZUL = EUCALIPTOL, 2 ratones por grupo.

VIOLETA = TINER SINTETICO, 2 ratones por grupo.

3. Se tomaron muestras de sangre a cada uno de los ratones, previamente identificados. Los resultados obtenidos fueron evaluados por un médico veterinario, quien estableció el estado de salud de los mismos. (anexo)
4. Seguidamente se le administró a cada ratón, previamente clasificado por grupo, 0.6ml de medicamento (dependiendo del color, tiner, xilol, eucaliptol, cloroformo y agua tridestilada como grupo control) con que se identificó el mismo, por medio de una jeringa desechable para insulina de 1ml; estéril por vía subcutánea en la región.

5. Se sacrificaron los ratones, luego de la administración del medicamento de la siguiente manera:
 - 1er. Grupo a las 24 horas = 10 ratones.
 - 2do. Grupo a las 72 horas = 10 ratones.
 - 3er. Grupo a los 15 días = 10 ratones.

6. Luego de ser sacrificados, se les tomaron muestras de sangre, por medio de tubos de ensayo con heparina, como medio de transporte, para la evaluación de niveles de toxicidad en sangre, en un laboratorio químico biológico. Dicho procedimiento no pudo llevarse a cabo, debido a que en Guatemala no existen laboratorios montados para dichas pruebas.

7. Se obtuvieron biopsias del área en donde se inyectaron los solventes, para el estudio microscopico.

8. Se realizó autopsia de cada ratón, para reconocer hallazgos macroscópicos y microscópicos.

9. Se disecó: cerebro, pulmón, hígado y riñón de cada uno, fijándose en formalina al 10%, durante 24 a 48 horas máximo, previo estudio histopatológico.

10. Se hicieron cortes microscópicos con grosor de 5 micras, en las muestras de cada tejido y se coloreó con hematoxilina - eosína, en forma rutinaria.

11. Los tejidos fueron analizados a través de microscopio convencional de transmisión de luz por un patólogo. (ver anexo).

ANALISIS DE RESULTADOS.

A continuación se presenta la interpretación que se ha realizado luego de obtener los resultados del trabajo de campo y su tabulación. Para ello pueden observarse tanto los cuadros como las gráficas elaboradas para tal fin. Ellos se han organizado en base al químico utilizado y las horas y días en que se observó su efecto.

Los cortes de las biopsias realizadas en los animales de estudio, demostraron lesiones en los órganos, desde las 24 hrs a los 15 días de la administración de los químicos empleados para el estudio. Debe considerarse, que las dosis aplicadas fueron altas en comparación al peso corporal de los animales de estudio y a la cantidad de solvente utilizada en promedio en los retratamientos de conductos radiculares. Sin embargo, no hay dosis establecida en Endodoncia y las mismas están sujetas cada caso particular y a discreción del clínico.

Para el estudio histopatológico, se tomaron las laminas de las muestras al azar, para evitar sesgo. De parte del histomorfólogo, no se supo para dicho análisis, que medicamento había sido administrado, en cada una de las mismas, tampoco el tiempo transcurrido desde su aplicación.

Se estudió: Cerebro, Pulmón, Hígado y Riñón, encontrándose en los mismos las siguientes lesiones (ver gráficos adjuntos):

XILOL:

CEREBRO:

A las 24 hrs, se encontró edema agudo y pequeñas áreas de necrosis focal, a las 72 hrs, cambiaron levemente, encontrándose adicionalmente edema en las áreas corticales. Sin embargo a los 15 días se consolidaron los cambios, ya que se evidenció daño vascular endotelial, edema y hemorragia de corticales, zonas focales de necrosis aséptica y cambios atróficos.

PULMON:

A las 24 hrs, básicamente se encontró edema pulmonar agudo, progresando a las 72 hrs. con hemorragias y congestiones difusas, también se encontró enfisema y extravasación eritrocítica, consolidándose a los 15 días a enfisemas agudos y hemorragias generalizadas, congestión y edema severo.

HÍGADO:

Se encontró hepatomegalia en los tres grupos, a las 24 hrs áreas hemorrágicas difusas, degeneraciones grasas, hepatitis e hiperemia aguda; además de las anteriores a las 72hrs se encontró inflamación periportal leve. A los 15 días las muestras determinaron hepatomegalia y hemorragia profusa, cirrosis, inflamación grasa severa, daño endotelial y vascular severo, necrosis, dilatación e hiperemia.

RIÑÓN:

A las 24hrs se encontraron congestionados y con glomerulonefritis moderada, no se observó aumento progresivo durante las siguientes 72 hrs, hasta los 15 días en donde se encontraron cambios significativos como: destrucción glomerular, atrofia cortical, glomerulonefritis dilatación e hiperemia severa de vasos, extravasación eritrocítica e inflamación crónica.

PIEL:

En los tres grupos se encontraron lesiones celulares como infiltrado inflamatorio, paniculitis, necrosis dermoepitelial, necrosis epidérmica y abscesos.

TINER:

CEREBRO:

Áreas hemorrágicas difusas a las 24 hrs; cambios degenerativos, edema, atrofia y hemorragia a las 72 hrs. Cambios atróficos focales, áreas equimóticas focales y focos hemorrágicos.

PULMON:

No se encontraron cambios en las primeras 24 hrs, a las 72 hrs edema y enfisema moderado, áreas congestionadas. A los quince días se observó edema, congestión, enficéma y focos hemorrágicos.

HIGADO:

Se evidenció hepatomegalia, áreas de hemorragia difusa a las 24 hrs. A las 72 hrs, se encontró hemorragia generalizada, infiltración grasa severa y cirrosis perilobulillar, progresando a los 15 días, a distensión, hemorragia severa, hepatitis y necrosis subcapsular.

RIÑÓN:

Congestión y áreas de hemorragia difusa a las 24 hrs, y a las 72 hrs. A los 15 días, agrandados, glomerulonefritis moderada con daño medular severo y atrófia.

PIEL:

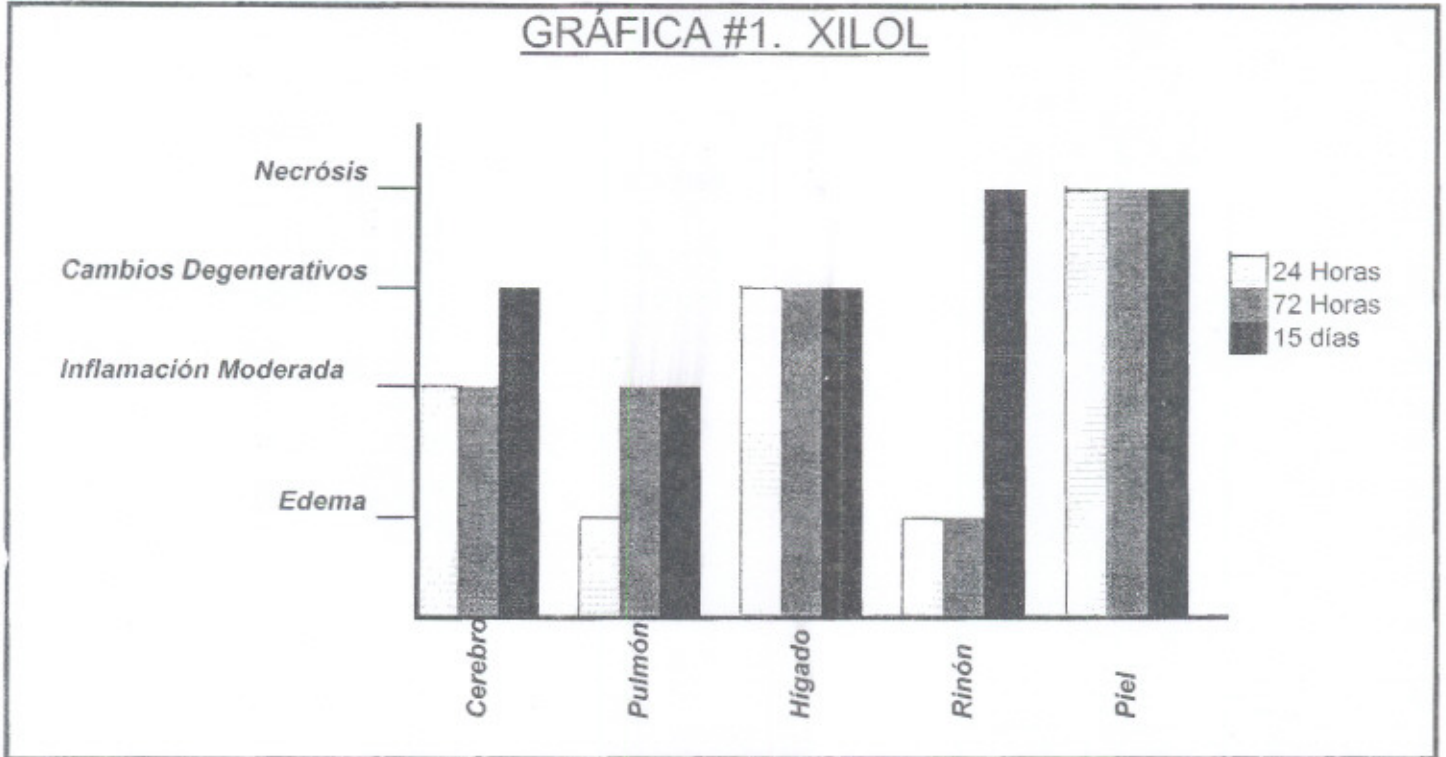
Necrosis moderada, infiltrado inflamatorio, a las 24 hrs, 72 hrs, y 15 días.

EUCALIPTOL:

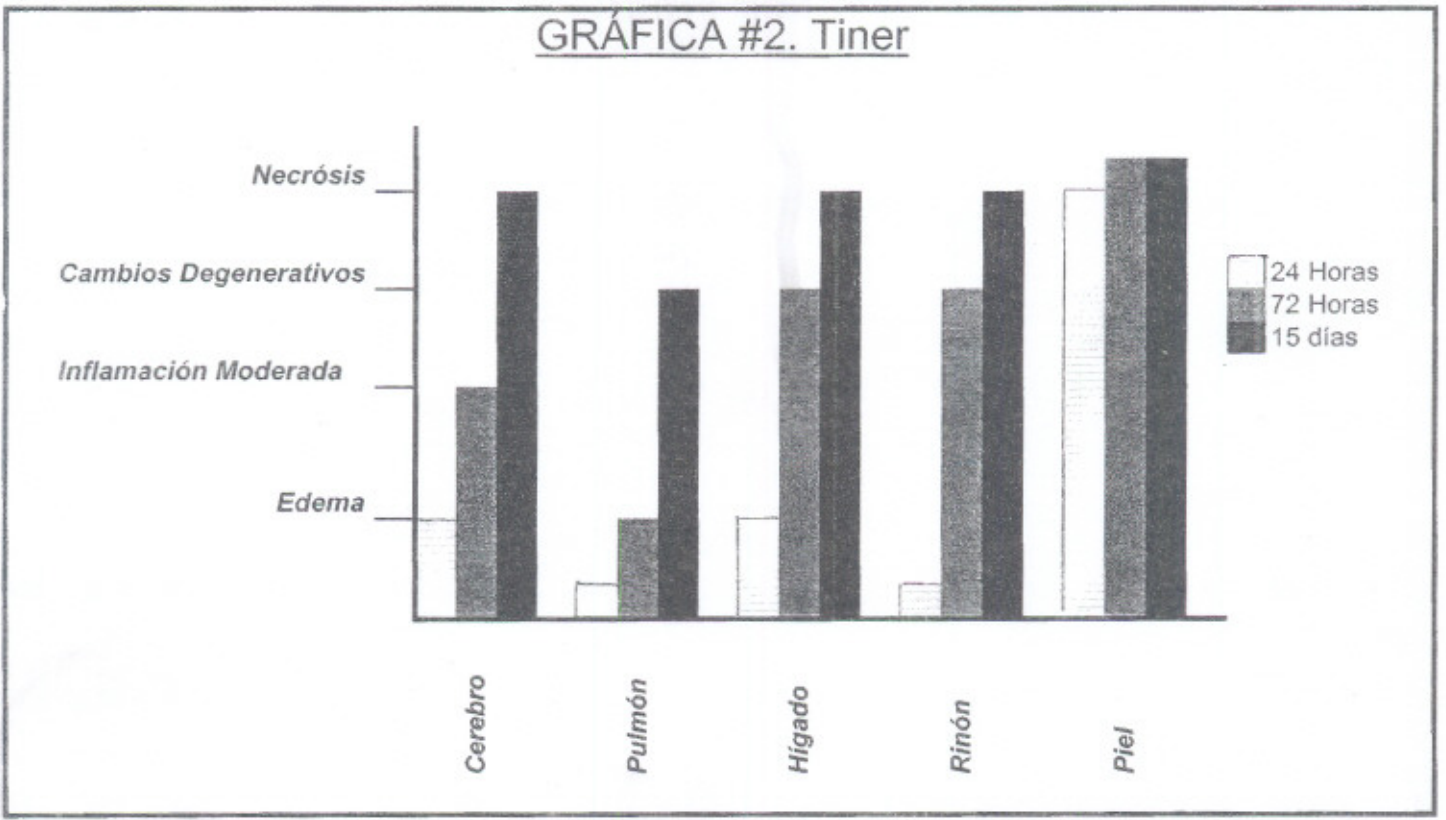
CEREBRO:

Básicamente hemorragias generalizadas, edema, hiperemia y congestión a las 24 hrs. Teniendo cambios como flacidez, hemorragias petequiales, artificio por

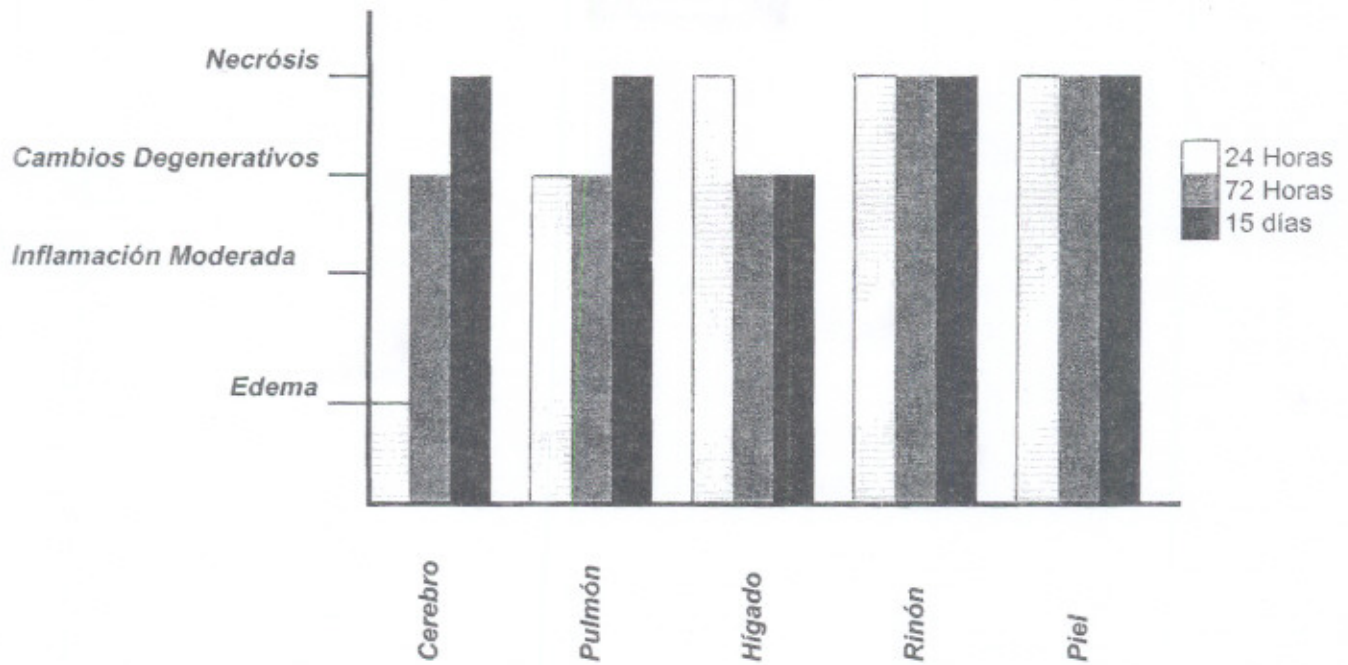
GRÁFICA #1. XILOL



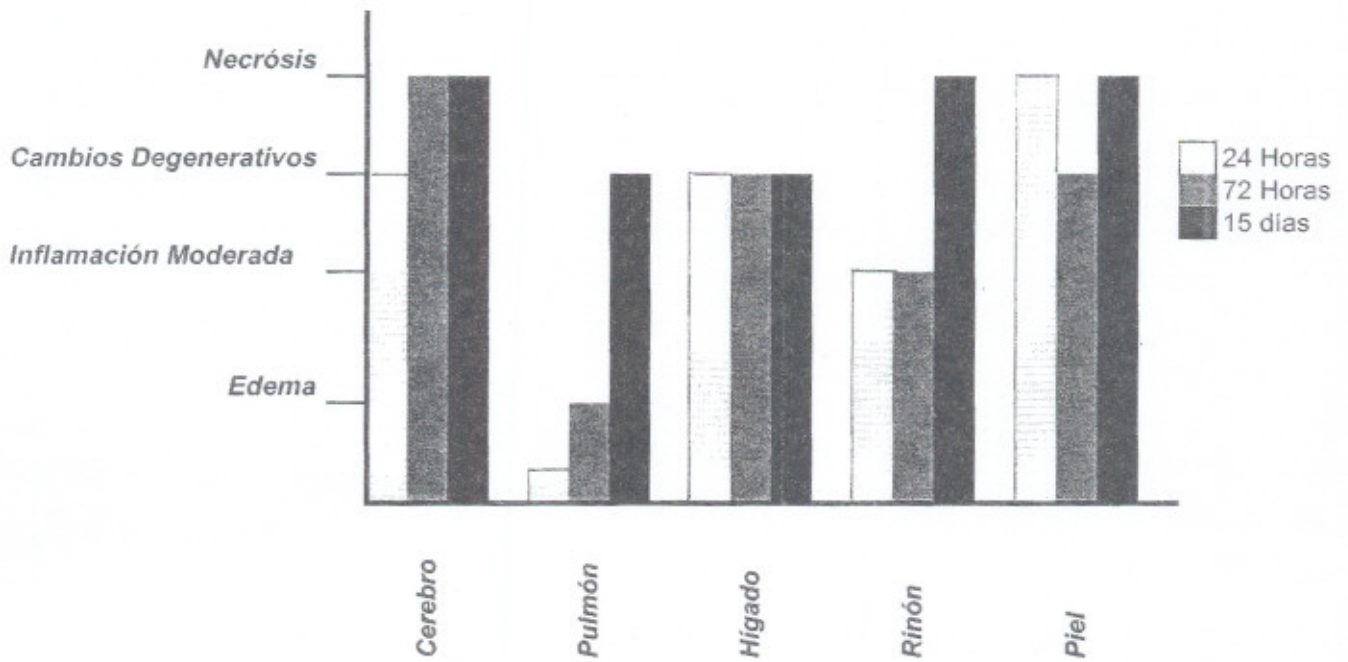
GRÁFICA #2. Tiner



GRÁFICA #3. Eucaliptol



GRÁFICA #4. Cloroformo



DISCUSION DE RESULTADOS

- Se determinó el daño que ocasionaron los medicamentos en los tejidos subcutaneos tanto a las 24, 72hrs y a los 15 días, ocasionando necrosis epitelial en todos los casos, a excepción del grupo control utilizado con agua tridestilada.
- Las lesiones que encontradas en la mayoría de los órganos, fueron : edema, inflamación aguda generalizada, cambios degenerativos en la estructura de los tejidos, hiperemia y finalmente necrosis aguda de los tejidos evaluados.
- En todos los medicamentos se observó edema en la mayoría de los órganos evaluados a las primeras 24 horas, teniendo un aumento gradual a inflamación severa, hiperemia y cambios degenerativos a las 72 horas. Hubo notable evolución a los quince días con necrosis aguda.
- El xilol y el tiner ocasionaron mayor daño a los tejidos evaluados en cerebro y riñones, mientras el eucaliptol y el cloroformo dañaron más el hígado, riñón y pulmones.
- El grupo control con agua tridestilada no ocasionó daño a ningún órgano.

CONCLUSIONES

- Los productos químicos: xilol, eucaliptol, tiner y cloroformo, son sustancias de alto poder tóxico.
- Las sustancias químicas empleadas en el presente estudio, en ratones experimentales, producen cambios degenerativos y daño irreversible en la estructura de los tejidos de cerebro, pulmones, hígado, riñones y tejidos subcutaneos.
- Estas sustancias químicas son tóxicas en animales experimentales, pueden ser igualmente tóxicas al utilizarlas en seres humanos.
- Es necesario establecer dosis exactas y riesgos potenciales para el uso de estas sustancias solventes en endodoncia, si previamente estudios adicionales comprobaran su seguridad, a ésta especialidad odontológica

RECOMENDACIONES.

- Es necesario realizar estudios adicionales con animales de experimentación, aplicando sustancias químicas xilol, tiner, eucaliptol y cloroformo, evaluando el grado de toxicidad que ellas pudieran provocar, específicamente en el área Odontológica.
- El uso de estas sustancias en humanos y los operadores que la administran, debe de acompañarse de estudios adicionales de farmacología y toxicología. De ser comprobada la seguridad de su uso en humanos, se deben establecer estrictas normas de dosificación recomendada, y de exámenes de laboratorio que incluyan hematología y orina completa pre y posterior a la aplicación de los solventes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Boyd, Robert Neilson.-- Boyd-Morrison: química orgánica / Robert Neilson Boyd, Robert Thornton Morrison ; trad. por Peter Fiedler.-- 5ª ed.-- México : Fondo Editorial Interamericana, 1973.-- pp. 59-72.
2. Cohen, Stephen.-- Endodoncia : los caminos de la pulpa / Stephen Cohen, Richard C. Burns ; trad. por Jorge Fryedman.-- Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana, 1991.-- pp. 951-967.
3. Cook, E. F.-- Farmacia práctica de Remington / E.F.Cook, E.W. Martín ; trad. por Felipe Nataréno.-- 3a ed.-- México : Editorial Hispanoamericana, 1992.-- pp. 342-348, 521-532.
4. Dreisbach, Robert H.-- Manual de toxicología clínica / Robert H. Dreisbach ; trad. por Javier Sólis.-- 5a ed.-- México : Editorial el Manual Moderno, 1986.-- pp 73-99.
5. Gisbert, Juan Antonio.-- Medicina legal y toxicología.-- Barcelona : Masson-Salvat, 1991.-- pp. 357-647.
6. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica / Alfred Goodman Gilman, Joel G. Hardman, ed. / trad. por José Rafael Blengio Pinto... [et al.].-- 9ª ed.-- México : McGraw-Hill Interamericana, 1996.-- Tomo I - II, pp. 68-8, 1537-1578, 1781-1803.
7. Ingle, Jhon Ide.-- Endodoncia / Jhon Ide Ingle, Jerry F. Taintor ; trad. por José Luis García Martínez, Rafael Blengio Pinto, Alberto Folch Pi.-- 3a ed.-- México : Editorial Interamericana, 1987.-- pp. 803-809.
8. Seltzer, Samuel.-- Pulpa dental.-- México : El Manual Moderno, 1987.-- pp. 203-215.
9. Tronstad, M.-- Endodoncia Clínica / Leif M. Tronstad ; trad. por Javier González Lagunas.-- Barcelona : Ediciones Científicas y Técnicas, 1993.-- pp. 226-242.
10. Walton, Richard E.-- Endodoncia, principios y práctica clínica / Richard E. Waltón, Mahmoud Torabinejad ; trad. por José Ramos Tercero.-- México : Interamericana McGraw-Hill, 1991.-- pp. 345-376.
11. Wein, Franklin S.-- Terapéutica en endodocia / Franklin S Wein ; trad. por Ignacio Navascues.-- 2ª ed.-- Barcelona : Salvat Editores, 1991.-- pp. 456-464.



31 SET. 2000

ANEXOS

CUADRO # 1

GRUPO DE ANIMALES EXPERIMENTALES EXPUESTOS A MEDICAMENTOS DURANTE 24 HRS.							
MEDICAMENTO	#	CEREBRO	PULMÓN	HIGADO	RINON	PIEL	OTROS
XILOL	1 ***	No se encontró hallazgo Edema agudo	No se encontró Basicamente normal	Hepatomegalia Basicamente normal	Congestión y áreas hemorrágicas Glomerulonefritis	No se evidencia Paniculitis, Infiltrado inflamatorio, necrosis dermoepitelial	
	2 ***	No se encontraron hallazgos visibles Edema difuso y áreas focales de necrosis	No se encontró Edema pulmonar	áreas de hemorragia difusa Degeneración grasa, Hepatitis Hiperemia aguda	Congestionados Glomerulonefritis moderada	No se evidencia Paniculitis moderada	
THINER SINTETICO	3 ***	Áreas hemorrágicas difusas Áreas hemorrágicas difusas	No se encontraron No se encontraron	Hepatomegalia y áreas de hemorragia difusa Hepatomegalia y áreas de hemorragia difusa	Congestionados y áreas de hemorragia difusa Congestionados y áreas de hemorragia difusa	No se evidencia No se evidencia	Caja torácica distendida. Caja torácica distendida.
	4 ***	Áreas de hemorragia difusa Áreas de hemorragia difusa	No se observó cambios No se observó cambios	Hepatomegalia y áreas de hemorragia difusa Hepatomegalia y áreas de hemorragia difusa	No se observaron cambios No se observaron cambios	No se evidencia cambios No se evidencia cambios	
EUCALIPTOL	5 ***	Áreas de hemorragia generalizada Hiperhemia y edema	Agrandados con área de enfisema y anoxia Pérdida del patrón lobular y destruc- ción del parénquima	Hepatomegalia, congestión y hemorragia Hiperhemia, cambios grasos, probable he- patitis medicamento	Congestionados Adrenales destruidas daño medular severo	No se observa Necrosis aguda, paniculitis severa	Caja torácica aumen- tada de tamaño Cerebelo, presenta hiperemia y edema
	6 ***	Congestionado Hiperhemia y edema	Agrandados con área de enfisema y anoxia Pérdida del patrón lobular y destruc- ción del parénquima	Congestión, hepatomega- lia y Hemorragia. Hiperhemia, cambios grasos, probable he- patitis medicamento sa	Congestionados Adrenales destruidas daño medular severo	No se observa. Necrosis aguda, paniculitis severa	Caja torácica aumen- tada de tamaño Cerebelo, presenta hiperemia y edema
CLOROFORMO	7 ***	Isquemia y áreas de equimosis difusas Hipertrofia	No se observan básicamente normal	No se observan degeneración grasa moderada	No se observan depósitos protéinoides inflamación	No se observan cambios exhibe atrofia y necrosis	Sangre periférica de consistencia espesa y anoxica
	8 ***	Isquemia Hiperemia	No se observan cambios básicamente normal	No se observan cambios básicamente normal	Levemente aumentados de tamaño inflamación	No se observan necrosis	
AGUA TRIDESTILADA	9	No se observan cam- bios visibles Cambios degene- rativos	No se observan normal	No se observan normal	No se observan congestión	No se observan átrofia epitelial y colágeno leve	
	10	No se observan	No se observan	No se observan cambios	No se observan cambios	No se observan cambios	

(# estudio macroscópico y *** estudio microscópico)

CUADRO # 2

GRUPO DE ANIMALES EXPUESTOS A LOS MEDICAMENTOS DURANTE 72 HRS.

MEDICAMENTO	#	CEREBRO	PULMON	HIGADO	RINON	PIEL	OTROS
XILOL	1	Masa encefálica friable	Anóxicos y agrandados	Hepatomegalia, leves áreas de hemorragia	Congestionados	No se observa	
	***	Edema focal	basicamente normal	hiperemia e inflamación periportal leve	glomerulonefritis	necrosis subcutanea.	
	2	No se observa cambio	Áreas difusas de enfisema y hemorragia	Hepatomegalia	No se observa cambio	No se observa cambio	
	***	leve edema focal y cortical	congestión y extravasación eritrocítica	inflamación periportal y edema	normal en su cápsula	Paniculitis y absceso	
THINER SINTÉTICO	3	Masa encefálica friable hemorragia y edema	Áreas congestionadas	Hepatomegalia y áreas difusas de hemorragia	Agrandados, con áreas hemorrágica y congestión	No se observan cambios	
	***	Cambios degenerativos	Edema	Graso y anormal	Glomerulonefritis moderada	Exhibe necrosis moderada	glandula suprarrenal intacta
	4	Edema y hemorragia difusa	Enfisema pulmonar	Hepatomegalia y hemorragia generalizada	Agrandados, hemorrágicos y congestionados	No se observan cambios	
	***	Atrofia y edema	edema moderado	infiltración grasa severa cirrosis perilobulillar	Daño medular severo y atrófia	cambio inflamatorio moderado	
EUCALIPTOL	5	Flácido y hemorragias petequiales	Agrandados	Hepatomegalia y hemorragia generalizada	Agrandados y hemorrágicos	Perdida de la continuidad en el área de inyección	
	***	Artificio por hendidura	basicamente normal	Congestión hepática	glomerulonefritis e hiperemia	hiperqueratofica	
	6	Hemorragias petequiales	Anóxicos, agrandados con alveolos agrandados	Hepatomegalia y hemorrágica	Agrandados y Hemorrágicos	No se observan	Sangre de consistencia espesa y oscura
CLOROFORMO	7	Anóxico	Friables, aumentados de tamaño, hemorragia	Hepatositos visibles aumentados de tamaño	Congestión y aumentados de tamaño	No se observan	Tórax distendido
	***	Edema y cambios degenerativos	Hiperemia y focos hemorrágicos	cambios degenerativos grasos	Congestionados	Hipotricosis	
	8	Anóxicos y con focos hemorrágicos	Enfisema y edema	Hepatomegalia y áreas hemorrágicas	Congestionados	No se observan cambios	Hemorragia intama, torax distendido.
	***	necrosis focal	leve congestión	degeneración grasa	basicamente normal	hipotricosis	
AGUA TRIDESTILADA	9	No se observó cambios	No se observó cambios	No se observaron cambios	No se observaron cambios	No se observó cambios	
	***	Daño vascular	leve congestión	basicamente normal	basicamente normal	atrofia epitelial.	
	10	No se observó cambios	No se observó cambios	No se observó cambios	No se observó cambios	No se observó cambios	
	***	basicamente normal	leve congestión	basicamente normal	basicamente normal	atrofia epitelial	

(# estudio macroscópico y *** estudio microscópico)

CUADRO # 3

GRUPO DE ANIMALES EXPERIMENTALES EXPUESTOS A LOS MEDICAMENTOS DURANTE 15 DIAS.

MEDICAMENTO	#	CEREBRO	PULMÓN	HIGADO	RINÓN	PIEL	OTROS
XILOL	1	Indurado con hemorragia generalizada Daño vascular endotelial y necrosis focal	Enfisema y hemorragia generalizada Congestión severa	Hepatomegalia y hemorragia profusa. Cirrosis, inflamación grasa severa, daño endotelial y vascular severo necrosis	Aumentados de tamaño y hemorrágicos Destrucción glomerular atrofia cortical, glomerulonefritis, dilatación e hiperemia severa	No se observan	Arterias induradas.
	2	Edema y hemorragia en corticales, anóxia Zona focal de necrosis aséptica, edema y cambios atroficos	Enfisema generalizado agudo Congestión y edema.	Aumentados de tamaño y hemorrágicos Higado graso con necrosis y cambios severos daño vascular, dilatación e hiperemia	Aumentados de tamaño y hemorrágicos Extravasación eritrocítica inflamación crónica, glomerulonefritis, dilatación e hiperemia de vasos	No se observan cambios Necrosis epidérmica y paniculitis	Arterias induradas.
THINER SINTÉTICO	3	Indurado, Hemorrágicos anóxicos	Edema	Distendido, hemorrágico hepatomegalia	Aumentados de tamaño indurados y hemorrágicos	No se observan	Hemorragia interna y sangre de color claro
	***	Zonas focales de necrosis, edema, cambios atroficos focales.	minimo edema y congestión	Inflamación grasa moderada, leve dilatación, hiperemia severa, hepatitis y necrosis subcapsular.	Glomerulonefritis severa disminución de la vascularidad.	exhibe paniculitis moderada.	glándula suprarrenal con hiperplasia medular.
	4	Anóxico, con áreas equimóticas y focos hemorrágicos Corticales cerebrales Completamente destruidas	Edema generalizado enfisema y focos hemorrágicos Congestión severa Edema	Aumentado de tamaño distendido y hemorrágico Hepatitis, cambios grasos-severos.	Hipertróficos, indurados con áreas hemorrágicas Hipertróficos, indurados	No se observan cambios	Tórax aumentado de tamaño
EUCALIPTOL	5	Anóxico, con áreas de equimosis	Áreas hemorrágicas enfisema pulmonar	Aumentado de tamaño y hemorrágico	Hipertróficos	No se observan cambios	Hemorragia interna, Tórax aumentado de tamaño
	***	Hiperemia y edema Severo	Pérdida del patrón Lobulillar y destrucción del parénquima	Hiperemia, cambios grasos Hepatitis medicamentosa	Adrenales destruidas Daño medular severo	Necrosis aguda	
***	6	Áreas corticales con hemorragia, anóxico Destrucción de corticales	Áreas hemorrágicas Destrucción del parénquima Y del patrón lobular Enfisema y anoxia	Aumentado de tamaño congestionados Hepatitis medicamentosa Inflamación y edema	Aumentados de tamaño y congestionados Hiperemia, destrucción glomerular Inflamación glomerular y del parénquima	No se observan Necrosis severa	Tórax aumentado de tamaño
CLOROFORMO	7	Anóxia con áreas hemorrágicas corticales Hipoxia con múltiples áreas de necrosis focal intensa	Áreas con enfisema y edema congestión severa	Aumentado de tamaño indurado y hemorrágico extravasación eritrocítica hepatitis, cambios grasos dilatación e hiperemia vascular	Hemorrágico y aumentado de tamaño glomerulonefritis, hiperemia dilatación y daño vascular	No se observan cambios	Hemorragia interna
	8	Las corticales cerebrales anóxicas y hemorrágicas Edema y cambios degenerativos, hipoxia vascularidad.	Hemorrágicos, congestionados y con enfisema Congestión severa edema	Aumentado de tamaño indurado y hemorrágico Hepatitis difusa, cambios grasos severos, dilatación	Congestionados aumentados de tamaño Destrucción glomerular hiperemia, dilatación vascular, inflamación moderada de parénquima y glomérulos	No se observan cambios Inflamación y paniculitis y necrosis epidérmica	Hemorragia interna tórax distendido
AGUA TRIDESTILADA	9	No se observa cambio	No se observan cambios	No se observan cambios	No se observan cambios	No se observan cambios	
	10	No se observan	No se observan	No se observa cambio	No se observa cambio	No se observa cambio	

(# estudio macroscópico y *** estudio microscópico)


1 LA INFRASCRIPTA MEDICO VETERINARIO LIGIA ANNABELLA RODAS BARA-
2 HONA DE REYES, COLEGIADA ACTIVA NO. 561, EGRESADA DE LA UNIVER
3 SIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, C E R T I F I C A: Que a soli
4 citud de la Señorita MARIA WALESKA CARLOS, se efectuó el exámen
5 Médico clínico y de laboratorio a 30 ratones Albinos suizos, de
6 diferentes edades. hembras y machos, los cuales se encuentran
7 libres de enfermedades infecto contagiosas, de endo y ecto pará
8 sitos.

9 Y para los usos legales que a la interesada convengan extendiendo
10 la presente certificación en una hoja de papel español. a ls
11 diez y seis días del mes de Agosto de mil novecientos noventa
12 y nueve, en la ciudad de Guatemala.-----

14 *Annabella Rodas*
15 Dra. MV L. Annabella Rodas de Reyes.
16 Col. 561.

17 *L. Annabella Rodas B.*
18 MEDICO VETERINARIO
19 COL. No. 561

17 TIBRE
18 MEDICO VETERINARIO
19 Y ZOOTECNISTA
20 *L. Annabella Rodas B.*
21 MEDICO VETERINARIO
22 ME Guatemala, C.A. 51





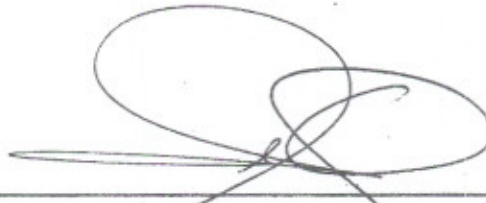
María Waleska Carlos González
Sustentante



Dr. Román Carlos Bregni
Asesor



Dr. Victor Hugo Lima Sagastume.
Revisor Comisión de Tesis



Dr. Axel Popol Oliva.
Revisor Comisión de Tesis



Vo.Bo. Imprímase:

Dr. Otto Raúl Torres Bolaños.
Seretario

