

# PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA



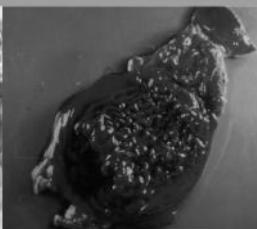
JAIME FERNANDO GONZÁLEZ MANTILLA  
M. V., M.SC., PH.D.



**Laboratorios Erma S.A.**  
[www.laberma.com](http://www.laberma.com)



# PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA



**JAIME FERNANDO  
GONZÁLEZ MANTILLA**  
M.V., M.Sc., Ph.D.



**Laboratorios Erma S.A.**  
PRODUCTOS VETERINARIOS

El texto de **PRINCIPIOS DE TOXICOLOGIA VETERINARIA** es un material de apoyo para los interesados en el aprendizaje de la Toxicología.

© Jaime Fernando González Mantilla

ISBN:

Portada: Bovinos consumiendo agua del río Bogotá en cercanías a Chocontá (Cundinamarca), ejemplar de yamú (*Brycon amazonicus*) intoxicado con insecticida organofosforado, estómago de canino intoxicado con vitamina D<sub>3</sub> y planta de filodendron rica en oxalatos

Fotos: J.F. González

## El autor

**J**aime Fernando González Mantilla es Médico Veterinario egresado de la Universidad Nacional de Colombia (1989). En el año 1990 inició su carrera docente en el área de Toxicología en la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la misma universidad. Posteriormente realizó sus estudios de maestría en la Universidad de Maryland (Baltimore, EUA) (1995-1997) con énfasis en toxicología acuática. Entre los años 2001 y 2006 realizó sus estudios de doctorado en la Universidad de Maryland (College Park, EUA) presentando como disertación un trabajo sobre la cinética de reacciones de fase I y II de biotransformación hepática en diferentes especies de peces de importancia en acuicultura.

Las áreas de interés en investigación del profesor González son la Toxicología Acuática y Ambiental, con publicaciones asociadas a contaminantes del agua y sus efectos en explotaciones de animales domésticos y particularmente en poblaciones de peces silvestres y de sistemas de producción intensivos ó semi-intensivos. Los efectos y respuestas de especies de la ictiofauna nativa son de especial interés en los proyectos llevados a cabo por su Grupo de Investigación en Toxicología Acuática y Ambiental. Como docente, el profesor González ha venido ofreciendo regularmente desde el año 1990 cursos en Toxicología para estudiantes de pregrado y posgrado.

# Agradecimientos

**E**special agradecimiento a todos los estudiantes, colegas de la medicina veterinaria y compañeros docentes de la facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, por su constante estímulo e inspiración para ofrecer lo mejor de mi parte en lo referente al aprendizaje y estudio de la toxicología veterinaria.

A mi familia, por su motivación y apoyo constante en la realización de esta obra y de otros proyectos de trabajo.

Un especial agradecimiento a **Laboratorios Erma S.A.** y sus directivos por el apoyo económico y logístico para lograr esta publicación. En particular, al Doctor Omar Arturo López R. por su confianza y apoyo para sacar adelante este trabajo.

# Prefacio

El propósito fundamental de este texto de **PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA** es facilitar y complementar el aprendizaje y repaso de esta área del conocimiento por parte del estudiante y el profesional de la Medicina Veterinaria. Adicionalmente, el texto busca llegar a profesionales de áreas afines que tengan interés particular en las temáticas tratadas.

El libro de **PRINCIPIOS DE TOXICOLOGIA VETERINARIA** está dividido en 3 partes: Toxicología General, Toxicología Especial y una tercera de Autoevaluación y Actividades Complementarias. En la primera se busca dar una introducción al tema, explicando la terminología, las causas más frecuentes de intoxicación así como los fundamentos del diagnóstico y el tratamiento toxicológico. En la segunda sección se discuten algunos de los temas que por su relevancia en el medio colombiano son de mayor interés y necesidad de estudio. Además, se incluye información que se ha obtenido por la experiencia recogida a lo largo de varios años de trabajo en la docencia e investigación por parte del autor. La tercera parte del texto presenta un cuestionario que le permite al lector hacer una autoevaluación del tema aprendido con un formato de preguntas tipo selección múltiple. Se han incluido además como actividad complementaria los toxigramas. Durante el recorrido por este libro, el lector se encontrará con llamados (□) en donde se sugieren actividades complementarias de análisis o discusión de los temas.

El presente volumen incluye una parte importante de los temas de toxicología especial; sin embargo, temáticas como toxicología de metales, micotoxinas y otros agentes ligados al alimento, riesgos industriales y caseros para animales serán tratados en un segundo volumen que se está preparando en el momento.

El autor agradece a todas las personas, y en particular, a todos los estudiantes de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia que han contribuido con su entusiasmo e interés por el conocimiento del tema a la realización de este trabajo.





## PARTE I - TOXICOLOGÍA GENERAL

### Capítulo I

#### *Generalidades - Terminología*

1. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA DE USO FRECUENTE EN TOXICOLOGÍA.....	14
2. PRUEBAS PARA EVALUACIÓN DE TOXICIDAD.....	16
3. OTROS CONCEPTOS GENERALES.....	17
4. FACTORES QUE MODIFICAN LA TOXICIDAD DE LOS COMPUESTOS.....	18
5. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ORGANIZACIONES CIENTÍFICAS EN TOXICOLOGÍA.....	19
6. TENDENCIAS EN LA TOXICOLOGIA MODERNA.....	22

### Capítulo II

#### *Causas Frecuentes de Intoxicación - Cálculos en Toxicología*

1. CAUSAS DE INTOXICACIÓN EN ANIMALES DOMÉSTICOS.....	26
2. CÁLCULOS EN TOXICOLOGÍA - CONCEPTO DE SOLUCIÓN Y SUS APLICACIONES EN TOXICOLOGÍA.....	26
3. UNIDADES DE PESO Y VOLUMEN - FORMAS DE EXPRESAR LA CONCENTRACIÓN DE UNA SOLUCIÓN.....	27
4. EQUIVALENCIAS ENTRE UNIDADES DE PESO, LONGITUD Y VOLUMEN.....	29
5. PROCEDIMIENTOS PARA REALIZAR CÁLCULOS EN TOXICOLOGÍA.....	30
6. EJERCICIOS DE CALCULOS EN TOXICOLOGÍA.....	33

### Capítulo III

#### *Fases de la Acción Tóxica*

1. EXPOSICIÓN.....	37
2. ABSORCIÓN.....	37
3. DISTRIBUCIÓN.....	39
4. BIOTRANSFORMACIÓN.....	40
5. EXCRECIÓN.....	42

## Capítulo IV

### *Diagnóstico en Toxicología*

1. ANAMNESIS.....	46
2. EXAMEN CLÍNICO.....	46
3. HALLAZGOS POST-MORTEM.....	47
4. PRUEBAS BIOLÓGICAS Y DE LABORATORIO.....	48
5. TOMA Y ENVIO DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS TOXICOLÓGICOS.....	51
6. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES.....	52

## Capítulo V

### *Tratamiento en Toxicología*

1. MEDIDAS GENERALES Ó INESPECÍFICAS.....	57
2. MEDIDAS FISIOLÓGICAS Ó TERAPIA DE APOYO....	61
3. MEDIDAS ESPECÍFICAS Ó ANTIDOTALES.....	64

## PARTE II - TOXICOLOGÍA ESPECIAL

## Capítulo VI

### *Pesticidas ó Plaguicidas*

1. RODENTICIDAS.....	68
2. INSECTICIDAS.....	86
3. HERBICIDAS.....	107
4. MOLUSQUICIDAS.....	113

## Capítulo VII

### *Principios Tóxicos Presentes en Plantas*

1. INTRODUCCIÓN.....	118
2. ALCALOIDES.....	120
3. OXALATOS.....	124
4. PRINCIPIOS CARDIOTÓXICOS - GLICÓSIDOS CARDIACOS.....	127
5. AGENTES FOTOSENSIBILIZANTES.....	128
6. FITOTOXINAS - LECTINAS.....	130
7. NITRATOS Y NITRITOS.....	131
8. CIANURO - GLICÓSIDOS CIANOGENÍCOS.....	140
9. DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS PLANTAS CON PRINCIPIOS TÓXICOS.....	147

## Capítulo VIII

*Valoración Toxicológica de Aguas de Consumo  
para Animales Domésticos.....156*

### **PARTE III - AUTOEVALUACIÓN**

#### **- ACTIVIDADES COMPLEMENTARIAS**

#### **- ILUSTRACIONES**

1. EXAMEN DE AUTOEVALUACIÓN.....	167
2. TOXIGRAMAS.....	172
3. ILUSTRACIONES.....	181

# Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Estado físico del soluto (tóxico) y solvente (vehículo) en las soluciones.....	28
<b>Tabla 2.</b> Reacciones y enzimas encargadas de las fases I y II de la biotransformación.....	42
<b>Tabla 3.</b> Ejemplo de un formulario de anamnésticos....	49
<b>Tabla 4.</b> Dosis letal 50 (DL50) de estricnina en diferentes animales domésticos.....	70
<b>Tabla 5.</b> Características generales de los anticoagulantes de 1ª y 2ª generación.....	80
<b>Tabla 6.</b> Toxicidad de los anticoagulantes de 1ª y 2ª generación para caninos y felinos.....	81
<b>Tabla 7.</b> Distribución en ventas de los diferentes tipos de insecticidas en Colombia para los años 2003/2004.....	87
<b>Tabla 8.</b> Insecticidas organofosforados más vendidos en Colombia.....	94
<b>Tabla 9.</b> Ventas de herbicidas en Colombia según el tipo de presentación para los años 2003/2004.....	108
<b>Tabla 10.</b> Distribución de ventas de los más importantes tipos de herbicidas comercializados en Colombia (años 2003/2004).....	108
<b>Tabla 11.</b> Tipos de aguas según la concentración de sólidos disueltos totales (TDS).....	158
<b>Tabla 12.</b> Conveniencia de uso de aguas para animales domésticos según la concentración de sólidos disueltos totales.....	159
<b>Tabla 13.</b> Tipos de aguas según su nivel de dureza....	160
<b>Tabla 14.</b> Niveles recomendados máximos de algunos elementos metálicos presentes en aguas de consumo para humanos y animales domésticos.....	162

**Figura 1.**

Canino intoxicado con talio.

**Figura 2.**

Hallazgos post-mortem en canino intoxicado con vitamina D<sub>3</sub>.

**Figura 3.**

Prueba del ácido pícrico para determinar la presencia de cianuro en plantas y agua.

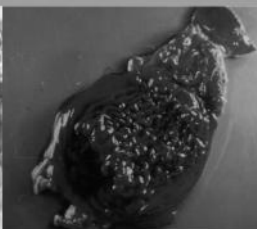
**Figura 4.**

Algunas plantas con principios tóxicos para animales domésticos

- 4.1 *Monstera deliciosa* (balazo)
- 4.2 *Conium maculatum* (cicuta)
- 4.3 *Crotalaria spectabilis* (pajarito, cascabelito)
- 4.4 *Nerium oleander* (azuceno de La Habana)
- 4.5 *Rheum raponticum* (ruibarbo)
- 4.6 *Hydrangea hortensis* (Hortensia)
- 4.7 *Lantana cámara* - *L. glutinosa* (venturosa, sanguinaria)
- 4.8 *Nicotiana tabacum* (tabaco)
- 4.9 *Ricinus communis* (higuerilla, castor, palma cristi)
- 4.10 *Dieffenbachia picta* (cucaracho)
- 4.11 *Digitalis purpurea* (campanitas)
- 4.12 *Datura arborea* (borrachero)
- 4.13 *Datura sanguinea* (borrachero rojo)
- 4.14 *Pteridium aquilinum* (helecho macho)
- 4.15 *Solanum marginatum* (lulo de perro)



# PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA



## PARTE I TOXICOLOGÍA GENERAL



**Laboratorios Erma S.A.**

PRODUCTOS VETERINARIOS

# CAPITULO I

## Generalidades - Terminología

### 1. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA DE USO FRECUENTE EN TOXICOLOGÍA

A continuación se presentan algunos de los conceptos introductorios al tema de la **toxicología** veterinaria así como la terminología básica que se utiliza en esta área del conocimiento.

El concepto más general de lo que es la toxicología lo expresa Radeleff cuando dice que es “el estudio completo de los tóxicos” [1]. Con esta visión, quedan incluidas las ramas que se han ido desarrollando de la toxicología general: clínica, analítica, ambiental -ecotoxicología-, industrial, diagnóstica, forense, entre otras. De otra parte, el concepto de Eaton y Klaasen [2], presenta a la toxicología como el “estudio de los efectos adversos de agentes químicos sobre los organismos vivos”. Este último ya considera los efectos sobre la salud, orientación de evidente importancia para el médico veterinario.



16

La toxicología se apoya a su vez en otras áreas de las ciencias básicas y médicas que le permiten una mejor comprensión de los fenómenos toxicológicos. Por ello, recurre a conceptos de la fisiología, farmacología, patología general y clínica, epidemiología, química, físico-química, etc. La toxicología precisa de un trabajo multidisciplinario que le permita resolver y prevenir problemas debidos a los distintos principios químicos, formas de energía, toxinas vegetales y animales que sean causa directa de enfermedad.

La tarea de definir tóxico puede ser un tanto más complicada. El concepto ha ido evolucionando con el tiempo y con el mayor entendimiento de la interacción tóxico-célula u órgano blanco. Estos son algunos de los conceptos sobre tóxico:

“Un **tóxico** es cualquier sólido, líquido ó gas que introducido ó aplicado sobre la superficie de un organismo puede alterar los procesos vitales de sus células, sin actuar mecánicamente y con independencia de la temperatura” [3].

“El tóxico es una sustancia que se disuelve en la sangre ó



que actúa químicamente sobre la misma, afectando la vida ó poniendo en peligro las funciones orgánicas, parcial ó totalmente” (Diccionario Médico de Blakiston) [4].

Para Ariens, el tóxico es “un toxón potente y peligroso”. Considerando a su vez que un **toxón** es “un fármaco ó xenobiótico con efectos nocivos” y un **xenobiótico** como “todo compuesto ajeno ó extraño a los componentes normales de un ser vivo” [4].

Spoos, más recientemente, define al tóxico como “cualquier sólido, líquido o gas que interfiere con procesos biológicos, abarcando desde reacciones a nivel molecular hasta reacciones en el individuo ó a nivel poblacional” [5]. Por su parte, McClellan afirma que un tóxico es un “material que cuando entra en contacto con ó ingresa a un organismo por ingestión, inhalación, paso a través de la piel ó inyección, interfiere con procesos biológicos normales y causa efectos adversos en la salud” [6].

Otros autores plantean definiciones basadas en lo expresado por **Paracelso** (Suiza, 1493), cuando afirmó que “todo es tóxico y nada es tóxico ya que todo compuesto puede ser considerado como tal según determinadas circunstancias. Dentro de éstas, la dosis es determinante para diferenciar entre el efecto terapéutico y el tóxico de cualquier compuesto”.

La clasificación de los tóxicos puede hacerse considerando diferentes características de los mismos: origen (animal, vegetal, mineral), órganos afectados (hepatotóxicos, nefrotóxicos, neurotóxicos), etc. Sin embargo, para el veterinario la clasificación más orientadora es la basada en el concepto de toxicidad relativa de los compuestos. La **toxicidad relativa** se define como la cantidad de tóxico por unidad de peso animal que conduce a una toxicosis [5].

Según este concepto se han establecido las siguientes categorías de tóxicos [3]:

**Extremadamente tóxicos:** Inducen intoxicación con una dosis menor a 1.0 mg/Kg de peso. Ejemplo: estricnina en el perro = 0.75 mg/Kg.

**Altamente tóxicos:** Intoxicaciones con dosis entre 1 y 50 mg/Kg. Ejemplo: Talio (animales domésticos = 10-25 mg/Kg.).

**Moderadamente tóxicos:** Dosis entre 50 y 500 mg/Kg. Por ejemplo:



warfarina en perro = 50 mg/Kg y en rumiantes > 200 mg/Kg.

**Ligeramente tóxicos:** Efecto tóxico con dosis que van desde 0.5 g hasta 5 g/Kg de peso. Ejemplo: Urea en rumiantes = 1 g/Kg y gosipol en porcinos: 0.5 g/Kg.

**Prácticamente no tóxicos:** Requieren de una dosis entre 5 y 15 g/Kg de peso.

**Relativamente inofensivos:** Dosis mayores a 15 g/Kg se requieren para causar el efecto tóxico.

El término **toxicosis** indica el estado de enfermedad resultante de la exposición a un tóxico [5].

**Intoxicación aguda** es el término para una toxicosis en la cual la exposición al agente tóxico se da por una sola dosis ó varias sub-dosis suministradas durante un período inferior a 24 horas [3, 4]. En la **intoxicación subcrónica** los periodos de exposición al tóxico van de 1 a 90 días. En algunas ocasiones se establecen efectos a los 14 días u otro lapso de tiempo determinado. Por su parte, en la **intoxicación crónica** se estudian los efectos producidos por una exposición prolongada al tóxico durante un período de tres meses ó superior [3, 4].



## 2. PRUEBAS PARA EVALUACIÓN DE TOXICIDAD

Permanentemente se deben evaluar los diferentes compuestos que entran a hacer parte del entorno del hombre y las especies animales. Es decir, nuevos fármacos, aditivos alimenticios, plaguicidas, etc. Por ello, se hace necesario contar con pruebas que evalúen los niveles de seguridad y de riesgo toxicológico de esos nuevos principios.

La **dosis letal 50 (DL 50)** es quizás una de las pruebas más utilizadas en toxicología. Permite averiguar la cantidad de principio activo requerida por unidad de peso animal para provocar la muerte al 50% de un grupo experimental. Ej. DL 50 del paratión en ratas = 5 mg/Kg. En algunas ocasiones se especificará la vía de entrada del tóxico investigado y si no hay ninguna aclaración adicional se asumirá que ingresó por la vía oral [2, 5].

La DL50 es la prueba más representativa de las pruebas de toxicidad aguda. Sin embargo, es una determinación incompleta

ya que no valora todos los efectos que se dan entre la ausencia de síntomas y la muerte de los animales.

Otras pruebas que se realizan para estudios de toxicidad son las que tratan con fenómenos a mediano y largo plazo, es decir, las que evalúan los efectos por una exposición repetida al tóxico ó una retención prolongada del mismo por parte del organismo. Para estos estudios de toxicidad diferida se hacen evaluaciones por 3 meses, 6 meses y aún hasta por varios años, particularmente en estudios de toxicología ambiental ó ecotoxicología.

La DL50 (90) es una prueba que se basa en la administración de un agente tóxico durante 1/10 del ciclo de vida de un animal. La denominación 90 se da porque es el tiempo correspondiente aproximado en el caso de la rata de laboratorio.

La tendencia actual en la experimentación toxicológica apunta a la utilización de las técnicas *in vitro*. Como consecuencia de las campañas emprendidas por grupos de protección a animales de experimentación y de la búsqueda de nuevas y más económicas alternativas, hoy se trabaja con estas metodologías innovadoras. Algunos de los puntos a destacar en esta área de la toxicología son:

- Las ramas que más aplicabilidad han tenido en un comienzo son las relacionadas con estudios farmacológicos, toxicológicos, teratológicos y mutagénicos.
- El principal medio de trabajo son los cultivos celulares ya que al ser la célula el objeto final de los efectos tóxicos, se está trabajando directamente sobre el blanco. Los grupos celulares más utilizados son los hepatocitos de rata y líneas celulares de fluido sinovial humano, así como las células de riñón bovino.
- Las correlaciones entre estos trabajos y los experimentos convencionales han sido buenas como lo registran algunos estudios (valores por encima del 80%). Sin embargo, se reconoce que es una ciencia en sus primeros albores y, por lo tanto, con muchas precisiones por establecer.

### 3. OTROS CONCEPTOS GENERALES

**Tolerancia:** es la capacidad del organismo para sufrir un efecto adverso menor causado por un tóxico gracias a la exposición ó exposiciones previas



al mismo. Ej.: acostumbramiento a nitratos ó a fuentes de nitrógeno no proteico (ej. úrea).

**Variación individual ó idiosincracia:** respuesta individualizada a un compuesto por diferencias inherentes a la genética, la actividad enzimática, u otros factores propios del individuo. Un ejemplo característico de esta variabilidad son los resultados que arroja una prueba de DL50.

**NOEL** (Nivel de Efecto No Observado): La dosis más alta a la cual no se observa un efecto tóxico.**Dosis umbral:** es la dosis mínima que origina síntomas de intoxicación (convulsiones, diarrea, vómito, etc.).

**Biondicador:** organismo que por sus características de manejo, susceptibilidad, representatividad de una región ó cualquier otro aspecto, permite su utilización para evaluar la presencia de un agente tóxico en el medio que éste habita.

**Biomarcador:** Es un cambio de naturaleza bioquímica, celular, histológica ó fisiológica que puede ser cuantificado ó valorado cualitativamente para determinar la exposición ó el efecto causado por el tóxico sobre el organismo bioindicador [15].

#### 4. FACTORES QUE MODIFICAN LA TOXICIDAD DE LOS COMPUESTOS

Las dosis establecidas como DL50, DL50(90), dosis umbral, etc. sirven para dar una primera categorización de los tóxicos pero no siempre se confirman en los casos de campo ó cuando existen modificaciones en ciertas condiciones fisiológicas y/o ambientales que afectan ó rodean al paciente intoxicado. Algunas de estas circunstancias que alteran la respuesta esperada, incluyen factores de índole fisiológico como especie, raza, género, peso, idiosincrasia, estado de salud, concurrencia de otras enfermedades, estado ó condición del tracto gastrointestinal, regimen alimenticio, etc. También afectan los factores asociados al agente tóxico como su naturaleza química, concentración, grado de ionización, estado físico y tamaño de la partícula. Otros factores a tener en cuenta para explicar ó entender respuestas diferentes a lo esperado son de tipo ambiental como intensidad lumínica, temperatura ambiente, entre otros.



## 5. FUENTES DE INFORMACIÓN Y ORGANIZACIONES CIENTÍFICAS EN TOXICOLOGÍA

La actualización en los temas de la toxicología se logra a través de acceso y consulta permanentes a la información ofrecida por publicaciones periódicas, textos de referencia, el sistema de Internet y las organizaciones científicas, entre otros. A continuación se resumen algunas fuentes en cada una de estas categorías.

### Publicaciones periódicas

Se calcula que más de 120 journals relacionados con las diferentes áreas de la toxicología están disponibles en versiones impresas ó electrónicas. El listado que aparece a continuación reúne a las publicaciones más representativas por su impacto en estos temas. Muchas de éstas ofrecen suscripciones on line. Algunas de estas revistas periódicas son:

- American Journal of Pharmacology & Toxicology
- Annual Review of Pharmacology & Toxicology
- Aquatic Toxicology
- Archives of Environmental Contamination and Toxicology
- Archives of Toxicology
- Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology
- Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology
- Comparative Biochemistry & Physiology (Part C: Toxicology & Pharmacology)
- Critical Reviews in Toxicology
- Environmental Toxicology
- Human & Experimental Toxicology
- In vitro Toxicology
- Journal of Medical Toxicology
- Journal of Environmental Contamination and Toxicology
- Journal of Toxicology & Environmental Health
- Toxicological Sciences

### Textos de referencia

Existe un número importante de textos de referencia en el tema de la toxicología veterinaria. Algunos de éstos son obras básicas que dieron las primeras luces sobre descripciones de tóxicos y los efectos causados por los mismos en animales domésticos.

La toxicología de Casarett y Doull (Casarett & Doull´s Toxicology)



es el texto de toxicología general quizás más referenciado. Sus temáticas están distribuidas en toxicología de sistemas corporales y los capítulos están organizados según los diferentes tipos de tóxicos. También incluye secciones en zootoxinas, fitotoxinas y otros agentes que pueden igualmente afectar a los animales domésticos [2]. Su edición más reciente es la 7ª (año 2008).

En el grupo de textos básicos y pioneros en el tema de la toxicología veterinaria está *Veterinary Toxicology* de Radeleff [1]. Para quienes desean certificarse en Norteamérica como veterinarios y veterinarios toxicólogos, un texto muy utilizado para hacer estudio personalizado es el Osweiler [12]. Más recientemente textos como los de Plumlee (*Clinical Veterinary Toxicology*) [5] y Gupta (*Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*) [6] ofrecen información actualizada y muy completa en el tema. La producción de textos de toxicología en el medio colombiano es desafortunadamente muy reducida. Recientemente fue publicado *Introducción a la Toxicología Veterinaria* de Díaz y Lozano [13] amén del presente, que el amable lector tiene en sus manos.

## **Toxicología en Internet**

Numerosas páginas pueden ser consultadas en Internet relacionadas con el tema de la toxicología [14]. A continuación se presenta un listado de algunas de éstas con el tipo de información ofrecida.

### **PubMed**

([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)). Base de datos desarrollada por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM). Permite acceso a información no sólo relacionada con la toxicología sino con ciencias médicas en general.

### **Toxnet**

([www.toxnet.nlm.nih.gov/](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/)). Sistema desarrollado también por la NLM con información en tóxicos, agentes químicos de alto riesgo y el ambiente. Es una colección de bases de datos.

### **Exttoxnet**

([www.ace.orst.edu/info/extoxnet](http://www.ace.orst.edu/info/extoxnet)). Información detallada sobre los perfiles toxicológicos y la información técnica de pesticidas.

Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades (ATSDR) ([www.atsdr.cdc.gov](http://www.atsdr.cdc.gov)). Información completa sobre agentes químicos de alto riesgo.



Centro de Inocuidad para Alimentos y Nutrición Aplicada ([www.cfsan.fda.gov](http://www.cfsan.fda.gov)). Base de datos de la FDA (Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos) en donde se presenta información sobre microorganismos patogénicos presentes en el alimento y sus toxinas naturales.

Base de Datos de Plantas Tóxicas ([www.vm.cfsan.fda.gov](http://www.vm.cfsan.fda.gov)). Generada por la Agencia de Control de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

Base de Datos para Prevención de Residuos en Animales de Consumo (FARAD) ([www.farad.org](http://www.farad.org)). Sistema de apoyo diseñado en computador y destinado a productores, extensionistas y veterinarios con información práctica de como evitar presencia de drogas, pesticidas y residuos en alimentos de origen animal.

Varias universidades han generado páginas en Internet con información valiosa en el área de toxicología. Entre estas se destacan: Departamento de Ciencias Animales de la Universidad de Cornell ([www.ansci.cornell.edu/plants](http://www.ansci.cornell.edu/plants)), Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Pennsylvania (EUA) ([www.cal.nbc.upenn.edu/poison](http://www.cal.nbc.upenn.edu/poison)), y el Departamento de Salud Ambiental de la Universidad Estatal de Oklahoma ([www.pp.okstate.edu/ehs/links/poison](http://www.pp.okstate.edu/ehs/links/poison)), entre otras.

Para ampliar sobre información disponible en Internet sobre tópicos en toxicología, se recomienda consultar el artículo de Poppenga y Spoo [14] además de consultar los buscadores de información en la red.

## Organizaciones científicas

Dentro de las principales organizaciones internacionales en el área de la toxicología se tienen:

American College of Veterinary Toxicology (ACVT). Fundado en 1958. Ahora designado como American Academy of Veterinary and Comparative Toxicology (AAVCT).

American Board of Veterinary Toxicology (ABVT). Organización especializada en certificar a los toxicólogos veterinarios a través de la administración de exámenes periódicos ([www.abvt.org](http://www.abvt.org)).

Society of Toxicology (SOT). Creada en 1961. Es la de mayor número de afiliados en el mundo. Organiza anualmente un congreso



y tiene como journal oficial a Toxicological Sciences ([www.sot.org](http://www.sot.org)).

Academy of Toxicological Sciences (ATS). Acepta afiliados según las credenciales presentadas por los aspirantes. Fue creada en 1981 ([www.acadtoxsci.org](http://www.acadtoxsci.org)).

Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC). Creada en 1979. Relacionada con aspectos ambientales y sus efectos en poblaciones (ecotoxicología). Agrupa unos 5,000 miembros en el mundo. Tiene un capítulo para Suramérica ([www.setac.org](http://www.setac.org)).

## 6. TENDENCIAS EN LA TOXICOLOGÍA MODERNA

### Nanopartículas como agentes tóxicos

Las nanopartículas son una clase diversa de sustancias con dimensiones inferiores a los 100 nanómetros (nm). Estas partículas de la escala submicrométrica pueden formarse en la naturaleza, provenir de la combustión del carbono, ser liberadas a partir de plantas de energía ó de gases exostados. El momento presente ha dado paso a la era de los nanomateriales para la producción controlada de nanopartículas. Esta nueva tecnología confiere propiedades únicas a los materiales en lo relacionado con aspectos de mecánica, óptica y magnetismo que están siendo aplicadas a la producción de bienes de consumo [7]. Adicionalmente a las bondades de los nanomateriales se ha empezado a discutir sus potencialidades y riesgos como agentes tóxicos. Tal y como ha sucedido con los agentes químicos convencionales, la aproximación al verdadero potencial toxicológico de estas partículas dependerá de los adelantos en estudios de valoración de riesgo para generar regulaciones y así proteger la salud de humanos, animales y el ambiente. Los estudios preliminares indican que las nanopartículas no son inocuas y que por su naturaleza pueden acceder muy internamente en los órganos de los sistemas corporales.

Un ejemplo claro de ésto han sido las respuestas inflamatorias y de tipo estrés oxidativo en sistema respiratorio tras exposiciones a nanopartículas [8]. Teniendo en cuenta que los alcances que puede tener la nanotecnología al futuro pueden llegar a ser de proporciones tan importantes como los de la Revolución Industrial [8], se hace previsible un desarrollo importante en el ámbito de la toxicología ligada a la misma. Para profundizar en este tema se recomiendan las lecturas de Pickrell y Nel & col. [7, 8].





## Toxicogenómica y Toxicoproteómica

Los avances en el área molecular han permitido el desarrollo de tecnologías que facilitan la identificación de los genes que se expresan por la exposición a agentes tóxicos (toxicogenómica) así como las proteínas ligadas a la transcripción de dichos genes (toxicoproteómica) [9]. En toxicología ha sido siempre de interés la identificación de respuestas ó cambios (tisulares, bioquímicos, etc) específicos ante la exposición a tóxicos, tal y como se definió previamente en el concepto de biomarcador.

Sin embargo, los biomarcadores no siempre expresan fielmente dicha exposición y además son elementos de respuesta individual. Por ello con la “revolución” de las ciencias en el área de la biología molecular se han empezado a diseñar ensayos que permitan identificar la expresión de múltiples genes y proteínas que se manifiestan por la exposición al tóxico y/o por los efectos biológicos causados por el mismo. Un ejemplo permitirá expresar mejor este concepto. La detección de vitelogenina en organismos ovíparos ha sido utilizada y estandarizada como la técnica para diagnosticar exposición a agentes estrogenizantes presentes en el medio (ej. xenoestrógenos como algunos pesticidas, plastificantes, compuestos industriales como el bisfenol, etc). Así, las especies ovíparas podrán expresar esta proteína cuando machos ó hembras estén expuestos a este tipo de contaminantes ambientales. Un avance grande en el área de la toxicoproteómica ha sido la identificación de 13 proteínas diferentes que se manifiestan por la exposición a estradiol en peces [10]. Es decir, con el desarrollo de la toxicoproteómica, las opciones para determinar exposición a agentes estrogenizantes ya no sólo dependen de la detección de una proteína cuya respuesta no siempre es constante, la vitelogenina, sino que ahora se cuenta con un grupo mayor para tener una evaluación más integral de la respuesta de los organismos de interés ante estos agentes.

Dentro de las técnicas implementadas en las áreas de la toxicoproteómica y toxicogenómica están la electroforesis de dos dimensiones (2DE) ligada a la espectrofotometría de masas (MS) [11], espectrometría de masas con desorción-ionización láser en matriz asistida (MALDI-TOF-MS) y la espectrometría de masas con desorción-ionización mejorada de superficie (SELDI-TOF-MS) [10]. La denominación de las dos últimas técnicas en particular, da una idea del nivel tecnológico alcanzado por éstas y del grado de complejidad de los equipos que requieren así como del nivel de preparación requerido en quienes las aplican.



## Referencias Capítulo I

- [1]. Radeleff RD. 1964. Veterinary Toxicology. Lea & Febiger.
- [2]. Eaton DL & Klaassen CD. 1996. Principles of toxicology. In CD Klaassen (ed) Casarett & Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill. Pp. 13-33.
- [3]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Introducción. En Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Ed. Acribia. Zaragoza, España. Pp. 3-11.
- [4]. Jurado-Couto R. 1989. Toxicología Veterinaria. Salvat. Pp. 3-12.
- [5]. Spoo W. 2004. Concepts and terminology. In KH Plumlee (ed) Clinical Veterinary Toxicology. Mosby. Pp. 2-7.
- [6]. McClellan RO. 2007. Concepts in veterinary toxicology. In RC Gupta (ed) Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Press. Pp. 3-24.
- [7]. Pickrell JA. 2007. Biomedical responses and toxicity of nanoparticles. In RC Gupta (ed) Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Press. Pp. 305-312.
- [8]. Nel A, Xia T, Madler L, Ning L. 2006. Toxic potentials of materials at the nanolevel - review. Science 311:622-627.
- [9]. Benninghoff AD. 2007. Toxicoproteomics - The next step in the evolution of environmental biomarkers. Toxicol Sci 95:1-4.
- [10]. Walker CC, Salinas KA, Harris PS, Wilkinson SS, Watts JD. 2006. A proteomic (SELDI-TOF-MS) approach to estrogen agonist screening. Toxicol Sci 95:74-81.
- [11]. Ong SE & Pandey A. 2001. An evaluation of the use of two-dimensional gel electrophoresis in proteomics. Biomol Eng 18:195-205.
- [12]. Osweiler GD. 1996. Toxicology - The National Veterinary Medical Series (NVMS). Lippincott Williams & Wilkins. 491 p.



[13]. Díaz GJ & Lozano MC. 2006. Introducción a la Toxicología Veterinaria.

Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. 179 p.

[14]. Poppenga RH & Spoo W. 2002. Internet resources for veterinary toxicologists.

Toxicology 173:179-189.

[15]. Newman MC. 2001. Introduction. In Fundamentals of Ecotoxicology.

CRC Press. Pp. 21.



# CAPITULO II

## -Causas Frecuentes de Intoxicación -Cálculos en Toxicología

### 1. CAUSAS DE INTOXICACIÓN EN ANIMALES DOMÉSTICOS

El término etiología (del griego, aitia = causa) hace referencia a los agentes responsables de las intoxicaciones. Estos agentes etiológicos pueden dividirse en dos grandes grupos por su origen:

**Naturales:** en este grupo se incluyen toxinas de origen animal, microbiano y vegetal (venenos de serpientes, toxina botulínica, micotoxinas, fitotoxinas). También se incluyen elementos minerales como selenio, plomo, molibdeno, cobre, etc.

**Antropogénicos:** Dentro de este grupo se tienen desechos industriales, químicos de uso cotidiano, pesticidas, aditivos alimenticios, principios farmacológicos, etc.

Aunque todos los grupos de principios potencialmente tóxicos ejercen su efecto per se, los seres humanos a través de las actividades de manejo de las especies animales inciden notoriamente en el riesgo de exposición a estos agentes.

La importancia relativa de cada tóxico depende del lugar (país, región), tiempo ó temporada anual (períodos de lluvia, sequías), sistema de explotación, etc. Diferentes principios tóxicos relevantes en el contexto nacional y mundial serán presentados en este texto en la sección de Toxicología Especial.

### 2. CÁLCULOS EN TOXICOLOGÍA - CONCEPTO DE SOLUCIÓN QUÍMICA Y SUS APLICACIONES EN TOXICOLOGÍA

En algunas ocasiones, la causa directa de intoxicación de las especies animales es el mal manejo matemático de los cálculos a la hora de preparar soluciones que van a ser destinadas con fines terapéuticos (preparación de antidotos, reconstitución de fármacos en soluciones, etc.) ó al hacer mezclas inadecuadas de aditivos alimenticios en dietas.



Por ello es de gran importancia el prevenir muchos de los eventos iatrogénicos que tienen su origen en la inadecuada preparación de soluciones. Esta sección busca que el lector se refamiliarice con los cálculos matemáticos y químicos básicos que le permitan reducir al máximo la posibilidad de inducir intoxicaciones a través de estos errores.

Para entender la problemática de cálculos inadecuados como causa de intoxicaciones, se presenta a continuación un repaso de algunos conceptos básicos de química [1].

**Solución:** Es una mezcla homogénea de 2 ó más compuestos que se encuentran en diferentes proporciones. Aquel que se encuentra en menor proporción se le denomina soluto mientras el que se encuentra en mayor proporción es el solvente.

Este es un concepto que en toxicología tiene importante aplicación ya que el término “soluto” se asimila al de tóxico (componente presente en menor proporción)

asi como el de “solvente” es asimilado al agua de bebida, alimento ó aire inspirado que vehiculizan al tóxico.

Algunas de las aplicaciones que tiene en toxicología el concepto de solución, son:

- Averiguar concentraciones de tóxicos en alimentos ó agua.
- Preparar soluciones con fines terapéuticos.
- Preparar reactivos que permitan detectar la presencia de tóxicos utilizando análisis químicos.

### 3. UNIDADES DE PESO Y VOLUMEN FORMAS DE EXPRESAR LA CONCENTRACIÓN DE UNA SOLUCIÓN

El sistema de pesos y volúmenes tiene una serie de múltiplos y submúltiplos de las unidades base (gramo, kilogramo, mililitro, litro) que permite expresar la concentración de las soluciones utilizando expresiones internacionalmente reconocidas [2].

Los múltiplos y submúltiplos más utilizados, son:

#### **Unidades de peso**

GRAMO (g) (unidad base)



$10^{-9}$ nano (ng)	$10^3$ Kilo (Kg)
$10^{-6}$ micro ( $\mu\text{g}$ )	$10^6$ Tonelada (Ton)
$10^{-3}$ mili (mg)	

### Unidades de volumen

LITRO (L) (unidad base)

$10^{-6}$ micro ( $\mu\text{L}$ )	10
$10^{-3}$ mili (mL ó c.c.)	$10^2$ $10^3$ ...

## Consideraciones:

1o. El tóxico (solute) siempre hará parte de una solución.

2o. Las posibilidades en cuanto a estado físico tanto de soluto como de solvente se muestran en la tabla 1.

3o. Al toxicólogo le interesa expresar la concentración del tóxico y para tal fin cuenta con diversas formas para hacerlo [1]:

Tabla 1. Estado físico del soluto (tóxico) y solvente (vehículo) en las soluciones

SOLUTO (tóxico)	SOLVENTE (alimento, agua de consumo, gases atmosféricos)
Sólido	Sólido
Líquido	Sólido
Gaseoso	Gaseoso
Líquido	Líquido

Porcentaje (%): Expresa la proporción de unidades de soluto por cada 100 unidades de solución. Es la forma ideal para expresar concentraciones elevadas de tóxico. Las formas de expresar el porcentaje, son:

- % peso a peso (p/p): peso de soluto por 100 g de solución.
- % peso a volumen (p/v): peso de soluto por 100 c.c. de solución.
- % volumen a volumen: volumen de soluto por 100 c.c. de solución.



Partes por millón (ppm): Indica la proporción de unidades de soluto por cada 1.000.000 (1 millón) de partes de solución. Al utilizar unidades del sistema de pesos y medidas, las expresiones más usadas, son: mg/Kg,  $\mu\text{g/g}$  y g/Ton.

Partes por billón (ppb): Establece la relación entre unidades de soluto por cada 1.000.000.000 (mil millones) de unidades de solución. Unidades del sistema de pesos y medidas que expresan la relación ppb, son: ng/g,  $\mu\text{g/Kg}$ , mg/Ton.

Estas dos últimas formas de expresar concentraciones (ppm y ppb) son las más apropiadas para tóxicos que tienen concentraciones muy bajas en el medio en el que se vehiculizan, como en el caso de las micotoxinas.

A su vez, entre estas expresiones de concentración (ppm, ppb, %) se pueden hacer conversiones según los órdenes de magnitud que haya entre las mismas.

Por ejemplo, si se desea pasar de ppb a ppm, se tiene:

1 parte de soluto  $\Rightarrow 10^9$  partes de solución (ppb)  
X partes de soluto  $\Rightarrow 10^6$  partes de solución (ppm)  
 $X = 10^{-3}$  (1 ppb =  $10^{-3}$  ppm)

Es decir, para convertir una concentración expresada en ppb a partes por millón (ppm), será necesario multiplicar por  $10^{-3}$  (= dividir por  $10^3$ ).

**Molaridad (M):** Expresa el número de moles de soluto por litro de solución; siendo una mol, el peso molecular de un compuesto expresado en gramos.

**Normalidad (N):** Expresa el número de equivalentes-gramo de soluto por litro de solución. Un equivalente-gramo de una sustancia se define como el peso molecular de la sustancia en gramos dividido por la valencia. Ejs. Un equivalente-gramo de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) es igual a 49 g ( $98 \text{ g} / 2$ ).

#### 4. EQUIVALENCIAS ENTRE UNIDADES DE PESO, LONGITUD Y VOLUMEN

En algunas ocasiones es útil saber los factores de conversión entre algunas de las unidades de más frecuente uso. A continuación



aparecen algunas de estas equivalencias [3, 4]:

### Longitud

1 pulgada = 2.54 centímetros (cm)

1 metro (m) = 39.37 pulgadas

1 micra ó micrón ( $\mu\text{m}$ ) =  $1 \times 10^{-6}$  metros (m) ó  $1 \times 10^{-3}$  milímetros (mm)

---

### Area

1 hectarea (Ha) = 2.47 acres

1 Ha = 10000 m<sup>2</sup>

1 fanegada = 6400 m<sup>2</sup>

---

### Peso

1 onza (oz) = 28.35 gramos (g)

1 libra (lb) = 453.5 g

1 kilogramo (Kg) = 2.20 lb

1 tonelada (Ton) = 1.000 Kg

---

### Volumen

1 onza (oz) = 29.6 mililitros (ml)

1 galón (gal) = 3.79 litros (L)

1 L = 0.264 gal

1 metro cúbico = 35.3 pies cúbicos

1 centímetro cúbico (c.c.) = 1 ml

1 c.c. = 1 gramo (agua)



## 5. PROCEDIMIENTOS PARA REALIZAR CÁLCULOS EN TOXICOLOGÍA

Conocer la cantidad de tóxico presente en un alimento ó calcular el volumen adecuado para suministrar una terapia a la dosis indicada, requieren de la aplicación de matemáticas básicas que todo médico veterinario debe conocer y manejar apropiadamente. Para obtener respuestas correctas a preguntas como las antes planteadas, se puede recurrir a diferentes procedimientos ó metodos. Algunas personas prefieren aplicar directamente fórmulas como las que se presentarán a continuación ó por el contrario proceder “paso a paso”, analizando cada operación realizada y evaluando que cada una permita llegar a la respuesta correcta. De cualquier forma, mientras se apliquen adecuadamente los principios matemáticos básicos se debe llegar a la respuesta correcta.

Algunas de las fórmulas aplicables a estos cálculos se presentan



a continuación [4]:

\* Determinación de dosis de tóxico consumida (mg tóxico/Kg de peso vivo) por exposición a través de alimento contaminado.

**Dosis consumida de tóxico (mg/Kg) =**  
**concentración del tóxico en el alimento x cantidad de alimento**  
**consumido**

---

**Kg de peso corporal**

\* **Determinación de la cantidad de producto comercial que debería consumir un animal para presentar una toxicosis** (ej. cebo utilizado como rodenticida): se debe conocer la concentración de principio activo en el producto comercial y la dosis tóxica para la especie.

La primera ecuación busca encontrar la cantidad de principio activo (tóxico) que se necesita para causar la toxicosis en el animal basada en la dosis tóxica conocida para la especie:

1) Cantidad de principio activo (tóxico) consumida por el paciente (mg) = Dosis tóxica conocida (mg/Kg peso) x peso del animal (Kg)

2) La segunda ecuación determina qué cantidad del producto comercial sería necesaria para haber causado la intoxicación en el caso particular:

**gramos ó ml del producto comercial (cebo) =**  
**Cantidad de principio activo (tóxico) consumida (mg)**

---

**Concentración del principio activo (tóxico) presente en el**  
**producto comercial (mg/g ó mg/mL)**

La aplicación de estas dos fórmulas también es apropiada para determinar la cantidad de antídoto necesario para llevar a cabo un tratamiento.

Para ver un ejemplo de cómo llegar a la respuesta correcta ya sea con la aplicación de ecuaciones ó con el procedimiento detallado “paso a paso”, se presenta a continuación un caso particular con el desarrollo de cada método.

Ejercicio: ¿Cuántos gramos de un producto comercial a base de brodifacum (rodenticida tipo anticoagulante) se necesitan para



causar la muerte a un canino de 25 Kg de peso vivo?. La dosis letal de brodifacum en caninos es aproximadamente 0.25 mg/Kg. El producto comercial (cebo) tiene una concentración del principio activo del 0.005 % [4].

### \* Aplicando las fórmulas:

1) Cantidad de principio activo (tóxico) consumida por el paciente (mg) =

Dosis tóxica conocida (mg/Kg peso) x peso del animal (Kg) =  
 $0.25 \text{ mg/Kg} \times 25 \text{ Kg} = 6.25 \text{ mg}$

2) Gramos ó ml del producto comercial (cebo) =  
 Cantidad de principio activo (tóxico) consumida (mg)

$$\frac{\text{Cantidad de principio activo (mg)}}{\text{Concentración del ppio. activo (tóxico) en el producto comercial (mg/g ó mg/mL)}} =$$

$$= \frac{6.25 \text{ mg}}{0.05 \text{ mg / g}} = 125 \text{ g.}$$

### \* Aplicando el procedimiento “paso a paso”:

1) La dosis letal de brodifacum conocida para caninos es 0.25 mg/Kg. Por lo tanto, para un canino de 25 Kg de peso, se necesitarían:  $0.25 \text{ mg (brodifacum)} \times 25 \text{ Kg de peso vivo} = 6.25 \text{ mg}$  totales de principio activo.

2) Se sabe que el producto comercial cuyo principio activo es brodifacum viene a una concentración del 0.005 %. Por lo tanto, hay 0.005 g de principio activo por cada 100 g de producto comercial. Es decir,  $0.00005 \text{ g de principio activo / g de producto comercial}$  lo cual es equivalente a  $0.05 \text{ mg de principio activo / g de producto comercial}$  (haciendo la conversión de gramos a miligramos de principio activo).

3) Dado que el animal debería consumir 6.25 mg de principio activo para intoxicarse, según la dosis tóxica conocida para la especie, la cantidad de producto comercial que sería necesaria para llevar a la intoxicación sería:  $6.25 \text{ mg totales} / 0.05 \text{ mg de brodifacum por cada gramo de producto comercial} = 125 \text{ g.}$

Como puede verse, con cualquiera de los dos métodos se llega a la respuesta correcta. Si no se recuerdan las fórmulas del primer método es útil recurrir el segundo.



## 6. EJERCICIOS DE CALCULOS EN TOXICOLOGIA

Para ganar destreza en la realización de cálculos ligados a la toxicología veterinaria, a continuación se tiene un listado de 19 ejercicios de diferentes tipos para que sean desarrollados. La respuesta de cada ejercicio está indicada al final de cada enunciado.

1) Un canino de 8 Kg de peso es llevado a su consultorio tras haber ingerido un sobre de 20 g de Zelio® (vitamina D3). Luego de aplicar la terapia indicada el animal supera la intoxicación aguda que desarrolló. Su interés en este momento se concentra en: a) averiguar la cantidad en miligramos del principio activo que fue ingerida por el perro (el producto viene al 0.1%) b) la toxicidad relativa de la vitamina D3, para este caso particular, c) el resultado de laboratorio le indica 130 ppm de calcio total en plasma. Expréselo en mg/dL. Rta. a) 20 mg b) 2.5 mg/Kg c) 13 mg/dL.

2) ¿Cuántos gramos de azul de metileno se necesitan para preparar 350 ml de solución al 2.5%, con fines terapéuticos? Rta. 8.75 g.

3) Un reproductor caprino de 39 kilos de peso abandona el corral y consume por ramoneo una cantidad aproximada de 2 Kg de hojas de cerezo criollo (*Prunus serotina*). Bajo el supuesto de una concentración de ácido cianhídrico (HCN) de 100 mg/100 g de tejido vegetal fresco, calcule la toxicidad relativa para este caso de toxicosis aguda. Rta. 51.3 mg/Kg.

4) Se requiere la preparación de 500 ml de una solución 0.5 N de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ) para diluir 5 g de ácido salicílico y efectuar una prueba analítica de cuantificación de nitratos ( $NO_3$ ) en forraje. a) ¿Cuántos ml de una solución comercial de  $H_2SO_4$  al 98%, serán necesarios para preparar la solución? b) ¿Cuál es la concentración del ácido salicílico en la solución? . Datos adicionales: densidad del producto comercial a base de ácido sulfúrico = 1.84 g/ml). Pesos (H=1, S=32, O=16). Rta. a) 6.8 ml b) 1%.

5) Un concentrado para aves de postura se analiza en cuanto a concentración de aflatoxinas. Si se llega a un resultado de 30 ppb de aflatoxina G1, ¿cuántos kilos de este concentrado se deben tomar para que al mezclarlos con otro concentrado no contaminado se obtengan 6 toneladas de la mezcla con sólo 2 ppb de contaminación? Rta. 400 kilos.



6) Colombia comercializa en promedio 42.000 toneladas de torta de semilla de algodón para preparar alimento avícola anualmente. Bajo el supuesto de una contaminación de esta torta con gosipol libre a razón del 0.001%, ¿cuántos mg de sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ) serán necesarios por cada kilo de torta, con el propósito de neutralizar el gosipol con dicha sal, si se requiere una parte del elemento hierro (Fe) por cada parte de gosipol libre (1:1)? Fe= 56, S=32, O=16.  $\text{FeSO}_4=152$ . Rta = 27 mg.

7) Una vaca Holstein de 650 Kg de peso recibió accidentalmente 50 ml por vía i.m. de una solución al 2% de hidrocloreuro de xilazine en lugar de hidrocloreuro de lidocaína al 2% para un bloqueo paravertebral. Calcule la toxicidad relativa para este caso. Rta. 1.53 mg/Kg.

8) Con fines experimentales se requiere la preparación de 30 Kg de alimento para pollo de engorde que contenga 6 ppm de mollerossina sintética. ¿Cuántos ml de una solución de mollerossina en agua al 2% se requieren para adicionar al alimento y así lograr la concentración deseada del tóxico? Rta. 9 ml.

9) La concentración de un tóxico en un alimento contaminado es de 2434 ppb. ¿Cuántos mg del tóxico consumió un animal que ingirió 2.5 Kg del mismo? Rta. 6.08 mg.

10) ¿Cuántas ppm de oxalato ácido ( $\text{HC}_2\text{O}_4$ ) contiene una solución de etilenglicol, si se calcula que existen 0.05 moles de oxalato por litro de etilenglicol? (H = 1, C = 12, O = 16). Rta.= 4450 mg/L.

11) Se necesita preparar 750 c.c. de solución (1:2000) de permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ) en agua, para realizar un lavado gástrico a un perro que ha consumido un cebo con estricnina. ¿Cuántos ml de una solución 1M se necesitan para preparar dicha solución? (K=39, Mn=55, O=16). Rta = 2.37 ml.

12) ¿Cuántos gramos de sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) se requieren para preparar 75 c.c. de una solución al 1.5%? Rta = 1.13 g.

13) Un hato bovino pastorea en un potrero con niveles de 58 ppm de nitratos ( $\text{NO}_3$ ) en un forraje que arrojó dicha concentración luego del análisis respectivo. Si el peso promedio del grupo es de 550 Kg, calcule la cantidad promedio de  $\text{NO}_3$  (en gramos) que está ingiriendo cada animal. Clave: consumo promedio diario de forraje de cada animal. Rta. = 3.2 g.



14) Se necesita preparar 250 ml de una solución 0.4 N de HCl para separar el colorante de la semilla del achiote (*Bixa orellana*) y adicionarlo experimentalmente como pigmentante a un concentrado para ponedoras. ¿Cuántos ml de una solución 1 M de HCl se necesitarán?. Rta. = 100 ml.

15) Para evaluar experimentalmente los efectos del cobre sobre el sistema inmunológico del pez ornamental goldfish (*Carassius auratus*) se dispone de un acuario de 40 galones (1 galón = 3.79 L). Si se requiere una concentración de 0.5 ppm de Cu en el agua, ¿cuántos mg de producto comercial  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (Cu=63.5, S=32, O=16) se requieren para lograr dicha concentración? El acuario sólo se llenará hasta una marca que indica 35 galones. Rta. 260.5 mg.

16) Para un experimento que busca reproducir la intoxicación con paraquat en tilapia roja (*Oreochromis* sp.) se necesita adecuar un acuario de 10 galones con una solución del herbicida para alcanzar una concentración de 10 ppm. ¿Cuántos ml. de Gramoxone® se necesitan si este producto comercial tiene 200 g de principio activo por cada litro y si sólo un 80% del volumen del acuario va a ser llenado para realizar el experimento? Rta. 1.51 ml.

17) Un bovino de 400 kilos de peso que está intoxicado con cianuro necesita la mezcla antidotal de tiosulfato de sodio y nitrito de sodio a razón de 80 mg/Kg y 20 mg/Kg, respectivamente; en soluciones al 20% cada uno. a) ¿Cuántos gramos se necesitan de cada fármaco? y b) ¿qué volumen de cada solución se administrará al animal? Rta. a) 32 g de tiosulfato y 8 g de nitrito b) 160 c.c. tiosulfato y 40 c.c. de nitrito.

18) ¿Qué volumen (c.c.) de una solución de azul de metileno al 30% será necesario para preparar una solución terapéutica del mismo al 2%, si se decide administrar a razón de 20 mg de azul de metileno/Kg en un ovino intoxicado con nitritos (peso del ovino= 60 kilos)?. Rta = 4 ml.

19) Exprese las siguientes concentraciones en términos de porcentaje (%):

- a. 12633 ppb
- b. 5654 ng/g
- c. 654  $\mu\text{g/g}$
- d. 12100 mg/L

Rta = a) 0.0012% b) 0.00056 % c) 0.0654 % d) 1.21%.



## Referencias Capítulo II

[1]. Burns RA. 2003. Fundamentos de Química. 4<sup>a</sup>. Ed. Trad. HJ Escalona. Pearson Educación. México, D.F. 784 p.

[2]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Cálculos en toxicología. En Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Ed. Acribia. Zaragoza, España. Pp. 13-19.

[3]. Osweiler GD. 1996. Toxicology - The National Veterinary Medical Series (NVMS). Lippincott Williams & Wilkins. 491 p.

[4]. Blodgett DJ. 2002. How to evaluate toxicant exposures. In Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice (Toxicology) 32 (2): 341-355.



# CAPITULO III

## Fases de la Acción Tóxica

Para entender la acción de un agente tóxico sobre las células y órganos blanco es preciso estudiar los fenómenos físicos, químicos y biológicos que sufre el mismo en su paso por los diferentes compartimentos corporales. El estudio de las rutas de exposición, absorción, distribución, biotransformación y excreción de un agente tóxico se conoce como la **toxicocinética** (“lo que le sucede al tóxico dentro del organismo”). Por su parte todo aquello que “le sucede al organismo por efecto del tóxico” se conoce como la **toxicodinamia** [6]. Esta última será estudiada para cada tóxico en las secciones correspondientes de la segunda parte de este texto, *Toxicología Especial*.

### 1. EXPOSICIÓN

Las principales rutas de acceso de los tóxicos a un organismo son la respiratoria, oral, intraperitoneal (i.p.), intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.), subcutánea (sct), conjuntival y dérmica [1]. Las exposiciones a tóxicos por las rutas oral y dérmica son quizás las más frecuentes en toxicología veterinaria, teniendo en cuenta que la vehiculización del tóxico se da especialmente a través de alimento ó del agua de consumo, así como por la aplicación de baños con insecticidas. Por su parte, las vías parentrales (i.p., i.v., i.m., sct) son frecuentes en la administración de fármacos (iatrogenias) ó en la aplicación de procedimientos experimentales. La interacción química entre el tóxico y su sitio de entrada es importante porque puede determinar su inactivación, su paso reducido al siguiente compartimento corporal, ó por el contrario la aceleración del proceso. Estas interacciones químicas serán discutidas más adelante.

### 2. ABSORCIÓN

Para que un tóxico gane acceso al órgano u órganos donde se ejerce su efecto debe atravesar membranas biológicas. La velocidad y eficiencia del paso a través de estas membranas son funciones que dependen de la interacción química y biológica entre el tóxico y las mismas.



El paso a través de las membranas puede darse por mecanismos de transporte como filtración, difusión simple, transporte activo, difusión facilitada, fagocitosis y pinocitosis, entre otros [1, 4, 6].

**Filtración:** Se basa en la difusión de tóxicos a través de poros presentes en las membranas y ayudándose de un gradiente de concentración. Este mecanismo es usado por moléculas hidrófilas con un peso molecular de 100 ó menos (ej. etanol, úrea).

Dado que el tamaño de los poros difiere entre los diferentes órganos, es importante considerar casos como el riñón y el hígado en donde se dan poros con diámetros de hasta 45 amstrongs (Å) y membranas sinusoidales con poros mayores, respectivamente. Esto hace que se den variaciones en el tamaño de las moléculas que pueden ser transportadas en estos órganos, con respecto al indicado previamente (FW=100) [1].

**Difusión simple ó pasiva:** Este es el principal mecanismo para el transporte de tóxicos [4]. Depende de la solubilidad lipídica del tóxico y del tamaño de la molécula del mismo. Las moléculas lípido-solubles y las lípido-insolubles de tamaño reducido pueden pasar a través de las membranas usando este mecanismo. Además debe tenerse en cuenta que los agentes tóxicos existen en las matrices biológicas en forma ionizada y no-ionizada (no cargadas eléctricamente). Las formas no-ionizadas tienen mayor solubilidad lipídica que las formas ionizadas y así pueden atravesar las bicapas fosfolipídicas más fácilmente. Por ello, para predecir la facilidad con la cual un tóxico penetra una membrana biológica deben ser considerados los siguientes aspectos: a) el tóxico es un ácido ó base débil b) el pH de la matriz biológica en la cual está el tóxico (ej. estómago, intestino) y c) la constante de disociación del tóxico, también conocida como pK (pH al cual se encuentra 50% inionizado y 50 % no-ionizado). Con estos datos se puede calcular la ecuación de Henderson-Hasselbalch [1, 4]:

$$pK - pH = \log [\text{no-ionizado}] / [\text{ionizado}] \quad (\text{para un ácido débil})$$

$$pK - pH = \log [\text{ionizado}] / [\text{no-ionizado}] \quad (\text{para una base débil})$$

A mayor valor de la relación entre [no-ionizado] e [ionizado], habrá una mayor absorción a través de una membrana biológica.

**Transporte activo:** requiere de energía metabólica y es un proceso saturable a altas concentraciones del sustrato. A diferencia de la difusión simple, este sistema puede transportar tóxicos contra gradientes de concentración, por ello la necesidad de energía para





su funcionamiento. Este mecanismo requiere de un transportador ubicado en la membrana y es un mecanismo importante para remoción de tóxicos luego de su absorción [1, 4].

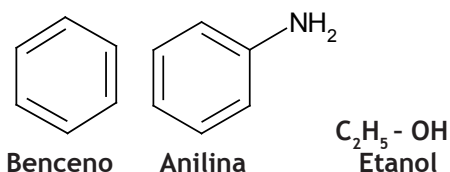
La **difusión facilitada** involucra un transportador específico y puede ser saturada por la concentración de sustrato ó inhibida competitivamente por otros sustratos. Sin embargo, se lleva a cabo sólo cuando lo favorece un gradiente de concentración sin consumir energía [1].

La **fagocitosis** y la **pinocitosis** son formas de endocitosis que a través de una invaginación de la membrana permiten la incorporación de una partícula ó de una gota del compuesto de interés, respectivamente. La vesícula resultante representa una forma de vehiculizar dicho compuesto para hacerlo disponible ó permitir su digestión con enzimas [1, 4].

### 3. DISTRIBUCIÓN

La velocidad con la que un tóxico deja la sangre y entra a los tejidos es dependiente de varios factores: a) el volumen de flujo sanguíneo al tejido, b) la habilidad para atravesar la pared capilar y c) las propiedades físico-químicas del mismo. Como ejemplo, se tiene el caso del benceno cuya solubilidad lipídica le permite acceder fácilmente al tejido graso y permanecer allí por largos periodos [1]. En un caso como el del etanol, su estructura de naturaleza hidrófila le hace tener más afinidad por tejidos con menos proporción de lípidos.

Otros compuestos como la anilina tienen una solubilidad lipídica intermedia ya que contiene grupos polares (ej. amino  $\text{NH}_2$ ) y apolares (anillo bencénico) en su estructura [2].



**Volumen de distribución (Vd):** Es la proporción que existe entre la cantidad de tóxico encontrado en la sangre y la encontrada en todo el organismo en un momento determinado [1, 4]. Este factor no determina la concentración de un tóxico en un órgano



específico, sino que define el volumen de fluido requerido para contener la cantidad de tóxico presente en el organismo. Esto, asumiendo que dicha concentración fuera igual a la encontrada en la sangre. A mayor Vd, habrá una mayor distribución del tóxico desde la sangre hacia los tejidos. El Vd depende en buena parte de la afinidad del tóxico por las proteínas plasmáticas.

Si se compara el Vd del pentobarbital (= 1.8) y el de la clorpromazina (= 20), se podrá deducir que la segunda tiene un mayor potencial de distribución hacia los tejidos desde la sangre. Sin embargo, este número no es un indicador del tejido ó tejidos en los cuales se distribuiría el tóxico, así como tampoco de la cantidad de tóxico en los mismos [3, 4].

## 4. BIOTRANSFORMACIÓN

Los tóxicos son transformados en su estructura química por una serie de reacciones endógenas que casi siempre se realizan con la mediación de sistemas enzimáticos. Estos sistemas enzimáticos hacen más eficientes a las reacciones de transformación en lo referente a cantidad de tóxico transformado y velocidad de las mismas. Casi todos los órganos tienen la capacidad de transformar agentes tóxicos ya que contienen los grupos de enzimas requeridos para tal fin. Sin embargo, el mayor volumen de estas reacciones tiene lugar en el hígado, órgano considerado como el de mayor capacidad y eficiencia biotransformadora [5, 7].

El resultado ideal de estas reacciones de biotransformación es el obtener un metabolito inócuo ó menos tóxico que el compuesto inicialmente absorbido. Sin embargo, no todas las reacciones de biotransformación conducen a una completa detoxificación ó producción de un metabolito menos tóxico. En algunas ocasiones, estas reacciones **activan** al agente parental (tóxico que se absorbió) haciendo que el metabolito (producto obtenido de la reacción) sea más tóxico que el agente parental. Este proceso es conocido como bioactivación ó “síntesis letal” [5, 7]. La reacción de fase I, explicada más adelante, que permite la transformación del insecticida organofosforado paration en su metabolito paraoxón (desulfuración oxidativa) es un buen ejemplo de bioactivación, ya que este último es un inhibidor más fuerte de la actividad colinesterasa que el mismo paratión [5].

El grupo de reacciones de biotransformación más prevalente en los sistemas enzimáticos es el de las **oxidasas de función mixta**



**(MFO).** Entre éstas se encuentran las reacciones mediadas por el citocromo P450 (P450) y las flavin-mono-oxigenasas (FMO).

El retículo endoplasmático es el compartimento celular en donde se encuentra una alta concentración de estos sistemas enzimáticos de biotransformación. El sistema de las MFO actúa sobre compuestos no polares y lipófilos, adicionando grupos polares e hidrófilos a los mismos. Esto favorece que el compuesto parental pueda acceder a la siguiente fase de biotransformación. A la primera serie de reacciones que favorecen la ganancia ó exposición de grupos hidrofílicos se les conoce como reacciones de **fase I**.

Por otra parte, las reacciones de **fase II** son reacciones de conjugación que toman como sustrato los productos provenientes de las reacciones de fase I y los unen con moléculas endógenas (ej. ácido glucurónico, sulfatos, etc.) para facilitar su excreción, gracias al carácter polar que han ganado con la adición de funciones hidrofílicas. Algunos tóxicos suficientemente polares desde un comienzo pueden ser conjugados directamente sin sufrir una reacción de fase I previa [1, 5].

Las principales reacciones de fase I y fase II, así como las enzimas ó complejos enzimáticos que las catalizan se muestran en la tabla 2 [5].

Existen variaciones importantes en cuanto a la capacidad biotransformadora de las reacciones de fase I y II entre las diferentes especies animales. Un ejemplo de esto es la incapacidad de glucuronidación de los felinos por deficiente actividad constitutiva de la enzima glucuronosiltransferasa. Una consecuencia derivada de esta deficiencia es el efecto tóxico del acetaminofen a través de su metabolito de fase I, la N-acetil-p-benzoquinona, molécula que no es conjugada debido a la deficiente glucuronidación conduciendo a la formación de metahemoglobina y cuerpos de Heinz [4].

El término fase III de la biotransformación es utilizado por algunos toxicólogos y hace alusión a una reacción que toma como sustrato a un metabolito proveniente de las fases I y II, y lo “reactiva” en un producto nuevamente tóxico. Por ejemplo, un conjugado de ácido glucurónico que sea eliminado a través de la bilis y transportado al intestino podría ser hidrolizado por acción bacteriana a través de la acción de enzimas tipo  **$\beta$ -glucuronidasas**, las cuales permiten la hidrólisis del conjugado obtenido en fase II y permitiendo una reabsorción del compuesto [7].



## 5. EXCRECIÓN

Las vías más frecuentes de excreción de tóxicos y sus metabolitos son la urinaria, fecal y respiratoria. El sudor, la saliva, la leche y el líquido cefalo-raquídeo también pueden ser considerados como vías de eliminación ó de almacenamiento temporal de tóxicos [8]. La ruta más frecuente de excreción en el organismo es a través de la orina. La excreción a través de la material fecal es importante para los tóxicos que no tienen una absorción significativa por vía digestiva ó para aquella fracción de los mismos que no fue absorbida [4, 8].

Los tóxicos que se eliminan a través de la bilis pueden sufrir recirculación entero-hepática al ser absorbidos nuevamente aumentando así sus vidas medias y prolongando su efecto tóxico. Esto determina nuevos ciclos de biotransformación para este tóxico reabsorbido [8].

Para determinar la tasa de excreción se habla de dos tipos de cinéticas de eliminación: cinética de **orden cero** y cinética de **primer orden** [5, 8].

Si se asume que el organismo que aloja el tóxico representa un modelo de un compartimento (ej. la concentración del tóxico en el plasma refleja los cambios en la concentración del tóxico en los otros tejidos), la mayoría de los tóxicos se eliminan a través de una cinética de primer orden (la tasa de eliminación que incluye biotransformación y excreción es proporcional a la cantidad de tóxico remanente en ese momento). La cinética de primer orden es una vía de naturaleza no saturable [8].

**Tabla 2. Reacciones y enzimas encargadas de las fases I y II de la biotransformación [5].**

Reacciones de FASE I	Enzimas mediadoras
Hidrólisis	Carboxilesterasa
	Peptidasa
	Epóxido hidrolasa



Oxidación	Alcohol deshidrogenasa
	Aldehído deshidrogenasa
	Aldehído oxidasa
	Xantina oxidasa
	Monoamino oxidasa
	Diamino oxidasa
	Prostagladina H Sintasa
	Flavin mono-oxigenasa
	Citocromo P450
Reducción	Azo y nitro-reductasas
	Carbonil-reductasa
	Disulfuro-reductasa
	Sulfóxido-reductasa
Reacciones de FASE II	<b>Enzimas mediadoras</b>
Glucuronidación	Glucuronosil-transferasas
Sulfatación	Sulfo-transferasas
Conjugación con glutatión	Glutatión-transferasas

De otra parte, la cinética de orden cero determina la eliminación del tóxico a través de vías que son saturables y permitiendo la excreción de una **cantidad constante** por unidad de tiempo [8]. Para entender más claramente la dinámica de estos tipos de excreción, a continuación se plantean ejemplos con valores hipotéticos de dos agentes diferentes. La variable *tiempo* indica las horas transcurridas luego de que el tóxico alcanza su concentración tope en sangre (la concentración del tóxico está expresada en µg/ml).

### Agente 1 (orden cero)

Tiempo (horas)	[tóxico] (µg/ml)
0	100
5	75
10	50
15	25



## Agente 2 (primer orden)

Tiempo (horas) [tóxico] ( $\mu\text{g/ml}$ )

0	100
5	50
10	25
15	12.5

## Referencias Capítulo III

[1]. Timbrell J. 2000. Factors affecting toxic responses: disposition. In *Principles of Biochemical Toxicology*. 3rd ed. Taylor & Francis. London, UK. Pp. 25-62.

[2]. Burns RA. 2003. *Fundamentos de Química*. 4<sup>a</sup>. Ed. Trad. HJ Escalona. Pearson Educación. México, D.F. 784 p.

[3]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Toxicocinética. En *Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica*. Ed. Acribia. Zaragoza, España. Pp. 29-35.

[4]. Osweiler GD. 1996. Introduction. In *Toxicology*. The National Veterinary Medical Series. Lippincott Williams & Wilkins. Media, PA (USA). Pp. 1-15.

[5]. Parkinson A. 1996. Biotransformation of xenobiotics. In CD Klaassen (ed) *Casarett & Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill. Pp. 113-186.

[6]. McClellan RO. 2007. Concepts in veterinary toxicology. In RC Gupta (ed) *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press. Pp. 3-24.

[7]. Timbrell J. 2000. Factors affecting toxic responses: metabolism. In *Principles of Biochemical Toxicology*. 3rd ed. Taylor & Francis. London, UK. Pp. 65-112.

[8]. Spoo W. 2004. Toxicokinetics. In KH Plumlee (ed) *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. Pp. 8-12.



# CAPITULO IV

## Diagnóstico en Toxicología

La prevención, diagnóstico y tratamiento de las diversas entidades patológicas, incluidas desde luego las intoxicaciones, constituyen los pilares fundamentales de la labor del médico veterinario. Para lograr la identificación precisa del agente etiológico y actuar en consecuencia con la terapia conveniente, se debe desarrollar un protocolo de diagnóstico apropiado y detallado. Este protocolo incluye diferentes fases, a saber: anamnesis, valoración clínica, pruebas diagnósticas y de laboratorio, pruebas biológicas y evaluación post-mortem. Estos elementos fundamentales en el trabajo diagnóstico están en estrecha correlación y por ello el veterinario alcanzará los mejores resultados cuando logre analizar e interpretar adecuadamente todas las evidencias que cada una de estas fases le proporcione.

Según las características de presentación de cada caso se establecerá un orden de prioridades en el sentido de iniciar la labor con la mayor premura posible para tratar de estabilizar la condición del paciente ó desarrollarla a partir de una anamnesis detallada que permita orientar el trabajo en la dirección conveniente.

En el caso de las emergencias toxicológicas, cuadros agudos ó sobreagudos y sin causas aparentes, será necesario iniciar con una evaluación clínica completa que permita instaurar de inmediato medidas de apoyo para mantener temperatura corporal, funciones cardiovascular, respiratoria y neurológica las cuales son críticas en la estabilización del paciente.

En la mayoría de casos clínicos, el veterinario se enfrenta inicialmente a un animal “enfermo” y no necesariamente se tiene una identificación directa e inobjetable de la causa de dicha enfermedad. Por ello, es importante aclarar que en buena parte de los casos, la valoración clínica del paciente se debe hacer a través de aproximaciones como las del *problema orientado*, estableciendo las evidencias aportados por la evaluación clínica, determinando un listado de problemas, planes diagnósticos y planes terapéuticos.

A continuación se describen los principales aspectos de las fases del proceso diagnóstico, cuando la evidencia inicial indica una alta probabilidad de intoxicación en el paciente.



## 1. ANAMNESIS

Su metodología esencial es recoger y analizar la información fundamental sobre las circunstancias de manejo, entorno inmediato y variables ambientales que rodean al paciente desde el inicio del cuadro clínico. Esto tiene que ver con su manejo general (alimentación, desplazamientos, manejo nutricional), condiciones del entorno (instalaciones, contacto directo con medio externo), planeación y ejecución de prácticas sanitarias del paciente ó de los animales en la explotación (vacunaciones, desparasitación), etc. El proceso se inicia haciendo las preguntas fundamentales a las personas responsables del cuidado del animal, considerando los aspectos que acaban de mencionarse. Posteriormente, se presenta un ejemplo de un formulario de anamnesis (tabla 3) que puede servir de base para este procedimiento.

Es importante dar la dimensión y veracidad adecuadas a la información recogida en los anamnésticos. Algo que suele suceder con frecuencia es que el enojo y la confusión que viven las personas responsables del animal ante la emergencia de la intoxicación, afectan su discernimiento llevándolos a dar información errónea involuntariamente. En otros casos, el individuo es consciente de los errores cometidos u omisiones que llevaron posiblemente a la presentación de la intoxicación, pero oculta la información para salvar responsabilidades frente al caso.

La orientación y el desarrollo de la anamnesis deben ser liderados por el médico veterinario, ya que cuando es el propietario ó el responsable del animal quienes toman la vocería hay una alta posibilidad de sesgo en la información suministrada conduciendo a un desarrollo incompleto e inapropiado del protocolo diagnóstico.

## 2. EXAMEN CLÍNICO

Buck [1] señala que con la gran importancia que tiene la evaluación e identificación clínica de los signos y síntomas de un paciente intoxicado, se corre un gran riesgo de llegar a un diagnóstico errado cuando sólo se toman éstos en cuenta para identificar la causa de una intoxicación. Esto, debido a que sobre los sistemas ó aparatos corporales, son cientos los tóxicos que pueden causar efectos similares. Por ello, es difícil hablar de signos patognomónicos de toxicosis. Además, el observador generalmente sólo aprecia una de las fases del cuadro clínico descrito en la literatura. Sin embargo, cuando se trata de varios





animales afectados ó intoxicaciones de poblaciones de individuos, existe la posibilidad de conformar el cuadro clínico completo luego de ver las diversas manifestaciones en cada uno de los animales afectados.

A pesar de la inespecificidad en la sintomatología de las intoxicaciones, algunos de los signos más frecuentes en casos de toxicosis, suelen ser:

- Trastornos digestivos: vómito, diarrea, dolor abdominal. En algunos casos las causas pueden ser ácidos, álcalis, cloratos, plantas tóxicas, etc. Las intoxicaciones por úrea y nitritos también se manifiestan con dolores severos del T.G.I.

- Convulsiones: hacen parte del cuadro clínico de numerosas intoxicaciones como cianuro, nitritos, fluoroacetato de sodio, estricnina, etc. Es importante precisar el tipo de convulsión para aproximarse más al agente etiológico. Mientras en el caso de la estricnina, la convulsión es de tipo tónico, con el fluoroacetato de sodio (1080) es de tipo tónico-clónico. Por ello, describir una “sintomatología de tipo nervioso” es expresarse en forma ambigua, lo cual no aporta información completa para un especialista.

- La ictericia se puede dar como efecto por intoxicación con compuestos hepatotóxicos como alcaloides pirrolizidínicos y aflatoxinas, entre otros.

La observación atenta y detallada por parte del clínico puede conducir a la identificación de un signo que aunque sutil puede ser definitivo para el diagnóstico. Cuando el veterinario se encuentra con que el animal ya ha muerto, una evidencia clínica puede ser la descripción de síntomas dada por el propietario. No sobra recalcar sobre la reserva que se debe tener sobre esta información de segunda mano.

### 3. HALLAZGOS POST-MORTEM

La premura con la que se realice la necropsia evitará que los procesos autolíticos modifiquen los cambios tisulares y además permitirá recolectar las muestras necesarias impidiendo la volatilización de algunos tóxicos ó la alteración de su estructura química.



Por ejemplo, en el caso de la intoxicación con úrea, los niveles de amoníaco pueden llegar a elevarse por el proceso de descomposición microbiana conduciendo a falsos positivos cuando se hace la prueba diagnóstica correspondiente.

Algunos hallazgos post-mortem de interés en intoxicaciones son:

- Coloraciones características en sangre y tejidos:
  - Rojo cereza: monóxido de carbono y cianuro.
  - Rojo oscuro ("achocolatado"): nitritos, anilinas, acetaminofén.
  - Amarillento: procesos ictericos por agentes hepatotóxicos.
- Sangre sin coagular y hemorragias internas: warfarínicos.
- Los contenidos estomacales pueden mostrar la presencia de cebos ó de plantas tóxicas.
- En el pulmón habrá edema en casos como intoxicación con úrea, insecticidas organofosforados, fase aguda de intoxicación con paraquat, etc.
- En el hígado se observará degeneración difusa por insecticidas organoclorados y cirrosis en los casos de alcaloides pirrolizidínicos.

#### 4. PRUEBAS BIOLÓGICAS Y DE LABORATORIO

Existen numerosas técnicas para el análisis toxicológico. Desde pruebas muy sencillas de tipo cualitativo como la de la difenilamina para detectar nitratos en flúidos biológicos ó en plantas, hasta aquellas que requieren la utilización de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) ó de gases en *tandem* con espectrometría de masas. Entre los métodos analíticos para metales pesados uno de los más usados es la espectrofotometría de absorción atómica.

Las pruebas de laboratorio clínico (hematología, urianálisis, química sanguínea, etc) complementan la información sobre la condición clínica del paciente. Un análisis hematológico frente a una posible plumbosis sería de gran utilidad para confirmar la basofilia punteada en los hematíes (caninos y bovinos, especialmente).

Las pruebas biológicas persiguen reproducir la entidad a



partir de alimento problema ó por inoculación de extractos que contengan principios tóxicos. El uso de patos de un día de edad que son alimentados con comida proveniente de un lote problema puede permitir reproducir un cuadro de aflatoxicosis. El proceso ideal aconseja utilizar para la prueba biológica la misma especie que está siendo afectada en el caso de campo; y es por ello, que en avicultura y acuicultura es más viable la realización de estas técnicas diagnósticas.

Tabla 3. Ejemplo de un formulario de anamnésticos

Información general - Contacto		Tipo de explotación
Fecha No.	Caso	Superintensiva Intensiva
Propietario		Extensiva Estabulación
Dirección / Ubicación predio		Mixto
Teléfonos (fijo) (móvil)		<b>Para mascotas:</b> Permanencia en casa
Reseña		Paseos vigilados Atado
Especie Raza	Alimento y agua de consumo	
Sexo Edad	Tipo	
Color pelaje Peso corporal	Tiempo consumiendo el presente lote	
Otras características particulares	Lugar y condiciones de almacenamiento	
Plan sanitario		Apariencia organoléptica del alimento
Vacunaciones en el último año	Material de construcción y estado de los comederos (mantenimientos recientes)	
Enfermedades en el último año	Agua de consumo (fuente)	



Fecha último chequeo veterinario	Lugar de almacenamiento
Tratamientos efectuados en las últimas enfermedades y en la presente	Prácticas de desinfección (agente y concentración utilizada): yodados cloro otro
Uso ó aplicación de baños insecticidas (tipo, concentración, periodicidad)	Análisis periódico de calidad de agua ? Tuberías de conducción: material mantenimiento
<b>Entorno</b>	<b>Información general del presente caso</b>
Uso de desinfectantes para instalaciones (tipo y concentración utilizada)	Tiempo que lleva presentándose la enfermedad
Vecindad de botaderos de basura, cultivos extensivos, zonas industriales, talleres de mecánica, garajes... otros	# de animales afectados / enfermos # total de animales en la explotación # de ejemplares muertos
Presencia ó uso de: Rodenticidas  Fertilizantes Pinturas  Derivados del petróleo Hidrocarburos  Otros productos químicos (verificar condiciones y lugar de almacenamiento de estos compuestos)	Tiempo transcurrido entre el último momento de normalidad, el inicio de síntomas y el momento presente:  Algunos de los síntomas que presentaron los animales antes del examen clínico fueron (versión de encargado):  Vómito ____ Diarrea ____ Debilidad muscular ____ Salivación ____ Hiperexcitabilidad ____ Convulsiones ____ Hemorragias ____ Dificultad respiratoria ____ Otros ____



## 5. TOMA Y ENVÍO DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS TOXICOLÓGICOS

Las muestras remitidas para examen toxicológico deberán ser tomadas evitando cualquier riesgo de contaminación ó adición de residuos químicos. Además, nunca deberán ser lavadas ya que ésto puede arrastrar los residuos del agente químico que se busca ó, por el contrario, provocar contaminación con el agua cuando ésta no provenga de una fuente óptima.

Las muestras de tejidos deberán enviarse congeladas y mantenerse así durante el transporte. En lo posible, se envasarán individualmente y en recipiente de vidrio. En el frasco se indicará mediante etiqueta la identificación de la muestra (especie, sexo, edad, etc). Las cantidades que se recomiendan para enviar, son:

- Hígado, riñón, cerebro, estómago, contenido ruminal
- intestinal y/o estomacal: 250 g
- Sangre y/o suero: 30 ml
- Orina: 200 ml
- Alimento problema: 1-5 Kg

Con las muestras enviadas deberá remitirse la información específica del caso incluyendo la historia clínica, los resultados de otros exámenes practicados y los diagnósticos presuntivos. Además, es fundamental solicitar pruebas específicas que estén basadas en los listados de diagnósticos presuntivos derivados del trabajo clínico del veterinario encargado del caso. Es frecuente recibir en los laboratorios muestras acompañadas de la solicitud “favor identificar el tóxico que causó la muerte del animal”. Este tipo de solicitud se suele hacer sin remitir información adicional sobre el porque se considera que podría ser un tóxico el causante del problema y más aún sin plantear cuales son los agentes tóxicos de los que se sospecha como causas más probables.

Las 10 recomendaciones fundamentales para el envío de muestras con propósito de diagnóstico toxicológico son:

1. Evite la contaminación de la muestra. Utilice recipientes adecuados y limpios.
2. No lave la muestra ya que puede arrastrar el tóxico ó contaminar la muestra si la fuente de agua con la que lava la misma no es la más adecuada.



3. Envíe los tejidos congelados en recipiente individual y etiquetado.

4. Remita la historia completa del caso. Esto puede permitir una comunicación más eficiente con el laboratorio que realizará la prueba diagnóstica.

5. Solicite pruebas específicas basadas en diagnósticos presuntivos.

6. Indique si hizo algún pretratamiento a la muestra como adición de preservantes. Casi siempre la muestra debe estar libre de cualquier agente químico que pudiera alterar los análisis químicos posteriores a los cuales se someterá.

7. En el caso de plantas tóxicas envíe en lo posible el espécimen con todas sus partes, cubierta con papel periódico humedecido y protegida con láminas de cartón. Otra forma muy práctica y rápida de ayudarse en el diagnóstico e identificación de una planta tóxica es mediante el envío de una foto digital al laboratorio de diagnóstico. Esto agiliza las decisiones a tomar con respecto a una posible intoxicación.

8. Si dispone de espacio, duplique el muestreo y deje un set de muestras en el congelador temporalmente en su clínica ó consultorio. Esto evita problemas si las muestras originalmente enviadas se pierden durante su envío.

9. Para análisis que se vayan a practicar en muestras de plasma ó suero, procure enviar éstos separados de los glóbulos rojos, ya que hay riesgo de hemólisis durante el transporte y la posibilidad de interferencia con algunos análisis que son muy sensibles a este factor.

10. Envíe las muestras para análisis con la mayor premura posible.

## 6. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES

Suele afirmarse que las intoxicaciones en animales domésticos son un porcentaje reducido de la casuística total que se atiende en medicina veterinaria [2, 3]. Esto a pesar del riesgo constante que tienen los animales al estar expuestos a múltiples fuentes



potenciales de intoxicación. Independientemente de esta consideración, es importante para el clínico que requiere llegar a un diagnóstico definitivo, conocer la frecuencia y los tipos de tóxicos responsables de mayor casuística en un área geográfica determinada. Los países más desarrollados en el campo de la toxicología veterinaria disponen de centros de control, prevención y tratamiento de intoxicaciones; y en general, de toda una red de recopilación y análisis de información epidemiológica a partir de clínicas y hospitales. Esto les permite saber que tóxicos y en que épocas son más prevalentes; además de las especies, razas y géneros más afectados, entre otros datos de interés. En nuestro medio, no se ha iniciado una tarea sistemática para conformar dicha red que permita registrar y reportar los casos desde hospitales universitarios, clínicas privadas ó desde los centros antes mencionados. Esta es una tarea que una vez sea establecida y mantenida, permitirá mejorar considerablemente en el conocimiento de las toxicosis en nuestros animales domésticos y silvestres.

A manera de ejemplo, se muestran a continuación datos epidemiológicos obtenidos en Norteamérica, concretamente en los Estados Unidos, en donde se evidencia la trascendencia de esta información para facilitar el diagnóstico de las toxicosis [4].

## Distribución por especie, raza, edad y género

En los Estados Unidos, la mayor casuística de intoxicaciones reportada por especies se da en caninos y felinos (95 al 98% de los casos) según lo registrado hasta el año 2006. Sólo entre un 2 y 5 % corresponde a casuística de otros animales domésticos y silvestres. Esto representa un cambio drástico con respecto a datos de los primeros estudios epidemiológicos hechos en 1883 en donde se registraban casos en caninos y felinos en un 44%, mientras que en las especies de abasto y equinos eran un 35%, aproximadamente.

Entre el 70 y 80% de todos los casos de intoxicación se dieron en caninos, lo cual es atribuido quizás a su conducta más inquisitiva y curiosa, manifestada por una mayor disposición a explorar su entorno. El mayor número de casos se dio en animales de 4 años de edad y no hubo una predisposición por género. Las razas más afectadas con porcentaje de casos de intoxicación son en su orden: labrador (17.4 %), golden retriever (5.5 %), pastor alemán (4.5 %), y otras como beagle, boxer, french poodle y chihuahua (3 - 4 %). Un pregunta interesante que se plantean los epidemiólogos es si la mayor casuística en razas como el labrador obedece a que



simplemente es una raza más común (los registros en los clubes caninos así lo indican dada su popularidad no solo en Estados Unidos) ó al hecho de que por su conducta y hábitos esté más predispuesta a explorar entornos y a exponerse a agentes tóxicos.

Los felinos registran entre el 11 y 20 % de los casos de intoxicación en todas las especies. Se atribuye una menor casuística a que su conducta sea más selectiva y discriminadora, evitando mayor interacción con el entorno. El gato siamés presentó el 28 % de los casos y el persa, un 15 %.

Para las otras especies, se considera que aquellas cuyos ejemplares son mantenidos en grupo tienen un mayor riesgo de intoxicarse masivamente mientras que las que están en confinamiento se intoxican más por factores ligados al manejo inapropiado que por aspectos externos de su entorno.

Este tipo de datos también muestran la importancia de realizar periódicamente los estudios epidemiológicos, ya que como se ve, puede haber cambios drásticos con el paso de los años.



## Estacionalidad

La mayor presentación de casuística se da en verano y se atribuye al mayor uso de pesticidas (insecticidas, herbicidas, etc.) en esta época del año. Sería interesante hacer la determinación de esta variable en un país como Colombia, en donde por su naturaleza tropical, el clima presenta variaciones menores con respecto a países con estaciones definidas como los Estados Unidos y en donde el uso de pesticidas se mantiene más ó menos constante durante el año.

## Tipos de intoxicaciones

El 90 % de las intoxicaciones en EUA son accidentales, agudas y se dan cerca al lugar de mantenimiento de los animales. Sólo un 1% de los casos son provocados ó planeados. Del mismo modo, en nuestro medio podría especularse, mientras se tienen datos concretos, si habría particularidades que pudieran hacer cambiar esta distribución de intencionalidad en los casos en comparación con otros lugares.



## Vías de ingreso del tóxico

Entre el 70 y el 95 % de los casos de intoxicación se dan por ingestión aguda del tóxico vehiculizado con el alimento.

La segunda vía más frecuente es la dérmica y menos del 1% de los casos se dan a través de las vías inhalatoria, parenteral ó por mordedura de serpiente. En el 95% de los casos sólo participa un tóxico como agente causal.

## Tipos de agentes tóxicos

El estudio recopilado por Gwaltney-Brant también presenta los tipos de tóxicos mas frecuentes. En el caso de mascotas, las mayores casuísticas se presentan por rodenticidas (26%), chocolate (26%), fármacos (22%) y otros pesticidas (13%). En el caso del chocolate, es interesante ver que era un agente que antes de 1993 ni siquiera era reportado como causa de intoxicación, mientras en el estudio más reciente aparece entre las primeras causas. Cambios en los hábitos alimenticios inducidos por los dueños de estas mascotas pueden haber hecho que este agente entre a ser un componente importante a considerar como causa de intoxicación. Por su parte, entre los fármacos más citados como causa de intoxicación están los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y agentes psicotrópicos, sedantes y antisicóticos. Al parecer, las intoxicaciones por otros pesticidas diferentes a rodenticidas han disminuído en Estados Unidos. Quizas esto se atribuya al mayor uso de los llamados insecticidas no convencionales (ver capítulo VI - Pesticidas, en mayor detalle) que son de menor efecto tóxico. Es importante anotar que estos productos son también más costosos. Quizas el mayor poder adquisitivo de las personas en Estados Unidos haya permitido el incremento de su uso, a diferencia de Colombia en donde el uso de insecticidas convencionales se ha mantenido constante ó en aumento para algunos tipos de productos.

En grandes animales, las intoxicaciones más frecuentes reportadas en este estudio se dan por plantas tóxicas, micotoxinas, plomo, nitratos e insecticidas organofosforados.

## Referencias Capítulo IV

[1]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Acribia. pp. 3-11.



[2]. Galey FD. 2004. Diagnostic Toxicology. In KH Plumlee (ed) *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. Pp. 22-27.

[3]. Galey FD. 2000. Diagnostic toxicology for the food animal practitioner. In The Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice (Toxicology) 16 (3): 409-421.

[4]. Gwaltney-Brant SM. 2007. Epidemiology of animal poisonings. In RC Gupta (ed) *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Elsevier - Academic Press. Pp 67-73.



# CAPITULO V

## Tratamiento en Toxicología

El tratamiento de un paciente intoxicado incluye tres tipos de medidas terapéuticas: medidas de apoyo fisiológico, medidas generales ó inespecíficas y medidas específicas ó antidotales. La aplicación de los tres tipos de medida permitirá abordar al paciente integralmente. El clínico deberá mantener un esquema de trabajo en donde aplique los tres tipos de medidas mientras sea pertinente y factible. Podría decirse que existen protocolos generales para cada tipo de medida; sin embargo, es importante plantear lo mencionado por Rosendale [1] quien enfatiza que cada evento de intoxicación debe abordarse como un caso específico y único, evaluando las circunstancias particulares de la exposición, la manifestación clínica del caso particular y la conveniencia de aplicación de cada medida recomendada en los protocolos generales. Otra expresión asociada a este planteamiento es aquella que considera que “no hay intoxicaciones, sino pacientes intoxicados”, para enfatizar la singularidad con la que se le debe tratar a cada paciente ó a cada caso de toxicosis.



59

### 1. MEDIDAS GENERALES Ó INESPECIFICAS

También son conocidas como protocolos de descontaminación [1, 2, 3].

Buscan tres objetivos: *\* Remover la fuente del tóxico*  
*\* Prevenir mayor absorción del tóxico*  
*\* Acelerar la eliminación del mismo*

#### Remoción de la fuente del tóxico

- Separación física de los animales de la fuente(s) del tóxico.
- Recolección de alimento tóxico, cebos, secreciones y vómitos para evitar nuevos accesos a las fuentes ó riesgos para otros animales que aun no se han intoxicado.
- Desinfección ó cambio de utensilios contaminados. Limpieza y desinfección de instalaciones.
- Reemplazo del alimento ó agua contaminados

## Prevenir mayor absorción del tóxico

Dependerá de la vía de ingreso del tóxico. A saber:

### **Ocular**

- La irrigación inmediata del ojo debe llevarse a cabo para evitar daño adicional por la permanencia del agente injuriante. Las soluciones más usadas son agua a temperatura corporal, solución de ringer lactato ó solución salina. Esta irrigación debe hacerse durante 20 a 30 minutos [1].

### **Cutánea:**

- Lavado con agua fría y a presión moderada. Este procedimiento se aplicará mientras el paciente muestre una condición mínima estable que le permita sobrellevar el procedimiento de por sí estresante para un paciente intoxicado. Ha habido reportes contradictorios sobre el uso de jabones, detergentes y shampoos en el baño del animal. Algunos autores recomiendan evitar el uso de jabones, alcohol ó soluciones oleosas, ya que pueden ayudar a vehiculizar el agente tóxico que permanece sobre la piel. Otros autores recomiendan usar detergentes líquidos como los que se usan para lavado de platos, mientras no contengan bases cítricas, ya que éstas pueden ser bastante irritantes para la piel [1, 2].

- Corte de pelo ó esquilamiento. Debe prevenirse causar laceraciones ó cortes en la piel cuando se lleve a cabo este procedimiento.

### **Aérea:**

- Ubicación del animal(es) en una atmósfera libre de vapores tóxicos.
- Ventilación del medio ambiente viciado.

### **Oral**

Las medidas a tomar dependen del tiempo estimado que se calcula ha transcurrido desde la ingesta del tóxico. El tiempo que se maneja inicialmente es de 3 a 4 horas post-ingesta, considerando que el tóxico aun podría estar en el estómago del paciente intoxicado. Sin embargo, un animal que hubiera consumido el tóxico y tuviera su estómago vacío previamente a la ingesta del mismo, podría tener un tránsito en tracto gastrointestinal mucho más rápido. Según esto, dos horas transcurridas post-ingesta podrían ser más que suficientes para pensar que ya no es conveniente trabajar sobre el estómago del



paciente.

- Las opciones si el animal lleva **menos de 3 a 4 horas** de haber ingerido el tóxico son:

#### ***- Inducción de la emesis:***

Antes del suministro de cualquier emético se debe tener presente el cumplimiento de las siguientes condiciones: la condición anatomo-fisiológica de la especie permite la inducción de la emesis (perro, cerdo, felino), el animal está consciente, el animal no debe estar convulsionando ó en un estado próximo a esta alteración neurológica y el tóxico no es cáustico ó volátil (ej. derivados de hidrocarburos).

Una condición pre-existente como enfermedad cardiaca severa debe evaluarse previamente a la decisión de inducir la emesis. Una vez verificadas estas condiciones ó requisitos se puede recurrir a varios tipos de eméticos:

#### **De acción central:**

- Hidrocloruro de apomorfina: Es un derivado opiáceo sintético usado especialmente en caninos. Por vía I.V. se recomienda una dosis de 0.03 a 0.04 mg/Kg. Vía i.m. 0.04 - 0.08 mg/Kg de peso y S.C.T de 0.08 mg/Kg [1].

- Xilazine: Agonista  $\alpha$ -2 adrenérgico que se usa primariamente como agente sedante. Su uso en caninos es de resultados no consistentes como emético. En felinos se recomienda una dosis de 0.44 mg/Kg (i.v., i.m.) [1].

#### **De acción local:**

- Peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) ( $H_2O_2$ ): 1 a 2 ml/Kg de peso, por vía oral, de la solución al 3%. El uso de presentaciones con concentración superior al 3% (como las usadas para tintura de cabello) no se recomienda por su efecto irritante severo y por causar una acción emética no controlada. Se puede repetir la dosis a los 15 minutos si no se ha presentado el efecto.

- Sal de mesa (NaCl): 1-3 cucharadas disueltas en una taza de agua caliente para suministrar vía oral. Este emético de acción local ha generado mucha controversia sobre su uso debido a la posibilidad de inducir efectos neurológicos como consecuencia del desbalance iónico causado por el ión sodio [3].

#### ***- Lavado gástrico***

Puede aplicarse como medida inicial ó complementaria a la



inducción de la emesis (especialmente si se ha logrado cierto grado de sedación con un fármaco como el xilazine para poder hacer el paso de la sonda esofágica). Se requiere entonces que el animal esté inconsciente ó sedado para poder proceder con el lavado gástrico. Además, al igual que en el caso de la inducción de la emesis, puede practicarse sólo si el animal no está convulsionando ó no ha ingerido sustancias corrosivas ó volátiles. Una medida complementaria al paso de la sonda esofágica es el paso de una sonda endotraqueal. Este último procedimiento favorece dos aspectos importantes: mantener una vía aérea al exterior para el paciente y prevenir una broncoaspiración de contenidos remanentes en la sonda esofágica al retirarla del paciente.

El lavado gástrico puede hacerse con solución salina fisiológica (SSF) (10 c.c. / Kg de peso para pequeños animales). En el caso de alcaloides como la estricnina se puede remplazar la SSF por un compuesto que ejerza una acción más específica como el permanganato de potasio, el cual oxida a la estricnina y la inactiva.

El procedimiento se hará por sifonaje suministrando la solución escogida a través de un embudo y permitiendo su permanencia en el estómago por varios minutos. Luego se evacua y este ciclo se repite el número de veces que se considere necesario ó hasta que la apariencia del líquido evacuado sea lo menos turbia posible. Es importante recordar que el primer volumen obtenido luego de hacer el primer ciclo de lavado gástrico es una muestra importante para enviar a análisis del laboratorio. El clínico debería guardarlo para cumplir con el envío de la misma y hacer análisis químico para identificación del agente causal.

#### **- Ruminotomía**

Su ejecución depende en buena parte de si el estado general del paciente favorece realizar el procedimiento. Posterior a ésta, debe llevarse a cabo una “transfaunación” ó remplazo del contenido ruminal para la estabilización del paciente.

·Las opciones para aplicar si el animal lleva **más de 3 a 4 horas** de haber ingerido el tóxico son:

#### **- Suministrar un adsorbente**

Constituye la unión física del tóxico a un compuesto inadsorbible. Luego se requiere de la catarsis para eliminar tanto el adsorbente



como el tóxico ligado al mismo. El adsorbente de mayor uso es el carbón activado. El carbón activado permite la adsorción de varios tipos de sustancias, entre las que se tiene: atropina, barbitúricos, cocaína, azul de metileno, morfina, insecticidas, oxalatos, penicilina, salicilatos, estricnina, sulfonamidas, arsénico, mercurio, cadmio, fósforo, plata.

Compuestos hidrófilos y altamente polares como cloruro de sodio, alcoholes, ácidos y bases fuertes, plomo, hierro y cianuro no son eficientemente adsorbidos por el carbón activado.

Dosis: P.A.: 5-50 g totales (2-8 g/Kg). Preparar una solución acuosa agregando 3-5 ml / g de carbón. En grandes animales: 250-1000 gramos totales.

## Acelerar la eliminación del tóxico

- Suministro de catárticos

Se recomiendan especialmente si se ha usado el carbón activado debido a que éste atrasa ostensiblemente el tránsito intestinal. Los catárticos se suministran 1-2 horas después de haber suministrado el adsorbente. Los más usados son el sulfato de sodio (sal de Glauber) y el sulfato de magnesio (sal de Epsom). Son catárticos osmóticos que incrementan la retención de fluidos en el T.G.I.. Se recomienda una dosis de 250 mg/kg de cualquiera de las sales a una concentración del 20% en pequeños animales.

## 2. MEDIDAS FISIOLÓGICAS Ó TERAPIA DE APOYO

Son medidas que se toman según las alteraciones clínicas que esté presentando el paciente intoxicado. Su objetivo básico es restablecer ó estabilizar la condición del paciente apoyando sistemas vitales como cardiorrespiratorio y nervioso. La terapia de sostenimiento busca esencialmente:

### Controlar las convulsiones

Los barbitúricos de acción ultracorta logran esto mediante la inducción de anestesia ligera. Se debe evitar una fase profunda para prevenir un paro respiratorio. La mejor medida para controlar la dosis administrada es suministrarla por vía endovenosa hasta que el evento convulsivo desaparezca y no haya espasmos musculares frente a estímulos externos. El pentobarbital sódico es uno de los agentes más utilizados. Sin embargo, las combinaciones



de relajantes musculares y agentes anestésicos pueden ser más eficaces y más seguras que los barbitúricos solos, especialmente si el tratamiento se prolonga por más de 24 horas. Entre los fármacos más usados para lograr control a convulsiones y relajación muscular, se tienen:

- Metocarbamol: 110 mg/Kg i.v.
- Guayacolato de glicerilo: Solución al 5% en glucosa al 5% (20 gotas por minuto).
- Diazepam: 0.5-1.5 mg/Kg i.v. ó i.m.

## Mantener la función respiratoria

El apoyo respiratorio apropiado incluye ante todo el habilitar una vía aérea permanente. Esto se logra con tubo endotraqueal ó en casos de extrema complicación y emergencia, mediante una traqueotomía.

Con respecto al uso de analépticos, varios autores mantienen sus reservas, debido a la corta duración de su acción, efectos colaterales indeseables y la dificultad para establecer un equilibrio entre analépticos y barbitúricos, si se usan conjuntamente. Sin embargo, como alternativa de emergencia deben ser aplicados por encima de posibles efectos adversos.

El apoyo de la ventilación con presión positiva (suministro de oxígeno) puede ser de mucho valor. Esta recomendación también está dada para la depresión severa del S.N.C.

## Mantener la temperatura corporal

Las hipotermias pueden ser controladas mediante el uso de frazadas, y en general, un medio ambiente cálido -calentadores de ambiente, control de corrientes-. El uso de botellones de agua aplicados directamente contra el cuerpo se ha objetado ya que puede favorecer procesos de vasodilatación periférica. El mantenimiento de la temperatura corporal además asegurará las mejores condiciones para un funcionamiento enzimático adecuado de las reacciones de fase I y II, y por ende, una mejor biotransformación del tóxico.

## Equilibrar sistema cardiovascular

En este punto deben ser incluidos los aspectos referentes a volumen circulatorio, función cardíaca y equilibrio electrolítico.





Algunas consideraciones generales sobre estos aspectos, son:

## Volumen circulatorio

·Las hipovolemias con pérdida de células requieren para su tratamiento la administración de sangre entera. Si se logra restablecer al 75% del valor normal del hematocrito, se considerará de gran beneficio la medida adoptada. Las hipovolemias debidas a pérdida de líquidos, únicamente responden a tratamientos con expansores de plasma ó solución de lactato de ringer.

·La administración de dosis masivas de corticoides por vía endovenosa contribuirá a una mejor perfusión tisular. En estados de shock pueden administrarse hasta 5 mg/Kg por vía I.V. de dexametasona.

- ▣ **Actividad:** Revise las propiedades y efectos farmacológicos generales de los corticoides. Haga una valoración de cada propiedad desde el punto de vista del beneficio ó del riesgo que generaría su administración en un paciente intoxicado

## Función cardiaca

·El masaje cardiaco puede ser la primera alternativa para el estímulo del corazón. Sin embargo, la actividad inotrópica y cronotrópica se regulará mediante la administración de agentes farmacéuticos:

·El clorhidrato de adrenalina (1:10.000) se usa para convertir el paro cardíaco en fibrilación ventricular. Administración intracardiaca (i.c.) de 1-5 ml.

·Isoproterenol: Diluir 1 mg en 250 ml de solución y administrar para mantener el corazón entre 80 y 140 latidos por minuto.

·Gluconato de calcio al 10%: 5-10 ml vía i.v.. Las soluciones de calcio potencian las contracciones del miocardio. También son de utilidad en un paro cardiaco.

·Aminofilina: administrar de 4 a 8 mg/Kg i.v. Debe diluirse en 20 ml de solución de dextrosa al 5% y administrarse lentamente. Causa broncodilatación y efecto estimulante del miocardio.



## Equilibrio electrolítico

Entre los disturbios ácido-básicos más frecuentemente observados en las toxicosis están las acidosis metabólicas.

La corrección de este problema se logra con la administración de bicarbonato de sodio en dosis de 2-4 mEq/Kg, en períodos de 15 minutos, ó según el déficit de base calculado. Otras soluciones alcalinizantes son el lactato de sodio 1/6 M:16-31 ml/Kg y la solución de lactato de ringer: 120 ml/Kg. El bicarbonato es el más efectivo al no requerir la conversión metabólica.

En los casos de alcalosis, una de las opciones es la administración de solución salina fisiológica (10 ml/Kg). A esto se puede agregar la administración de cloruro de amonio: 200 mg/Kg/día en subdosis.

### 3. MEDIDAS ESPECÍFICAS Ó ANTIDOTALES

El número de antídotos específicos es reducido si se compara con la amplia lista de sustancias tóxicas. Para tener una mayor aproximación a lo que representa el concepto de antídoto, a continuación se señalan algunos de los mecanismos más importantes por medio de los cuales cumplen su función algunos de éstos.



66

### Complexante o “secuestrante”

El antídoto actúa como un agente quelante, es decir, forma un complejo con el tóxico evitando la ionización del mismo y por ende no se facilita su absorción. Los ejemplos más representativos de este tipo de acción antidotal son los metales pesados (plomo, cromo, mercurio) que forman quelatos con el EDTA, la penicilamina y el succímer (antídotos). Igualmente el arsénico cuando es quelado con dimercaprol.

### Desplazante

Evita la unión del tóxico con las enzimas que realizan su biotransformación. El ejemplo característico es el uso del alcohol etílico en intoxicaciones por metanol ó etilenglicol, el cual es transformado por la alcohol deshidrogenada dando lugar a un metabolito menos tóxico que el formaldehído proveniente del metanol.

## Rehabilitación de la función enzimática

El antídoto restablece las enzimas que han sido bloqueadas por el tóxico. Este caso puede ilustrarse con el empleo de las aldoximas ó pralidoximas en la intoxicación por organofosforados ya que hidrolizan la fosforilación de la acetilcolinesterasa, rehabilitando su acción fisiológica.

## Bloqueo a los receptores del efecto tóxico

Un ejemplo característico es la acción antimuscarínica de la atropina frente a los inhibidores de la colinesterasa (ej. insecticidas organofosforados).

## Acelerar la formación de un metabolito menos tóxico ó no tóxico

El ión nitrito y el ión tiosulfato permiten en la intoxicación por cianuro la formación de cianometahemoglobina y tiocianatos, siendo estos dos últimos relativamente atóxicos si se comparan con el ión cianuro.

## Provocar el efecto de retroceso (“By passing”)

Permite que el organismo revierta el efecto que ha causado el tóxico. El azul de metileno actúa como antídoto en la intoxicación por nitritos restableciendo el estado reducido del hierro en la hemoglobina alterado por el efecto del tóxico (metahemoglobina).

## Referencias Capítulo V

[1]. Rosendale ME. 2002. Decontamination strategies. The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice Vol 32 (2):311-321.

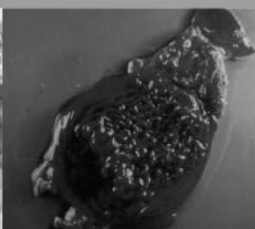
[2]. Poppenga R. 2004. Treatment. In KH Plumlee (ed) *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. Pp 13-21.

[3]. DeClementi C. 2007. Prevention and treatment of poisoning. In RC Gupta (ed) *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press. Pp. 1139-1159.





# PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA



## PARTE II TOXICOLOGÍA ESPECIAL



**Laboratorios Erma S.A.**  
PRODUCTOS VETERINARIOS

# CAPITULO VI

## Pesticidas ó Plaguicidas

Los pesticidas son un grupo numeroso de principios activos agrupados en varios subtipos según la aplicación derivada de su uso. Los principales pesticidas disponibles en el mercado incluyen rodenticidas, molusquicidas, insecticidas, herbicidas y fungicidas. Todos pueden causar efectos toxicológicos en los animales domésticos aunque la frecuencia de casos con cada tipo de pesticida depende de hábitos de conducta, alimentación, entorno de las explotaciones ó tipo de instalaciones para el mantenimiento de los animales. A pesar de que varios principios activos han sido retirados del mercado y su comercialización es prohibida, aun se dan casos de intoxicaciones en humanos y animales con éstos, debido a la presencia y uso de lotes remanentes que no fueron debidamente eliminados ó al ingreso en forma ilegal de los productos desde otros países. La Procuraduría Delegada para Asuntos Ambientales y Agrarios de la Nación también ha presentado informes sobre mal almacenamiento e inapropiada disposición de varios tipos de pesticidas que han sido retirados del mercado nacional [29]. Por ello, el toxicólogo veterinario debe estar alerta a la presentación de toxicosis aun con productos que dejaron de comercializarse tiempo atrás. Un buen ejemplo de esta situación es el uso de insecticidas organoclorados y los casos de intoxicación que siguen presentándose a pesar de su prohibición de varios años atrás en Colombia.

Este capítulo presenta los aspectos toxicológicos de diferentes tipos de pesticidas, con especial énfasis en aquellos que causan mayor problemática en el medio colombiano.

### 1. RODENTICIDAS

#### Intoxicación con estricnina

#### Fuentes

Este es un ejemplo de un rodenticida que fue prohibido desde hace varias décadas en Colombia. A pesar de esta situación, cuadros compatibles con estricnina-toxicosis siguen reportándose en consultorios y clínicas veterinarias del país. Algunos de los casos



llevan a muertes masivas de mascotas en conjuntos residenciales, cuando personas inescrupulosas preparan cebos con esta base química y los ubican en la calle.

La estricnina es un alcaloide de tipo indol. Estructuralmente es similar a otros alcaloides como tebaína, morfina y codeína. Sin embargo, la estricnina tiene un efecto estimulante y de acción directa sobre la medula espinal [1].

La fuente natural de estricnina son las semillas de la plantas *Strychnos nux-vomica* y *S. ignatii* (Familia *Loganiaceae*). A las semillas pulverizadas se les conoce como *nux-vómica* ó *nuez vómica*.

En Colombia, existen varias especies del género *Strychnos*, algunas contienen como principio activo el curare (*S. brachiata*, *S. cogens* y *S. guinensis*) y se encuentran en los departamentos de Putumayo, Vaupés y Amazonas. La especie *S. panamensis* contiene alcaloides dentro de los cuales está la estricnina. Esta planta se encuentra en los departamentos de Antioquia, Choco, Santander y Caldas [9].

Como rodenticida, la estricnina fue utilizada en Europa desde el siglo XVI y luego su uso se extendió a todo el mundo. Casi todos los casos de intoxicación en pequeños animales se derivan del consumo de cebos preparados a partir de sulfato de estricnina. Para algunos autores puede darse una intoxicación secundaria al consumir ratas y pájaros envenenados con el alcaloide, pero la cinética de eliminación de la estricnina hace esto menos probable que la intoxicación directa [21].

## Toxicidad

La estricnina es un compuesto *extremadamente tóxico* para la mayoría de los animales domésticos [10]. Como puede verse en la tabla 4, la dosis letal en la mayoría de especies está entre 0.2 y 1.0 mg/Kg de peso. Por su parte, la dosis letal de nux-vómica es 100 veces más alta que la del alcaloide puro dado que en ésta es una mezcla de componentes en donde la estricnina es sólo uno de éstos. Por su parte, la estricnina suministrada por vía parenteral es dos a diez veces más tóxica que por vía oral.



**Tabla 4. Dosis letal 50 (DL50) de estricnina en diferentes animales domésticos (mg/Kg de peso) [10, 11].**

Especie	Dosis Letal 50 (mg/Kg)
Bovinos	0.5
Equinos	0.5
Porcinos	0.5 - 1.0
Caninos	0.8
Felinos	2.0
Aves	5.0
Ratas	3.0

## Toxicocinética

La absorción de este alcaloide se da rápidamente a través de las mucosas, mientras que lo hace lentamente y sin producir efectos locales a través de la piel intacta. En general, el período entre la ingestión y la presentación de los síntomas va de 30 minutos a 1 hora. Experimentalmente, en administración subcutánea, la aparición de los síntomas puede darse a los 10 minutos.

La excreción de la estricnina se hace a través de orina y saliva de una forma bastante rápida. Aproximadamente el 80% de una dosis se oxida en el hígado. Experimentalmente, se han aplicado dosis letales fraccionadas en un período de 24 horas sin provocar la muerte. Se considera que hay una excreción completa de la cantidad inicial ingerida hacia las 10 horas [10, 11].

## Mecanismo de acción

La estricnina afecta directamente al S.N.C. antagonizando selectiva y reversiblemente mecanismos de inhibición espinal. Específicamente, interfiere la inhibición post-sináptica del bulbo raquídeo y la médula espinal mediante un antagonismo competitivo sobre la glicina. Como consecuencia de ésto, se bloquean las respuestas de modulación y regulación de reflejos. Adicionalmente





a este mecanismo, se ha correlacionado la elevación de glutamato cerebral con la estricnina presente en S.N.C., explicando ésto la mayor contractura muscular del paciente intoxicado, dado el carácter excitatorio que tiene este neurotransmisor en mamíferos [10].

## Signos y síntomas clínicos

Como consecuencia de este mecanismo de acción se afectan todos los grupos de músculos estriados con predominio de los extensores generándose una rigidez simétrica y difusa (postura de “caballito de palo”). El cuadro clínico agudo suele manifestarse entre 30 minutos y 2 horas luego de la ingestión del cebo. Un orden secuencial de signos podría establecerse de la siguiente forma [10, 11]:

- Nerviosismo, inquietud, contractura muscular y rigidez del cuello. Abdomen tenso (fase prodrómica de la intoxicación).

- Contracción muscular más pronunciada y aparición de las primeras convulsiones. Marcada extensión de las extremidades y opistótono, postura a la que se le conoce como “caballito de palo”. Los primeros episodios de convulsiones son más espaciados con períodos alternos de relajación que cada vez se hacen más cortos.

- Pupilas midriáticas.

- La duración de las convulsiones puede ser de pocos segundos a 1 minuto. Estas se dan espontáneamente ó se desencadenan por estímulos táctiles, sonoros, lumínicos en el entorno del paciente.

- No hay vómito.

- Orejas erguidas y labios dirigidos hacia el interior de la cavidad oral (“risa sardónica”).

- La respiración puede suspenderse momentáneamente. Las mucosas se tornan cianóticas.

- Las convulsiones progresan en intensidad y duración. La muerte se da por asfixia debido a la parálisis progresiva de la musculatura intercostal y parálisis medular.



## Tratamiento

·Control a las convulsiones mediante la administración intravenosa de barbitúricos y relajantes musculares (metocarbamol, guayacolato). Revisar las dosis correspondientes en *Tratamiento en Toxicología* (Capítulo V).

·Algunos especialistas recomiendan inducir la emesis particularmente si la ingestión del cebo ha sido muy reciente. Sin embargo, en caso de utilizar drogas de acción central como la apomorfina, deberá tenerse en cuenta el riesgo de conducir a cuadros convulsivos adicionales a la sintomatología propia así como la presentación de depresión respiratoria. La decisión de inducir la emesis debe estar sustentada por un análisis riguroso del eventual riesgo ya que el cuadro clínico de la intoxicación incluye episodios convulsivos, una de las contraindicaciones de la inducción de la emesis.

·Administrar vía sonda esofágica una solución de permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ), 1:2000, 10 cc/Kg de peso. Hacer lavado gástrico con esta solución reemplazando el volumen en varios ciclos de sifonaje.

·La excreción de la estricnina puede acelerarse mediante una diuresis forzada al suministrar manitol al 5% en solución salina fisiológica, administrando 6.6 ml/Kg/h. Además se puede acidificar la orina con cloruro de amonio (132 mg/Kg P.O.)

·Evitar estímulos externos para el paciente (ruido, luz, tacto, etc. en el recinto donde se le atiende) ya que son desencadenantes de convulsiones adicionales.

## Hallazgos post-mortem

·El *rigor mortis* se manifiesta más rápido de lo usual.

·No hay lesiones macro o micro que sean características. Suelen presentarse hematomas, petequias y lesiones traumáticas derivadas de los golpes que se da el animal involuntariamente cuando está convulsionando.

·Estómago lleno de alimento ó con el cebo que no fue digerido completamente.

·Sangre oscura por la asfixia.



·No se han identificado cambios en neuronas, cilindroejes, ni envolturas de mielina. Sólo se habla de una congestión de meninges.

## Diagnóstico

El diagnóstico tentativo puede fundamentarse en la historia, signos clínicos y aún por la ausencia de lesiones post-mortem.

Debe establecerse diagnóstico diferencial con otros tóxicos como metaldehído, plomo e insecticidas clorados. Así mismo, con hipocalcemias severas.

La prueba más utilizada en laboratorio es la cromatografía en capa fina (*TLC*) ó la líquida de alta eficiencia (*HPLC*) para detectar y cuantificar la estricnina en el alimento contaminado [10].

## Intoxicación con talio

### Fuentes

El talio (Tl) al igual que la estricnina fue prohibido debido al riesgo en salud pública por suicidios de personas que accedían al producto comercial sin restricciones en el mercado. El talio fue comercializado bajo el nombre de Zelio® y aun se presentan algunas intoxicaciones, aunque con una baja frecuencia, por muestras comerciales que quedaron de esa presentación comercial de años atrás.

El talio es un metal con número atómico 81, ubicado en la tabla periódica entre el mercurio y el plomo. Al igual que muchos compuestos reconocidos como muy tóxicos, el talio tuvo aplicaciones terapéuticas en el pasado como agente antiinfeccioso. A comienzos del siglo XX, las sales tipo sulfato y acetato se empezaron a usar como rodenticida [25].

Al talio se le reconoce hoy por hoy como un agente que por sus usos industriales puede tener un impacto ambiental debido a la contaminación especialmente de fuentes de agua. El talio se usa en la industria de semi-conductores, fibra óptica y láser.



- **Actividad:** Revise las aplicaciones industriales modernas del talio y tenga presente los efectos que se han reportado en vida silvestre debidos a este metal. Estas fuentes amplían la potencialidad tóxica del talio más allá de su uso en el pasado como rodenticida

## Toxicidad

El talio es un tóxico de acción sistémica. Todos los animales son susceptibles a este tóxico pero por hábitos de conducta y alimenticios, los casos más frecuentes de intoxicación se dan en perros y gatos. Aunque su uso se ha disminuído por el cambio a otro tipo de rodenticidas (ej. anticoagulantes, vitamina D<sub>3</sub>) eventualmente se presentan casos que evidencian su utilización [25].

La dosis letal para la mayoría de las especies domésticas está entre 20 y 25 mg/Kg de peso. Este tóxico tiene gran capacidad de acumulación en el organismo. En general, los animales jóvenes son más susceptibles que los adultos. Las dosis letales del sulfato de talio (Tl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) están entre 10 y 25 mg/Kg de peso [25, 26].



## Toxicocinética

El talio se absorbe fácilmente a través de la piel y del aparato digestivo. Los niveles máximos en sangre se alcanzan entre 1 y 4 horas post-ingestión. La distribución del metal es sistémica: músculo, hígado, riñón, encéfalo, pulmones y piel. La excreción de este tóxico se da a través de orina y heces, siendo un proceso lento (4% el primer día, 37% en una semana y 60% después de 28 días) [25].

## Mecanismo de acción

La acción de este metal se basa en la facilidad de interacción con las sulfidril-enzimas a nivel mitocondrial, interfiriendo con la fosforilación oxidativa e inhibiendo la respiración aerobia en piel, encéfalo y riñón. Además, substituye al potasio de los tejidos muscular y nervioso. El talio se deposita en la mitocondria y conduce a necrosis de células de intestino, riñón y encéfalo [25].

## Signos clínicos

La presentación de la talio-toxicosis puede ser en forma aguda, subaguda ó crónica. En algunas ocasiones, los casos clínicos evolucionan por las tres fases [25, 26].

La forma aguda presenta las siguientes características:

- Los síntomas aparecen entre 12 y 72 horas post-ingestión.
  - Anorexia, vómito, diarrea hemorrágica y dolor abdominal. En el gato suelen aparecer úlceras linguales.
  - Disnea.
  - Temblores musculares y resistencia al movimiento.
  - Conjuntivitis y salivación.
  - Puede presentarse la muerte en un término de 5 días por lesiones renales y del tracto digestivo.
- La forma subaguda tiene estos síntomas:

- Trastornos gástricos y locomotores menos pronunciados.
- Hay predominio de cambios cutáneos (5-7 días después de los primeros malestares generales): enrojecimiento de la piel y formación precoz de pústulas. Estas lesiones se ubican principalmente en las regiones axilar, abdominal, dorsal y anal. También se da un enrojecimiento de los espacios interdigitales (**Figura 1**, ver sección *Ilustraciones* al final del texto).
- Marcada congestión de la mucosa oral.
- Conjuntivitis e inyección de la esclerótica. Descarga mucopurulenta ocular.
- Neumonía, bronquitis.
- Fiebre como consecuencia de infecciones secundarias bacterianas.
- Caída de pelo e hiperqueratosis (10-15 días post-ingestión).



En la forma crónica, se encuentra:

- Signos menores en aparato digestivo y sistema nervioso. Sin embargo, suele haber enrojecimiento y ulceración de la mucosa oral.

- Alopecia intensa.

- Deseccación de la piel e hiperqueratosis (hacia las 3 semanas).

En cualquiera de los casos, el pronóstico de la intoxicación es de reservado a malo.

## Tratamiento

- Inducir la emesis cuando se hayan dado ingestiones recientes. Debido a su rápida absorción es difícil que los eméticos logren provocar su efecto luego de 3-4 horas de haber sido consumido el tóxico.

- Difeniltiocarbazona (ditizone). En toxicosis agudas se recomienda a razón de 70 mg/Kg, 3 veces al día, P.O., durante 6 días. En intoxicaciones crónicas se aconseja reducir la dosis sustancialmente. No se recomienda su uso en gatos y en perros puede llegar a producir ceguera. Esta es una opción antidotal que entró en desuso debido a los serios efectos colaterales que presentaban algunos de los pacientes tratados. Por ello, hoy es más recomendable el suministro de penicilamina [25, 26].

- Penicilamina. Alternativa de mayor éxito y menor potencial tóxico que la ditizona. La penicilamina proviene de la pirólisis controlada de la penicilina pero una forma de encontrarla en altas concentraciones es en los frascos no reconstituidos de penicilina vencida. Dosis: 100.000 UI/Kg de peso [26].

- Cloruro de potasio: 2-6 g totales/día, fraccionados en sub-dosis diarias. Favorece la eliminación de talio. Debe administrarse una vez esté corregida la función renal [26].

- Líquidos parenterales para corrección de acidosis y otros desbalances electrolíticos.

- Suministro de complejos vitamínicos (vitamina B) y mejora sustancial en la alimentación.



## Hallazgos post-mortem

Dependen del grado de exposición al tóxico y la duración de la toxicosis.

En los casos agudos predominan las gastroenteritis hemorrágicas y los procesos inflamatorios de la mucosa respiratoria [25].

Para las formas sub-agudas, los hallazgos más frecuentes son:

- Gastroenteritis menos severas que en los casos agudos.
- Degeneración del miocardio.
- Nefrosis.
- Degeneración grasa y necrosis hepática.
- Congestión y hemorragias en bazo, corazón y riñones.
- Formación de cilindros en túbulos renales proximales y distales.

Las fases crónicas se caracterizan por [25]:

- Alopecia intensa.
- Desecación y descamación de la piel. Hiperqueratosis, paraqueratosis, hiperemia e hialinización.
- Necrosis centrolobular hepática.
- Degeneración y demielinización perivascular en ganglios basales y corteza temporal encefálica.

## Diagnóstico

Los trastornos digestivos (vómito y diarrea) previos a los trastornos respiratorios (disnea), además de la marcada congestión de la mucosa oral, pueden hacer pensar en una talitoxicosis. En las lesiones ante y postmortem, los trastornos cutáneos son los de mayor ayuda.

El talio se detecta en orina (exámenes seriados). Los niveles de talio en hígado y riñón alcanzan 80 ppm ó mas [24].



Se deberá establecer un diagnóstico diferencial con entidades como distemper, parvovirus, intoxicación con plomo, hepatitis y trastornos cutáneos de otra naturaleza (fungosis, eczemas).

## Intoxicación con rodenticidas de acción anticoagulante

### Fuentes

Los rodenticidas de acción anticoagulante se han mantenido como los más vendidos y comercializados durante los últimos años en el país y el mundo. Las diversas presentaciones comerciales (pelets, bloques parafinados, polvo, líquido, etc.) facilitan su aplicación por encima de otras opciones disponibles para el control de roedores [31].

Estos productos han sufrido modificaciones en cuanto a su estructura química ya que los roedores desarrollaron resistencia a las primeras bases que fueron sintetizadas (ej. warfarina). Por ello se habla de un grupo de rodenticidas tipo anticoagulante de 2ª generación, también denominados “superwarfarinas”.

El brodifacum (Klerat®, 50 ppm) es uno de los rodenticidas anticoagulantes de 2ª generación más utilizados. Por su parte, uno de los de primera generación que aun se vende en buena cantidad es el cumatetralil (Racumin®, 0.7%) [31].

La tabla 5 muestra las diferencias más importantes entre anticoagulantes de 1ª y 2ª generación.

### Toxicidad

Algunas de las toxicidades relativas de rodenticidas tipo anticoagulante aparecen en la tabla 6. Al comparar los valores de toxicidad relativa entre anticoagulantes de 1ª y 2ª generación se observa como las modificaciones estructurales (ej. adición de bromo) permitieron aumentar la efectividad de las bases químicas mostrando valores absolutos de toxicidad relativa menores (= mayor toxicidad).





## Toxicocinética

La absorción de estos rodenticidas es alta llegando a picos en plasma a las 12 horas después de la ingestión. Los anticoagulantes tienen una gran afinidad por las proteínas plasmáticas. Los compuestos son llevados al hígado, vía vena porta y quilomicrones. Allí son metabolizados mediante reacciones de oxidasas de función mixta (MFO) formando metabolitos hidroxilados inactivos que son excretados esencialmente en la orina. La persistencia de anticoagulantes de 2ª generación en el hígado es mayor que la de los de 1ª generación provocando efectos tóxicos más severos [28, 30].

La posibilidad de intoxicación secundaria de una mascota tras el consumo de un roedor víctima de un anticoagulante se considera remota. Esto se basa en las concentraciones que se han detectado en tejidos de roedores versus las DL50 de la mayoría de los anticoagulantes para animales domésticos.

## Mecanismo de acción

Los rodenticidas tipo anticoagulante inhiben competitivamente la vitamina K<sub>1</sub> epóxido, enzima requerida para reconvertir la forma oxidada de la vitamina K (epóxido) a su forma reducida (hidroquinona).

Este mecanismo tiene efectos en la coagulación ya que la carboxilación y activación de los factores II, VII, IX y X es dependiente de la forma reducida de vitamina K [28, 30].

Debido a la cinética de los rodenticidas anticoagulantes, la actividad normal de los factores de coagulación se mantiene por 24 a 36 horas post-ingesta del tóxico, tiempo para el cual no se han regenerado la forma reducida de la vitamina K y por ende se suspende la formación de los factores activados. Como consecuencia, las coagulopatías se dan por la formación de factores disfuncionales.

## Signos clínicos

Los signos clínicos de la intoxicación se desarrollan normalmente entre 2 y 5 días post-ingesta del principio activo. Se ha clasificado la sintomatología de la intoxicación en dos tipos de manifestaciones:



clásica y atípica [28, 30].

**Tabla 5. Características generales de los anticoagulantes de 1ª y 2ª generación [28, 30]**

Característica	Primera Generación	Segunda Generación
Epoca de desarrollo	Antes de 1970	Años 70s y 80s
Capacidad de bloquear ciclo de la vitamina K-2,3-epóxido	Relativamente baja	Alta
Velocidad de excreción	Rápida	Retenidos por un tiempo mayor
Número de dosis requeridas para producir toxicosis	Múltiples	Usualmente efectivos después de una dosis
Bases químicas más comunes	dicumarol, warfarina, pindona, clorfacinona, valona	brodifacun, bromadiolona, difacinona

Signos *clásicos* de la intoxicación incluyen [28, 30]:

- Hemorragias externas: hematuria, hematemesis, epistaxis.
- Letargia, disnea, intolerancia ante ejercicio o movimiento, depresión.
- Hematomas en región ventral, membranas mucosas muy pálidas.
- Tos y hemoptisis.
- Sangrado prolongado después de venipunción.
- Hemorragia gingival
- Materia fecal de color muy oscuro
- Pulso y latido cardíaco débiles



**Tabla 6. Toxicidad de anticoagulantes de 1ª y 2ª generación para caninos y felinos [28, 30]**

Principio activo	Generación	Dosis tóxica caninos (mg/Kg)	Dosis tóxica felinos (mg/Kg)
Warfarina	Primera	20 - 300	5 - 30
Pindona	Primera	5 - 75	?
Difacinona	Segunda	0.9 - 8.0	15
Bromadiolona	Segunda	11 - 15	> 25
Brodifacum	Segunda	0.2 - 4.0	25

Dentro de los signos *atípicos* de la intoxicación, están:

- Inapetencia
- Hemorragia mediastínica
- Hemorragia del útero
- Convulsiones debidas a hemorragias intratecales ó de las meninges.

## Tratamiento

El tratamiento está orientado especialmente a proveer factores de coagulación funcionales. Para ésto existen dos posibilidades: transfusión de sangre entera ó suministro de vitamina K<sub>1</sub>. La duración del tratamiento depende en buena parte del tiempo necesario para la excreción del tóxico ya que la vida media de los anticoagulantes de 2ª generación es más prolongada que la de los de 1ª generación [28, 30].

**Transfusión:** Debe suministrarse sangre entera (20 ml/Kg en casos críticos) ó plasma de reciente congelación (9 ml/Kg). Esta



última opción no es de mayor utilidad cuando la pérdida de sangre por el cuadro mismo de la intoxicación lleva a que el paciente tenga hematocritos muy bajos, de alto riesgo. Por ello, en este caso es mejor orientar la terapia hacia la transfusión de sangre entera no sólo para recuperar los factores de coagulación sino el componente celular.

La vitamina K<sub>1</sub> debe darse idealmente vía oral a razón de 2.5 mg/Kg y puede requerir un tratamiento que se extiende entre 2 y 4 semanas, especialmente si la intoxicación se ha dado con un compuesto de 2<sup>a</sup> generación.

Algunos autores recomiendan el suministro de la vitamina K<sub>1</sub> junto con una comida rica en grasa para promover su absorción. La administración de vit K<sub>1</sub> por vía i.m. ó sct tiene el riesgo de que con las punciones diarias se den sangrados adicionales ó inclusive un shock anafiláctico. La vitamina K<sub>3</sub> ha sido reportada como causante de anemia hemolítica con formación de cuerpos de Heinz y por ello no está recomendada [28, 30].

El pronóstico de la intoxicación es bueno cuando se instaura un tratamiento rápidamente. Por el contrario cuando la manifestación es la sintomatología *atípica*, suele no actuarse con prontitud por la inespecificidad del cuadro y así el pronóstico del paciente es menos favorable.



## Hallazgos post-mortem

A la necropsia se encuentra hemotórax, hemomediastino, hemopericardio, edema y hemorragias pulmonares. La mayoría de las hemorragias son equimóticas y no petequiales. Los hematomas intra-articulares son también frecuentes, los cuales contribuyen en parte a la poca disposición del paciente para incorporarse y desplazarse [28, 30].

## Diagnóstico

Las pruebas diagnósticas para esta intoxicación pueden hacerse a diferentes niveles:

- Hematología: Aumento en el tiempo activado parcial de la tromboplastina (APTT) y tiempo activado de la coagulación (ACT) (2 a 10 veces más prolongados de lo normal). ACT en

perros y gatos es normalmente menor a los 90 y 85 segundos, respectivamente. Por su parte, APTT en perros y gatos es inferior a 18 y 17 segundos, respectivamente. Es importante recordar que estos dos parámetros son estimativos de la vía intrínseca de la cascada de coagulación (afectada inicialmente por la depleción de factor IX y luego por la de los factores X y II). La vía extrínseca de la coagulación también es alterada por los rodenticidas tipo anticoagulante. Por ello, el tiempo de protrombina (PT) también se usa para evaluar efectos, llegando a valores por encima de 10 a 12 segundos, siendo lo normal entre 8 y 10 segundos. El conteo de plaquetas es normal ó marginalmente bajo [28].

- Otro test más reciente que es más difícil de conseguir en laboratorios clínicos como prueba ofrecida en los servicios diagnósticos, es el test de PIVKA. El término PIVKA se refiere a los factores de coagulación disfuncionales sintetizados durante la intoxicación por inhibición a la incorporación de grupos carboxilo, los cuales permiten la fijación del calcio en los factores de coagulación funcionales [30].

- Diagnóstico radiográfico de cambios en tejidos pulmonares. Hemorragias, hemotórax, obstrucción de la traquea con un incremento de la opacidad del tejido mediastínico con ó sin estrechamiento de la luz traqueal.

- Una toracosentesis puede confirmar un hemotórax.

- Análisis químico de metabolitos de anticoagulantes en sangre, riñón e hígado. El contenido estomacal ó intestinal no es de gran ayuda ya que la ingesta del rodenticida se dio muy posiblemente días atrás [28, 30].

## Intoxicación con vitamina D<sub>3</sub>

### Fuentes

Los rodenticidas hechos a base de colecalciferol ó vitamina D<sub>3</sub> se empezaron a utilizar como alternativa a los de acción anticoagulante hace varios años en el país. Si bien su uso pretendía ofrecer una opción de menor riesgo para especies domésticas y para humanos, la casuística presentada y reportada por varios clínicos de pequeños animales hizo reevaluar su uso y su verdadera potencialidad tóxica. El producto salió al mercado inicialmente



con el nombre de Zelio Nuevo® (Bayer) y posteriormente pasó a llamarse Zelio®. Esto fue causa de confusión y problemas a la hora del diagnóstico, ya que como se relató previamente, un producto a base de talio también estuvo en el mercado usando el mismo nombre comercial. La consecución del Zelio®, a base de vitamina D<sub>3</sub> es más difícil hoy por hoy en el mercado.

El Zelio® se encuentra en sobres de 25 g (0.1 % de concentración del principio activo, vitamina D<sub>3</sub>). Por mucho tiempo se consideró que la DL50 de vitamina D<sub>3</sub> en caninos estaba alrededor de 88 mg/Kg de peso según algunos estudios experimentales [33, 34, 35].

Si se analiza la concentración del principio activo en el producto comercial y se realizan los cálculos apropiados, se podría plantear como muy remota la posibilidad de intoxicación por consumo de un cebo (se necesitarían unos 35 sobres para que un canino de 10 Kg de peso se intoxicara). Sin embargo, casuística confirmada en consultorios de pequeños animales hizo reevaluar la DL50 que había sido referida con anterioridad [35]. Nuestro grupo de investigación hizo un estudio que permitió confirmar que la intoxicación aguda con posterior desenlace fatal podía darse con una dosis muy inferior a los 88 mg/Kg [12](Figura 2, ver sección *Ilustraciones* al final del texto).

▣ **Actividad:** Se recomienda la lectura complementaria del artículo “Aportes a la caracterización clínica e histopatológica de la vitamina D<sub>3</sub>-toxicosis en caninos jóvenes” [12].

## Toxicidad

Perros intoxicados en forma natural pueden llegar a presentar sintomatología con dosis tan bajas como 1.5 a 8.0 mg de vit. D<sub>3</sub>/Kg de peso. En gatos, las dosis no han sido establecidas con precisión pero se reportan casos de intoxicación en animales que consumieron 50 g totales de producto comercial [33, 34, 36].

La absorción de la vitamina D<sub>3</sub> es rápida desde el intestino, particularmente con dietas ricas en lípidos.

El colecalfiferol es hidroxilado inicialmente en el hígado formando 25-hidroxiolecalfiferol, luego sufre una segunda hidroxilación en el riñón formando 1,25-dihidroxiolecalfiferol (vitamina D<sub>3</sub> activa ó calcitriol). Esta es la forma que promueve la absorción del calcio. La vitamina D<sub>3</sub> activa y sus metabolitos son



excretados via bilis, materia fecal y orina [36].

## Mecanismo de acción

La vitamina D<sub>3</sub> en exceso promueve la mayor absorción de calcio. A pesar de que los mecanismos homeostáticos de la calcitonina y la paratohormona están disponibles para mantener una normocalcemia en el animal sano (10-12 mg/dL, aproximadamente), la tasa de absorción promovida por los excesos de vitamina D<sub>3</sub> se sobrepone a dichos mecanismos permitiendo que se alcancen concentraciones superiores a 15 mg/dL. El calcio sobrante que no puede ser depositado en hueso va a tejidos blandos provocando una mineralización ó calcificación metastásica de los mismos. Esta mineralización se expresa especialmente con nefropatía hipercalcémica, mineralización difusa en pulmón, estómago, intestino y miocardio [12, 33, 35, 36].

## Signos clínicos

Entre los signos clínicos de la intoxicación se tienen:

- Anorexia, debilidad, depresión
- Polidipsia, poliuria
- Vómito sanguinolento (hematemesis)
- Diarrea sanguinolenta
- Presencia de remanentes de cebo en materia fecal
- El latido cardiaco se hace lento y fuerte cuando el cuadro clínico progresa.

Estos signos pueden darse tan rápido como entre las 12 y las 18 horas post-ingesta del producto. En otras ocasiones se inician a las 36-48 horas. En la medida en que el cuadro clínico progresa, la falla renal aguda es más severa. La azotemia con elevación significativa del BUN se desarrolla en casos agudos severos[33, 34, 36].

## Tratamiento

- Terapia de fluidos: solución salina (sodio adicional disminuye reabsorción de calcio) y furosemida (estímulo a calciuresis). La terapia de fluidos inicial con solución salina debe replantearse si dentro del cuadro clínico hay un cuadro diarreico que requiera la compensación del déficit de base.



- Administración de corticoides: Mejoran la excreción renal de calcio y la calciuresis.

- Calcitonina: inicialmente 4-6 UI/Kg vía sct cada 3 horas (si no hay un descenso importante del calcio plasmático puede ser necesario aumentar a 10-20 UI/Kg). Los costos de esta parte del tratamiento son casi siempre un limitante importante para el dueño del animal [33, 35, 36].

El pronóstico de la intoxicación es malo ya que la calcificación metastásica de tejidos blandos es un proceso irreversible.

## Hallazgos post-mortem

Microscópicamente se encuentra la mineralización de arterias coronarias, túbulos renales, mucosa gástrica. Los túbulos renales se muestran necróticos [36].

## Diagnóstico

- Cambios en calcio y fósforo sanguíneos: hipercalcemia e hiperfosfatemia.

- Gravedad específica de orina: 1.002 - 1.006 (hipostenuria).

- Elevación de BUN y creatinina.



## 2. INSECTICIDAS

Diferentes tipos de insecticidas se comercializan en Colombia. Tras la prohibición en el año 2001 del último de los insecticidas organoclorados (endosulfan), los insecticidas que se encuentran disponibles en el mercado nacional y que representan el mayor volumen de ventas son los organofosforados, los carbamatos y los piretroides (tabla 7) [31].

A pesar de la prohibición de los insecticidas de tipo organoclorado, su alta persistencia en el medio y el contrabando desde otros países hace que aun este latente el riesgo de presentación de toxicosis con estos compuestos. Por estas razones, abordar la toxicología de los organoclorados sigue siendo necesario y se incluyen en esta sección.



**Tabla 7. Distribución en ventas de los diferentes tipos de insecticidas en Colombia para los años 2003 y 2004 (ICA, 2006) [19].**

Tipo de Insecticida	2003	2004
Carbamatos (L y Kg)	1,525,849	1,543,755
Organofosforados (L y Kg)	9,390,498	5,398,786
Piretroides (L y Kg)	289,855	256,741
Organoclorados (L)	-	-

## Intoxicación con insecticidas organoclorados y otras moléculas cloradas

A pesar de que los insecticidas organoclorados (OC) han sido virtualmente remplazados por compuestos como los carbamatos, organofosforados, piretrinas, y otros; es importante tener presente la toxicología de estos químicos en virtud de su uso ilegal promovido por el contrabando desde otros países.

En Colombia, el uso, aplicación y distribución de los OC más tóxicos (dieldrin, endrin, DDT) sólo se prohibió en el año de 1993 (Resolución 10255 del antiguo Ministerio de Salud), casi 20 años después de que Europa y los Estados Unidos lo hicieran. Posteriormente, el endosulfan se mantuvo en uso para el control de la broca del café. En virtud de su alto efecto tóxico y gracias a Derechos de Petición y Acciones Populares promovidas por las comunidades, el Consejo de Estado prohibió su uso y comercialización a partir del 23 de marzo del año 2001. Por esta razón, a partir de este año, este tipo de insecticidas ya no aparecen en estadísticas oficiales. Sin embargo, su comercialización mediante contrabando desde países vecinos indica que su uso ilegal se ha mantenido en el país.



Los insecticidas OC se obtienen por cloración de hidrocarburos en diferentes proporciones (33-67%). Se caracterizan por tener un efecto moderadamente prolongado y persistente. Los OC son solubles en grasas y en solventes orgánicos, por ello al ser aplicados en forma de solución oleosa ó emulsión pueden atravesar la piel intacta [37, 39].

El uso y producción de los OC se inició después de la Segunda Guerra Mundial para controlar los vectores de algunas enfermedades así como para atacar las plagas que destruían las cosechas y cultivos. Fue así como en el año 1948, Mueller recibió el Premio Nobel de Química por el descubrimiento del diclorodifeniltricloroetano (DDT) cuya síntesis ya había sido descrita por él mismo en 1939 [37]. Este OC empezó a ser producido masivamente hacia 1943. El hecho de que su toxicidad aguda fuera relativamente baja promovió su utilización masiva e indiscriminada[39].

## Fuentes



90

Los OC pueden ser divididos en tres grupos desde el punto de vista de estructuras químicas. Los difenil-alifáticos, los aril-hidrocarburos y los ciclodienos. En el primer grupo se encuentran el DDT, metoxicloro, pertano, y dicofol. En los tipo aril, están mirex, kepona, lindano y paradiclorobenceno. Los de mayor efecto tóxico son los ciclodienos en donde se agrupan el aldrin, isodrin, dieldrin, endrin, clordano, heptacloro y toxafeno[37].

Su utilización aun contrariando las recomendaciones y la normatividad hace que se sigan presentando intoxicaciones en humanos y animales domésticos, particularmente en circunstancias como las siguientes:

- Mezcla inadvertida de productos granulares ó en polvo por confusión con sales minerales u otros insumos alimenticios por similitud en apariencia física.
- Uso de insecticidas como DDT, aldrín, dieldrin para el tratamiento de cultivos que luego serán fuente alimenticia para los animales. Muchos de estos productos permanecen en el suelo sin sufrir degradación por varios años.
- Utilización de insecticidas de aplicación en cultivos en animales.

El más estudiado de los OC es el DDT (diclorodifeniltricloroetano). Es un polvo blanco cristalino con olor débilmente aromático. Se absorbe débilmente por la vía digestiva y la eliminación se realiza por heces, bilis, orina y leche (En mantequilla de leche de vaca se han llegado a detectar hasta 65 ppm, cantidad suficiente para intoxicar a un consumidor). Según Buck, la dosis letal de este compuesto está en 500 mg/Kg para varias especies [39].

El hexaclorociclohexano (HCH) es una mezcla de isómeros de los cuales el lindano tiene el mayor poder insecticida (dosis mínima tóxica para bovino adulto = 25 mg/Kg). El isómero gamma se caracteriza por un efecto agudo y el beta por una mayor acumulación [37].

Existen otras moléculas cloradas de importancia por su efecto contaminante pero que no tienen aplicación como insecticidas. Estos se denominan en la literatura internacional como policlorados bifenílicos (PCB) y están compuestos por la unión de 2 anillos bencénicos con átomos de cloro. Esta unión puede realizarse a través de un metilo ó directamente (dibencilos y difenilos, respectivamente). Son compuestos ampliamente usados por la industria como aislantes en condensadores, transformadores eléctricos y en la industria de plastificantes. Los PCB se absorben por todas las vías y se eliminan por heces, leche, huevos (vida media en gallinas superior a 4 semanas). Los PCB son considerados como los contaminantes más importantes en el ambiente. Los PCB han sido detectados en peces (1-35 ppm), aves acuáticas y sus huevos (1-10 ppm), aceites de pescado (10 ppm), margarinas (0.5 ppm), leche (28 ppm) y grasa de humanos (3 a 5 ppm) [17].

Los PCB no se usan para síntesis de otras moléculas ya que no se hidrolizan. Son resistentes a ácidos y bases y son térmicamente muy estables. Generalmente, las concentraciones más elevadas en el medio se asocian a cercanía de zonas industriales y/o urbanas, así como a las cadenas alimenticias relacionadas con los medios acuáticos. Estos compuestos pueden incorporarse a la atmósfera por evaporación, y una vez allí, pasar a ríos, océanos y cuerpos de agua por vía de precipitaciones. Algunos animales pueden concentrar los PCB a tal grado que sólo 24 horas después de encontrarse en aguas contaminadas, los animales llegan a tener en sus tejidos una concentración de más de 3000 veces con relación a los niveles de PCB que había en las aguas. Una de las acciones atribuidas a los PCB es el bloqueo a la síntesis del neurotransmisor serotonina alterando la función gonadal a través de efectos en cerebro y pituitaria. También compiten con la hormona tiroidea, ocupando



sus receptores, conduciendo a hipotiroidismo y previniendo el desarrollo normal del sistema nervioso [17].

## Toxicidad

Los OC son tóxicos para el S.N.C., pero su naturaleza halogenada los hace también tóxicos para el hígado, riñón y miocardio. Algunos de estos compuestos conducen a afecciones estrogénicas, mutagénicas y carcinogénicas [37, 39].

En la última década un aspecto preponderante en el estudio de los OC es que se les haya atribuido un efecto de disrupción ó desacople endocrino, particularmente con efectos estrogenizantes en vertebrados, como es el caso del DDT. Por su parte, a uno de sus metabolitos, el diclorodifenildicloroetileno (DDE) se le han atribuido efectos antiandrogénicos. Algunos investigadores asocian a los disruptores endocrinos con el efecto exo-estrogenizante, la reducción en los conteos de espermatozoides en la población masculina así como un marcado incremento en cáncer testicular de humanos en las últimas décadas. También se ha atribuido el descenso en la población de varias especies de anfibios en el planeta al efecto disruptor endocrino de los OC [39].



En los peces, el DDT afecta el crecimiento y disminuye la cantidad de ácido ribonucleico. Con frecuencia el eslabón más alto de la cadena alimenticia son las aves que se alimentan de los peces. Es muy común la intoxicación aguda de aves migratorias ya que los vuelos prolongados hacen que se movilicen las reservas lipídicas y con éstas, los OC allí almacenados [37, 39].

## Mecanismo de acción

Los OC se consideran estimulantes ó depresores difusos del S.N.C. Los OC tipo DDT (difenil-alifáticos) mantienen el flujo de sodio al interior de la membrana nerviosa e impiden la salida de potasio de la misma, haciendo que con este incremento de cargas positiva al interior de la membrana se reduzca el umbral para generar el potencial de acción. Este efecto se da tanto en nervios periféricos como en el cerebro. Por su parte, los ciclodienicos y algunos tipo aril (ej. mirex), inhiben competitivamente la unión del GABA a su receptor, ocasionando estimulación neuronal por pérdida del efecto modulador de este neurotransmisor inhibitorio [39].

La inducción enzimática es otro de los efectos por acción de los OC. Este proceso determina un incremento en la degradación de moléculas tanto exógenas como endógenas. Relacionado con este efecto se ha asociado el adelgazamiento de la cáscara de los huevos de aves silvestres y domésticas. Se ha reportado que cuando gallinas, faisanes ó codornices japonesas ingirieron dosis elevadas de DDT disminuyó el grosor de la cáscara de los huevos que incubaron [16].

Si es DDE el metabolito administrado directamente, este adelgazamiento se evidencia más en gavilanes, patos silvestres; incluso con niveles adecuados de calcio en las dietas. Se han tratado de explicar estos fenómenos por el efecto estrogénico del o,p'-DDT (alteración de mecanismos hormonales que intervienen en la producción del huevo). Otros autores señalan la inhibición de la ATPasa como el proceso que impide el transporte activo del calcio hacia el útero para la formación de la cáscara [16].

Los hidrocarburos clorados menos tóxicos para los mamíferos son DDT, TDE, dilan, metoxicloro y pertano. Estos compuestos pueden provocar sintomatología aguda ó crónica por su persistencia en la grasa corporal.

La posibilidad de una intoxicación crónica depende de la velocidad de liberación de los compuestos desde el tejido adiposo y es por ello mayor con el DDT y el  $\beta$ -HCH (BHC). Por su parte, el metoxicloro se descompone más rápidamente en el organismo antes de que se acumule [39].

Los animales con poca grasa corporal son más susceptibles a una intoxicación aguda que los obesos ya que estos últimos inmovilizan en el tejido adiposo a los OC. Esto no los exime de sufrir, sin embargo, efectos a largo plazo por la persistencia de estos compuestos pero con manifestaciones de tipo crónico.

## Síntomas clínicos

Los compuestos más tóxicos (HCH, aldrin, dieldrin, endrin, etc) son estimulantes difusos del SNC. Las manifestaciones que predominan son las neuromusculares. En la mayoría de los casos, los síntomas se dan 24 horas después de la exposición. Una sucesión de los eventos del cuadro clínico, puede ser la siguiente [37, 39]:

- El animal en un comienzo se muestra receloso e hipersensible.



Inclusive, puede tornarse agresivo.

- Trémores de músculos fasciales y cervicales. Espasmos clónicos de músculos cervicales del tercio anterior y luego del posterior.

- Mayor secreción de saliva y aumento de movimientos masticatorios.

- El animal tropieza mientras camina. Salta objetos imaginarios, anda sin rumbo ó se mueve en círculos cerrados.

- Adopción de posturas anormales: apoyo del esternón sobre el suelo manteniendo las extremidades posteriores en posición extendida, el animal mantiene la cabeza entre las extremidades anteriores.

- Aumento en la intensidad de los síntomas anteriormente descritos hasta llegar a convulsiones tónico-clónicas. Si los episodios convulsivos se producen por varios minutos se da una marcada hipertermia.

- Algunos síntomas de depresión aguda, somnolencia, renuencia a moverse, etc. pueden alternarse con las fases activas ó persistir durante todo el cuadro.

- Los animales llegan a un estado comatoso y permanecen así durante varias horas hasta la muerte.

## Tratamiento

Para los insecticidas OC no se tiene un antídoto. El tratamiento se orienta a lo inespecífico y al apoyo fisiológico del paciente. El controlar las convulsiones y la hiperactividad muscular a través del uso de barbitúricos y miorrelajantes está indicado. Si los síntomas nerviosos no son demasiado intensos está indicado el fenobarbital (control con mínima depresión). Si la exposición ha sido por vía oral, se recomienda la administración de un catártico salino, carbón activado ó un lavado gástrico, según la especie involucrada [37, 39].



## Lesiones post-mortem

Radeleff [11] reafirma que no existen lesiones patognomónicas por la intoxicación con OC.

Por la hiperactividad que generan, se observa congestión de algunas vísceras y palidez del intestino. Se reportan pequeñas hemorragias distribuidas por todo el organismo (epicardio, endocardio, pulmones). El encéfalo y la médula espinal suelen estar congestionados y edematosos. Cuando se ha dado ingesta del producto, la naturaleza química de los preparados comerciales puede generar una gastroenteritis leve. En los casos crónicos hay degeneraciones hepáticas y renales, así como algún grado de lipidosis hepática [37].

## Diagnóstico

Los métodos de análisis toxicológico más adecuados para detección de OC son la cromatografía de gases y la espectrometría de masas. El análisis químico de hígado, riñón, contenido gástrico, grasa y pelo confirma la exposición a OC. Sin embargo, su sola presencia en la muestra analizada no debe precipitar al diagnóstico definitivo. Aunque las lesiones y los síntomas no son característicos, los cuadros clínicos marcados por alteraciones de conducta, contracciones convulsivas y cambios neuromusculares orientarán en este sentido. Varias toxicosis y patologías de otro origen deben ser contempladas en el diagnóstico diferencial: intoxicación por insecticidas organofosforados, intoxicación por sal / privación de agua (cerdos, bovinos, aves), estricnina, fluoroacetato de sodio, intoxicación por plomo, rabia y pseudorrabia (cerdos), meningoencefalitis, abscesos cerebrales y polioencefalomalacia [37].

## Intoxicación con insecticidas organofosforados y carbamatos

### Fuentes

Los insecticidas más utilizados en Colombia por muchos años han sido los productos tipo organofosforado (OP) (tabla 8). Desde el punto de vista de la toxicología y la salud pública, se considera que este tipo de productos son los causantes del mayor número de intoxicaciones agudas en población humana en países en



vías de desarrollo. La OMS reporta alrededor de 3 millones de envenenamientos al año en humanos, de los cuales 260.000 son mortales [8].

Se conocen por lo menos 13 tipos diferentes de OP según variaciones en su estructura química, teniendo todos en común un átomo de fósforo pentavalente y un típico enlace fosforil ( $P = O$ ) ó tiofosforil ( $S = P$ ) [1]. Los OP son ésteres alifáticos, cíclicos ó heterocíclicos del ácido fosfórico. Un sub-grupo conocido como organotiofosfatos tiene en su estructura doble enlace con azufre ( $S=$ ) en remplazo del doble enlace con oxígeno ( $O=$ ). Aquellos ésteres que tienen un enlace  $P = S$  son menos tóxicos que aquellos con el enlace  $P = O$ . Una de las reacciones frecuentes de transformación de un insecticida del tipo OP es la desulfuración oxidativa (paso de  $P = S$  a  $P = O$ ), lo cual incrementa la actividad anticolinesterásica del insecticida. Dentro de los OP más usados en el mundo entero están malation, clorfenvifos, triclorfon, diazinon, fention, paration, entre otros [1].

**Tabla 8. Insecticidas organofosforados más vendidos en Colombia (ICA, 2006) [19].**

Organofosforado	2003	2004
Clorpirifos (L y Kg)	5,558,893	2,727,480
Metamidofos (L y Kg)	1,289,000	983,412
Metilparation (L)	581,165	326,074
Triclorfon (Kg)	40,690	60,620

Por su parte, los carbamatos (CB) son ésteres de ácido carbámico ( $NH_2COOH$ ). Dos de los CB más vendidos en Colombia son el aldicarb y el carbofuran, según el reporte del ICA en el año 2006. Algunos derivados tipo CB como la fisostigmina y la neostigmina no tienen aplicaciones como insecticidas, sino que son indicados para el tratamiento de enfermedades como el glaucoma y la miastenia gravis [1]. Aquellos que tienen por finalidad de uso la aplicación como insecticidas han aumentado en su número con respecto a los OP en los últimos años, teniendo en cuenta su menor efecto tóxico sobre especies domésticas y su eficiente acción insecticida.





Las principales causas de intoxicación en animales domésticos son los usos inapropiados de baños insecticidas (sobredosificación) ó la combinación de varios productos aplicados simultáneamente (collares + baño por aspersión + aplicación de productos sobre el dorso del animal, *spot on*). En bovinos, especialmente en explotaciones de ganado tipo carne, el paso a través de una piscina para recibir el baño por inmersión suele hacerse al tiempo con otras prácticas de manejo (vacunaciones, castraciones, marcaciones, etc.) lo que puede hacer más estresante la jornada donde se practica el baño insecticida y favorecer así la intoxicación de los animales.

En casuística de mascotas, la intoxicación puede darse también cuando personas inescrupulosas preparan cebos introduciendo insecticida dentro de la carnada y luego los ubican para un fácil acceso y consumo de parte de los animales. La intoxicación por residualidad en el ambiente es más remota ya que estos productos tienen una vida media mucho menor que la de los organoclorados.

## Toxicidad

La forma más frecuente de la intoxicación es la aguda. Aunque se han establecido experimentalmente para la mayoría de especies dosis tóxicas de diversos OP que van de 1 a 20 mg/Kg por vía oral, en un caso de campo es difícil precisar la cantidad ó dosis total que haya podido provocar la intoxicación del paciente; especialmente cuando se sospecha que además de la ingestión, la vía cutánea también pudo haber contribuido a través de la inmersión ó por la aspersión del producto insecticida [1, 11].

## Mecanismo de acción

Tanto los OP como los CB inhiben a la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y a otras colinesterasas. Normalmente, la AChE hidroliza a la acetilcolina (ACh) haciendo que ésta suspenda su participación en la transmisión del impulso en la membrana nerviosa. La ACh es un neurotransmisor mediador de la transmisión de impulsos nerviosos liberado en [1]:

- Uniones preganglionares y postganglionares del parasimpático y del simpático.
- Fibras post-ganglionares del simpático y del parasimpático en órganos efectores y glándulas sudoríparas.



- Nervios motores en músculo esquelético.

Con el bloqueo o inhibición de la AChE, la ACh se acumula y causa una continua actividad de neurotransmisión en la sinapsis parasimpática (acción colinérgica) y en la unión neuromuscular (acción nicotínica).

La inhibición de la AChE es reversible con los CB más no con los OP. Este fenómeno se presenta ya que una vez el OP se une al sitio esterásico de la AChE, se establece un enlace fuerte que impide la recuperación de la enzima. A esto se le conoce también como “envejecimiento” del complejo Op-AChE. Así, la única opción de restablecer una actividad colinesterásica es la síntesis de nueva enzima [1].

## Signos clínicos

Los signos clínicos de la intoxicación pueden ser divididos en **muscarínicos y nicotínicos** [1, 11].

En el primer grupo se tienen:

- Salivación
- Diarrea
- Lagrimo
- Miosis
- Disnea
- Bradicardia
- Vómito

Por su parte, en el grupo de los nicotínicos, están:

- Trémores musculares
- “Envaramiento” y dificultad al desplazarse (ataxia).
- Caída del animal permaneciendo en decúbito lateral hasta la muerte.

En algunas ocasiones se dan signos que comprometen el S.N.C. (depresión, cambios en conducta, hiperactividad y convulsiones). Estos síntomas son menos frecuentes.



## Tratamiento

·Descontaminación: Si la intoxicación se dio a través de un baño antiparasitario, debe contemplarse bañar al paciente con agua fría a presión para arrastrar los remanentes del pesticida presente en la piel.

·El suministro de carbón activado es recomendado si se tiene sospecha de la ingestión del OP ya que éste tiene una buena capacidad de adsorción de pesticidas [1].

·La terapia antidotal incluye el suministro de sulfato de **atropina**, el cual es muy efectivo contrarrestando síntomas muscarínicos como broncoconstricción, bradicardia y broncosecreción. Sin embargo, la atropina no es efectiva para eliminar las manifestaciones nicotínicas de la intoxicación. En últimas, el control a los primeros es el factor clave en el tratamiento de esta intoxicación ya que son los causantes del empeoramiento progresivo del cuadro clínico llevando a la muerte del animal. En el caso de pequeños animales, la atropina debe suministrarse a razón de 0.5 mg/Kg de peso (1/3 i.v. y 2/3 sct). El suministro del antídoto por vía subcutánea busca mantener al animal “atropinizado” lo cual favorece que la acción antidotal se mantenga por varias horas. Sin embargo, debe contemplarse la necesidad de repetir el tratamiento, según la evolución del paciente. El clínico deberá estar muy vigilante con respecto a posibles sub-dosificaciones de atropina ó a excesos de la misma [1, 11].

Para bovinos se recomienda suministrar una dosis de 0.2 mg/Kg de peso ( $1/4$  i.v. y  $3/4$  sct) [1, 6]. En equinos, el riesgo de generar un íleo paralítico por el uso de la atropina hace que el clínico vea con recelo la aplicación de este fármaco, prefiriendo un tratamiento de apoyo e inespecífico, más no antidotal. Sin embargo, en algunos textos se dice que en caso de decidir usar la atropina en equinos, la cantidad máxima total suministrada para un equino adulto no debería superar los 65 mg [7].

·La otra opción antidotal es el uso de regeneradores de colinesterasas, conocidos como **pralidoximas** u **oximas** [1, 5]. Estos han sido utilizados con mayor frecuencia en intoxicaciones en humanos ya que su costo puede ser un tanto elevado. Además la atropina es un antídoto eficiente, económico y muy fácil de conseguir en el mercado de productos veterinarios. El cloruro de pralidoxima (2-PAM) es una de las pralidoximas más usadas



y con mejores resultados. La dosis de esta última en pequeños animales es de 20 mg/Kg (i.m., dos veces al día). El suministro tanto de atropina como de regenerador de colinesterasa está indicado para una terapia más efectiva [1]. Sin embargo, los costos y la disponibilidad de las oximas hace que este protocolo no se aplique con mucha frecuencia.

## Hallazgos post-mortem

Los hallazgos más frecuentes son el edema pulmonar y la dilatación del intestino con un gran volumen de secreción.

También se encuentra fluido traqueal, restos de secreción salivar y otros signos de estimulación muscarínica [7].

## Diagnóstico

- Cuantificación de actividad colinesterásica: Puede hacerse usando sangre entera, plasma ó suero. Como prueba diagnóstica post-mortem se suele recurrir al análisis de la actividad colinesterásica cerebral. Existen diferentes metodologías para la cuantificación de actividad: a) potenciometría (técnica de Silvestri) [2] y b) cuantificación directa de actividad enzimática (técnica de Ellman) [3]. A pesar de que fueron estandarizadas hace muchos años, estas técnicas, especialmente la de Ellman, se siguen utilizando a la fecha dada su facilidad de ejecución y especificidad. En animales que hayan estado expuestos a un inhibidor de colinesterasa se encontrará una disminución ó completa inhibición de la actividad colinesterasa. Se tiene como consideración general que una inhibición superior al 70% de la actividad AChE es confirmatoria de un caso de intoxicación.

- El análisis de OP ó CB en muestras biológicas suele ser de alcance limitado en nuestro medio por los costos que representa su realización. Sin embargo, si las técnicas están disponibles las metodologías más utilizadas por su sensibilidad y precisión se basan en la cromatografía de gases y cromatografía líquida en *tandem* con espectrometría de masas [1]. Algunos reportes han indicado que la cromatografía en capa fina (TLC) también puede tener aplicaciones en identificación de OP en muestras, lo cual determinaría unos costos menores en las pruebas [4].



# Intoxicación con insecticidas piretroides

## Fuentes

Los insecticidas piretroides (PT) están entre los compuestos insecticidas más antiguamente usados por la humanidad. Marco Polo (1254-1324) reconoció en sus viajes al Lejano Oriente, la capacidad insecticida de macerados de las flores del crisantemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*), material vegetal a partir de la cual se extrajeron los primeros compuestos naturales ó piretrinas [41]. Tomando como base a las piretrinas y mediante síntesis química se lograron productos más estables y efectivos, así como menos fotolábiles que dieron origen a los piretroides. Entre los PT más utilizados se tiene al fenvalerato, resmetrina, cipermetrina, flumetrina, deltametrín, etc. De todos éstos, la cipermetrina es la base química que más se comercializa en Colombia (~ 110,000 L al año)[19, 32].

Los PT se dividen en dos grandes grupos [38, 40, 41]:

- Tipo I (no alfa-ciano): Sin grupo ciano y sin grupo fenoxibencil. Son menos tóxicos y menos estables a la luz.
- Tipo II (alfa-ciano): Moléculas con grupo 3-fenoxibencil alcohol, el cual le da mayor estabilidad frente a la luz, y con grupo ciano que los hace más tóxicos y por ende más efectivos como insecticidas. Ej. deltametrín y cipermetrina.

## Toxicidad

A los PT se les considera como el grupo de insecticidas “convencionales” de menor riesgo para las especies animales. Uno de los factores que permiten hacer esta afirmación es que el **coeficiente de selectividad ( $C_s$ )** de estos compuestos está por encima de 1.000. Este es un parámetro que determina la relación entre la dosis letal en mamíferos y en insectos. Un mayor valor del  $C_s$  indica un mayor margen de seguridad para la especie no blanco del efecto del insecticida [41].

DL50 (oral) en mamíferos  
 $C_s = \frac{\text{DL50 (oral) en mamíferos}}{\text{DL50 (tópica) en insectos}}$

Contrario a lo que muestran los mamíferos, abejas y peces son muy susceptibles a la acción de los PT. Se atribuye esto al hecho



de que la reacción tóxica de estos compuestos es inversamente proporcional a la temperatura corporal del individuo que se vea expuesto a los mismos. Además se considera que el nivel de esterasas en estos grupos de animales es muy bajo en comparación a los mamíferos, lo que las hace menos eficientes hidrolizando a los PTs. La aspersión de PT en cercanía a apiarios ó estanques de peces debe evitarse [38].

Las reacciones tóxicas a los PT suelen ser moderadas en comparación a las de los insecticidas OP, muchas veces se autocontrolan y además requieren de tratamientos relativamente simples.

## Mecanismo de acción

Los PT actúan sobre los canales de sodio en la membrana axonal, suprimiendo la salida de potasio y manteniendo por más tiempo el flujo de sodio desde el exterior. Un mecanismo que guarda cierto parecido con el visto para los insecticidas organoclorados[38].

De otra parte, los PT tipo II (alfa-ciano) interfieren con la unión del GABA y el ácido glutámico a sus receptores, lo cual conduce a una falla en la respuesta de modulación ya que el GABA es el principal neurotransmisor de tipo inhibitorio a nivel central [38, 41].

## Signos clínicos

Algunos de los signos encontrados en caninos y felinos intoxicados, incluyen [38]:

- Salivación
- Vómito
- Hiperexcitabilidad, trémores, convulsiones.
- Disnea
- Debilidad, postración, muerte.

Estos signos se autocontrolan en varias ocasiones sin requerir de alguna terapia.

En animales experimentales suele verse salivación, debilidad y “conducta de madriguera”. Humanos que entran en contacto con productos comerciales a base de PT manifiestan sensación de



“quemadura” en sus extremidades. Se debe tener especial cuidado en la manipulación de PT ya que debido al reconocimiento de su menor efecto tóxico en comparación a otros insecticidas, las personas suelen confiarse demasiado a la hora de preparar baños ó en el uso de estos productos [41].

## Tratamiento

En caso de ingestión y/o baño con productos a base de PT se deben tomar las medidas de descontaminación (inespecíficas) vistas en el capítulo de *Tratamiento en Toxicología*.

No existe una terapia antidotal, en el tratamiento de este tipo de insecticidas [38, 40].

Como parte de la terapia de apoyo se debe contemplar el uso de diazepam o barbitúricos según la severidad de la sintomatología nerviosa. Tranquilizantes tipo fenotiazina deben evitarse ya que bajan el umbral para la hiperexcitabilidad del S.N.C..

La atropina puede usarse moderadamente para aliviar la salivación o hipermotilidad del T.G.I.. Una dosis igual a la que se sugirió para la intoxicación con insecticidas OP podría causar problemas (“atropinización”) del paciente. Por ello se recomienda una dosis inferior muy cercana a la de pre-anestesia en caninos, es decir, 0.022 - 0.044 mg/Kg peso [38].

El pronóstico de esta intoxicación es bueno en la mayoría de los casos. Sólo en casos de exposición masiva a un producto tipo PT, la situación podría ser de mayor complejidad.

## Hallazgos post- mortem

No existe un grupo de lesiones que puedan servir de apoyo en el diagnóstico de esta toxicosis. Los cambios en tejidos no son evidentes [38, 40].

## Diagnóstico

No hay hallazgos significativos en pruebas hematológicas ó de química clínica que faciliten el diagnóstico de esta entidad. A si mismo, la cuantificación o identificación de PT ó de metabolitos



de los mismos a través de técnicas analíticas es difícil debido a la corta vida ó inestabilidad de estas moléculas [38].

Por cierta similitud con el cuadro de OP, una prueba de inhibición de colinesterasa que se realizara con el propósito de diferenciar los dos tóxicos, sería negativa ya que el mecanismo de acción de los PT es diferente.

## Intoxicacion con amitraz

### Fuentes

El amitraz es un producto tipo formamidina recomendado para uso en bovinos, caninos y porcinos. Este compuesto se absorbe rápidamente por vía oral haciendo que el consumo de collares hechos con amitraz y destinados a caninos sea una de las causas de intoxicación. Como producto de su biotransformación se obtiene el ácido 4-amino-3-metilbenzoico, el cual es eliminado en la orina [7, 42].



### Toxicidad

El uso de amitraz está contraindicado en equinos. Se ha usado en felinos, pero su uso no está aprobado en esta especie. Según la EPA, el amitraz es un producto ligeramente tóxico para los mamíferos en caso de ingestión. La DL50 en conejos, caninos, cerdos están por encima de 100 a 150 mg/Kg [7, 42].

Los equinos parecen ser particularmente susceptibles a éstasis intestinal (ileo) lo cual se atribuye a susceptibilidad de la especie por una disminución significativa del flujo de sangre intestinal causada por el insecticida [7, 42].

### Mecanismo de acción

El amitraz es un agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico del S.N.C., lo cual resulta en un efecto de sedación. Igualmente, es un inhibidor de la MAO (monoamino-oxidasa). Las actividades tipo alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub>-adrenérgicas también se manifiestan a nivel periférico: bradicardia, midriasis, disminución en motilidad intestinal. La hiperglicemia inducida por el amitraz se atribuye también a un efecto tipo alfa<sub>2</sub> al suprimir la liberación de insulina [7, 42].



## Signos clínicos

Son en cierta forma muy similares a los causados por inhibidores de colinesterasa ó por piretrinas. Incluyen:

- Bradicardia
- Ataxia
- Depresión / desorientación
- Anorexia, Vómito
- Poliuria
- Diarrea
- Convulsiones

La muerte por intoxicación con estos productos se debe a intensa bradicardia, depresión respiratoria por efecto central ó en equinos por la complicaciones derivadas del ileo (impactación intestinal con compromiso vascular y posterior sepsis) [42].

## Tratamiento

El uso de yohimbina ha sido exitoso en la recuperación de la intensa bradicardia, la depresión del S.N.C. y la hiperglicemia (un cuadro muy similar se da cuando hay sobredosificación con xilazine) [20].

La atropina está contraindicada para contrarrestar la bradicardia causada por el amitraz ya que puede potencializar la hipertensión y el ileo [7, 42].

Debido al paso lento en T.G.I. inducido por la administración de carbón activado como una medida de descontaminación, su uso en esta intoxicación debe revisarse con cuidado dada la sintomatología misma de la toxicosis (éstasis intestinal). La inducción del vómito como medida inespecífica se recomienda sólo en las fases tempranas de la intoxicación [42].

El pronóstico de la intoxicación es bueno; no así para el caso de equinos con éstasis intestinal ó avanzado estado comatoso.

## Hallazgos post-mortem

En equinos es notoria la impactación intestinal. En el resto de casos es difícil encontrar lesiones relevantes [7, 42].



## Diagnóstico

En las pruebas de laboratorio es frecuente encontrar hiperglicemia. Cambios en fosfatasa alcalina, potasio sérico y alanin-aminotransferasa (ALT) han sido reportados en exposiciones a largo plazo en roedores.

La detección del amitraz ó de sus metabolitos es complicada debido a que los métodos analíticos utilizados no son fáciles de encontrar como servicio en laboratorios de diagnóstico (ej. cromatografía de gases, espectrometría de masas) [7, 42].

## Intoxicación con insecticidas no convencionales

Con la denominación de *no convencionales* se conoce a un grupo de principios activos que se han desarrollado en la última década y que ingresaron al mercado de los antiparasitarios externos. Estos compuestos se han orientado especialmente para uso en mascotas. El riesgo de intoxicación para animales domésticos con estos compuestos es muy bajo en comparación a los insecticidas convencionales como los organofosforados, carbamatos, etc. Estos productos han ido ganando espacio en el mercado, especialmente al saberse que su riesgo toxicológico es menor.

A continuación se presentan los aspectos más relevantes de 4 principios de amplio uso dentro de este grupo de insecticidas: fipronil, imidacloprid, selamectin y lufenuron [13, 23].

### Fipronil

Principio activo y nombres comerciales: N-fenilpirazole con una molécula de trifluorometilsulfinil. Se comercializa bajo el nombre de Frontline® (*TopSpot*: fipronil 9.7 % y *Spray* 0.29%) y Pulfen Spot On® (100 mg/ml) [32].

Mecanismo de acción: Se le clasifica como un bloqueador del canal de cloruro operado por el GABA (ácido gama-amino-butírico). Se atribuye también la intervención de los canales operados por el glutamato dentro del mecanismo tóxico de este insecticida. Como resultado del bloqueo al GABA el efecto se refleja en excitación neural y muerte de los insectos [13, 23].

Toxicidad: Puede causar ligera irritación de piel y de ojos,



especialmente en conejos. Sin embargo, se le considera un producto de baja toxicidad por vía dérmica, oral ó inhalatoria para los animales domésticos. No se ha establecido una DL50 en animales domésticos. Ha sido clasificado como “posible carcinógeno para humanos” (grupo C) según resultados vistos en ratas con crecimiento de folículos tiroideos [13].

**Signos y síntomas de intoxicación:** El cuadro de intoxicación es leve y puede desaparecer espontáneamente. Por exposición oral hay salivación y vómito, particularmente atribuidos al vehículo del principio activo en el producto comercial [23].

**Tratamiento:** Es de tipo sintomático y de apoyo fisiológico. Para los afectados por aplicación tópica deberá practicarse un baño y si sospecha de ingreso por vía conjuntival aplicar un lavado ocular. Seguir indicaciones vistas en la sección de *Tratamiento en Toxicología*. Si el animal consumió la presentación grado-técnico del compuesto (95.6%) debe practicársele lavado gástrico seguido de aplicación de carbón activado y un catártico, horas después. La inducción de la emesis es cuestionable teniendo en cuenta la posibilidad de compromiso neurológico. No hay antídoto para el fipronil [13, 23].

## Imidacloprid

**Principio activo y nombres comerciales:** compuesto a base de cloronicotinil nitroguanidina. Su nombre comercial es Advantage® (solución para aplicación tópica al 9.1% y otras presentaciones). La presentación tipo grado-técnico tiene una concentración del 94% peso/peso de principio activo.

**Mecanismo de acción:** es un inhibidor competitivo de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Se une a éstos en nervios post-sinápticos y no es hidrolizado por la acetilcolinesterasa. Este efecto es particularmente efectivo en insectos que tienen una alta densidad de receptores nicotínicos (ej. pulgas) más no en el caso de las garrapatas [13, 23].

**Toxicidad:** Su efecto tóxico es de bajo orden en el caso de animales domésticos. Los estudios de toxicidad se han hecho en animales de laboratorio como la rata en donde se determinó una DL50 vía dérmica de 200 mg/Kg. El compuesto ha sido clasificado como no carcinogénico en humanos (grupo E) basado en un estudio en ratas con dos años de duración en donde no se dio tal efecto [13].



**Signos y síntomas de intoxicación:** En caso de intoxicación se espera un cuadro leve especialmente atribuido a los vehículos incorporados a los productos comerciales. En gatos que han consumido el producto por acicalamiento de su pelaje se reporta salivación e intento de vómito. El tratamiento es inespecífico, sintomático y de apoyo fisiológico (baño, lavado ocular, lavado gástrico). La inducción de la emesis puede estar contraindicada debido al riesgo de manifestaciones neurológicas y respiratorias. Tampoco existe un antídoto para esta intoxicación [13].

## Selamectina

**Principio activo y presentación comercial:** La selamectina es una avermectina semisintética desarrollada para uso en gatos y perros. Uno de sus nombres comerciales es Revolution®.

**Mecanismo de acción:** La selamectina incrementa el paso de ión cloruro a través de la membrana nerviosa especialmente a través de los canales operados por glutamato. Se cree que los canales operados por GABA también podrían estar involucrados en el mecanismo [13].

Esto conduce a una parálisis neuromuscular flácida. En los mamíferos, a diferencia de los insectos, este efecto es mucho menor por darse un acceso más complicado del insecticida a los receptores que operan los canales de cloruro.

**Toxicidad:** Este principio activo ha mostrado ser seguro en aplicación tópica en caninos incluyendo a razas collie con sensibilidad dosis-dependiente a la ivermectina. También en casos de hembras de caninos y felinos en fase de lactancia, preñez o reproducción. Se reconoce a este principio activo con un alto margen de seguridad en cachorros mayores de 6 semanas [13].

**Signos y síntomas de intoxicación:** Aun con dosis de hasta 10 veces la aplicación recomendada, los signos clínicos son leves y se autocontrolan. Puede darse ligera irritación de piel y alopecia transitoria. Otros signos del eventual efecto tóxico pueden ser vómito, diarrea, anorexia, letargia, taquipnea y trémores musculares.

**Tratamiento:** No hay antídoto para esta intoxicación. Si ha habido exposición ocular llevar a cabo un lavado profuso del globo ocular. Normalmente los signos desaparecen por su cuenta sin



necesidad de tratamientos.

## Lufenuron

Principio activo y presentación comercial: Su base química es benzoil-fenil urea. Comercialmente se puede encontrar para suministrar como tabletas mensualmente (caninos y felinos), ó en suspensión para felinos. Conocido comercialmente como Program®.

Mecanismo de acción: el lufenuron incide sobre el ciclo de vida del insecto (pulgas en particular). Este parasitocida desacopla la producción y deposición de quitina en la pulga joven mediante bloqueo a la enzima quitina sintetasa. Por ello se habla de sus efectos ovocidas y larvicidas.

Toxicidad: Ante la ausencia de la vía metabólica de la quitina sintetasa en mamíferos, el margen de seguridad para estas especies con este compuesto es bastante alto. No ha habido reportes de toxicosis en mamíferos por este compuesto, aun en dosificaciones entre 10 y 20 veces por encima de las dosis recomendadas para mascotas (10 mg/Kg en caninos y 30 mg/Kg en felinos)[13].

Signos y síntomas de intoxicación: No hay registros de efectos tóxicos.

Tratamiento: Si se llegara a suministrar dosis excesivas ó si el animal muestra reacción de hipersensibilidad ante la aplicación se recomiendan baños con shampoos no insecticidas ó lavado conjuntival profuso.

▣ **Actividad:** Haga un cuadro comparativo de los insecticidas estudiados. Resalte aspectos que puedan servir para llevar a cabo una mejor labor diagnóstica de casuística relacionada con exposición a este tipo de compuestos

## 3. HERBICIDAS

Se conocen como *productos fitosanitarios* a todos aquellos compuestos químicos que favorecen la producción vegetal, aseguran la conservación de los vegetales ó destruyen las hierbas perjudiciales. Los herbicidas se encuentran dentro de este grupo.



Los herbicidas representan el grupo de pesticidas con mayor crecimiento en ventas en los últimos años en Colombia [19]. Adicionalmente a sus usos convencionales para el control de malezas en cultivos intensivos y semi-intensivos, la aplicación de algunos herbicidas en la erradicación de cultivos ilícitos ha incrementado significativamente las ventas y comercialización de estos compuestos. La tabla 9 indica el volumen de ventas de herbicidas en Colombia para los años 2003 y 2004, según el reporte del ICA en el año 2006. La tabla 10 muestra a su vez los tipos de herbicidas más utilizados en el país.

**Tabla 9. Ventas de herbicidas en Colombia según el tipo de presentación (años 2003/2004) (ICA, 2006) [19].**

Presentación del herbicida	2003 (Kg / L)	2004 (Kg / L)
Sólidos	2,808,362	4,330,494
Líquidos	18,047,392	18,353,901



Aunque haya diferentes métodos para el control de malezas (manuales, por inundación, mecánicos, quemas, integrados, químicos, etc.) el auge de la agricultura intensiva y la menor disponibilidad de mano de obra han llevado a que el uso de estos agroquímicos sea cada vez mayor.

**Tabla 10. Distribución de ventas de los más importantes tipos de herbicidas comercializados en Colombia (años 2003/2004) (ICA, 2006) [19].**

Tipo de Herbicida	2003	2004
Bipiridilos (L)	678,031	1,972,973
2,4-D (L)	3,476,930	3,017,943
Glifosato (L)	7,375,300	8,409,017
Triazinas (L y Kg)	580,327	499,918

Los herbicidas pueden clasificarse adoptando diversos sistemas. Algunos de los grupos que se tienen son los siguientes:

- Selectivos
- No selectivos
- De contacto
- Sistémicos ó de traslocación
- Pre-emergencia
- Emergencia
- Post-emergencia
- Orgánicos
- Inorgánicos

En el grupo de los inorgánicos se destacan las siguientes subdivisiones:

1. Cloratos
2. Sales de ácido sulfúrico: No sólo corrosivas al contacto sino por inhalación de sus vapores.
3. Boratos
4. Arsenitos de sodio, potasio y plomo: Tienen un gran poder de acumulación por su baja biotransformación. Hoy se tiene descontinuado su uso.

Dentro de los herbicidas de tipo orgánico, los grupos más importantes son:

1. Clorofenoxiderivados de ácidos grasos: También conocidos como herbicidas hormonales ó auxínicos.
2. Derivados del ácido benzoico
3. Dinitroanilinas
4. Derivados de uracilo
5. Derivados de fenilúrea
6. Triazoles
7. Carbamatos
8. Bipiridilos
9. Glifosato

De todos estos grupos, las principales ventas de herbicidas en Colombia, se dan por ahora con los auxínicos, los bipiridilos y el glifosato. Estos 3 grupos son revisados en mayor detalle a continuación.



## Herbicidas hormonales ó auxínicos

Químicamente corresponden a moléculas de ácidos grasos de cadena corta (acético, propiónico) modificadas con anillos aromáticos clorados. Los representantes más importantes de este tipo de productos son los ácidos 2,4- diclorofenoxiacético (2,4-D) y el 2, 4, 5 - triclorofenoxiacético (2,4,5-T). El mecanismo de acción de estos productos está directamente relacionado con efectos sobre la auxina u hormona de crecimiento vegetal [27].

Algunas de las manifestaciones de toxicidad aguda en mamíferos, son: dermatitis, sudoración, bradicardia, oliguria, diarrea. También se pueden manifestar trastornos nerviosos, renales y hepáticos. En animales de laboratorio sometidos a exposiciones de tipo crónico se ha observado: acné, porfiria cutánea, teratogénesis y carcinogénesis. - Algunos de estos efectos se han atribuido a contaminantes presentes en los productos comerciales a base de fenoxiacéticos. Las más importantes dentro de esta impurezas son las dioxinas (TCDD) [27].



Los efectos sobre la población militar estadounidense y vietnamita, así como sobre la población civil del país asiático que fueron protagonistas de la guerra del Vietnam se dieron por la exposición a los defoliantes a base de ésteres de 2,4-D y 2,4,5-T (“Gas Naranja”). Fueron numerosos los reportes de malformaciones congénitas y linfomas en la descendencia de soldados norteamericanos y vietnamitas, así como en la población civil que estuvo expuesta a las aspersiones del producto durante la guerra. Estudios posteriores demostraron que estos efectos eran debidos a la contaminación con dioxinas (TCDD) durante el proceso industrial de la mezcla de estos dos compuestos [27].

El uso de 2,4,5-T fue discontinuado. El 2,4,-D sigue siendo uno de los herbicidas más utilizados en el mundo. La presencia de dioxinas como contaminantes del proceso industrial de producción del 2,4-D se ha reducido al máximo para evitar problemas como el anteriormente descrito [32].

Otra situación ha considerar es la eventual acumulación de nitratos en las plantas que han sido tratadas con este tipo de sustancias. Esta sería una causa secundaria de intoxicación, en comparación a la forma usual que se explicará en el capítulo de *Principios tóxicos presentes en algunas plantas*.



## Herbicidas tipo bipiridilo

Son sustancias orgánicas heterocíclicas muy difundidas como herbicidas de contacto. Los productos comerciales son dibromuros ó dicloruros de formas catiónicas. Con base en esta estructura química, su acción se basa en la facilidad de reducción de los radicales libres. La molécula base de los bipiridilos tiene semejanza estructural con la niacina, vitamina necesaria para el correcto funcionamiento de los neumocitos. La formación de peróxidos por reoxidación produce peroxidasas que son tóxicas para los tejidos vegetales [27]. Una ventaja de los bipiridilos, desde el punto de vista de impacto ambiental con relación a los fenoxiacéticos, es su desactivación después de entrar en contacto con el suelo (menor persistencia por el intercambio iónico con la arcilla)[27]. El DIQUAT y el PARAQUAT son los nombres químicos más conocidos de este tipo de herbicidas [32].

Estos compuestos pueden llevar a intoxicaciones agudas ó a efectos crónicos. Se sabe que la absorción pulmonar de unas cuantas gotas puede provocar la muerte en unos doce días en personas expuestas a estas sustancias. Dentro de la sintomatología y las lesiones observables, se tiene: irritación de mucosas, dermatitis, daño renal, fragilidad de tejido córneo, daño al S.N.C., fibrosis pulmonar, obstrucción alveolar y finalmente, la muerte. Como hallazgos post-mortem se identifican daños en el pulmón (fibrosis intersticial), miocarditis y lesiones hepáticas [27].

## Glifosato

La n-fosfonometil glicina es la base química de una serie de productos comercializados en el mundo entero y que corresponden al nombre glifosato.

Este herbicida ha revestido particular interés en nuestro medio por su utilización para controlar y erradicar cultivos ilícitos como la amapola y la coca. La controversia con respecto a su utilización se ha centrado especialmente por la potencialidad de efecto tóxico y por el hecho de que sea un herbicida **no selectivo** (es decir, no discriminador ante ningún tipo de tejido vegetal). Si bien, la base química del producto parece tener efectos tóxicos no muy pronunciados, la adición de vehículos como el POEA y el cosmoflux han hecho incrementar la alerta de los posibles efectos tóxicos sobre población humana, animales domésticos y vida silvestre de las zonas en donde se hacen aspersiones.



Desde el punto de vista ambiental, y particularmente en el caso de la erradicación de la amapola (*Papaver somniferum*), un punto a tener en cuenta es que el piso térmico de páramo, en donde crece favorablemente esta planta, también es sustento de la cubierta vegetal encargada de la “producción” del agua que garantiza el abastecimiento al resto de ecosistemas. Así, la aspersión de este producto en un ecosistema tan crítico para el equilibrio ambiental sería de especial preocupación.

Si bien el término glifosato es de mayor familiaridad para la población desde su uso en la erradicación de cultivos ilícitos, es un producto que ha sido utilizado por más de 30 años en agricultura (ej. maduración de la caña de azúcar). Algunos de los nombres comerciales más conocidos son Roundup®, Rodeo® y Ranger® [32].

Con la implementación del *Plan Colombia* se ha incrementado su uso en el país. La adición de vehículos como el cosmoflux, cuya composición es parcialmente conocida, ha permitido que la permanencia del herbicida sobre la maleza sea más duradera y por ende más efectiva su acción. Sin embargo, la potencialidad tóxica de estos vehículos, en sinergia con la base química glifosato, es motivo de preocupaciones e indagaciones.

Un estudio hecho en el Ecuador, país que comparte zona fronteriza con el Putumayo en donde se dan grandes volúmenes de aspersión, ha mostrado el efecto genotóxico del glifosato en mujeres expuestas al producto. A través de un ensayo llamado *Cometa*, se pudo comprobar la dispersión del material nuclear en células periféricas sanguíneas de las personas expuestas al producto una vez fueron sometidas a la técnica basada en electroforesis de células simples. La apariencia de las células afectadas por el efecto genotóxico es similar a la de la cola de un cometa, de ahí el nombre para designar al ensayo [18]. Otros estudios recientes han mostrado implicaciones en sistema reproductivo, concretamente en la síntesis de aromatasa, debidos al principio activo sólo (glifosato) y a la mezcla comercial Roundup® [43].

El glifosato puede causar desacople de la fosforilación oxidativa así como acción metahemoglobinizante. Esta última ha sido comprobada en varias especies, inclusive en humanos [14, 15].

Las evidencias de los reportes sobre efecto tóxico también estiman que la descomposición de la base química del glifosato (N-fosfono-metil glicina) podría dar origen a compuestos N-nitroso con potencialidad carcinogénica. De otra parte, algunos estudios



que sólo incluyen al principio activo N-fosfono-metil glicina, indican que su potencialidad tóxica es menor que la de la aspirina ó cafeína. Así, es aun difícil establecer con certeza cual es la verdadera potencialidad tóxica de este producto.

Su aspersión sobre ecosistemas frágiles con cubiertas vegetales críticas en la generación de recurso hídrico debería analizarse más profundamente para establecer uso racional u otras alternativas de menor impacto ambiental. Nuestro grupo de investigación ha hecho estudios en donde se ha mostrado los diferentes grados de susceptibilidad de las especies piscícolas de mayor importancia en Colombia, frente a la exposición a este herbicida [15].

## 4. MOLUSQUICIDAS

### Metaldehído

El metaldehído es el molusquicida de mayor uso en Colombia y quizás en el mundo. Si bien en Colombia, sus ventas son muy inferiores a las de otros tipos de pesticidas, en promedio se comercializan alrededor de 300 toneladas al año [19]. Los principales usos en jardinería para control de gasterópodos hacen que las mascotas sean las especies más propensas a ingerir el producto y sufrir la intoxicación. Además, la apariencia del producto es muy similar a pellets de concentrado comercial y tiene un sabor dulzón que atrae a los animales.

El metaldehído es un tetrámero hecho a base de acetaldehído [22]. El producto comercial en Colombia viene en una presentación al 7% de concentración [19, 32]. En Europa se consiguen productos hasta con un 50% de principio activo.

El metaldehído no se solubiliza bien en agua. No es claro si el efecto tóxico se debe al tetrámero en su forma no hidrolizada ó al monómero producto de la hidrólisis. Las dosis tóxicas reportadas para caninos y felinos están entre 100 mg/Kg y 200 mg/kg. Sin embargo, la producción de ácido láctico proveniente del acetaldehído y causante del principal efecto tóxico del compuesto, la acidosis metabólica, hacen pensar que el efecto tóxico sea más atribuible al monómero [22].

Los otros hallazgos que permiten plantear tentativamente mecanismos adicionales de acción es la disminución de la concentración cerebral de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina.



También se ha reportado un descenso significativo del GABA en el cerebro, lo cual explicaría el efecto excitatorio visto en el cuadro clínico [22].

Los signos clínicos iniciales del paciente intoxicado incluyen: salivación, ansiedad, vómito y ataxia. Además se pueden presentar temores, hipertermia y convulsiones similares a las de la intoxicación con estricnina, pero de menor intensidad. Con excepción del vómito, el cuadro es muy similar a la intoxicación con estricnina, pero de forma menos severa [22].

El tratamiento de la intoxicación se orienta hacia una terapia de apoyo (control de convulsiones, trémores, contrarrestar la acidosis metabólica con soluciones tipo bicarbonato ó ringer lactato) y la terapia de descontaminación con las medidas inespecíficas [22].

## Referencias Capítulo VI

[1]. Gupta RC. 2007. Organophosphates and carbamates. In RC Gupta (ed) Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. Academic Press. New York, Pp. 477-488.

[2]. Silvestri R. 1976. New techniques to measure blood cholinesterase activity in domesticated animals. Am J Vet Res 38 (5): 659-662.

[3]. Ellman GL, Courtney D, Andres V, Featherstone RM. 1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochemical Pharmacol 7:88-95.

[4]. Marutoiu C, Coman V, Balsa M, Constantinescu R. 1998. A new detection of some organophosphorus pesticides separated by TLC. J Liq Chrom & Rel Technol 21(14):2143-2149.

[5]. Kuca K, Kassa J. 2004. *In Vitro* reactivation of acetylcholinesterase using the oxime K027. Vet Human Toxicol 46(1): 15-17.

[6]. Post LO, Keller WC. 2000. Current status of food animal antidotes. Vet Clin North Am - Food Animal Prac 16(3):445-453.

[7]. Gwaltney-Brant S. 2004. Insecticides and molluscicides. In KH Plumlee (ed) Clinical Veterinary Toxicology, Mosby, St. Louis, Pp. 178-180.



[8]. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. 2007. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health* 7, 357.

[9]. Garcia-Barriga H. 1992. Flora Medicinal de Colombia (tomo II). Tercer Mundo Editores. Bogotá. Pp. 391-399.

[10]. Gupta RC. 2007. Strychnine. In RC Gupta (ed) *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press. New York.

[11]. Radeleff RD. 1970. *Veterinary Toxicology*. 2<sup>nd</sup> ed. Lea & Febiger. Philadelphia, PA.

[12]. Guáqueta SA, González JF, Jaramillo E, Iregui C. 2000. Aportes a la caracterización clínica e histopatológica de la vitamina D<sub>3</sub>-toxicosis en caninos jóvenes. *Revista Medicina Veterinaria y Zootecnia - Universidad Nacional de Colombia* 47(2):44-48.

[13]. Hovda LR, Hooser SB. 2002. Toxicology of newer pesticides for use in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 32:455-467.

[14]. Pieniazek D, Dukowska B, Duda W. 2004. Comparison of the effect of Roundup Ultra 360 SL pesticide and its active compound glyphosate on human erythrocytes. *Pest Biochem Physiol* 79:58-63.

[15]. González JF, Ochoa DM, Figueredo DE, González CA. 2007. Efectos tóxicos del Roundup® (glifosato) en tilapia roja (*Oreochromis sp.*), yamú (*Brycon amazonicus*) y bocachico (*Prochilodus magdalenae*). *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia - Universidad Nacional de Colombia* 54(2) (supl): 113-119.

[16]. Mora MA y Anderson DW. 1991. Seasonal and geographical variation of organochlorine residues in birds from Northwest Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol* 21: 541-548.

[17]. Newman MC. 2001. Introduction. In *Fundamentals of Ecotoxicology*. CRC Press.

[18]. Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Arévalo M, Muñoz MJ, Witte T, Oleas De-la-Carrera G, Leone P. 2007. Evaluation of DNA damage in Ecuadorian population exposed to glyphosate.



[19]. ICA. 2006. Comercialización de plaguicidas: 2003/2004. Producción, Ventas, Importación, Exportación. Instituto Colombiano Agropecuario (ICA)- Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural. Bogotá, D.C.

[20]. Van Metre D. 1992. A case report of the treatment of an overdose of xilazine in a cow. *Cornell Vet* 82:287-291.

[21]. Murphy MJ. 2002. Rodenticides. *Vet Clin Small Anim* 32:469-484.

[22]. Talcott PA. 2004. Metaldehyde. In KH Plumlee (ed). *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. St. Louis (USA). Pp. 182-183.

[23]. Wismer T. 2004. Novel insecticides. In KH Plumlee (ed). *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. St. Louis (USA). Pp. 183-186.

[24]. Gabriel KL, Dubin S. 1963. A method for detection of thallium in canine urine. *JAVMA* 143:722.

[25]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Talio. In *Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica*. Acribia. Barcelona. Pp. 303-305.

[26]. Humphreys DJ. 1990. Talio. In *Toxicología Veterinaria*. Interamericana - McGraw-Hill. Madrid. Pp. 79-80.

[27]. Jurado Couto R. 1990. *Toxicología Veterinaria*. 2ª ed. Salvat. Barcelona. 618 p.

[28]. Murphy MJ. 2007. Anticoagulant rodenticides. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic & Clinical Principles*. Academic Press. New York. Pp. 525-547.

[29]. Procuraduría General de la Nación/ Delegada para Asuntos Ambientales y Agrarios. 2005. Manejo de Plaguicidas Obsoletos. 47p.

[30]. Means C. 2004. Anticoagulant rodenticides. In KH Plumlee (ed). *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby. St. Louis (USA). Pp. 444-446.

[31]. Thomson - PLM. 2007. *Diccionario de Especialidades*



Veterinarias. 17 ed. PLM. 675 p.

[32]. Thomson - PLM. 2007. Diccionario de Especialidades Agroquímicas. 17 ed. PLM. 816 p.

[33]. Carothers M, Chew D. 1991. Management of cholecalciferol rodenticide toxicosis. *Comp Small Animal* 13:1058-1062.

[34]. Cumming C. 1991. Suspected vitamin D rodenticide poisoning in a dog. *Vet Rec* 128:128..

[35]. Dougherty SA, Center SA, Dzanis DA. 1990. Salmon calcitonine as adjunct treatment for vitamin D toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 196:1269-1272.

[36]. Gupta RC. 2007. Non-anticoagulant rodenticides. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic & Clinical Principles*. Academic Press. New York. Pp. 525-547.

[37]. Ensley S. 2007. Organochlorines. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic & Clinical Principles*. Academic Press. New York. Pp. 489-493.

[38]. Ensley S. 2007. Pyrethrins and Pyrethroids. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic & Clinical Principles*. Academic Press. New York. Pp. 494-498.

[39]. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. 1981. Insecticidas organoclorados. In *Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica*. Acribia. Barcelona. Pp. 231-250.

[40]. Hansen SR, Stemme KA, Villar D. 1994. Pyrethrins and pyrethroids in dogs and cats. *Comp Small Anim* 16:707-711.

[41]. Valentine WM. 1990. Pyrethrins and pyrethroids insecticides. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract* 20:375-382.

[42]. Gupta RC. 2007. Amitraz. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic & Clinical Principles*. Academic Press. New York. Pp. 514-517.

[43]. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Seralini GE. 2005. Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Persp* 113:716-720.



# CAPITULO VII

## Principios Tóxicos Presentes en Plantas

### 1. INTRODUCCIÓN

Varias prácticas culturales y de manejo de praderas aumentan el riesgo de que los animales domésticos accedan a plantas que contienen principios tóxicos. La domesticación de animales y la delimitación del espacio en el cual son mantenidos mediante la postura de cercas en las propiedades, así como la presión continua sobre praderas al aumentar la carga animal sin tener en cuenta la capacidad del terreno, el monocultivo seguido del abandono de tierras, la no rehabilitación de pastizales, etc. han incrementado este riesgo para los animales.

Una **Planta Tóxica** es todo material vegetal que al ser ingerido ocasiona disturbios fisiológicos y/o químicos en el organismo animal. Estos efectos pueden ser desde muy leves hasta provocar la muerte del animal. Los efectos sobre la ganancia de peso y la producción láctea, por ejemplo, también son frecuentes [19, 21].

La mayoría de los animales no consumen plantas tóxicas por impulso propio, salvo algunas excepciones. Algunas situaciones que pueden inducir al animal a consumirlas se enumeran a continuación [19]:

- Inanición:** Animales bien alimentados que reciban una ración apropiada y balanceada rara vez recurrirán a una planta tóxica para consumirla. Condiciones de veranos prolongados en el medio tropical ó de inviernos intensos, especialmente en países con estaciones, predisponen a los animales a consumir plantas indeseables. El almacenamiento de dietas (henos y ensilajes) para estos periodos críticos es vital desde el punto de vista preventivo.
- Sobrepastoreo:** Cuando se aumenta la carga animal sobre un terreno llevando a una menor disponibilidad de alimento se crean las condiciones para que el animal tenga que recurrir a plantas tóxicas.
- Desperdicios y hojarascas de plantas tóxicas:** Debe evitarse el acceso de los animales a los puntos donde se almacenen temporalmente semillas, ramas y hojas secas que sean





recogidas y apiladas en tales sitios.

- Potreros arados: Debe tenerse precaución al permitir el acceso a animales en estas zonas ya que la labor del arado puede exponer raíces de plantas tóxicas. Algunas veces las semillas de especies como la *Crotalaria* (pajarito, cascabelito) se esparcen y crecen en estos terrenos fácilmente.

- Curiosidad: Algunos animales son más curiosos que otros y pueden consumir una planta nociva a pesar de que dispongan de suficiente alimento de buena calidad. Por ello a veces se les ve pastoreando “a través de la cerca” a pesar de las buenas pasturas que tienen disponibles en el potrero.

- Restricción en el consumo de agua: Animales bajo esta condición buscan frutos jugosos para satisfacer sus requerimientos de agua y así pueden exponerse a principios tóxicos presentes en estos frutos.

- Mascotas que permanezcan solas en recintos cerrados pueden comer plantas ornamentales debido a su curiosidad ó falta de actividad física. Este es el caso típico de la intoxicación por oxalatos al consumir la planta *Dieffenbachia picta* (cucaracho) en animales mantenidos en encierro en casas ó apartamentos..

- Animales sometidos a extensas travesías consumen durante el trayecto malezas. Especialmente esta práctica se da en bovinos tipo carne mantenidos en sistemas extensivos de explotación.

- La biodiversidad de algunas zonas (ej. Magdalena Medio Colombiano) puede ofrecer a los animales una vegetación con gran número de plantas, muchas de éstas con potencial tóxico [2].

Una planta tóxica puede contener uno ó más principios tóxicos. Si se trata de varios compuestos, éstos pueden ó no estar relacionados químicamente. El principio tóxico puede ubicarse en cualquier parte de la planta (raíz, tallo, hojas, tubérculos). La fase de desarrollo de la planta también influye; es así como, el sorgo en crecimiento contiene principios cianogénicos, mientras otras como la *Crotalaria spectabilis* concentran su principio tóxico, **monocrotalina**, en la semilla cuando han alcanzado la madurez [1].

La toxicidad de una planta puede depender también de la región geográfica donde crece. Una planta puede traslocar determinado



elemento tóxico según la composición de los suelos en el área geográfica donde crece. Géneros como el *Aster* (margaritas), *Zea mays* (maíz) absorben selenio si se encuentran en una zona con altas concentraciones de este elemento. A plantas de este tipo se les denomina **indicadoras facultativas** Colombia tiene varias regiones seleníferas como bien es descrito en un trabajo clásico sobre el tema publicado por el Instituto Geográfico Agustín Codazzi [10]. Las condiciones climáticas de la región también influyen, como en la absorción aumentada de nitratos en el inicio de las temporadas invernales.

A continuación se revisan algunos de los más importantes principios activos presentes en plantas, especialmente los de relevancia en nuestro medio.

## 2. ALCALOIDES

Existe una gran variedad de alcaloides presentes en las plantas. Entre éstos se tienen los de tipo cevanina (plantas del género *Veratrum* y *Zigadenus*), colchicina (*Colchicum* y *Gloriosa*), diterpenos (plantas como *Delphinium* y *Acomitum*), tipo indolizidina (*Astragalus* y *Oxytropis*), jervanina (*Veratrum* y *Zigadenus*), piperidinos (*Conium*, *Nicotiana*), piridínicos (*Nicotiana*), pirrolizidínicos (*Senecio*, *Crotalaria*, *Heliotropum*), quinolizidina (*Lupinus*), taxina (*Taxus*), tipo tropano (*Atropa*, *Datura*), triptamina (*Phalaris*), entre otros [11]. Por la trascendencia en nuestro medio, a continuación se reseñan los más importantes de éstos como causantes de toxicosis en animales domésticos.

### Pirrolizidínicos

Son variadas las plantas que contienen alcaloides derivados de la **pirrolizidina**. Entre estas se pueden citar al *Senecio jacobaea*, *S. vulgaris*, *S. formosus* (árnica), *Crotalaria spectabilis*, *C. agatiflora* (cascabelito, pajarito) y *Heliotropium* [1, 11].

La enfermedad causada por estos alcaloides es conocida como seneciosis, cirrosis hepática ó enfermedad veno-oclusiva [11,12]. La toxicidad de estas plantas se debe a la bioactivación de los alcaloides pirrolizidínicos a unas formas conocidas como “pirroles” (formas dehidro). Los pirroles tienen gran capacidad electrofílica, lo cual les permite formar enlaces con macromoléculas como ADN, proteínas y glutatión. Estos ligandos (*adducts*, término usado en



inglés) ó uniones estables entre pirroles y macromoléculas son responsables del efecto citotóxico y antimitótico. El principal órgano afectado por esta reacción es el hígado y de ahí la naturaleza netamente hepatotóxica atribuida a estos alcaloides. Entre los alcaloides más conocidos se tienen senecionina, monocrotalina, jacobina, serracina, retrorsina, etc. [11].

Las lesiones macroscópicas por la acción hepatotóxica, incluyen: esteatosis, oclusión de conductos hepáticos -tejido conectivo proliferante-, necrosis y edema. No sólo el hígado puede afectarse, también se señalan lesiones en pulmón, estómago, riñón e intestino, aunque con menor frecuencia e intensidad.

La forma de intoxicación predominante es la crónica. Los síntomas más frecuentes son: inapetencia, adelgazamiento, mucosas pálidas y luego ictericas. Los equinos son la especie más susceptible, presentando trastornos nerviosos, inmovilidad, marcha vacilante y miembros cruzados al estar en pie.

El tratamiento de la intoxicación es de baja efectividad en la mayoría de los casos. En éste, lo que se intenta es suministrar protectores hepáticos para mejorar dicha función.

Para el diagnóstico, debe considerarse que los alcaloides atraviesan las barreras placentarias y por ello pueden detectarse colorimétricamente en sangre, bilis y orina [11, 12].

## Tropanos

Los alcaloides tipo tropano incluyen atropina, escopolamina, hioscina e hiosciamina. Estos se encuentran en plantas de los géneros *Atropa* y *Datura*, comúnmente conocidos como borracheros: *Datura arborea*, *Datura sanguinea*, *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, entre otras [8].

Los alcaloides tipo tropano tienen un efecto anticolinérgico de tipo parasimpaticolítico, antagonizando competitivamente a la acetilcolina en los receptores muscarínicos [8].

Inicialmente los animales se muestran sedientos y con la piel congestionada. También presentan midriasis y problemas de visión por efectos en la acomodación. De los trémores musculares se progresa a incoordinación, parálisis, alucinaciones (delirio). Puede presentarse parálisis respiratoria que lleva a la muerte. Otros signos



de tipo parasimpaticolítico son: resequedad de mucosas, atonía gastrointestinal, timpanismo, taquicardia y menor producción de orina [8].

El tratamiento se orienta a apoyo fisiológico controlando los signos mediante anestésicos y sedantes (barbitúricos, diazepam).

El uso de drogas de tipo parasimpaticomimético (ej. arecolina, pilocarpina) podría ser de utilidad en el tratamiento pero se reportan efectos de depresión respiratoria por su aplicación en algunos casos [8].

En el diagnóstico es de ayuda la presencia de las plantas en el tracto gastrointestinal. Los alcaloides tropanos pueden ser detectados y cuantificados en orina [9]. La frecuencia con la que se da la intoxicación en humanos en nuestro medio, especialmente por escopolamina, podría facilitar la consecución de laboratorios oficiales ó privados que ofrezcan las técnicas analíticas como servicio.



## Piperidinos

Los alcaloides tipo piperidino se encuentran en plantas como *Conium maculatum* (cicuta), *Nicotiana spp.* (tabaco) y *Lupinus spp.* (chochos de flor, altramuz, lupino, chochitos) [4, 11].

La importancia de estos alcaloides radica en su potencial efecto teratogénico en crías de madres que hayan sido alimentadas con estas plantas durante la gestación. Este consumo puede darse por accidente ó por incorporación errada a la dieta de sobrantes de cosechas, especialmente en el caso del tabaco. Inicialmente, se pensó que era la nicotina la causante de estos efectos, pero luego se confirmó a la anabasina como el principio activo responsable. Entre estos efectos se tienen malformaciones como escoliosis, paladar hendido y contractura muscular esquelética que inhibe el movimiento fetal durante la gestación. Estos han sido reportados en neonatos de bovinos, ovinos, equinos, caprinos y porcinos [11].

En el caso de la cicuta (*Conium maculatum*), los alcaloides más importantes presentes en esta planta son conina, N-metil conina, conhidrina y pseudoconhidrina. El principal efecto de estos alcaloides es nicotínico. Inicialmente hay una estimulación de ganglios y luego un bloqueo. La conina conduce a bloqueo de reflejos espinales debido a una mayor permeabilidad de la

membrana nerviosa al potasio [11].

Del género *Lupinus* se describe un buen número de especies en Colombia (*aloppecuroides*, *amandus*, *bogotensis*, *gachatensis*, *guadalupensis*, etc), especialmente en el departamento de Cundinamarca [4]. Estudios sobre efectos tóxicos directos de este género en animales no se conocen en nuestro medio.

No hay un tratamiento específico para esta intoxicación. Se debe apoyar fisiológicamente (falla respiratoria) y con medidas inespecíficas (lavado gástrico, suministro de carbón activado) [11].

## Piridínicos

Además de los alcaloides tipo piperidino presentes en el tabaco, alcaloides tipo piridínico también hacen parte de las plantas de tabaco de los géneros *Nicotiana* y *Lobelia*. Estos alcaloides son compuestos nitrogenados heterocíclicos ( $C_5H_5N$ ) presentes en plantas como *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana glauca*, *Lobelia nicotianaefolia*, entre otros [11].

Los alcaloides más importantes de este tipo son la nicotina, nornicotina, lobelina y lobelanina. Estos alcaloides son considerados estimulantes ganglionares.

La nicotina actúa como lo hace la acetilcolina sobre los sistemas simpático y parasimpático, especialmente en dosis bajas. El efecto toxicológico inicia con estimulación y termina con bloqueo de los ganglios del sistema autónomo y las uniones mioneurales esqueléticas. La muerte obedece al bloqueo respiratorio por efecto neuromuscular. Tanto la nicotina como la lobelina aumentan el rendimiento cardíaco así como las presiones sistólica y diastólica a través de efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Los efectos sobre el sistema nervioso central incluyen trémores y convulsiones, a dosis mayores [11].

Los síntomas presentados en animales intoxicados incluyen excitación, taquipnea, salivación, lagrimeo, emesis y diarrea; seguidos de debilidad muscular, depresión, taquicardia, cianosis, arresto cardio-respiratorio y muerte [11].

El tratamiento de esta intoxicación está basado en descontaminación (emesis, suministro de carbón activado) y



apoyo fisiológico. La atropina puede suministrarse, con estrecha vigilancia, si hay predominio de efectos de estimulación al parasimpático [11].

### 3. OXALATOS

El anión oxalato ( $C_2O_4^-$ ) da origen a dos tipos de oxalatos según el catión al cual se une químicamente [17, 18].

- Solubles: se absorben fácilmente para luego distribuirse sistémicamente. Químicamente son moléculas de oxalato de sodio, potasio y de tipo ácido (unión con hidrogenión,  $H^+$ ).

- Insolubles: cuando el anión oxalato está unido a calcio y magnesio. Estos no se absorben fácilmente y por ello su efecto se manifiesta en las mucosas, particularmente la digestiva. Sin embargo, en algunos casos los cuadros clínicos pueden llevar a la muerte de los animales.

Los oxalatos y algunas moléculas derivadas de éstos se encuentran tanto en plantas como en algunos productos industriales (anticongelantes como el etilen-glicol, blanqueadores y productos de curtiembre). La etiología más frecuente de intoxicación en animales de abasto se da por ingestión de plantas que contienen estas sales. Según Keeler (1978), citado por Jurado-Couto (1990) las plantas con oxalatos pueden dividirse en dos grupos [17]:

- Aquellas cuya savia tiene un pH cercano a 2.0 y el anión oxalato se presenta principalmente como oxalato ácido ( $HC_2O_4$ ). En este grupo se encuentran los géneros *Oxalis* y *Rumex*. El oxalato más importante presente en estas plantas es el oxalato ácido de potasio.

- Las plantas cuya savia tiene un pH cercano a 6.0, en las que el anión oxalato puede estar en forma sódica (soluble) ó en forma insoluble asociado a calcio y/o magnesio. El género *Halogeton* es el más representativo de este grupo.

En el grupo de plantas que contienen predominantemente oxalatos insolubles, se tienen:

- *Alocasia spp.* (alocasia)
- *Calla palustris* (lirio de agua)
- *Colocasia spp.* (oreja de elefante)



- *Dieffenbachia picta* (cucaracho)

Las plantas que contienen mayores concentraciones de oxalatos solubles, son:

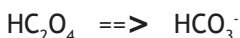
- *Amaranthus spp.* (bledos)
- *Beta vulgaris* (remolacha forrajera)
- *Halogeton glomeratus* (halogetón)
- *Oxalis sp.* (acederas, acederillas)
- *Rumex sp.* (acedera común, lengua de vaca)
- *Rheum raponticum* (ruibarbo)

Dentro de la planta, el contenido de oxalatos es máximo en las hojas, seguido por las semillas y es mínimo en los tallos. Además, los contenidos son mayores en la fase de crecimiento de la planta.

Los signos clínicos que se dan por consumo de plantas con estos compuestos son: sacudidas de cabeza, salivación profusa como un intento de solubilizar los cristales de oxalato, estomatitis, polidipsia, cambio en el tono de voz y faringitis. La liberación de histamina origina el cambio en el tono de voz. La magnificación de los signos señalados puede terminar con la muerte por asfixia del animal debido al edema marcado de la glotis [17, 18].

Por su parte, los oxalatos solubles al ser ingeridos pueden tomar 3 vías [17]:

· Pasar a carbonatos y bicarbonatos determinando alcalosis ruminales.



· Combinarse con calcio libre del rumen, insolubilizarse y causar daño a la mucosa.

· Absorberse rápidamente y producir la intoxicación oxálica, propiamente dicha.

Esta última posibilidad puede a su vez conducir a varios efectos en los animales:

1o. Hipocalcemia por unión con el calcio ionizado de la sangre. Esto conduce a sintomatología y daños en el sistema nervioso (ej. hiperexcitabilidad), así como menor capacidad de coagulación de la sangre.



2o. Los cristales insolubles de oxalato de calcio bloquean y necrosan los túbulos renales conduciendo a uremia y anuria posterior.

3o. Necrosis vasculares y hemorrágicas por acción de los cristales de oxalato de calcio sobre los endotelios.

Otros efectos que pueden darse son hemólisis y cristalización de tejidos cerebrales.

Las lesiones renales y endoteliales son quizás las formas más frecuentes de presentación de la intoxicación en cuanto a efectos patológicos. Otra lesión secundaria es el edema y la hemorragia de la mucosa ruminal con posibilidad de infecciones bacterianas ó micóticas secundarias [17, 18].

Los efectos de la intoxicación no sólo se dan sobre el sistema renal. La acción sobre sistemas enzimáticos que utilizan calcio y magnesio puede explicar otros efectos de esta intoxicación ya que un número importante de enzimas corporales requieren iones metálicos como cofactores para su funcionamiento (ej. succinil-deshidrogenasa, entre otras). La hipocalcemia derivada de la insolubilización de los oxalatos en la corriente sanguínea también explicaría un desenlace fatal de la intoxicación.

Para el caso de los caninos se ha señalado una dosis tóxica total de 1 g y para los felinos 0.2 g. Experimentalmente en equinos se ha visto que para producir la muerte es necesario suministrar dosis de 450 g totales en promedio durante un período de 24 horas. En el rumiante, al igual que sucede con muchos de los tóxicos de origen vegetal, el acostumbamiento al consumo influye mucho en su toxicidad. Para un ovino mantenido en ayuno, una dosis de 340 g de halogetón puede resultar mortal [18].

Los síntomas más característicos en los casos sobreagudos son: dolor abdominal, náuseas, vómitos, intranquilidad, convulsiones y muerte. En casos menos severos hay debilidad muscular y temblores, sialorrea, cólico ligero, respiración superficial y rápida, líquidos sanguinolentos en cavidad oral, convulsiones y polaquisuria [17, 18].

Los hallazgos post-mortem incluyen acumulación de cristales birrefringentes de oxalatos en los túbulos (corteza con apariencia estriada y amarillenta), riñones pálidos, edematosos y tumefactos, así como hemorragias subcapsulares. Otras lesiones que se





presentan son: ascitis, hidrotórax, hemorragias ruminales y árbol bronquial edematoso [18].

El tratamiento de los animales intoxicados por oxalatos no da muy buenos resultados si la acción de los mismos ha conducido a lesiones severas. Puede intentarse la administración de gluconato ó borogluconato de calcio (1 g/50 Kg de peso al 25%, i.v.) y glucosa i.v. para estimular una mayor diuresis [18].

#### 4. PRINCIPIOS CARDIOTÓXICOS - GLICOSIDOS CARDIACOS

Existen diferentes géneros de plantas que pueden contener glicósidos cardiacos: digitalis (*Digitalis purpurea*, *D. lanata*), nerium (*Nerium oleander*), Helleborus, taxus (*Taxus bacata*) [17, 18].

La especie *Digitalis purpurea* es la única de este género que crece en Colombia. Hoy se encuentra en estado silvestre especialmente en la Cordillera Oriental (especie traída por los colonizadores españoles). Existe una variedad alba de flores blanco-amarillentas. Popularmente, este género es conocido como dedalera, campanitas, digital, etc. Es un arbusto de 0.6 a 1.5 m con hojas alternas y en rosetón. Las flores púrpuras se distribuyen longitudinalmente en una larga inflorescencia de 50 a 70 cm. Las hojas de esta planta contienen varios glicósidos como digitoxina, gitoxina y digoxina entre otros. La mayor concentración de alcaloides parece darse al inicio de la floración [20]. Se señalan como dosis letales totales: equinos = 25 g, porcinos y perros = 5 g, y gatos = 0.1 g [18].

Entre los glicósidos, la digitoxina tiene un marcado efecto por su acción acumulativa basada en su lenta excreción. Por su parte, la digoxina tiene una velocidad de eliminación mayor y así se explica su mayor uso terapéutico. Los azúcares (digitosa) juegan un papel importante en la fijación del glicósido al miocardio. Cuando el componente tipo azúcar está ausente por la hidólisis previa del glicósido, la actividad del compuesto disminuye drásticamente (mecanismo opuesto a los cianoglicósidos que serán estudiados posteriormente). Por ello, se considera que los rumiantes son relativamente resistentes a los efectos de los glicósidos ya que puede darse una inactivación por el metabolismo ruminal [17, 18].

La ATP-asa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  dependiente, enzima estructural abundante



en el miocardio, es el receptor de los cardioglicósidos. La inhibición de este sistema enzimático por depleción del  $K^+$  intracelular e incremento del  $Ca^{++}$  intracelular transportado desde el espacio extracelular, es responsable de los efectos terapéuticos y tóxicos de los cardioglicósidos [17].

Dosis terapéuticas de digitálicos pueden conducir a anorexia y vómito. Los síntomas de intoxicación leve por digitálicos incluyen: depresión, vómito, diarrea y bradicardia. Efectos mayores se reflejan en intensa bradicardia, taquicardia y sístoles alternativamente débiles y fuertes. Finalmente, el corazón puede llegar a un paro cardíaco, presentando aurículas dilatadas y llenas de sangre por acumulación, así como ventrículos contraídos y vacíos [18].

Para el tratamiento de la intoxicación debe tenerse en cuenta [18]:

\* Eliminación de los restos de las plantas presentes en el tracto gastrointestinal.

\* Administrar atropina para contrarrestar la excesiva estimulación vagal.

\* Evitar las catecolaminas ya que pueden potencializar los síntomas de toxicidad cardíaca, recomendándose entonces bloqueadores tipo  $\beta$ -adrenérgicos.

## 5. AGENTES FOTOSENSIBILIZANTES

La fotosensibilización se da por dos tipos diferentes de compuestos: 1) compuestos exógenos que ingresan al organismo y 2) metabolitos clorofílicos y/o porfirínicos que no pueden excretarse por daño hepático previo. Estos compuestos una vez distribuidos, alcanzan la piel y reciben la fotoactivación por energía lumínica dando origen a moléculas que estimulan una respuesta inflamatoria en el tejido cutáneo. Posteriormente, se presenta una necrosis de la dermis y epidermis [17, 21].

Para que se presente esta situación se deben dar ciertas condiciones [17, 18]:

- Absorción ó reabsorción de sustancias fotosensibles y paso de las mismas a la dermis.
- Presencia de luz con longitud de onda específica para la activación del compuesto fotodinámico.



•Permeabilidad del tejido cutáneo (ej. depigmentación, albinismo). Es por ésto que los fenómenos se dan especialmente en individuos de pieles claras dado que los pigmentos cutáneos actúan como filtros.

Se distinguen dos tipos de fotosensibilización [17, 18]:

1. Exógenas (primarias): Sustancias fotosensibles que ingresan al organismo (hipericina, fagopirina). Estas hacen parte del tejido vegetal de forrajes consumidos como base de la dieta ó que aparecen accidentalmente por contaminación de la dieta con algunas plantas.

2. Endógenas (secundarias): daño hepático previo (ej. fibrosis por alcaloide pirrolizidínico) que impide la eliminación de pigmentos clorofílicos ó derivados porfirínicos, conduciendo a reabsorción de los mismos. Son de peor pronóstico que las exógenas.

Los fenómenos fotosensibles pueden manifestarse tanto local como sistémicamente. En bovinos se observan lesiones cutáneas de zonas depigmentadas, depresión, salivación, párpados y ollares secos, prurito, hipersensibilidad cutánea, diarrea e ictericia. La orina también suele tomar un color pardo rojizo. En procesos severos, la mortalidad alcanza un 10%. En equinos, la intoxicación se manifiesta con cólicos, trastornos nerviosos, además de las alteraciones cutáneas [17].

Un enfoque preventivo debe primar sobre el terapéutico al abordar las fotosensibilizaciones. Cuando un animal ya presenta sintomatología debe protegerse de la luz, inducirle una mayor eliminación de la sustancia toxica, suministrarle hepatoprotectores y hacerle tratamientos tópicos de las lesiones previniendo las infecciones secundarias y utilizando compuestos antiinflamatorios [18].

Dentro de las plantas causantes de fotosensibilizaciones, se destacan:

*Hypericum perforatum* (hierba de San Juan, chites). Crece en las zonas cálidas y templadas del país. El principio tóxico - hipericina - se concentra en tallos y follajes. Este pigmento se absorbe por el tubo digestivo y pasa por el hígado. El proceso es de sensibilización sin daño hepático [20].



*Lantana camara* (lantana, mermelada, quema-quema). Crece principalmente en climas medios y cálidos, pero también puede encontrarse en pisos térmicos fríos. Los tallos y follaje concentran los principios tóxicos: Triterpenoides policíclicos conocidos como Lantadenos A y B. El consumo de esta planta es causa de fotosensibilización primaria [20].

*Brachiaria decumbens*: gramínea de zonas medias y cálidas que contiene saponinas como agentes fotodinámicos presentes tanto en follaje como en tallos. Esta gramínea también es susceptible a la aparición de un hongo (*Phytophthora blight*), el cual es productor de la esporodesmina. Saponinas y esporodesmina llevan a daño hepático (colangiohepatopatía cristalóide) y por ello la fotosensibilización causada por esta gramínea es de tipo secundario [17, 18, 20].

## 6. FITOTOXINAS O LECTINAS

Son sustancias extraídas de algunas plantas y que tienen la propiedad de aglutinar los eritrocitos de diferentes especies animales [17].

En la actualidad, su denominación más frecuente es la de lectinas para indicar el poder selectivo de la interacción con determinados tipos de hemáties. Se han encontrado no sólo en plantas sino también en venenos de serpientes.

La primera lectina vegetal estudiada fue la **ricina**. Las lectinas no son atacadas por los jugos gástricos, inducen respuestas por reconocimiento de antígeno y son muy activas actuando a dosis bajas [17, 18, 21].

Se considera que las lectinas aglutinan por su capacidad de acoplamiento con unidades de azúcar presentes en la superficie de los glóbulos rojos. Se conocen unas 500 especies vegetales que contienen lectinas. Entre las más conocidas están:

*Ricinus communis* (higuerilla, ricino, palma castor): crece en zonas medias y cálidas. El follaje, los tallos y las semillas pueden contener el principio tóxico. Ejerce además una acción irritante del tracto intestinal (usado como vermífugo por parte de campesinos)[20]. Esta planta ha tomado mucha fuerza como cultivo agroindustrial dado que contiene principios como el ricinoleato de metilo, el cual puede incorporarse al biodiesel. Se calcula que en los últimos años,



más de 200 hectáreas se han cultivado con esta planta sólo en el departamento de Boyacá.

*Abrus precatorius* (semillas de jequirití, chochos de tinta negra): la lectina presente es la abrina 17, 18, 21].

## 7. NITRATOS Y NITRITOS

### Fuentes

La intoxicación por nitratos ( $\text{NO}_3$ ) y nitritos ( $\text{NO}_2$ ) es una entidad de frecuente presentación en muchas de las diferentes zonas naturales del país. Así mismo, su prevalencia es significativa en Europa y Norteamérica. Se reconocen varias fuentes de intoxicación [13, 23]:

- Empleo indiscriminado de fertilizantes con nitrato de sodio, potasio ó amonio (Nitrógeno al 46%, Nitrón 30, etc.).

- Consumo de aguas contaminadas con bacterias nitrorreductoras ó saturadas de materia orgánica (fuente de  $\text{NO}_3$ ). Las aguas estancadas pueden ser una fuente importante. La intoxicación puede provenir por consumo de aguas superficiales ó profundas. Otro caso de interés son los tanques de almacenamiento de aguas lluvias que acumulen excesivo material vegetal como contaminante.

- El uso de herbicidas fenoxiacéticos como el 2,4-D y 2,4,5-T, llamados “hormonales”, hace que las malezas acumulen gran cantidad de compuestos nitrogenados.

- La materia orgánica y otros residuos de origen animal son fuentes de  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$ . Por ello, la riqueza natural en material nitrogenado que poseen algunos suelos aumenta la posibilidad del desarrollo del cuadro tóxico.

- Existe un grupo de plantas y forrajes caracterizados por su mayor capacidad para fijar nitrógeno en forma de  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$ . Dentro de estas plantas se tienen [1, 2, 3, 20]:

- *Amarantus dubius* (bledo, bledo liso, bledo blanco)
- *Astragalus sp.* (hierba loca)
- *Beta vulgaris* (remolacha forrajera)
- *Rumex sp.* (lengua de vaca)



- *Solanum sp.* (patata)
- *Sorgum sp.* (pasto Johnson)
- *Zea mays* (maíz)
- *Lolium perenne* (rye-grass)
- *Pennisetum clandestinum* (quicuyo)
- *Mascagnia concinna* (cansaviejo)
- *Tanaecium exitiosum* (mataganado)
- *Andropogon bicornis* (rabo de zorro, cola de venado)
- *Paspalum conjugatum* (mindaca, panza de burro)
- *P. fasciculatum* (gramalote)
- *P. virgatum* (maciega, remolina, cabezona)
- *Mellilotus officinalis* (trébol amarillo)

Las plantas jóvenes y en estado de prefloración concentran mayores cantidades de  $\text{NO}_3$  que las maduras.

Siendo las anteriormente mencionadas, las principales fuentes de intoxicación, es importante anotar las condiciones medioambientales especiales que favorecen la presentación y aumentan el riesgo de disponibilidad de  $\text{NO}_3$  para los animales. Entre estas figuran [13, 17]:

- Epocas de transición entre períodos de verano e invierno: los suelos secos acumulan una gran cantidad de  $\text{NO}_3$  ya que la escasez de agua impide la solubilización de los mismos. Una vez se presentan las primeras lluvias, se inicia la absorción de  $\text{NO}_3$  en forma acelerada. Así, la acumulación de  $\text{NO}_3$  por parte de la planta ofrece las mayores posibilidades de que se presente la intoxicación.

Otras condiciones asociadas al inicio de las lluvias como son las bajas temperaturas y la nubosidad -menor luminosidad- contribuyen a que la enzima nitrato-reductasa no actúe adecuadamente y, así, los nitratos no cumplan con su ciclo normal dentro de la planta.

Otro aspecto a considerar son las heladas que se dan al amanecer en los días de verano intenso (evaporación del gran calor que se ha concentrado durante el día). Estas bajísimas temperaturas “queman” el material vegetal y hacen que la planta presente una gran cantidad de tejido inerte rico en  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$ . Cuando este fenómeno precede al inicio del invierno, esta es otra fuente del material tóxico.

- Los suelos con pH ácido -un buen porcentaje de los suelos colombianos- permiten una mayor absorción de  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$ . Así



mismo, algunas prácticas de fertilización muy generalizadas como el uso de gallinaza hacen que elementos como el molibdeno, azufre y fósforo se deprimen en sus niveles haciendo que los  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  se absorban más fácilmente.

## Toxicidad

Cuando la concentración de  $\text{NO}_3$  en un forraje está por encima del 1% (10.000 ppm), con base en materia seca, se considera que se presenta un nivel tóxico de riesgo para poblaciones bovinas [23]. Algunos autores consideran que un 0.8% de  $\text{NO}_3$  puede ser tolerado por un bovino en buenas condiciones [13, 17, 18].

Establecer categóricamente una dosis tóxica de  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$  puede resultar difícil, ya que el proceso de exposición a concentraciones progresivamente altas de nitrato/nitrito permite un “acostumbramiento” y así una mayor disponibilidad de la población microbiana ruminal capaz de reducir a amoniaco los  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$  ingeridos. Esto aumentaría la tolerancia a la concentración de nitrato inicial presente en el pasto. Considerando otras fuentes de intoxicación, como el consumo directo de formas muy solubles de nitrato (ej. nitrato potásico como fertilizante ó insumo), se ha establecido una dosis de 1 g de  $\text{NO}_3$  potásico/Kg de peso como DL50 en bovinos y ovinos. También se ha demostrado que los rumiantes toleran mayores niveles de  $\text{NO}_3$  cuando la dosis se reparte durante el día ó hace parte de una mezcla con otras fuentes alimenticias. En el agua, 1500 ppm de  $\text{NO}_3$  se consideran tóxicas [17, 18].

Se ha reportado una gran variabilidad entre especies e individuos en la intoxicación por  $\text{NO}_3/\text{NO}_2$ . Según Buck, los animales monogástricos toleran bastante bien los  $\text{NO}_3$ . Sin embargo, son aproximadamente 10 veces más susceptibles a los  $\text{NO}_2$  que a los  $\text{NO}_3$  por vía oral, debido a sus mecanismos poco eficientes para metabolizar los  $\text{NO}_2$  [16]. Un caso especial es la especie porcina, considerada la más susceptible a la intoxicación por  $\text{NO}_2$ , especialmente si se alimenta a los cerdos de levante y cría con sueros provenientes de la industria láctea. Se debe establecer si para la fabricación del queso se ha utilizado nitrato cálcico (se usan hasta 40 g/L de leche para evitar la fermentación), ya que el  $\text{NO}_3$  puede pasar a  $\text{NO}_2$  en almacenamientos prolongados y temperaturas ambiente medias.



## Mecanismo de acción / biotransformación

Los nitritos pertenecen al grupo de los tóxicos metahemoglobinizantes; es decir, aquellos compuestos que por su poder oxidante transforman a la hemoglobina (Hb) en metahemoglobina ó ferrihemoglobina (MetHb) haciendo que el hierro en su estado ferroso  $\text{Fe}^{2+}$  (reducido) pase a un estado férrico  $\text{Fe}^{3+}$  (oxidado). En tal situación, la Hb queda incapacitada para captar oxígeno y transportarlo [13, 17, 18].

El ión  $\text{NO}_3$  es relativamente menos tóxico. Sin embargo, puede afectar la función tiroidea en algunas especies. Entre éstas, se encuentran ratas y ovejas que ven sensiblemente modificada la captación de yodo. Otros efectos deletéreos asociados a los  $\text{NO}_3$  incluyen infertilidad y disminución de la producción láctea [17, 18].

Una vez en el rúmen, los  $\text{NO}_3$  son reducidos a  $\text{NO}_2$  por mediación de la nitrato-reductasa. Los  $\text{NO}_2$  a su vez pasan a amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) con la acción enzimática de la nitrito-reductasa, con algunos pasos intermedios previos. Sin embargo, por encima de cierta concentración de  $\text{NO}_3$ , el paso de  $\text{NO}_2$  a  $\text{NH}_3$  resulta significativamente disminuído [16, 17, 18].

La absorción de  $\text{NO}_2$  a partir del rúmen es bastante rápida. Así, una vez alcanzan el torrente sanguíneo estabilizan el Fe de la Hb en su forma férrica ( $3^+$ ), impidiendo la captación de oxígeno y llevando al organismo a una **anoxia citotóxica** [13, 16, 17, 18].

Otros co-factores involucrados en esta biotransformación, son [18]:

\* Molibdeno: Cofactor de la reducción de  $\text{NO}_3$  a  $\text{NO}_2$ . Puede ser antagonizado por el tugnstato de sodio.

\* Acido ascórbico: Acelera la reducción de  $\text{NO}_2$  (paso a óxidos nitrosos) y posteriormente a  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  (amoníaco/amonio). Induce una mayor actividad de la nitrito-reductasa.

Los  $\text{NO}_2$  no absorbidos son tóxicos para la microflora ruminal e inhiben la digestión de la celulosa. Por su parte, los  $\text{NO}_2$  absorbidos conducen a hipotensión al producir vasodilatación periférica. Este efecto puede explicarse por la oxidación de moléculas como la adrenalina, colina y cisteína. Además, los  $\text{NO}_3$  también son vasodilatadores y refuerzan este efecto [13, 17, 18]. Entre un 80 y 90% de los  $\text{NO}_3$  administrados por vía oral son recuperados en la





orina. Sin embargo, estudios realizados con  $N_{13}$  radiactivo sugieren una distribución sistémica en el organismo.

## Signos clínicos

Una intoxicación aguda puede manifestarse entre 30 minutos y 4 horas después de la ingestión de la fuente tóxica. Es difícil establecer un tiempo preciso y es así como en algunos casos sólo una semana después de estar consumiendo forraje tóxico, puede empezarse a manifestar el cuadro de toxicosis [13, 17, 18].

Aunque el cuadro clínico visto en conjunto es el reflejo tanto de la acción de los  $NO_2$  como de los  $NO_3$ , se pueden agrupar los síntomas según dependan de la acción de uno u otro.

La fase nitrato ( $NO_3$ ) reúne la siguiente sintomatología:

- Salivación
- Vómito ó intentos del mismo
- Diarrea
- Dolor abdominal (los animales tratan de patearse el abdomen)

Los síntomas anteriores se deben a la acción irritativa de los  $NO_3$  sobre el tracto gastrointestinal. Además, el gradiente osmótico inducido por la presencia de una mayor concentración de solutos ( $NO_3$ ) en el lumen intestinal favorece el paso de líquidos hacia el mismo (diarrea osmótica).

- Emisión frecuente de orina
- En procesos crónicos se inhibe la captación de yodo por parte de la tiroides (bociógenos) y se reportan efectos reproductivos, concretamente relacionados con una menor síntesis de progesterona, la cual es dependiente de una subfamilia de citocromo P450 que es bloqueada por el nitrito [23].

El efecto tóxico de la fase nitrito ( $NO_2$ ) se manifiesta con:

- Disnea
- Cianosis de mucosas
- Pulso rápido y débil (vasodilatación)
- Sangre de color “achocolatado”
- Temblores musculares y ataxia
- Convulsiones anóxicas



·Muerte (3-24 horas después de iniciados los síntomas)

Se ha correlacionado el grado de metahemoglobinemia (MetHb) y la sintomatología, observándose que con un 20% de MetHb no hay manifestaciones clínicas; con un 30-40% se presenta el cuadro agudo, mientras que con un 80-90% sobreviene la muerte.

## Tratamiento

·Azul de metileno (cloruro de tetrametilitionina)

**Objetivo:** Lograr que mediante su acción reductora el hierro de la Hb recupere su estado divalente-reducido ( $\text{Fe}^{2+}$ ).

**Dosis:** 15 mg/Kg de peso en solución al 1 - 4% en agua destilada ó dextrosa al 5% por vía i.v. Es una dosis que ofrece amplio margen de seguridad según lo visto en diferentes experimentos realizados en el Laboratorio de Toxicología de la FMVZ (Universidad Nacional). En la mayoría de reportes de literatura se recomiendan 5 mg/Kg. Con dosis bajas puede ser necesario repetir el tratamiento ya que en algunos casos la absorción de  $\text{NO}_2$  continua a partir del rumen e intestino, después de haber suministrado un primer tratamiento [13, 16, 17, 18] .

·Aceite mineral

**Objetivo:** Disminuye la acción irritante de las sales de  $\text{NO}_3$  y acelera su eliminación.

**Dosis:** 1.000 - 3.000 c.c. por sonda via oral, según el tamaño del animal. Su suministro queda a criterio del M.V. según el grado de efecto tipo nitrato (diarrea) que presente el paciente.

·Vitamina C

**Objetivo:** Coadyuvante reductor en el paso de  $\text{NO}_2$  a amonio ( $\text{NH}_4^+$ ). Es preciso recordar que una de las actividades biológicas principales que cumple la vitamina C es como agente antioxidante.

**Dosis:** 5-20 mg/Kg por vía i.v. junto con el azul de metileno ó por vía i.m. [13].

·Oxitetraciclina

**Objetivo:** Efecto bacteriostático y por ende sobre la nitrato-reductasa. Además puede actuar como quelante del molibdeno.



Dosis: 50-100 c.c.

Sol. comercial al 5% por vía intrarruminal [16].

Los catárticos salinos también pueden utilizarse como alternativa terapéutica complementaria, con la misma consideración hecha para el aceite mineral. El suministro de agua-melaza también procura el aporte de  $H^+$  que propende por la reducción de los  $NO_2$  presentes en el rumen.

## Hallazgos post-mortem

Las lesiones más características de la entidad son [16, 17, 18]:

- Cianosis generalizada de los tejidos corporales
- Petequias y equimosis en las superficies serosas
- Sangre de color castaño oscuro y congestión visceral
- Congestión y hemorragia de mucosa intestinal

## Diagnóstico

Se deben contemplar los siguientes puntos [16, 17, 18]:

- Sintomatología (efectos en respiración, cianosis de mucosas, irritación del tracto G.T.I., etc.).
- Correlación entre dietas problemáticas y factores medioambientales predisponentes (períodos críticos).
- Pruebas diagnósticas de laboratorio y de campo [16]:

## Reacción de la difenilamina:

Es una prueba de fácil utilización en campo y que sirve para determinación de  $NO_3$ . Se puede emplear tanto en fluidos biológicos como suero, plasma, orina, humor acuoso, etc.; así como en la detección directa sobre el material vegetal.

**Reactivos:** Solución A (difenilamina): 500 mg de difenilamina disueltos en 80 ml de ácido sulfúrico concentrado y 20 ml. de agua destilada. Agitar y enfriar.

**Solución B:** Se prepara tomando 5 ml de la solución A y llevando hasta 40 ml con ácido sulfúrico concentrado.

**Procedimiento:** a una ó dos gotas del fluido sospechoso se



adicionan 3 gotas de la solución B. La reacción positiva dará un color azul intenso.

Con material vegetal, se hace un corte en el tallo del pasto ó la planta y se dispensan 3 gotas del reactivo sobre el corte. Este procedimiento es conveniente realizarlo sobre un recipiente blanco (crisol) que permita ver con claridad el cambio a una coloración azul intensa que se presenta en los casos positivos (concentración de nitratos superior al 2%). Cuando se quiere evaluar la condición general de una pradera, se toma un número representativo de muestras (50 - 70 / Ha). Si más del 70% del muestreo es positivo el potrero debe descartarse por varios días para pastoreo, hasta que algunas de las condiciones medioambientales hayan cambiado.

## Reacción con ácido sulfanílico:

Es otra prueba de campo para determinación de  $\text{NO}_2$ .

Reactivos: a) Solución de ácido sulfanílico: 0.5 g en 150 ml de ácido acético glacial al 20%.

b) Solución de  $\alpha$ -naftil amina: 0.2 g de la sal en ácido acético glacial al 20%.

Procedimiento: 2 ml de muestra + 2 ml de sol. de ácido sulfanílico + 2 ml de  $\alpha$ -naftilamina. Si la mezcla presenta un color rosado ó rojizo se considera positiva la reacción. Las muestras que se pueden analizar son flúidos biológicos y agua. El material vegetal también puede ser utilizado.

## Reactivo de Bray

Se le atribuye una mayor sensibilidad que la prueba de la difenilamina en cuanto a la detección de  $\text{NO}_3$  y  $\text{NO}_2$ . A través de coloraciones diferentes, este reactivo permite diferenciar  $\text{NO}_3$  (color rosa) de  $\text{NO}_2$  (rojo ladrillo). Tiene la ventaja de no tener que manipular ácido sulfúrico como en el caso de la difenilamina ya que su presentación es en polvo. Este reactivo puede prepararse a través de la mezcla de:

- Sulfato de bario: 100 g
- Acido sulfanílico: 4 g
- $\alpha$ -naftilamina: 2 g
- Zinc en polvo: 2 g



- Sulfato de manganeso: 10 g
- Acido cítrico: 75 g

## Nitrificación del ácido salicílico:

Prueba espectrofotométrica de gran valor diagnóstico ya que a diferencia de todas las mencionadas con anterioridad permite resultados de tipo cuantitativo. Así, se podrá hacer una mejor valoración del nivel de  $\text{NO}_3$  en forraje para saber la conveniencia de poner a pastorear un grupo de animales en un potrero determinado [22]. Excelente para implementar un plan de prevención en las fincas al someter a análisis periódicos las pasturas de las mismas.

## Cuantificación de niveles de MetHb y nitrito en humor acuoso:

La medición de metahemoglobinemia (%) se hace con espectrofotometría visible ó mediante utilización de equipos de gases sanguíneos [23]. El nitrito puede identificarse en humor acuoso utilizando tiras reactivas para urianálisis como una medida práctica de campo [24].

## Control

Algunas de las medidas que pueden aplicarse son:

- \* Pastoreo restringido en potreros identificados como positivos ó sospechosos de concentrar  $\text{NO}_3$ . Acceso del hato durante 1-3 horas al día.
- \* Suplementación de la ración con material que no sea fuente de  $\text{NO}_3$  /  $\text{NO}_2$  (ensilaje, heno).
- \* Facilitar el consumo de azúcares de rápido metabolismo (agua-melaza) en épocas críticas.
- \* Reconocimiento de plantas acumuladoras de  $\text{NO}_3$  y restricción en el acceso a las mismas.
- \* Análisis periódico de suelos y forrajes para determinar la concentración de  $\text{NO}_3$ .
- \* El uso de azul de metileno en agua de bebida ó en mezcla con



la sal mineralizada ha sido objeto de controversia como medida profiláctica. Algunos casos reportan buenos resultados; sin embargo, la naturaleza reductora del azul de metileno podría acelerar el paso de  $\text{NO}_3$  a  $\text{NO}_2$  en el rumen, desencadenando la intoxicación y así se cuestionaría su uso como medida profiláctica.

## 8. CIANURO - GLICOSIDOS CIANOGENICOS

### Fuentes

La mayor parte del interés toxicológico en el cianuro se ha concentrado desde el inicio de su estudio en la rapidez de su acción tóxica y letal. Sin embargo, su toxicidad crónica por consumo de ciertas dietas y los problemas derivados de la contaminación ambiental por desechos industriales que lo contienen, son puntos que también deben analizarse a la hora de evaluar sus implicaciones como sustancia tóxica.

El cianuro, ácido cianhídrico (HCN), ácido prúsico ó nitrilo fórmico son algunos de los términos que hacen referencia al mismo principio tóxico. Las sales de sodio y potasio son otras formas importantes de presentación del tóxico, al igual que los glicósidos cianogénicos presentes en algunas plantas [1, 17, 18].

Los usos del cianuro son variados y abarcan desde su empleo como rodenticida hasta su utilización en la guerra química. A nivel industrial se utiliza en talleres de cromado y niquelado (limpieza de metales, electroplastia y síntesis química).

El reino vegetal es la principal fuente de intoxicación para las especies animales [19, 20, 21]. Como se anotó anteriormente, existen diversas plantas que acumulan cantidades significativas de glicósido cianogénico (azúcares modificados que liberan cianuro al ser hidrolizados). En condiciones naturales no se presenta la hidrólisis de los glicósidos en las plantas ya que las enzimas diastasas ó glicosidasas que los degradan, se encuentran espacialmente separadas de los glicósidos en las células vegetales. Cuando la planta es sometida a una situación de estrés: marchitamiento, heladas, pisoteo ó masticación por parte del animal; se dan las condiciones para que la enzima efectue la hidrólisis del glicósido. Esquemáticamente estas reacciones pueden representarse, así [17]:



·(Reacción 1):  $\text{CN}^-\text{AZUCAR} \gg \text{AZUCAR} + \text{CN}^-\text{C-CH}_3^*$

·(Reacción 2):  $\text{CN}^-\text{C-CH}_3^* \gg \text{CN}^- + \text{aldehído ó cetona}$

$\text{CN}^-\text{C-CH}_3^*$  : compuesto intermedio en la liberación del ion ciano ( $\text{CN}^-$ )

La (R2) es catalizada por la hidroxinitrilo-liasa (enzima de acción complementaria).

El potencial cianogénico de la planta es mayor en hojas y semillas. El riesgo de intoxicación es mayor con plantas inmaduras y de crecimiento rápido. La distribución geográfica de las plantas que acumulan glicósidos de este tipo es muy amplia, perteneciendo éstas a diversas familias taxonómicas. Dentro de las plantas más importantes, se tienen [18, 20, 21]:

- *Sorghum vulgare* (sorgo, pasto Johnson)
- *Prunus* sp. (cerezas, melocotones)
- *Prunus serotina* (cerezo, cerezo criollo)
- *Linum* spp. (lino)
- *Prunus amygdalus* (almendra amarga)
- *Manihot utilissima* (mandioca, yuca)
- *Vicia sativa* (arveja)
- *Panicum miliaceum* (mijo)
- *Zea mays* (maíz)
- *Trifolium repens* (trébol blanco, carretón)
- *Pyrus malus* (manzana)
- *Sambucus nigra* (sauco, saúco)
- *Mascagnia concinna* (cansaviejo)
- *Panicum maximum* (pasto Guinea, India)
- *Tanaecium exitiosum* (mataganado)

## Toxicidad

En el caso del ácido cianhídrico puro (HCN), la dosis letal por vía digestiva para los animales domésticos está entre 1 y 2 mg/Kg de peso. Sin embargo, en el resto de fuentes es difícil establecer una dosis precisa por sus diferentes grados de disociación. Kaufmann ha señalado para el cianuro potásico (KCN) las siguientes dosis tóxicas totales: Equinos 4 - 8 g, Bovinos 6 - 8 g, Perros 0.2 - 0.5 g y en el hombre 0.1 - 0.15 g [17, 18].

Con relación a las plantas tóxicas, la toxicidad depende de varios



factores: fase de desarrollo de la planta, grado de conservación-marchitamiento, etc. La especie animal también influye en este sentido. Garner, citado por Buck, señala que los rumiantes son más susceptibles que los monogástricos ya que el pH bajo del estómago interferiría con la hidrólisis enzimática de los glicósidos. En la práctica es normal que sólo mueran aquellos animales que comen a razón de 4 mg de glicósido/Kg de peso. Dentro de los rumiantes, la oveja es menos susceptible y se considera que está en capacidad de metabolizar unos 22 mg de glicósido/50 Kg de peso/hora [16].

Por vía aérea, la toxicidad del HCN es mayor. Una atmósfera con 0.33 mg/L de aire conduce rápidamente a mortalidad en el hombre, lo cual fue utilizado como principio para aplicar en las cámaras de gas usadas como método de pena de muerte en algunos países.

## Mecanismo de acción y biotransformación

El HCN se absorbe muy rápidamente a través de las vías digestiva, inhalatoria y parenteral. Su eliminación se hace a través de la vía pulmonar, pero la mayor parte es detoxificado y eliminado con la orina [16, 17, 18].

El efecto tóxico del cianuro se debe a que conduce a una anoxia citotóxica por la inhibición del complejo citocromo-oxidasa (oxidasa terminal de la cadena respiratoria mitocondrial). La concentración mayor de este complejo enzimático está en tejidos con una tasa alta de metabolismo oxidativo (S.N.C. y músculo cardíaco). Sin embargo, muchas otras enzimas y procesos biológicos son inhibidos por el cianuro [16, 18].

El mecanismo de inhibición a la citocromo-oxidasa es complejo ya que ésta posee 2 grupos hemo y dos iones de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ). El primer paso de la inhibición es la ubicación del cianuro en las hendiduras mitocondriales.

El cianuro se fija tanto a la forma oxidada del hierro ( $\text{Fe}^{3+}$ ) como a la reducida ( $\text{Fe}^{2+}$ ). La forma reducida pasa a oxidada generando un complejo ciano-citocromooxidasa, el cual es muy estable. Sin embargo, en presencia de sustancias reductoras este complejo puede disociarse y reactivar a la citocromo-oxidasa.

Existen otras enzimas que son aún más sensibles a la





inactivación por cianuro que la misma citocromo-oxidasa. Dentro de éstas se encuentran la nitrato-reductasa, catalasa, nitrito-reductasa, ribulosa difosfato carboxilasa, etc. El fundamento de las propiedades inhibitorias enzimáticas del cianuro está en su capacidad de reaccionar formando complejos con metales. Muchas de las enzimas que se han mencionado contienen molibdeno ó hierro. Otras metalo-enzimas que pueden ser inhibidas son aquellas que contienen zinc ó cobre [16].

La inhibición de la citocromo-oxidasa implica además alteraciones de otras reacciones de oxido-reducción celular. Entre éstas se tienen el catabolismo de la glucosa que toma la vía pentosa-fosfato, llevando a un descenso del cociente ATP/ADP. Es decir, se aumenta la actividad de tipo fosforilasa y se inhibe el ciclo del ácido tricarboxílico. Como consecuencia de este bloqueo, el oxígeno está incapacitado para actuar como aceptor final de electrones en la cadena respiratoria. Debido a ésto, la sangre del animal intoxicado tiene una tonalidad rojo cereza brillante -saturada con oxígeno- [16, 17, 18].

Otro mecanismo complementario del cianuro y que fue demostrado por Anumantha y col. (1991) es la estimulación a nivel de médula adrenal para liberar catecolaminas durante la intoxicación aguda. El efecto de estas aminas en cuanto a la estimulación miocárdica, paralelamente al deficiente suministro de oxígeno (bloqueo a respiración celular) es una de las razones que explican el rápido desenlace fatal de la intoxicación [15].

La detoxificación del cianuro tiene lugar cuando el tiosulfato endógeno se combina con el cianuro para formar tiocianato, el cual es eliminado por vía renal. Esta reacción es catalizada por la enzima **rodanasa**, la cual se ubica en la mitocondria. Su actividad tipo sulfuro-transferasa es esencial en la biotransformación del cianuro.

Junto a ésta, otra sulfuro-transferasa ejerce el mismo mecanismo: la **mercapto-pirúvico-sulfurotransferasa**. La rodanasa permite la transferencia del grupo sulfuro a partir del donador tiosulfato formándose un persulfito intermedio, para finalmente formar el tiocianato. La mercapto permite la transferencia a partir de la cisteína. La disposición de tiosulfato y rodanasa es menor en el cerebro que en el hígado y ésto resulta en una mayor sensibilidad al tóxico en el primero de los órganos mencionados [14].



## Signos clínicos

La acción rápida del cianuro no permite, en algunas oportunidades, observar la secuencia de sus manifestaciones clínicas. En un comienzo hay excitación y temblores generalizados, polipnea y disnea.

En algunos casos puede haber lagrimeo, defecación y micción. Luego viene la caída del animal con convulsiones anóxicas terminales (ortótonos, opistótonos); las pupilas se tornan midriáticas y las mucosas se muestran de un color rojo brillante. Hay una debilitación progresiva de la actividad respiratoria y del latido cardíaco, hasta que sobreviene la muerte [16].

## Tratamiento

El tratamiento comprende [16, 17, 18]:

· Nitrito de sodio ( $\text{NaNO}_2$ )

**Objetivo:** Formación de ciano-metahemoglobinemia por la gran afinidad del HCN por la metahemoglobina. Así se libera la citocromo-oxidasa.

**Dosis:** En sol. al 20%, aplicar 1 ml / 45 Kg de peso por vía I.V..

· Tiosulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ):

**Objetivo:** Donador de azufre en la detoxificación por acción de la rodanasa.

**Dosis:** En sol. al 20%, aplicar 3 ml / 45 Kg de peso por vía I.V.

En la práctica, se aplican los 4 ml de mezcla (tiosulfato 3: nitrito 1) por cada 45 Kg de peso, en forma simultánea. Este es el tratamiento que se ha venido utilizando convencionalmente; sin embargo, otros tipos de fármacos y procedimientos se han usando como coadyuvantes terapéuticos:

· Sales orgánicas e inorgánicas de cobalto: Llevan a formación de cianocobaltos atóxicos y reactivan la citocromo-oxidasa.  
· Otros donadores de azufre: tetratiónato sódico, glutatión reducido, tiosulfonatos, etc.



- Oxigenoterapia
- Piruvato sódico
- Clorpromacina
- Dosis masivos de tiosulfato de sodio (hasta 500 mg/Kg de peso en solución al 20% via I.V., sin mezcla con el nitrito de sodio). Especialmente reportada con éxito en tratamiento de bovinos [25].

## Hallazgos post-mortem

- Se observa sangre de color rojo intenso
- La sangre no coagula ó lo hace lentamente
- Congestiones pulmonar, abomasal, intestinal y cerebral
- Hemorragias subepicárdicas y subendocárdicas
- El rumen puede contener la planta tóxica y además al exponer su mucosa emana un olor a “almendras amargas” [16].

## Diagnóstico

Para llevar a cabo el diagnóstico de la identidad se recomienda tener en cuenta:

- Sintomatología (problemas respiratorios, sangre y mucosas con color rojo brillante, etc.)
- Dietas con componentes cianogénicos
- Pruebas de laboratorio: La elección de tejidos para detectar concentraciones de cianuro ha creado controversia. En algunos laboratorios se prefiere analizar el suero y no la sangre completa. Sin embargo, es preciso indicar que despues de 1 hora de tomar la muestra, el cianuro ligado al suero puede reducirse a 1/3 de la concentración original. Para análisis cuantitativos se puede recurrir a procedimientos colorimétricos, espectrofluorometría, cromatografía de gases, etc.

La prueba de papel picrosodado ó reacción de Guignard es una técnica de fácil realización y puede servir para detectar HCN en material vegetal ó contenido ruminal [16]. En nuestro laboratorio ha sido implementada para detectar cianuro en plantas sospechosas de ser cianogénicas, obteniendo buenos resultados. Ultimamente, también se ha trabajado esta técnica para detectar cianuro en aguas. Los resultados encontrados hasta ahora han mostrado que con esta técnica se pueden detectar concentraciones mayores a 0.25 ppm de



NaCN presentes en agua. Se recomienda al lector remitirse a la sección de *Ilustraciones* al final del texto para ver los resultados de esta técnica tanto en plantas como en aguas (**figura 3**).

La rapidez con que se remitan cualquiera de las muestras para análisis de cianuro (contenido estomacal, hígado, músculo, sangre) es aún más crítica con este tóxico que con cualquier otro para lograr resultados satisfactorios. Varios autores recomiendan utilizar el músculo en razón a su bajo poder detoxificante.

Dentro de las toxicosis con las que se debe hacer diagnóstico diferencial de la cianuro toxicosis están:

- Nitrito-toxicosis
- Urea-toxicosis

## Otras patologías asociadas a cianuro-toxicosis

Existen otras entidades de importancia causadas por el efecto tóxico crónico del cianuro. Estas patologías pueden deberse a una alta exposición, a mecanismos detoxificadores alterados, factores ligados a consumo de dietas ó a una combinación de los elementos anteriores [17].

La Neuropatía Atáxica Tropical de los humanos ha sido asociada al consumo frecuente de *Cassava* (glicósido: linamarina). Esta enfermedad reúne atrofia óptica, sordera y ataxia.

La Cistitis Atáxica y Neuropatía en equinos se atribuye al consumo de sorgo con niveles importantes de cianuro.

Existen varias plantas que contienen principios bociógenos. Son los tiocianatos ó 1-5 vinil-2, tio-oxazolidona en forma de glicósidos. Dentro de estas plantas se tienen [17, 18]:

<i>Brassica spp.</i>	col, nabo, brócoli
<i>Glycine maxima</i>	soya
<i>Cruciferae</i>	mostaza

Estos tiocianatos inhiben la formación de hormona tiroidea provocando bocio hiperplásico y síntomas de hipotiroidismo. Suelen presentarse mortinatos en el caso de ovejas alimentadas con



principios bociógenos ó corderos que al nacer muestran debilidad general y marcado aumento del tamaño de la tiroides. El bocio responde a la terapia con yodo.

**Neuropatía Atáxica ó Latirismo:** Los latirismos son procesos caracterizados clínicamente por síndrome de paresia espástica y cuya etiología obedece a alimentación prolongada con leguminosas del género *Lathyrus*. Dentro de éste se encuentran especies como *L. cicera* (garbanzo). La mayoría de sustancias latirógenas son aminoácidos modificados y se cree que su acción se cumple por su actividad competitiva con los aminoácidos verdaderos. Sin embargo, se considera que deben estar implicados otros factores hasta el momento desconocidos pero que pueden relacionarse con principios cianogénicos igualmente contenidos en las plantas.

Se reconocen dos tipos de latirismo [17, 18]:

·**Neurolatirismo:** Se ha reproducido experimentalmente con sustancias como la cianoalanina y derivados de ácidos oxámicos N-sustituídos. Se observa en equinos, bovinos, óvinos y porcinos. La presentación de la entidad se da por ingestión de *Lathyrus sativus*, *L. cicera* y *Vicia sativa* (arveja).

En el equino, especie más susceptible; hay adinamia del tren posterior, vértigo y cólico. En general, es una afección paralítica progresiva. El síntoma más característico es el ronquido (estridor debido a parálisis de laringe) que aparece después del ejercicio. La administración de piridoxina disminuye el efecto tóxico.

·**El Osteolatirismo** se caracteriza por osteopatía acompañada de sintomatología neurológica. La patogenia se atribuye a la alteración en la sulfoconjugación de polisacáridos, dando como resultado inestabilidades en las uniones de colágeno y elastina. Las anomalías óseas se inician al parecer en la 5ª vértebra dorsal, con incurvaciones y exostosis de los huesos largos. La porosidad y la menor densidad óseas son otras lesiones encontradas.

## 9. DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS PLANTAS TÓXICAS (geografía, morfología y principios activos)

Algunas de estas plantas pueden verse en las fotografías que aparecen al final de este libro en la sección de Ilustraciones (figura 4).



·***Datura arborea* ó *Datura candida*** (borrachero, arboloco, trompeta de ángel, cacao sabanero) (*Datura* = *Brugmansia*) (figura 4.12).

Arbol de 3 a 5 metros de alto que crece en varios pisos térmicos de departamentos como Antioquia, Bolívar, Boyacá, Cauca, Cundinamarca, Tolima, Valle, entre otros. Se encuentra en la Cordillera Andina desde Perú hasta Venezuela [7]. Tiene flores blancas, grandes, solitarias y pedunculadas de puntas reflejadas que exhalan un olor a almizcle. Principios activos: alcaloides tipo tropano como escopolamina, hiosciamina y atropina. La hioscina alcanza hasta un 76% del total de los alcaloides. Los alcaloides se encuentran en flores, bayas, hojas, corteza y raíces, pero especialmente en las semillas [8].

·***Datura sanguinea*** (borrachero rojo, campanilla)(figura 4.13)

Arbol de hasta 6 metros de altura. Son muy llamativas sus flores rojas con tonos amarillos. Es una especie originaria de la Cordillera Oriental creciendo entre los 1600 y 2900 m.s.n.m. Se encuentra en el norte de Suramérica [3, 7]. Contiene también alcaloides tropanos dentro de los cuales la atropina constituye hasta un 0.85% de la materia seca [7].

·***Datura stramonium*** (estramonio, chámico, chamico)

Planta herbácea originaria de la India que alcanza unos 80 cm. de altura. Se encuentra en Antioquia, Nariño, Cundinamarca, Tolima y Valle. Tiene un olor fuerte, un sabor amargo y desagradable. Hojas alternas de largos peciolo, con dientes aguzados y flores blancas. El fruto es ovoide con agujones fuertes. Las semillas son amarillas en un comienzo y luego negras cuando la planta madura. Las semillas y hojas contienen atropina e hiosciamina [7].

·***Nicotiana tabacum*** (tabaco) (figura 4.8)

Planta de origen americano que alcanza hasta más de 1 m de altura. Lo más llamativo son sus hojas grandes y alternas. Las flores son púrpuras, blancas ó rosadas. Crece en climas cálidos en Colombia (Santander y Antioquia, especialmente) [7].



·***Digitalis purpurea*** (dedalera, campanitas) (figura 4.11)

De origen europeo. Hay una variedad alba de flores blanco-amarillentas. Es un arbusto que va de 60 a 150 cm, con hojas rugosas, en rosetón, alternas y largas (20-30 cms). Larga inflorescencia de 50 a 70 cm. Hojas ricas en digoxina y digitoxina. Su control se puede hacer con arranque manual [20].

·***Nerium oleander*** (oleander, adelfa, azuceno de La Habana) (figura 4.4)

Arbol ornamental con gran densidad de ramas que crece especialmente en temperaturas medias y cálidas en el país, en suelos arenosos (ej. Costa Atlántica) . Alcanza entre 1-10 metros de altura. Puede presentar flores blancas, rosadas ó amarillas [20]. Principios tóxicos: oleandrósido y neriósidio. Estos pueden aislarse de cualquier parte de la planta, especialmente de las hojas. Conduce a irregularidad del funcionamiento cardíaco (bradicardia intensa), debilidad, dolor abdominal y sudoración.

·***Pteridium aquilinum*** (helecho macho) (figura 4.14)

Sus hojas fueron comparadas con las alas del águila y de ahí la denominación en su nombre científico. Puede tener una longitud entre 30 cm y 1 m. Todas las partes del helecho son tóxicas para el ganado. Los ovinos muestran cierta resistencia. Su control y erradicación es muy difícil ya sea con medios químicos ó manuales. Contiene ptaquilósido como agente carcinogénico y tiaminasas [17, 18].

·***Leucaena leucocephala*** (acacia forrajera, acacia, ipil-ipil)

Excelente planta nitrificante de los suelos. Sin embargo, contiene un aminoácido tóxico denominado mimosina.

·***Papaver somniferum*** (amapola, adormidera)

Planta con una altura de 50 a 150 cm con flores violáceas ó rojas, fruto en forma ovoide y tallo alargado. Las cápsulas ó frutos concentran un látex rico en opio -mezcla de alcaloides tipo morfina, tebaína, papaverina, codeína-. La morfina alcanza hasta un 10-12 % de la mezcla total [20].



·***Rheum raponticum* (ruibarbo)(figura 4.5)**

Se le describe como una yerba robusta de hojas grandes y palmeadas con peciolo largos, estriados y de color rojizo. Estos últimos se usan para preparar un postre con azúcar y panela. Los oxalatos solubles que contiene los concentran especialmente las hojas. Se deben separar sitios de siembra del acceso directo por parte de animales. En Colombia, también se conoce como ruibarbo y con el mismo género científico a especies como *R. officinale* y *R. palmatum*, las cuales se usan con fines medicinales (extractos del rizoma para modulación de actividad gastrointestinal) [5].

·***Ricinus communis* (higuerilla, palma cristi, castor) (figura 4.9)**

Arbusto perenne en los trópicos que alcanza hasta los 3 metros de altura. Las hojas son palmeadas con 7 a 9 lóbulos y su fruto es capsular con espinas blandas. Las flores en racimo terminal, de color amarillo-anaranjado. El fruto también se encuentra en racimo. El endospermo y el embrión de la semilla son ricos en ricina (lectina). Dosis tóxicas de semillas: 0.1 g/Kg (equino) y 2.0 g/Kg (bovino). La planta ha tomado importancia por su utilización en la producción de biodiesel y aceites lubricantes para motores de alto desempeño. Sus área de cultivo se han incrementado significativamente en departamentos como el de Boyacá desde el año 2005.

·***Tanaecium exitiosum* (mataganado, bejuco blanco)**

Planta arbustiva de hasta 3 metros de altura. Tiene flores blancas, hojas elípticas y compuestas (las inferiores tienen un solo foliolo). Los rebrotes tiernos de la planta concentran ó acumulan la mayor cantidad de compuestos tóxicos [2].

·***Crotalaria spectabilis* - *C. agatiflora* (cascabelito, maraca, crotalaria, zapatico) (figura 4.3)**

Arbusto de 1 a 1.5 metros. Su variedad centroamericana es de menor altura. Las hojas están agrupadas en ternas y sus flores son papilionadas (en forma de mariposa) de color amarillo verdoso. Frutos en legumbre. Los alcaloides hepatotóxicos (**monocrotalina**) están presentes en todas las partes de la planta, pero la mayor concentración se da en las semillas maduras. Se debe procurar su siembra sólo en jardines evitándola como planta de sombrío para prevenir intoxicaciones. Los





henos y otras materias primas destinadas a nutrición pueden contaminarse con semillas de esta planta constituyéndose en fuente de la intoxicación [2].

·***Senecio formosus*** (árnica, árnica de Bogotá)

Yerba de 0.4 a 1.5 m., con hojas de 8 a 15 cm. de largo, pubescentes e irregularmente dentadas. Habita especialmente en los páramos de Colombia y Venezuela. Las flores son de pétalos morados. Contiene como principios tóxicos, alcaloides **pirrolizidínicos** como la retrorsina (raíz, tallo y hojas) y senecionina [7].

·***Lantana camara*** (lantana, sanguinaria, venturosa, quema-quema, verbena) (figura 4.7)

Arbusto aromático y perenne. Tallo con pequeñas espinas. Crece hasta los 3 mts. Hojas pecioladas. Flores agrupadas densamente en capítulo redondo con pétalos de color amarillo, rojo y naranja. Los frutos son azulosos y morados cuando maduran. Todas las partes de la planta son tóxicas. Se reportan intoxicaciones en niños por consumo de frutos (irritación de mucosa digestiva, heces acuosas y sanguinolentas) [20].

·***Hypericum perforatum - Hypericum juniperinum*** (hierba de San Juan, chites)

Arbusto de cortos tallos. Hojas lisas y flores amarillas que permanecen hasta por 6 meses [20]. El principio tóxico presente en esta planta es un pigmento rojo fluorescente que conduce a fotosensibilización sin daño hepático (**hipericina**).

·***Linum usitatissimum*** (lino)

Hierba anual de tallo largo, erecto y liso. Flores de color azul. Contiene principios cianogénicos. Las semillas de lino en forma de torta luego de la extracción de los aceites, se pueden utilizar para la alimentación de animales [20]. Las cantidades de principios presentes en las semillas no se consideran suficientes para provocar la muerte a un animal adulto, pero en terneros puede darse la muerte repentina cuando se les da un alto porcentaje en la dieta. Una forma de destruir la beta-glucosidasa es hervir las semillas por 10 minutos, dejar enfriar



al aire y luego si suministrar a los animales.

• ***Sambucus nigra*** (sauco, saúco)

Arbol que crece en bosques secos, montanos y bajos. Es nativo de la Cordillera Andina. Alcanza hasta los 4 m. de altura. Hojas compuestas con 5-7 foliolos de color verde brillante. Flores blancas en corimbro. Contiene glicósidos cianogénicos. Unos 100 g de hojas frescas producen hasta 10 mg de HCN. Se debe evitar su uso como arbol de sombrío para el ganado.

• ***Prunus serotina*** (cerezo criollo)

Arbol que crece en los bosques húmedos de los Andes (desde Méjico hasta Bolivia). Alcanza hasta 10-12 m. de altura. Hojas alternas pecioladas y aserradas. Racimo de flores de 8 a 22 unidades. Frutos ovoides (morados y negros al madurar). Semilla esférica con un saliente meridiano. Hojas y semillas contienen glicósidos cianogénicos. El ácido cianhídrico contenido en 100 g aproximadamente de hojas verdes podría provocar la muerte a una oveja de 50 Kg de peso [20].

• ***Amarantus dubius*** (bledo, bledo liso, bledo blanco)

Herbácea anual. Común en terrenos secos y arenosos. Tallo erecto, carnoso y cilíndrico. Alcanza de 50 a 170 cm. Hojas simples, alternas y ovaladas. La inflorescencia es una espiga axilar y terminal de 10 cm, aproximadamente. Tiene una alta concentración de nitratos, nitritos y oxalatos [1, 2].

• ***Andropogon bicornis*** (rabo de zorro, cola de venado)

Tipo de maleza, herbácea, con tallo erecto y algo leñoso. 1-1.5 m. de altura. Hojas lineales y lanceoladas de margen áspero. Inflorescencia es un racimo grande, plumoso y blanquecino. Alta concentración de nitratos y nitritos [1, 2].

• ***Solanum marginatum*** (lulo de perro, toronja) (figura 4.15)

Arbusto de 1 m. de altura con numerosas ramas, leñosas y con aguijones fuertes. Hojas lobuladas de 2 a 9 cm. de largo con espinas en las nervaduras. Fruto redondo y amarillo cuando madura. El extracto del jugo de sus frutos contiene saponinas esteroidales (los macerados se utilizan en el campo para lavar pisos). Dentro de los alcaloides encontrados en esta



planta están la solanina, tomatina, solanidina. Dosis tóxica en perros: 3.25 mg/Kg - del extracto con alcaloides-. Síntomas de intoxicación: hipotensión, estimulación respiratoria, depresión severa del S.N.C. Irritación del T.G.I. (diarrea, cólico y vómito en especies capacitadas para hacerlo) [20].

·***Solanum nigrum*** (hierba mora, yerbamora)

Arbusto de hasta 1 m de altura. Hojas ovaloelípticas con márgenes dentadas. Flores con corola blanca y 5 pétalos [20]. Los frutos son en forma de baya y negros al madurar. La **solanina** (glucoalcaloide) le confiere un olor desagradable a la planta. Las bayas tienen poder narcotizante. Otros signos de la intoxicación son hipotensión, midriasis, cólico gastrointestinal, debilidad y ataxia.

·***Solanum pseudocapsicum*** (mirto)

Arbusto de hojas elípticas y de ápice agudo. Frutos en baya globosa de color rojo, amarillo ó naranja brillante. Contiene solanina con los mismos efectos que la yerbamora [20].

·***Physalis angulata* - *P. peruviana*** (uchuva, topo, sacabuche, vejigón)

Es una solanácea de tallo erecto y herbáceo, ampliamente ramificado que alcanza hasta 1.5 m de altura. Posee hojas simples y alternas y de borde aserrado (dientes amplios). Su fruto es encapsulado. Especie originaria de Ecuador y Perú pero extendida por Centro y Suramérica. En Colombia crece entre 1.600 y 3.000 m.s.n.m.[3]. Las ramas y hojas son tóxicas para animales domésticos. Contiene alcaloides tipo solanina con acción hipotensora. Es una planta que ha cobrado importancia por la aceptación de sus frutos en mercados nacionales e internacionales llevando a un incremento de áreas cultivadas y, por lo tanto, mayores riesgos para animales domésticos que pudieran acceder a las zonas de cultivo [2, 3].

·***Oxalis sp.*** (acedera, acederilla)

Hierba rastrera con hojas trifoliadas y flores amarillas. Todas sus partes tienen un sabor ácido. Las hojas y tallos contienen oxalato de sodio. Es de difícil erradicación [20].



## Referencias Capítulo VII

- [1] Threebilkok E, León J, Montaña J, Villafañe F, Morales L. 1980. Algunas plantas tóxicas para la ganadería en la Costa Atlántica. ICA, Boletín técnico No. 68. 54 p. Bogotá, Colombia
- [2] Moreno O, Villafañe F, García H, Alvarez R, Peña N, Pabón H. 1984. Manual de plantas tóxicas para la ganadería del Magdalena Medio. ICA - Universidad Industrial de Santander. 64 p. Bogotá, Colombia.
- [3] Bartholomäus A, De la Rosa A, Santos JO, Acero LE, Moosbrugger W. 1998. El manto de la tierra - flora de los Andes. CAR - GTZ - KfW. 332 p. Bogotá, Colombia.
- [4] García Barriga H, Forero González E. 1968. Catálogo ilustrado de las plantas de Cundinamarca. Instituto de Ciencias Naturales - Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Vol. III. 136 p. Bogotá, Colombia.
- [5] García Barriga H. 1992. Flora Medicinal de Colombia - Tomo I. Tercer Mundo Editores. 559 p. Bogotá, Colombia
- [6] García Barriga H. 1992. Flora Medicinal de Colombia - Tomo II. Tercer Mundo Editores. 537 p. Bogotá, Colombia.
- [7] García Barriga H. 1992. Flora Medicinal de Colombia - Tomo III. Tercer Mundo Editores. 507 p. Bogotá, Colombia.
- [8] Pickrell JA, Oehme F, Mannala SA. 2004. Tropane alkaloids In Clinical Veterinary Toxicology. KH Plumlee (ed) pag. 381-382. Mosby, St. Louis (USA).
- [9] Ori K, Mikata H, Tsumomori T. 1999. A rapid determination method for scopolia extract in gastrointestinal drugs by capillary electrophoresis. Yokugoku Zasshi 119:868.
- [10] Benavides ST, Silva F. 1965. Seleniosis. Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Departamento Agrológico. Vol. 1, No.2. Bogotá.
- [11] Panter K, Means C, Knight A, Stegelmeier B, Casteel S, Pickrell JA, Oehme F, Mannala SA, Nicholson S. 2004. Alkaloids In Clinical Veterinary Toxicology. KH Plumlee (ed) Pp. 350-382. Mosby, St. Louis (USA).
- [12] Toro G, Rojas E, Arango G. 1997. Seneciosis: enfermedad veno-oclusiva del hígado (EVOH) en Colombia. 1964-1996. Identificación, manejo y solución de un problema. Revista



de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales:21(79): 35-56.

[13]. Nicholson SS. 2007. Nitrate and nitrite accumulating plants. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press, New York. Pp. 876-879.

[14]. Aminlari M, Vaseghi T y Kargar MA. 1994. The cyanide-metabolizing enzyme rhodanase in different parts of the respiratory systems of sheep and dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 124:67-71.

[15]. Anumantha G, Kanthasamy J, Borowitz JL, Isom GE. 1991. Cyanide-induced increases in plasma catecholamines: relationship to acute toxicity. *Neurotoxicology* 12:777-784.

[16]. Buck WB, Osweiler GD y Van Gelder GA. 1981. *Toxicología Veterinaria, Clínica y Diagnóstica*. 2ª. ed. Acribia. Zaragoza.

[17]. Jurado Couto R. 1989. *Toxicología Veterinaria*. 2a. ed. Salvat. Barcelona.

[18]. Humphreys DJ. 1990. *Toxicología Veterinaria*. 3a. ed. Madrid. Interamericana-McGraw-Hill, Madrid.

[19]. González Stuart A. 1989. *Plantas Tóxicas para el Ganado*. 1a. ed. Limusa-Noriega, México, D.F.

[20]. Hernández A. 1983. *Plantas Tóxicas de la Sabana de Bogotá y sus Efectos en los animales*. Tesis para optar al grado de Médico Veterinario, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

[21]. West E y Emmel M. 1967. *Plants that Poison Farm Animals*. Agricultural Experiment Stations, U. of Florida, Gainesville.

[22]. Cataldo DA, Haroon M, Schrader LE, Youngs VL. 1975. Rapid colorimetric determination of nitrate in plant tissue by nitration of salicylic acid. *Commun Soil Science Plant Anal* 6:71-80.

[23]. El Bahri L, Belguith J, Blouin A. 1997. Toxicology of nitrates and nitrites in livestock. *The Compendium: Food animal* 19:643-648.

[24]. Montgomery JF, Hum S. 1995. Field diagnosis of nitrite poisoning in cattle by testing aqueous humour samples with urine test strips. *Vet Rec* 137:593-594.

[25]. Wismer T. 2007. Cyanide and Hydrogen Cyanide. In RC Gupta (ed). *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. Academic Press, New York. Pp. 83-86.



## CAPITULO VIII

### Valoración Toxicológica de Aguas de Consumo para Animales Domésticos

Uno de los aspectos importantes en la prevención de intoxicaciones en animales domésticos tiene que ver con la valoración de la calidad del agua de consumo en las explotaciones. Es frecuente ver que la planeación y puesta en marcha de una explotación animal se hace sin haber hecho una valoración inicial del tipo de agua de abastecimiento. A su vez, el monitoreo periódico de esas características es una práctica aun menos frecuente dentro de las labores de rutina de la explotación. El análisis de las características fisico-químicas y toxicológicas de las aguas debe ser una actividad planeada y ejecutada periódicamente en cualquier explotación animal, para así ejercer control sobre otro de los factores claves que puede conducir a problemas toxicológicos serios para los animales domésticos.



158

El uso del término *Análisis de Calidad del Agua* involucra la evaluación de parámetros como sabor, color, turbidez, salinidad, nitritos, nitratos, sulfatos, dureza, alcalinidad, pH, conductividad, valoración microbiológica, etc. El análisis periódico de estos parámetros permitirá a quien administre una explotación contar con el perfil mínimo deseable del que algunos consideran “el más importante nutriente para los animales” [1].

Adicionalmente, la valoración de estos parámetros debería incluirse rutinariamente en cualquiera caso de diagnóstico de una enfermedad. Sólo así se podría contar con información valiosa de un factor clave en el manejo del animal que muchas veces es subvalorado como posible causa de problemas.

Los factores a tener en cuenta en el análisis integral de la calidad el agua incluyen [1]:

·Fuente: Las explotaciones pueden abastecerse de acueductos municipales, cuerpos de agua como rios, lagunas, etc. ó pozos profundos, entre otros. El suministro a partir de un acueducto municipal no es garantía de una mejor calidad del agua ya que, por lo menos en nuestro medio, existen diferentes niveles de eficiencia de las plantas de tratamiento y potabilización de las aguas. Aunque el suministro de agua de una explotación se de

a partir de un acueducto municipal, la valoración de la calidad del agua debe hacerse periódicamente.

Cuando la explotación se abastece de agua de pozos profundos es importante considerar la presencia de algunos elementos minerales que pueden estar en concentraciones por encima de lo deseable. El análisis de un perfil de minerales y/o metales en aguas de consumo requiere de técnicas especializadas adicionales, cuya ejecución debe ser consultada con la persona que asesore a la explotación ya que normalmente son más costosas y deben llevarse a cabo luego de una valoración del costo-beneficio de la misma.

Aguas superficiales que sirvan a la explotación deben ser particularmente examinadas por su posibilidad de contaminación bacteriana ó con materia orgánica.

La importancia de una buena calidad del agua de consumo es evidente al recordar que la cantidad promedio ingerida de la misma por los animales es aproximadamente el doble de la cantidad de alimento consumido [1].

·**Sólidos Disueltos Totales (TDS):** Se refiere a todos los constituyentes disueltos en el agua. Algunos utilizan el término “salinidad” para referirse al mismo concepto. Los mayores constituyentes (10-1000 mg/L) de este parámetro son calcio, magnesio, sodio, bicarbonato, cloro, silicatos y sulfatos. Entre los elementos menores (0.1-10 mg/L) están boro, potasio, estroncio, fluoruro, nitrato y fosfato. Constituyentes trazas (< 0.1 mg/L) incluyen el arsénico, cadmio, cobre, plomo, molibdeno y zinc. La cuantificación de TDS puede hacerse a través de pesaje del residuo que queda luego de la evaporación de una muestra que ha sido filtrada. La evaluación de la conductividad del agua también es proporcional al nivel de TDS en la misma. La conductividad se expresa en  $\mu\text{ohms}$ .

La tabla 11 muestra los tipos de aguas según los niveles de sólidos disueltos totales (*Academia Nacional de Ciencias, Washington D.C., EUA*) [1].



**Tabla 11. Tipos de aguas según la concentración de sólidos disueltos totales (TDS) [1].**

Tipo de agua	TDS (mg/L)
Dulce	< 1,000
Salobre	1,000 - 10,000
Salada	10,000 - 100,000
Salmueras (supersaturación)	> 100,000

Con base en esta clasificación la recomendación y conveniencia de uso de las aguas para las especies animales se muestran en la tabla 12.



·Acidez (pH): Normalmente debe estar entre 6 y 9. Los pHs muy bajos pueden precipitar medicamentos que sean vehiculizados en el agua. A si mismo, un pH muy bajo puede corroer y disolver metales a partir de tubería de conducción. El interés por mantener en las explotaciones un pH del agua con tendencia ligeramente ácida mediante la adición de cloro, se debe a la necesidad de reducir el crecimiento de bacterias como la *E. Coli*. Sin embargo, pHs por debajo de 5.5 pueden conducir en bovinos a acidosis y bajo consumo de alimento [1, 4].

·La conductividad: es una expresión numérica que indica la capacidad de transmitir una corriente eléctrica. Es una variable que depende del nivel de sólidos disueltos y de la temperatura. La conductividad de aguas potables está normalmente entre 50 y 1,500  $\mu\text{ohms/cm}$  [4].



**Tabla 12. Conveniencia de uso de aguas para animales domésticos según la concentración de sólidos disueltos totales (TDS) (mg/L) [1]**

TDS (mg/L)	Conveniencia de uso como agua de consumo
< 1,000	No representa riesgo para animales
1,000 - 2,999	Aceptable para todas las especies. Puede causar ligera diarrea en algunos casos.
3,000 - 4,999	Puede causar diarrea o reducir el consumo de agua. Las aves pueden ser las más susceptibles (diarrea, menor crecimiento, mortalidad).
5,000 - 6,999	Relativamente seguras para bovinos lecheros y de carne, ovejas y caballos. Niveles superiores deben evitarse en animales lactantes o gestantes. No aceptable en aves.
7,000 - 10,000	No debe usarse en aves, cerdos, vacas lactantes o gestantes, caballos u ovejas. Animales jóvenes de todas las especies se muestran aun más susceptibles.

·Sedimentos: Es todo el material no disuelto y que es transportado como una suspensión dentro del agua. Este material se precipita cuando el agua pierde velocidad. El sedimento puede adsorber o transportar una serie de elementos orgánicos ó inorgánicos que no son solubles en agua (ej. pesticidas, metales pesados) [4].

Dureza: Representa la concentración de carbonatos de calcio y magnesio. La clasificación de las aguas según las concentraciones de  $\text{CaCO}_3$  y  $\text{MgCO}_3$  se muestra en la tabla 13. La dureza en si misma no necesariamente representa un riesgo para animales domésticos



terrestres. Sin embargo, debe contemplarse la posibilidad de mineralización de tuberías de conducción, válvulas, y otros dispositivos mecánicos por acción de estas sales.

**Tabla 13. Tipos de aguas según su nivel de dureza (mg/L) [2]**

[Carbonatos de Ca y Mg] (mg/L ó ppm)	Clasificación
0-60	Blandas
60-120	Moderadamente duras
120-180	Duras
> 180	Muy duras



·Nitratos / Nitritos: El ión nitrato ( $\text{NO}_3$ ) es a su vez producto y sustrato dentro de la cadena del metabolismo del nitrógeno de origen vegetal y animal. A través de un proceso de nitrorreducción se obtiene ión nitrito ( $\text{NO}_2$ ) a partir del  $\text{NO}_3$ . Tanto el  $\text{NO}_3$  como el  $\text{NO}_2$  son muy solubles en agua. Por ello a partir de suelos ricos en estos iones puede haber paso a las aguas por escorrentía y lixiviado.

El  $\text{NO}_3$ , en si mismo, es de menor poder tóxico que el nitrito. Los poligástricos, sin embargo, son más susceptibles al  $\text{NO}_3$  que los monogástricos debido a la capacidad que tienen los microorganismos ruminales de llevar a cabo la nitrorreducción. Para porcinos y otros monogástricos, el  $\text{NO}_2$  es considerado 10 veces más tóxico que el  $\text{NO}_3$  [5].

La intoxicación aguda por  $\text{NO}_3$  puede darse cuando los niveles en agua exceden los 1.500 mg/L de la misma. El nivel máximo permitido para consumo en aguas con destinos a animales domésticos se ha establecido según la EPA en 100 mg/L (ppm). Por su parte, los niveles máximos recomendados de ión  $\text{NO}_2$  presente en aguas son de 33 mg/L [6]. Es importante anotar que los niveles en aguas y en forraje son aditivos, de tal forma que es necesario evaluar la concentración en las dos fuentes para conocer más certeramente la exposición total.

Es imprescindible revisar la forma como es expresada la concentración de ion nitrato en las aguas para evitar interpretaciones erróneas. Algunas tablas que pueden ser usadas con fines de comparación con los niveles encontrados en una muestra analizada, expresan el nitrato como  $\text{N-NO}_3$  (nitrógeno ligado al ión nitrato),  $\text{NO}_3$  (ion nitrato) y aun como la sal sódica (Na) ó potásica (K),  $\text{NaNO}_3$  ó  $\text{KNO}_3$  (nitrato de sodio ó potasio). Es fundamental confirmar a cual tipo de nomenclatura corresponde el reporte para poder hacer comparaciones equiparables.

·Sulfatos y sulfuros: Los sulfatos ( $\text{SO}_4$ ) pueden ocurrir en altas concentraciones simultáneamente con altas concentraciones de salinidad en las aguas. El sulfato ( $\text{SO}_4$ ) es el producto de oxidación del sulfuro ( $\text{H}_2\text{S}$ ).

Los  $\text{SO}_4$  en altas concentraciones pueden ser causantes de diarreas en animales (efecto similar al de los catárticos salinos). Concentraciones de sulfatos por encima de 1.000 ppm en aguas deben ser vistas con precaución por los efectos antes señalados.

Por su parte, los sulfuros se consideran sub-productos de descomposición anaeróbica. Pueden presentarse como sulfuros libres (S) ó sulfuros de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{S}$ ). Concentraciones por encima de 1 ppm hacen que las aguas tomen un olor desagradable que es referido como olor a “huevo descompuesto”. El análisis de las aguas para presencia de  $\text{H}_2\text{S}$  debe hacerse lo más rápido posible después del muestreo y también se recomienda preservar la muestra con acetato de zinc (2 ml/L) [1].

·Metales: su potencialidad tóxica en las aguas depende de la concentración en formas solubles, lo cual también es dependiente del pH y otras variables como la dureza de las aguas. Elementos como el hierro, aluminio, cromo, berilio, cobalto, cobre, yodo, manganeso, molibdeno y zinc no representan mayor riesgo de acumulación en carne, leche o huevos; salvo en condiciones muy particulares. Otros elementos como el arsénico, cadmio, flúor, plomo, mercurio y selenio son de mayor riesgo y efecto toxicológicos [1].

Los niveles máximos recomendados de algunos de estos elementos se muestran a continuación en la tabla 14. En la misma se hace una comparación entre aguas con destino para humanos y animales de explotación.



**Tabla 14. Niveles recomendados máximos de algunos elementos metálicos presentes en aguas de consumo (EPA) (mg/L) [1].**

Elemento	Agua de consumo (HUMANOS)	Agua de consumo (ANIMALES)
Aluminio	-	5.0
Arsénico	0.05	0.2
Cadmio	0.01	0.05
Cromo	0.05	1.0
Cobre	1.0	0.5
Fluoruro	2.0	2.0
Hierro	0.3	N.L.E.
Plomo	0.015	0.1
Manganeso	0.05	N.L.E.
Mercurio	0.002	0.001
Selenio	0.01	0.05
Zinc	5.0	25.0

N.L.E. = No límite establecido

·Pesticidas y otro tipo de tóxicos: La contaminación del agua por pesticidas ú otros agentes como fertilizantes es frecuente debido al uso inapropiado que se le da a los residuos ó a remanentes presentes en los recipientes de almacenamiento. Otra fuente es la contaminación directa por desechos o efluentes de actividades industriales presentes en vecindad a las fuentes de agua. A menos de que se trate de una descarga masiva del contaminante sobre la fuente de agua, la mayoría de eventos de contaminación se dan con concentraciones subletales que no sólo son difíciles de detectar con técnicas rutinarias sino que además conducen a síntomas ó efectos difíciles de asociar a la hora de establecer un diagnóstico.

La mayoría de análisis de pesticidas se basan en técnicas analíticas como la cromatografía de gases o líquida. Estos análisis suelen ser costosos y por ello son difíciles de poner en práctica a



la hora de considerarlos.

En el caso de contaminación de aguas con insecticidas tipo organofosforado o carbamato, una forma más práctica y económica de hacer una detección indirecta es midiendo la inhibición a la actividad tipo colinesterasa en los individuos que potencialmente estuvieron expuestos al agente. La contaminación del agua con piretroides es más difícil de detectar debido a que los metabolitos de estos compuestos son muy inestables (fotolábiles). Para la detección de organoclorados y herbicidas se usa especialmente la cromatografía de gases.

El análisis de contaminación por fertilizantes es menos complejo ya que muchos de éstos contienen úrea o nitratos, metabolitos que son menos complicados de cuantificar en muestras sospechosas.

•Contaminación microbiana: El análisis microbiológico del agua busca rutinariamente evaluar la presencia de contaminación de origen fecal mas que el aislamiento de especies de microorganismos patógenos [1]. La cuantificación de estreptococos y coliformes fecales es el indicador más utilizado para evaluar dicha contaminación. Aunque la valoración del grado de riesgo que puede darse por consumo de aguas que registren valores de coliformes es muy relativa, generalmente se recomienda que aguas con niveles de coliformes iguales ó superiores a 5000 por cada 100 ml de muestra deben evitarse para consumo de animales domésticos [1, 2].

Una práctica interesante que empieza a ser usada con mayor frecuencia en nuestro medio y en otros países es el uso de peces u otros organismos acuáticos como centinelas de la calidad del agua de consumo en acueductos municipales o en explotaciones animales. De esta forma, se establece un “filtro” biológico en el punto de entrada del agua que permite tomar medidas preventivas en caso de que algun componente nocivo pueda contaminar la fuente primaria de consumo [3].



## Referencias Capítulo VIII

[1]. Carson TL. 2000. Current knowledge of water quality and safety for livestock. *Vet Clin North Am - Fd Anim Pract* 16(3):455-464.

[2]. Osweiler GD. 1996. Water-related toxicosis. In *Toxicology*. The National Veterinary Medical Series. Lippincott Williams & Wilkins. Media, PA. Pp. 351-360.

[3]. Ramírez P & Mendoza A. 2008. Ensayos toxicológicos para la evaluación de sustancias químicas en agua y suelo: la experiencia en México. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales - Instituto Nacional de Ecología. México. 414 p.

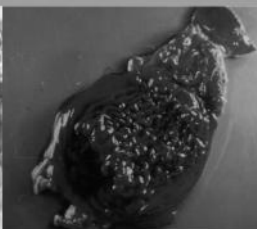
[4]. Romero JA. 2002. Calidad del agua. Editorial Escuela Colombiana de Ingeniería. 410 p.

[5]. Osweiler GD. 1996. Toxicology. The National Veterinary Medical Series. Lippincott Williams & Wilkins. Media, PA.

[6]. Poppenga RH, Volmer PA. 2002. Toxicology. The Veterinary Clinics of North America. Vol. 32 No. 2. W.B. Saunders. Philadelphia, PA.



# PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA VETERINARIA



## PARTE III ACTIVIDADES DE AUTOEVALUACIÓN



**Laboratorios Erma S.A.**  
PRODUCTOS VETERINARIOS

# DEXTROMIN Rb12



Dextromin RB12 es ideal para solucionar problemas asociados a:

- Deshidratación
- Convalecencia
- Debilidad
- Estrés
- Desnutrición
- Hipoglucemia

**DEXTROMIN RB12  
EN TODO CASO LA  
MEJOR SOLUCIÓN**

*Estamos comprometidos!*

**GUIDEMOS EL CAMPO.**

**No entierre, ni bote, ni  
queme empaques o envases de  
plaguicidas en su finca, una vez  
utilizados llévelos y deposítelos  
en el centro de acopio  
más **Cercano****

**Entre todos apoyemos esta iniciativa.**



**Erma**

comprometido  
con el **medio**  
**AMBIENTE**





# VITAMINA K



Control y tratamiento de procesos hemorrágicos causados por deficiencias de vitamina K e intoxicaciones con anticoagulantes cumarínicos, en bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, caninos y gatos.

## DOSIFICACIÓN:

En general 1 mg de vitamina K/Kg de peso; en la práctica:

Bovinos y porcinos: 5 mL/100 Kg de peso vivo

Ovinos y caprinos: 2,5 mL/50 Kg de peso vivo

Caninos y gatos: 0,5 mL/10 Kg de peso vivo

El tratamiento puede ser de 2 a 5 días consecutivos

Más información en: [www.laberma.com](http://www.laberma.com)

# ATROPINA



Indicado como antídoto en intoxicaciones por organofosforados, en medicaciones preanestésicas como secretolítico y antiespasmódico, para examen de fondo de ojo por su efecto midriático, en tratamiento de bradicardia y asistolia, en bovinos, equinos, porcinos, caninos y felinos.

Contraindicada en casos de glaucoma.

## DOSIFICACIÓN:

Aplicación vía intramuscular o subcutánea a la dosis de 0,044 mg/Kg.





A continuación se presenta un cuestionario para una autoevaluación de los conocimientos adquiridos en el área de la toxicología veterinaria y revisados en el presente texto. Las preguntas que se presentan son de selección múltiple. Las respuestas para cada una de las preguntas están al final del cuestionario.

1. El principio activo presente en el helecho macho (*Pteridium aquilinum*) identificado como responsable de neoplasias en tracto urinario y digestivo de animales consumidores de esta planta es:

- a. alcaloide pirrolizidínico
- b. silimarina
- c. compuestos N-nitroso
- d. ptaquilósido

2. El “agente naranja” fue la denominación dada a una mezcla 1:1 de dos compuestos que sirvieron como defoliantes durante la guerra del Vietnam y en los que posteriormente se identificó una contaminación con dioxinas; la cual fue la causa de sarcomas, linfomas y malformaciones congénitas en la descendencia de la población que estuvo expuesta a este agente. La mezcla era de:

- a. diquat y paraquat
- b. paratión y metil-paratión
- c. 2,4-D y 2,4,5-T
- d. glifosato y atrazina
- e. glifosato y paraquat

3. La hiperglicemia en la intoxicación con amitraz es una consecuencia de:

- a. efecto  $\alpha$ -2 adrenérgico por supresión en la liberación de insulina
- b. estímulo a la gluconeogénesis
- c. Una respuesta a la glicólisis anaerobia causada por el insecticida
- d. el amitraz causa una diabetes tipo 2 típica

4. La planta ornamental conocida como *Dieffenbachia picta* (cucaracho) tiene como principio tóxico:

- a. alcaloides tipo atropina
- b. glicósidos cianogénicos
- c. glicósidos cardíacos
- d. oxalatos insolubles



5. ¿Cuál es la concentración de nitrato ( $\text{NO}_3$ ) en un forraje, con base en su materia seca, que puede conducir a una intoxicación aguda en bovinos ?

- a. 100 ppm
- b. 100 -1.000 ppm
- c. 1.000 - 10.000 ppm
- d. 10.000 - 15.000 ppm

6. El antídoto de la intoxicación con brodifacum es:

- a. calcitonina
- b. vitamina  $\text{K}_1$
- c. permanganato de potasio
- d. succimer

7. El molusquicida que confiere un olor a formol al vómito de un animal intoxicado con el mismo es:

- a. amitraz
- b. atrazina
- c. metaldehído
- d. fluoroacetato de sodio

8. Los factores de coagulación afectados por el mecanismo de acción ejercido por los rodenticidas tipo warfarínico son:

- a. II, IV, VII, IX
- b. II, VII, IX y X
- c. IV, VI, VII
- d. II, VII, IX

9. Cambios en conducta drásticos como saltar objetos imaginarios, marchar sin rumbo definido y adoptar posturas anormales (ej. pseudodecúbito esternal con extensión de miembros posteriores) son compatibles con una intoxicación por:

- a. Insecticidas piretroides
- b. Insecticidas organofosforados
- c. Insecticidas organoclorados
- d. Paraquat

10. Dos de los principales representantes del grupo de herbicidas hormonales, fenoxiacéticos ó auxínicos son:



- a. 2,4-D y 2,4,5-T
- b. atrazina y amitraz
- c. paraquat y diquat
- d. cipermetrina y alfacipermetrina

11. La fase crónica de la intoxicación por talio se caracteriza por:

- a. hemorragias gastrointestinales
- b. coagulopatía
- c. neurotoxicidad retardada
- d. intensa alopecia y desecación de la piel

12. Las dos opciones antidotales más usadas para abordar una intoxicación por insecticidas organofosforados son:

- a. atropina y tiosulfato de sodio
- b. atropina y dimercaprol
- c. atropina y pralidoximas
- d. atropina y permanganto de potasio

13. El antídoto de una intoxicación con amitraz es:

- a. sulfato de atropina
- b. yohimbina
- c. nitrito de sodio
- d. azul de metileno

14. El principio activo del herbicida glifosato es:

- a. ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético
- b. metaldehído
- c. N-fosfonometilglicina
- d. formamidina

15. El antídoto utilizado de la intoxicación con nitratos y nitritos es:

- a. atropina
- b. yohimbina
- c. dimercaprol
- d. azul de metileno (cloruro de tetrametiltionina)

16. El tratamiento antidotal de la intoxicación con cianuro es:

- a. azul de metileno y tiosulfato de sodio



- b. nitrito de sodio y tiosulfato de sodio
- c. dosis masivas de tiosulfato de sodio en bovinos
- d. dimercaprol

17. ¿ Cuántos gramos de soluto hay en un litro de una solución 1 molar de NaCl (cloruro de sodio) ?

- a. 5,85
- b. 58,5
- c. 585
- d. 23

18. ¿ En cuál parte de la planta se encuentran las mayores concentraciones de cianuro en forma de glicósidos cianogénicos ?

- a. raiz
- b. tallo
- c. flores
- d. hojas

19. Las dos especies animales más resistentes al efecto tóxico del cianuro por sus niveles de enzima detoxificadora rodanasa son:

- a. bovinos y equinos
- b. caninos y felinos
- c. ovinos y caninos
- d. bovinos y felinos

20. La fibrosis intersticial pulmonar es un hallazgo de la fase subcrónica - 7 a 14 días de exposición - de la intoxicación con el herbicida:

- a. 2,4-D
- b. atrazina
- c. paraquat
- d. glifosato

21. A un veterinario se le reporta como resultado de laboratorio que la planta que llevó para identificación taxonómica es *Senecio jacobaea*. ¿Cuál tipo de principio activo tiene esta planta ?

- a. alcaloides pirrolizidínicos
- b. alcaloides tipo tropano
- c. cianuro
- d. oxalatos insolubles



## PARTE III

### ACTIVIDADES DE AUTOEVALUACIÓN

22. ¿Cuál es el efecto tóxico esperado tras el consumo de la planta *Lantana camara* ?

- a. anemia
- b. neoplasia vesical
- c. fotosensibilización
- d. fibrosis pulmonar

23. Expresa la concentración de la solución salina fisiológica (SSF) utilizando partes por millón como unidad de concentración.

- a. 9000
- b. 900
- c. 90
- d. 9

24. ¿Cuál es la fórmula del anión oxalato, presente en varias plantas tóxicas ?

- a.  $\text{NO}_3$
- b.  $\text{NO}_2$
- c.  $\text{NH}_3$
- d.  $\text{C}_2\text{O}_4$

25. Mencione 3 insecticidas tipo organoclorado:

- a. DDT, DDE, triclorfon
- b. DDT, aldrin y endosulfan
- c. glifosato, clorpirifos y DDVP
- d. DDT, DDE y 2,4-D

### Respuestas al cuestionario de autoevaluación

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
d	c	a	d	d	b	c	b	c	a	d	c	b
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
c	d	byc	b	d	c	c	a	c	a	d	b	



**TOXIGRAMA No. 1**

(Insecticidas no convencionales y otros temas sobre pesticidas)

[illegible]





## PARTE III

### ACTIVIDADES DE AUTOEVALUACIÓN

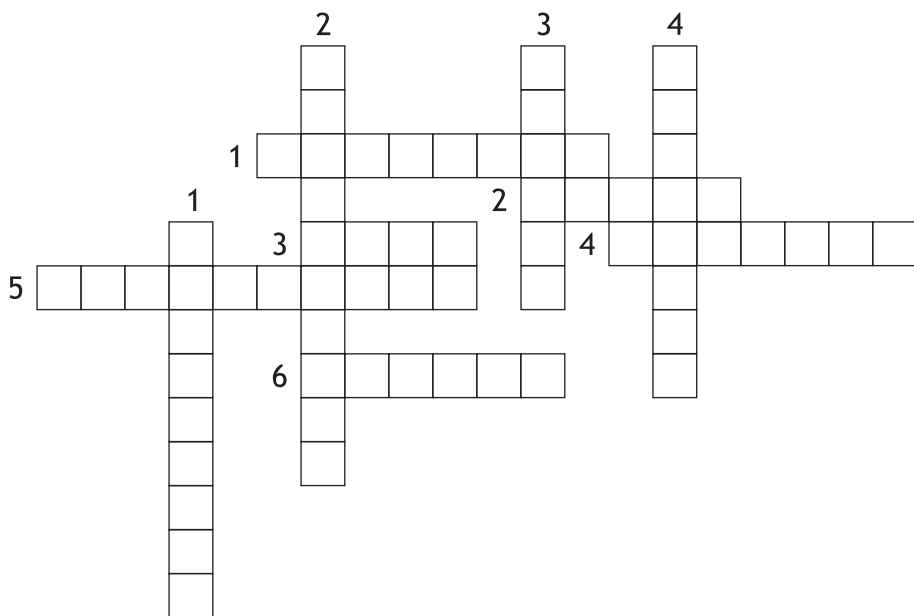
Escriba los términos en sentido **HORIZONTAL**

1. Es la opción antidotal para la intoxicación con Advantage®.
2. Uno de los nervios más afectados por la neurotoxicidad diferida de los organofosforados.
3. El lufenuron se mezcla con milbemicina y se comercializa bajo este nombre.
4. (invertido) Lufenuron.
5. Un insecticida “revolucionario” a base de una avermectina.
6. El apellido de quien descubrió el DDT y se ganó un premio Nobel.
7. Es el acronismo para designar la molécula blanco del efecto del fentión
8. La base de la química orgánica
9. El ión directamente involucrado en el efecto de los piretroides sobre la membrana nerviosa.
10. No le es posible ocupar sus receptores por efecto del Advantage®.
11. El principal efecto en equinos de la intoxicación con amitraz.
12. Su síntesis y depósito son bloqueados por el mecanismo propio del Lufenuron.
13. Un método analítico muy utilizado en toxicología.
14. Esta raza canina que es muy sensible a la ivermectina parece no tener problema con la selamectina.
15. Sin este compuesto es difícil tratar una intoxicación con Triatox®.
16. Es el principio activo del insecticida Advantage®.
17. Primeras 4 letras del nombre del último organoclorado permitido en Colombia.
18. Metabolito del organoclorado más conocido.
19. Un organofosforado en variadas presentaciones comerciales.
20. Se ve afectado por el efecto bloqueador no competitivo del fipronil.
21. Además de los canales operados por cloruro, los operados por éste también parecen afectarse por el fipronil.
22. La *Ctenocephalides felis* no se siente muy feliz cuando este insecticida actúa sobre ella (nombre en inglés).
23. En su orden son las iniciales de a) proteína indicadora de efecto estrogenizante en machos, b) término en inglés para *pulgada*, c) Prefijo para décima parte y d) antídoto para intoxicación con clorpirifos.
24. Término en inglés para indicar *toxicidad moderada*.
25. Iniciales de una técnica que sirve para hacer perfil de ácidos grasos y también análisis de pesticidas.
26. Regeneran enzima y quelan tóxico
27. No tiene ácido glucurónico en suficiente concentración para conjuguar tóxicos.



## TOXIGRAMA No. 2

(Cianuro- y Nitrito-toxicosis)



### Horizontales

1. Enzima detoxificadora de cianuro con baja concentración en S.N.C.
2. Cofactor reducido activador del azul de metileno en su función antidotal en la nitrito-toxicosis
3. Esta toxicosis debe incluirse en el listado de diagnósticos diferenciales de la cianuro- y la nitrito-toxicosis.
4. Este cuerpo de agua ubicado en el Valle de Ubaté y Chiquinquirá es un buen ejemplo del fenómeno de eutroficación por descarga de materia orgánica.
5. Este ácido “emparentado” con la aspirina es usado como reactivo para la determinación de nitrato en forrajes a través de la técnica de espectrofotometría visible.
6. (invertido). Femenino del nombre vulgar del árbol *Prunus serotina*.

### Verticales

1. Oxidasa mitocondrial bloqueada por el cianuro.
2. Se requiere en el tratamiento de la cianuro-toxicosis como donador de azufre para la formación de tiocianato.
3. Síntoma típico de la fase nitrito derivado del estado férrico de la hemoglobina.
4. Famoso personaje ruso que al parecer no era muy susceptible al cianuro



## PARTE III

### ACTIVIDADES DE AUTOEVALUACIÓN

#### Toxigrama No. 3 (Temas varios)

1.					—							18.							
2.								Y											
3.								19.											
4.						—													
5.																			
6.																			
7.																			
8.																			
9.																			
10.																			
11.																			
12.																			
13.																			
14.		-		-		-													
15.																			
16.																			
17.																			

Escriba las respuestas en sentido **horizontal**.

1. El tipo de piretroides de mayor efecto tóxico.
2. Son las especies no mamíferas más susceptibles al efecto tóxico de los piretroides.
3. El flujo de este ion es el más alterado por el mecanismo de acción común a los dos tipos de piretroides.
4. Por tener este tipo de efecto agonista sobre el sistema nervioso central, se explica el mecanismo de acción del amitraz.



5. Es la especie más susceptible a la intoxicación con amitraz. Es el principal efecto en ésta sobre el T.G.I. por la intoxicación. Neurotransmisor inactivado por organoclorados ciclodienos.
6. Principio terapéutico indicado para la intoxicación con amitrazin. Este ion no puede abandonar el interior de la membrana nerviosa en una intoxicación con endosulfan.
7. Proteína de especies ovíparas usada como marcador de efecto estrogenizante. Escriba en número el valor superior del rango recomendado para la dosis de azul de metileno (mg/kg) en la intoxicación con nitritos.
8. El más importante de los herbicidas tipo bipiridilo. Es el principal órgano afectado por este herbicida.
9. Es la lesión que reportaría un patólogo en el órgano antes mencionado, en un paciente si fuera evaluado en la fase proliferativa de la intoxicación. Principal efecto metabólico causado por la intoxicación con el molusquicida que usted escribirá en el punto 11.
10. Principio activo del Roundup®. Este es el nombre del ensayo que permite evaluar el efecto genotóxico del Roundup® y de otros preparados comerciales de este pesticida.
11. Molusquicida estudiado en el curso. Curioso nombre comercial de rodenticida hecho a base de vitamina D3.
12. Rodenticida con el cual debe hacerse diagnóstico diferencial por similitud de cuadro clínico con el molusquicida antes mencionado. Uno de los dos responsables de la dureza de las aguas.
13. Principal efecto sobre tejidos blandos como consecuencia de una intoxicación con vitamina D3. Símbolo químico del elemento que en su forma iónica sirve de receptor en la membrana miocárdica en la intoxicación con glicósidos cardíacos.
14. Escriba en números romanos los factores de coagulación que se ven afectados en la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes. Acido utilizado para la prueba de detección de cianuro en agua ó plantas.
15. Los dos neurotransmisores afectados por la intoxicación cuyo síntoma más característico es la posición de “caballito de palo”.
16. Quelante de talio y otros metales. El número que expresa el porcentaje



(%) por encima del cual el nivel de nitrato en un forraje con base en materia seca puede llevar a una intoxicación aguda.

17. Alcaloide presente en el tabaco (*Nicotiana tabacum*) y que es causante de problemas articulares y malformaciones en crías de hembras que durante la gestación consumieron hojas de esta planta. Género (nombre científico) de plantas que contiene alcaloides como la escopolamina, hioscina y atropina.

18. El más conocido y estudiado de los insecticidas organoclorados.

19. Principal representante de los rodenticidas anticoagulantes de primera generación.



(Insecticidas no convencionales y otros temas sobre pesticidas)



### Toxigrama No. 3 (Temas varios)

1.	A	L	F	A	-	C	I	A	N	O		18.	D	D	T		
2.	A	B	E	J	A	S		Y		P	E	C	E	S			
3.	S	O	D	I	O		19.	W	A	R	F	A	R	I	N	A	
4.	A	L	F	A	2	-	A	D	R	E	N	E	R	G	I	C	O
5.	E	Q	U	I	N	A		I	L	E	O		G	A	B	A	
6.	Y	O	H	I	M	B	I	N	A		P	O	T	A	S	I	O
7.	V	I	T	E	L	O	G	E	N	I	N	A			1	5	
8.	P	A	R	A	Q	U	A	T		P	U	L	M	O	N		
9.	F	I	B	R	O	S	I	S		A	C	I	D	O	S	I	S
10.	G	L	I	F	O	S	A	T	O		C	O	M	E	T	A	
11.	M	E	T	A	L	D	E	H	I	D	O		Z	E	L	I	O
12.	E	S	T	R	I	C	N	I	N	A		C	A	L	C	I	O
13.	C	A	L	C	I	F	I	C	A	C	I	O	N		K		
14.	II	-	VII	-	IX	-	X				P	I	C	R	I	C	O
15.	G	L	I	C	I	N	A	Y	G	L	U	T	A	M	A	T	O
16.	P	E	N	I	C	I	L	A	M	I	N	A			1		
17.	A	N	A	B	A	S	I	N	A		A	T	R	O	P	A	

## Figura

# 1

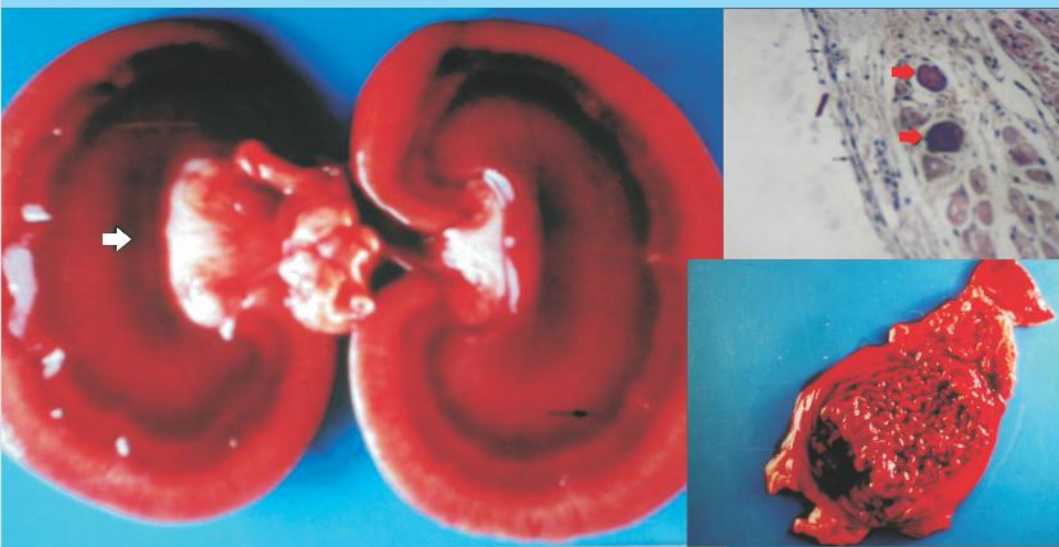
Canino intoxicado con talio. El animal muestra enrojecimiento de la piel de la región inguinal, abdominal y de los espacios interdigitales (Fotografías de archivos de casos del Laboratorio de Toxicología, FMVZ, Universidad Nacional de Colombia).



## Figura

# 2

Hallazgos post-mortem en canino intoxicado con vitamina D3 (10 mg/Kg). Panel superior: congestión generalizada severa de región cortico-medular renal (Flechas). Panel Medio: mineralización de septo interventricular (flechas). Panel inferior: hemorragia gástrica severa (Guàqueta et al., 2001).

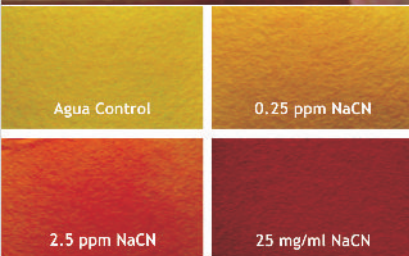




Figura

3

Prueba del ácido pícrico para detección de cianuro. Panel inferior: A la izquierda se observa el aspecto de las tiras de papel de filtro impregnadas con ácido pícrico y la apariencia de la solución. A la izquierda se observa la reacción positiva (Papel de filtro color ladrillo) y la reacción negativa (Color amarillo) al examinar una planta sospechosa. Panel inferior: diferentes grados de reacción por presencia de cianuro de sodio en muestras de agua con concentraciones conocidas previamente.



Figura

4

Algunas plantas tóxicas con principios tóxicos para animales domésticos (Fotos tomadas del Jardín Tóxico de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá).

Fotografía helecho macho tomada de [www.popgen.unimaas.nl](http://www.popgen.unimaas.nl).



4.1 *Monstera deliciosa* (balazo)



4.2 *Conium maculatum* (cicuta)



4.3 *Crotalaria spectabilis* (pajarito, cascabelito)



4.4 *Nerium oleander* (azuceno de La Habana)

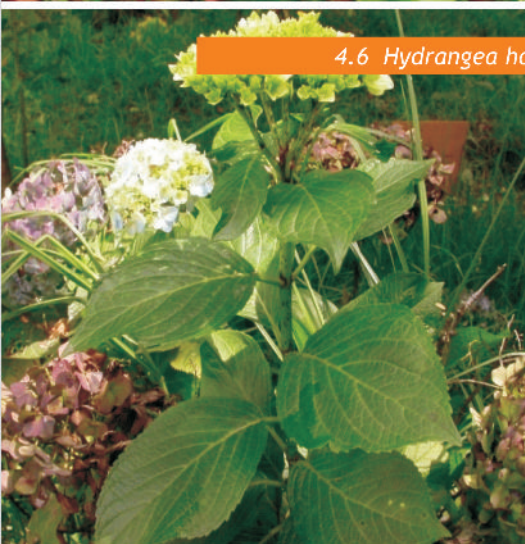




4.5 *Rheum raponticum* (ruibarbo)



4.6 *Hydrangea hortensis* (Hortensia)



4.7 *Lantana câmara* - *L. glutinosa* (venturosa, sanguinaria)





4.8 *Nicotiana tabacum* (tabaco)



4.9 *Ricinus communis* (higuerilla, castor. palma cristi)



4.10 *Dieffenbachia picta* (cucaracho)





4.11 *Digitalis purpurea* (campanitas)



4.12 *Datura arborea* (borrachero)



4.13 *Datura sanguinea* (borrachero rojo)



4.14 *Pteridium aquilinum* (helecho macho)



4.15 *Solanum marginatum* (lulo de perro)



comprometido  
con el medio  
AMBIENTE



**Laboratorios Erma S.A.**  
PRODUCTOS VETERINARIOS