

Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



Fisiopatología de origen tóxico

Unidad de Aprendizaje: Toxicología

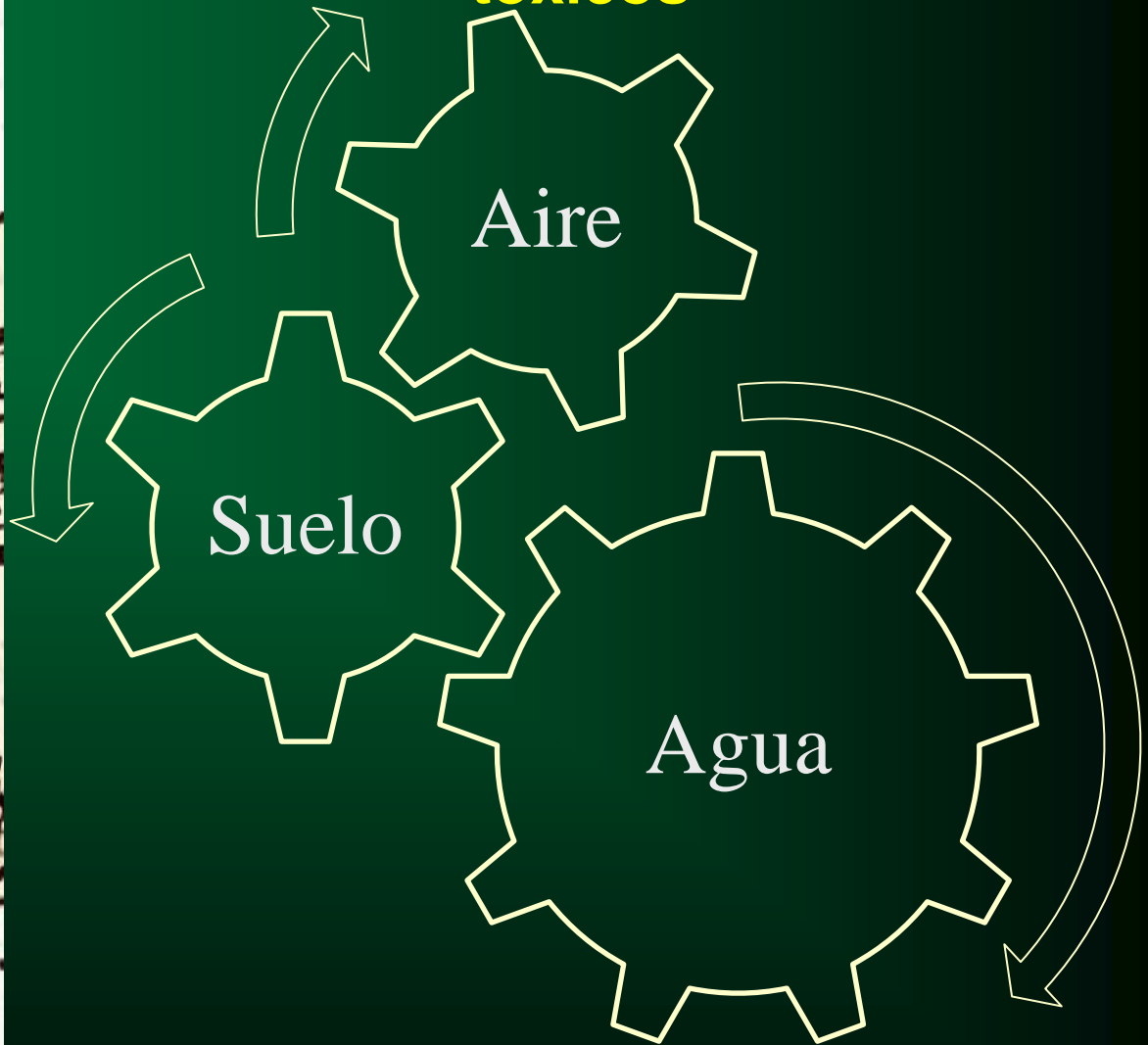
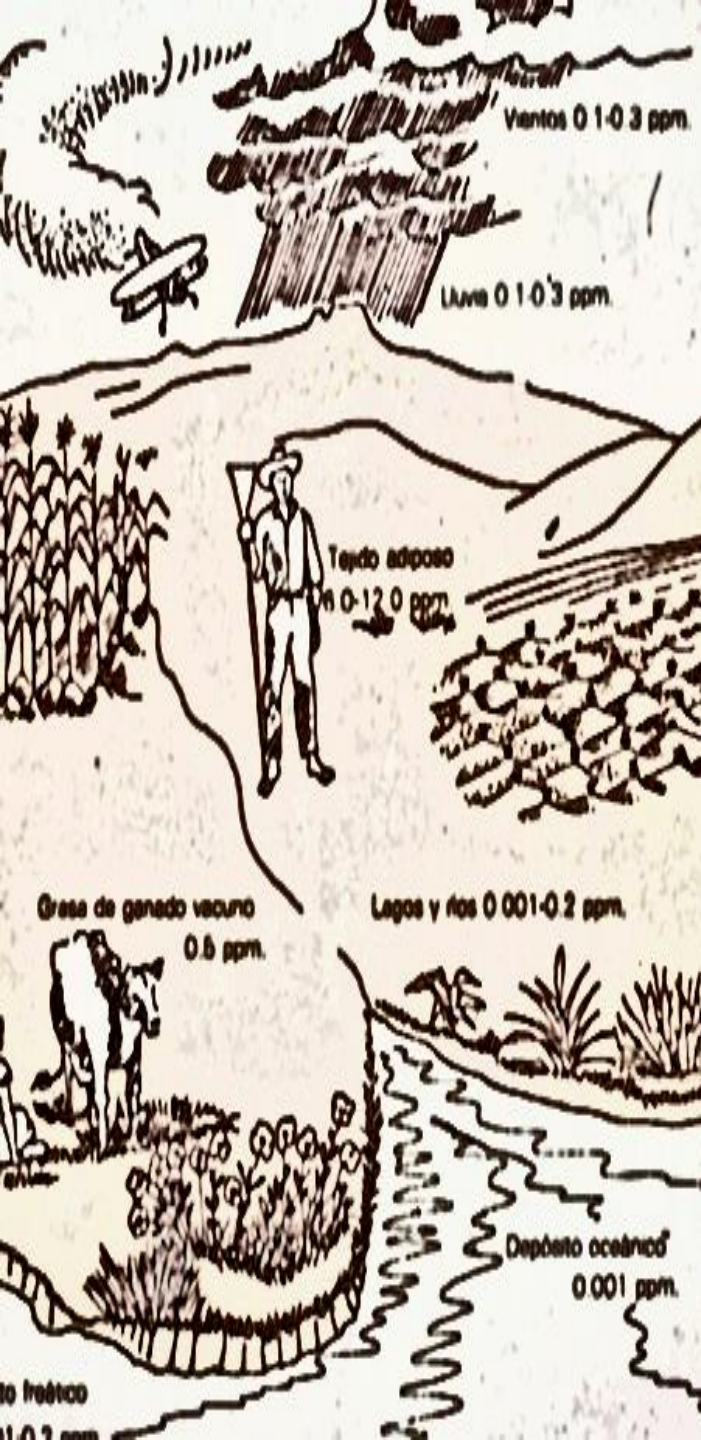
BENJAMIN VALLADARES CARRANZA.



Unidad 1: Principios generales de Toxicología

- **Objetivo:** Identificar los principios generales de la Toxicología Moderna mediante la realización de esquemas que le permitan explicar su aplicación en la Medicina Veterinaria.

Rutas de exposición de los tóxicos





INTRODUCCION



Tóxico: es una sustancia que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo.



Xenobiótico: es un compuesto externo (extraño) a un organismo vivo que interacciona con él.

“Cualquier sustancia puede actuar como toxico en determinadas condiciones del sujeto, de la dosis y del ambiente”.



CARACTERISTICAS FISCOQUIMICAS



FACTORES LIGADOS A LA ESPECIE

“Tropismo” hacia órganos o tejidos

Órgano “DIANA”

Selección de grupos celulares

Constitución

Disposición Topográfica

Almacenamiento

Proximidad con vasos sanguíneos.

OBSERVACIONES

SINTOMAS (Manifestación de alteraciones fisiopatológicas)

SIGNOS (Síntomas perceptibles por un observador)

- Dolores
- Nauseas
- Trastornos visuales
- Fotosensibilidad
- vértigo



Uso de plaguicidas a nivel agropecuario



Consumo de productos de origen animal (Cárnicos, lácteos y embutidos) riesgo grave p/ la salud animal y humana



Condiciones en las que vive y se desarrolla un organismo



FISIOPATOLOGIA GENERAL DE ORIGEN TOXICO



RESPUESTA
INTRACELULAR



RESPUESTA INTRACELULAR
DEGENERATIVA



Disminuye tamaño, número y
orgánulos



RESPUESTA
INTRACELULAR
PROLIFERATIVA



Aumento de tamaño, número
y orgánulos

LESION
CELULAR



RESPUESTA
EXTRACELULAR



REACCION
DEL TEJIDO
SANO



EXPULSAR



REPARAR



INFLAMACION



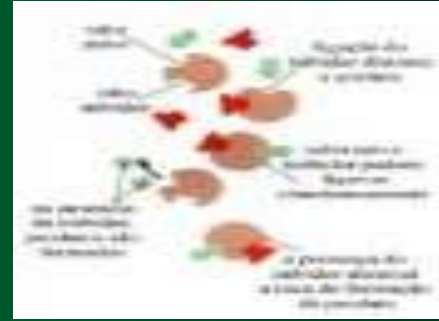
AUMENTO DE
PERMEABILIDAD



**MODIFICACION
DE TEJIDO**



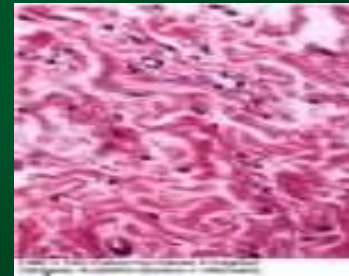
EFEECTO



BIOQUÍMICA



ESTRUCTURAL



FUNCIONAL

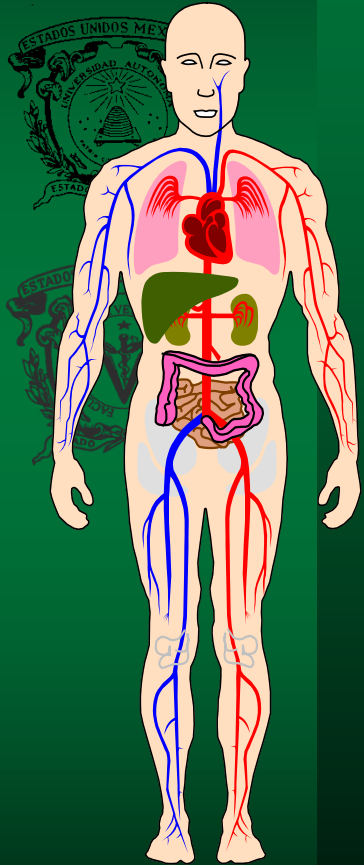


**DETERIORO
A LA SALUD**



FACTORES DE ORGANO - ESPECIFICIDAD

- a). Lugares de entrada, salida y más intensa biotransformación de los xenobióticos.
- b). Características físico-químicas del xenobiótico o sus metabolitos (como pKa, liposolubilidad y reactividad con proteínas transportadoras)
- c). Diferencias del papel fisiológico que juegan algunas biomoléculas o enzimas en unos u otros tejidos.
- d). Actividades propias o fisiológicas de cada órgano o tejido.





e). Diferencias locales orgánicas en la intensidad de la biotransformación de un xenobiótico a metabolitos.

f). Disponibilidades locales de moléculas (como glutatión y proteintioles), con capacidad defensiva frente a los reactivos electrofílicos.

g). Lesiones previas de origen tóxico, infeccioso o traumático en algún órgano.

h). Distinta capacidad regenerativa de los órganos o tejidos.





Ag. Invasores secundarios

- a) Bacterias: botulismo
- b) Hongos: Amanita p
- c) Mohos: Aspergillus f.

Alcaloides

Efecto depresivo sobre SNC
Parálisis cardiopulmonar

Cianuro

Hipoxia celular
o anoxia citotóxica

**Principio tóxico
y
Mecanismo
de acción**

Fotosensibilización

Sensibilidad de
la piel

Ac. oxálico

Filouterina = inflamación

Cáustico
al tejido

Uremia, nefritis y calculos renales





PATOLOGÍAS TÓXICAS EN EL APARATO DIGESTIVO

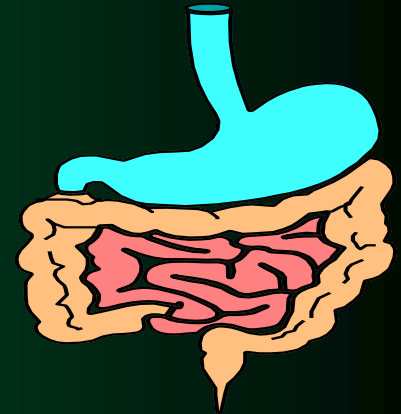


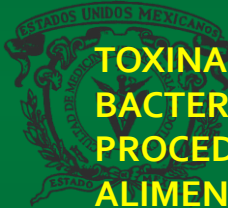
El tubo o tracto digestivo presenta unas características anatómicas, histológicas y funcionales que condicionan el tipo de patologías que pueden experimentar.



Origen de Patologías del Aparato Digestivo:

- Por contacto (sustancias cáusticas o corrosivas)
- Vía sistémica, afectando a la innervación, vascularización y a glándulas secretoras.





**TOXINAS DE
BACTERIAS DE
PROCEDENCIA
ALIMENTARIA**

APARATO DIGESTIVO

Irritación de mucosa
y distensión de
paredes parte
SUPERIOR del TGI



ESTIMULO
DEL BULBO
RAQUIDEO



**REFLEJO
EMETICO**



Irritación de mucosa
y distensión de
paredes parte
INFERIOR Del TGI



EVACUACION
VIA RECTAL



**EVACUACION
ACUOSA**



**EVACUACION
SANGUINOLENTA**



**TOXINAS DE
SUSTANCIAS
CAUSTICAS**



→ **Lesión de 1 o
varias capas
de la pared
del TGI**



**Perforación
de esófago o
Estomago**



**Peritonitis
Química**



**Trastornos
Neurovegetativo
s, vasomotores
y desequilibrio
electrolítico**



Shock




Muerte


REACCIONES HEPATOTOXICAS

Formas de afectación del hígado:

- ✓ **Citotóxica** (esteatosis, degeneración y necrosis)
- ✓ **Colastásica** (detección de la bilis en los canalículos intra o extra hepáticos).



➤ **Esteatosis:** Acumulación citoplasmática de gotitas grasas originadas por sustancias capaces de alterar los mecanismos de Degradación de los Triglicéridos o de la síntesis de las lipoproteínas encargadas de expulsar las grasas del hepatocito.



➤ **Degeneración:** Estriba en una inflamación o balonización del hepatocito con hialinización (transparencia), de su contenido y aparición de cuerpos acidófilos.

➤ **Necrosis:** Supone muerte celular producida por mecanismos de lipoperoxidación, alquilación, arilación o uniones covalentes de las macromoléculas biológicas (membrana plasmática y retículo endoplásmico) por el tóxico o sus metabolitos o por reacciones inmunitarias.



REACCIONES HEPATOTOXICAS

Reacciones más importantes que el hígado puede experimentar:

A). Necrosis zonal.

Tetracloruro de carbono, productos organoclorados, *Amanita phalloides*, fósforo, paracetamol, furosemida y bromobenceno,



Consiste en necrosis de los hepatocitos, en amplias zonas, y en ocasiones con infiltración grasa, bien en pequeñas o grandes gotas que ocupan gran parte del citoplasma y desplazan al núcleo

B). Hepatitis tipo viral.

Anestésico halotano, uretano, atebrina, sulfamidas y éxtasis.



La lesión anatómica es como la necrosis centrolobulillar, con la aparición al microscopio de los cuerpos de Councilman, imagen de hepatocitos necrosados.

C). Colestasis intrahepática.

Anticonceptivos orales, clorpromazina, arsenicales, tetraciclinas, penicilina y sulfamidas



Origina un cuadro icterico obstructivo. La lentitud del flujo biliar (colestasis), determina la precipitación de pigmentos biliares en elementos hepáticos como hepatocitos, capilares biliares y células de Kupffer, y al pasar a la sangre se origina la ictericia.



Lesiones consecuentes más importantes

Es un proceso reparativo (desde el punto de vista orgánico aunque no funcional); después de una lesión hepática se puede producir una regeneración nodular o reparaciones por cicatrices fibrosas.



a). Cirrosis:



b). Hígado graso

1. Movilización de las grasas de depósito.
2. Aumento de la síntesis hepática de ácidos a causa de ingesta de materias primas (alcohol y triglicéridos)
3. Disminución de la oxidación de los ácidos grasos
4. Disminución del transporte y excreción de los ácidos grasos.

c). Lesiones vasculares:

Producen alteraciones en la microcirculación hepática, con obliteración de los sinusoides cercanos a la vena central, comunicaciones entre la porta y la suprahepática, y trombosis suprahepáticas por lesión al endotelio venoso.



REACCIONES HEPATOTOXICAS



d) Porfirias:

⇒ Aumento en la síntesis de porfirinas intermediarias en la síntesis del hem.

⇒ En orina y heces gran cantidad de porfobilinógeno, uroporfirina, coproporfirina y ácido aminolevulínico (ALA)

Aminofenazona, anticonceptivos orales, apronalida, secobarbital, cocaína, cloroquina, diuréticos mercuriales, fenilbutazona, griseofulvina, organoclorados, plomo, quinina, sulfamidas, trionazol y tolueno)

e) Hepatomas

Nitrosamidas
Plaguicidas
aflatoxinas
cloruro de vinilo
fenoxi-isobutirato

⇒ Proliferación de peroxisomas con hepatomegalia

⇒ **Hepatomas**





PATOLOGÍAS TÓXICAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Funciones en relación con los xenobióticos

a). Es vía de entrada y salida de sustancias: presentan una superficie mucosa de 100 metros cuadrados de contacto con el aire, absorben gases (O_2 , CO , CO_2 y NH) y vapores (éter, etanol y benceno) preferentemente liposolubles.

b). Es lugar de acción tóxica por contacto: con sustancias irritantes y cáusticas o corrosivas: amoniaco, halógenos, óxido de azufre o de halógeno.



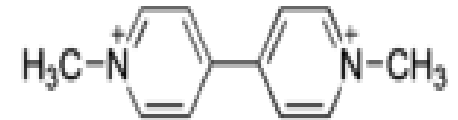
c). Es órgano diana de tóxicos que circulan vía sistémica :

Dicloruro de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo o paraquat

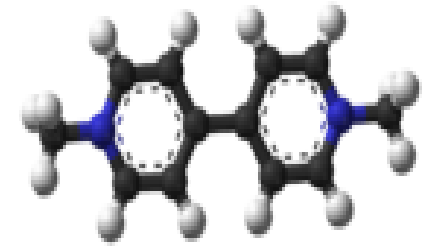
d). Tiene gran actividad de biotransformación

e). Es capaz de retener y acumular diferentes compuestos,

Paraquat



2 Cl⁻





Vías aéreas

Constricción (por irritación del nervio vago que hace contraerse al músculo liso que rodea al bronquio),
 Disminuye su diámetro, se dificulta el tránsito del aire.

Procesos asmáticos.

- Gases óxido de azufre (SO_x), [óxido nítrico (NO)
- Dióxido de nitrógeno (NO₂)],
- Formaldehídos
- Trazas de vapores de metales (Cd, Cr y Ni)
- Tabaco

Lesiones tóxicas Pulmonares

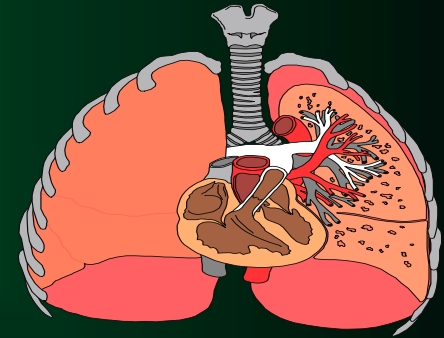


Parénquima pulmonar

SO_x → Parte superior del tracto respiratorio

Halógenos, fosfogeno, NO_x, O₂ puro y O₃ → Bronquiolos terminales y sus alvéolos.

Butilhidroxitolueno (BHT), bleomicina, metilisocianato, N-nitroso-N metiluretano paraquat → Vía sanguínea → Lesión del epitelio alveolar → Endotelio vascular → Edema → Fibrosis





Alveolitis irritativa.

El fosfógeno (COCl_2) se hidroliza en CO_2 y ácido clorhídrico (HCl), éste lesiona las células alveolares y produce edema, aunque al ser la lesión mucho mayor que cuando se inhala HCl se piensa en un mecanismo radicalario.



Asma.

Dificultad respiratoria



Contracción de la musculatura lisa bronquial

- Irritaciones,
- Alergia
- Trastornos en la liberación de los mediadores fisiológicos.



Edema.

Procesos hipertensivos

- Disminución de la presión oncótica del plasma
- Aumento de la permeabilidad de los capilares
- En procesos inflamatorios pulmonares infecciosos, alérgicos
- Por inhalación de gases o vapores irritantes o cáusticos, como halógenos (cloro y bromo), fosfógeno, ozono, óxidos de azufre o de nitrógeno, amoníaco, bromuro de metilo, metilisocianato,
- Vapores metálicos
- Anoxia producida por los depresores del centro respiratorio.



Aspiración de partículas.



Partículas depositadas en los alvéolos



Penetrar en la membrana



Fagocitadas o quedar secuestradas en el tejido



Neumoconiosis: enfermedades pulmonares específicas según la naturaleza de la partícula (carbón – antracosis, hierro – siderosis)



Partículas absorbidas se disuelven en el fluido alveolar

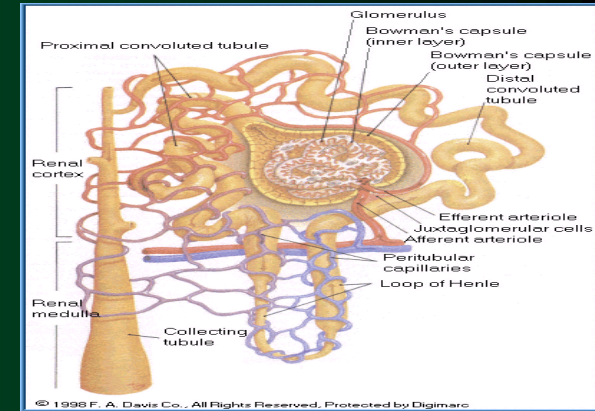


Cuando las pueden originar trastornos tóxicos locales o pasar a la sangre y producir intoxicación sistémica.



NEFROPATÍAS TÓXICAS

A). Nefropatías tóxicas directas con fracaso renal agudo



Nefropatías obstructivas

Depósito de compuestos insolubles o macromoleculares en cualquier lugar del riñón.

- Formación de sales cálcicas del ácido oxálico, formado en el metabolismo de glicoles o del ácido ascórbico
- Fosfatos insolubles
- Agregados de polímeros sintéticos ingresados por cualquier vía (incluso la respiratoria),



Nefropatías por lesión cáustica

Lesión del Glomérulo

- Disolventes orgánicos, (tricloroetileno y tetracloruro de carbono)
- Sales y compuestos de metales pesados (mercurio, uranio y plomo)
- Fenoles
- Ácido oxálico y derivados del glicol (etilenglicol y dietilenglicol)
- Fósforo elemental y compuestos de arsénico,
- Faloidina o amanitoxina (de la seta *Amanita phalloides*)
- Sulfonamidas, aminoglucosidos, kanamicina, tetraciclinas envejecidas (formación de anhidro-4-epitetraciclina), bacitricina, biomicina y colimicina.
- Faloidina o amanitoxina (de la seta *Amanita phalloides*)
- Fósforo elemental y compuestos de arsénico

Nefropatías por lesión metabólica

Aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina y espectinomina,

Se unen a fosfolípidos de por interacción entre los grupos catiónicos del antibiótico y los aniónicos de los fosfolípidos,

Altera la permeabilidad de la membrana y libera enzimas lisosómicas.



B). Nefropatías alérgicas

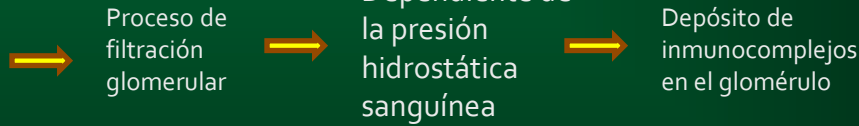
1. Vasculitis renal alérgica →

Histológicamente, se un proceso inflamatorio con necrosis fibrinoide de la túnica media vascular, acompañada de infiltración celular

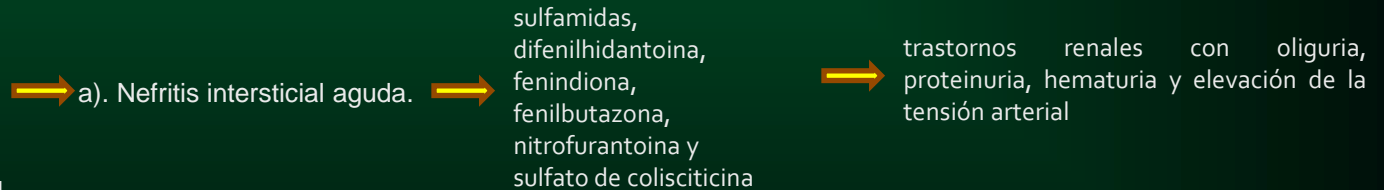
sulfamidas
procaimida,
isoniazida,
hidralazina,
reserpina y
metildopa



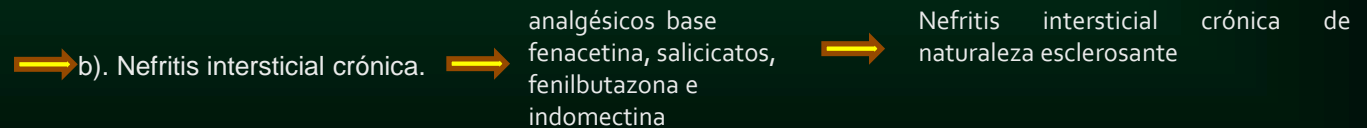
2. Glomerulonefritis toxicoalérgica



trimetadiona, sulfamidas, penicilamina, eritromicina, polimixinas, probenecid, sales de oro, derivados orgánicos e inorgánicos de mercurio, derivados orgánicos de bismuto y mostazas nitrogenadas.



3. Nefritis intersticial.





NEUROTOXICIDAD

Niveles fisiopatológicos, según su localización:



1.- SNC

Psicotrópicos,
hidrocarburos,
sulfuro de carbono,
alquilmercurio,
bromuro de metilo y
barbitúricos, entre
otros.

2. SNP

Compuestos
organoplúmbicos,
organofosforados,
talio, acrilamida y
disolventes
lipófilos



3. Alteraciones en otros órganos y sistemas.

tetracloruro de carbono
monóxido de carbono

Según la localización de la lesión

- a). Cuerpo neuronal
- b). Axón
- c). Neuroglia (astrocitos y oligodendrocitos)

- d). Sinapsis
- e). Músculo
- f). Vasos sanguíneos



1. Neuronopatías por afectación del cuerpo celular.



2. Axonopatías

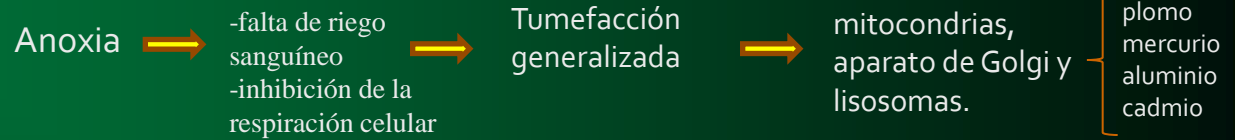


3. Mielinopatías

4. Afectación transmisional, del impulso nervioso

Patologías:

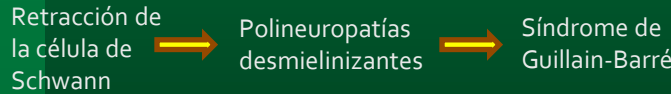
NEUROTOXICIDAD



- plomo
- mercurio
- aluminio
- cadmio



- Pb, Cu, As, Bi, Cr, Tl y disolventes orgánicos.



- Organoclorados (insecticidas)
- Hexaclorofeno (Desinfectante)
- acetyl-tetra methyl tetralina (odorizante de cosméticos)
- triaquitina
- plomo y estaño

A). En la sinapsis

- A.1. Modificación de los niveles de neurotransmisor
- A.2. Interacciones con el receptor
- A.3. Interferencia con los nucleótidos cíclicos

B). En el axón

- B.1. Alteración de la mielina
- B.2. Disregulación del balance iónico y energético.



5. Miopatías:

Placa motora → Liberación de transmisor (acetilcolina) en terminal del axón

→ Despolarización de la membrana → Contrae el músculo → Nutrición del músculo



6. Vasculopatías tóxicas

Alteración del endotelio de los vasos → Permeabilidad la pared de los vasos

→ Salida de sangre extracelular o plasma

→ Encefalopatía con muerte neuronal

- Arsénico
- aluminio
- cadmio
- mercurio
- plomo
- talio
- estaño

NEUROTOXICIDAD

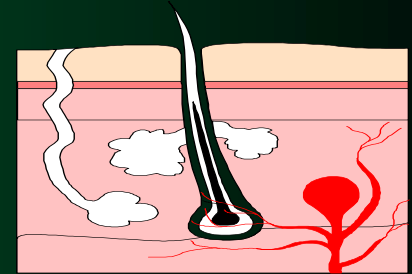
→ Acción de toxico → Hiperpolarizado → Contracción permanente → Atrofia



TOXICODERMIAS

Relación con las sustancias químicas:

- a). Ser órgano diana, afectado directamente por el tóxico.
- b). Ser vía de absorción para la posterior producción de toxicidad sistémica o percutánea.
- c). Ser órgano diana de sustancias que se encuentran en la circulación sistémica.



Contacto y absorción de sustancias



Reacciones toxicodérmicas



Debido a:

- Sobredosificación
- Efectos dismetabólicos (alteraciones del metabolismo de lípidos)
- Intolerancia
- Exacerbación de enfermedades preexistentes o latentes
- Trastornos inmunitarios
- Fototoxicidad

Contacto y absorción de sustancias



Manifestaciones toxicodérmicas



- Exantemas (punteado o manchas rojizas)
- Eritema (enrojecimiento)
- Vejigas o ampollas
- Necrosis epidérmica




Descamación o exfoliación

- As
- Bi
- Hg
- Ag
- Pb
- Au

TOXICODERMIAS

- 1. Irritación aguda primaria.** Consiste en una respuesta inflamatoria de carácter local y reversible de la piel como consecuencia a un contacto único con el agente químico. Esta reacción no implica ningún mecanismo inmunitario. La producen las sustancias a pH no fisiológico, los oxidantes, desengrasantes y deshidratantes.
- 2. Irritación acumulada.** Es una irritación primaria que se presenta después de reiteradas o repetidas aplicaciones del tóxico, a una concentración inferior a la que origina la irritación aguda primaria.
- 3. Corrosión.** Consiste en la desintegración o alteración irreversible de la piel en la zona de contacto, con producción de ulcera, necrosis y cicatriz. La originan las mismas sustancias que producen irritación, cuando inciden a mayores concentraciones o persistencia.





4. Dermatitis alérgicas. Se producen a través de un proceso inmunitario, en que el tóxico actúa como antígeno o como hapteno, originando una reacción localizada (eritema o eccema) en el lugar de contacto, o bien una urticaria generalizada, a veces con descamación de grandes zonas de la piel.



5. Reacciones fotoquímicas. La piel experimenta manchas, eritemas o incluso lesiones irritativas o corrosivas cuando, después de absorber por cualquier vía el agente químico



6. Depilación. La aplicación local o distribución sistémica de sustancias como sales de talio, originan la caída del vello y cabello; también pueden afectarse las uñas.

TOXICODERMIAS

7. Afectación de las glándulas. Apocrinas (sudoríparas) o ecrinas (sebáceas) y producción de cloroacné.

8. Pigmentación y despigmentación. Algunas sustancias químicas como hidroquinona, monobencil éter, fenoles, catecoles y diversos compuestos de aplicación industrial como antioxidantes, en contacto con la piel o por vía oral, producen despigmentación o leucodermia.

9. Tumores cutáneos. Las radiaciones ionizantes, las de UV y los rayos X, hidrocarburos policíclicos, derivados inorgánicos del arsénico, nitrosaminas, resinas aromáticas epoxi, psoralenos y otras sustancias han sido considerados como inductores de diversos tipos de tumores en piel y otros tejidos.





PATOLOGIAS TOXICAS DE LA SANGRE Y DE LA MÉDULA ÓSEA.

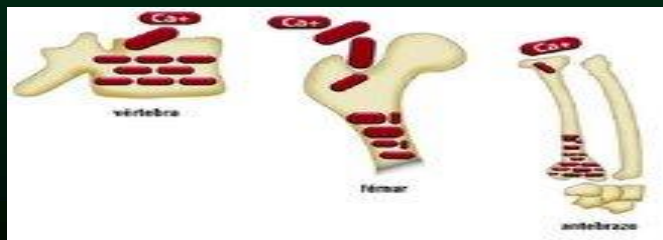
Hemorragia o sangrado

- Deficiente formación
factores de coagulación



- Deficiente formación de plaquetas
- Acelerado consumo de plaquetas
- Inhibición formación de plaquetas


- Antibióticos (penicilina G) antitrombóticos (acetilsalicítico), fenoles
- Deficiencias de hierro, cobalamina, vitamina B12, ácido fólico
- Compuestos alquilantes y las radiaciones
- Benceno, citostáticos, cloranfenicol, fenilbutazona, sulfamidas, clorpromazina



CONCLUSION

- Los productos exógenos, como los propios constituyentes del organismo, pueden producir trastornos tóxicos. No hay sustancias atóxicas; cualquier producto químico actuará como tóxico en determinadas condiciones del individuo, de la dosis y del ambiente.
- Las características físico-químicas de las sustancias condicionan su tropismo a los diferentes aparatos o tejidos, seleccionando grupos celulares según su constitución, disposición topográfica e irrigación.
- Todas las células y tejidos son susceptibles a la acción nociva de los tóxicos, ciertos órganos experimentan más intensamente las acciones de unas sustancias que otras.



- 
- La mucosa del TGI realiza biotransformación de primer paso, que disminuye la biodisponibilidad de muchos xenobióticos o bien aumenta la toxicidad de éstos, que en vía de excreción por heces y su reabsorción a la sangre, originan el ciclo enterohepático.
 - En la afección tóxica aguda del hígado se puede distinguir la forma citotóxica con sus formas de presentación secuenciales o no (esteatosis, degeneración y necrosis); y colestásica.
 - Las lesiones tóxicas en pulmón se pueden producir cuando los agentes llegan por vía inhalatoria o cuando lo hacen por vía sistémica, distinguiendo: las que afectan a las vías aéreas y las que lesionan al parénquima pulmonar.





➤ En el riñón, los tóxicos propician las nefropatías tóxicas directas con fracaso renal agudo o insuficiencia renal por lesión cáustica, obstructiva o metabólica, y las nefropatías alérgicas.

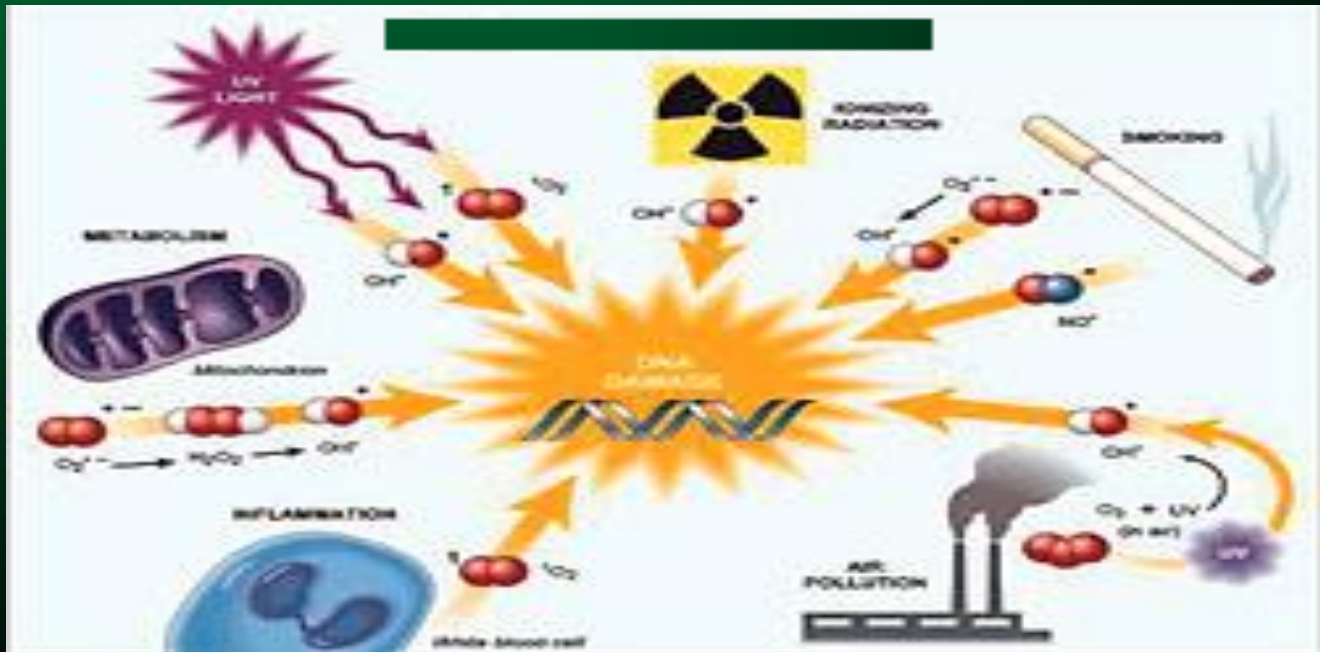


➤ Los daños en el sistema nervioso producidos por tóxicos, ocurren en: el SNC; el sistema nervioso periférico; y los neurotóxicos acompañados de alteraciones en otros órganos y sistemas.



➤ Tras el contacto y absorción de sustancias o medicamentos en la piel pueden aparecer sobre ésta reacciones que pueden deberse a sobredosificación y depósito en la misma, a efectos dismetabólicos, a intolerancia o exacerbación de enfermedades preexistentes o latentes, a trastornos inmunitarios y a fototoxicidad.

- En las células hematopoyéticas, los tóxicos pueden provocar diversos tipos de anemia y producir supresión de la actividad hematopoyética con afectación de las series celulares, y algunos pueden afectar a los factores de coagulación y la función de las plaquetas.



Referencias bibliograficas

- Dreisbach R.H. y Fraga E.E.(1987) Manual de Toxicología Clínica; Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. El Manual Moderno.
- Garner R. J. y Papworth D. S. (1970) Toxicología Veterinaria. 3a ed. Acribia. Zaragoza, España.
- Gupta R. C. 2007. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Press. USA.
- Gupta R. C. 2012. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Press. USA.
- Jurado C. R. (1989) Toxicología Veterinaria. 2ª ed. Salvat. Barcelona, España.
- Lorgue G., Lechet J. y Riviere A. (1997) Toxicología Clínica Veterinaria. Acribia. Zaragoza, España.
- Plumlee K. H. (2004) Clinical Veterinary Toxicology. MOSBY-ELSEVIER. USA.
- Radeleff R. D. (1977) Toxicología Veterinaria. Academia. León, España.
- Coles E. (1986) Veterinary Clinical Pathology. W.B. Saunders. USA.
- Jones T. L. y Hunt R. D. (1983) Veterinary pathology. 5a ed. LEA FEBIGER. Philadelphia, USA.
- Valladares C.B., Velazquez O.V., Ortega S.C. (2017) Organoclorados: Efecto sobre el ambiente y en salud pública. Editorial Académica Española. ISBN:9783659651328