

Toxicidad Aguda del Benceno en el Gato

M. C. Luis Castillo Hernández ¹

M. C. Esther Vázquez Copado ²

PROGRAMA DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS-BÁSICAS

INTRODUCCIÓN

Debido a su creciente utilización en la industria y a su presencia como contaminantes ambientales, aunado a los efectos tóxicos que han mostrado tener en diversos organismos, los solventes orgánicos significan un problema importante de salud tanto ocupacional como no ocupacional¹.

En general, la mayoría de los solventes orgánicos han demostrado tener efectos tóxicos tanto agudos como crónicos sobre varios sistemas entre los que destacan el hematopoyético, respiratorio, cardiovascular y nervioso, además de posibles efectos mutagénicos y carcinogénicos^{10, 13}.

Las principales manifestaciones neurológicas presentadas por las personas expuestas a diversos solventes orgánicos, se encuentran conformando un síndrome Psico-orgánico caracterizado por alteraciones de origen central en la tríada memoria, aprendizaje y conducta. También han sido descritas alteraciones centrales motoras y autónomas. Los efectos neurotóxicos

periféricos de los solventes orgánicos se manifiestan como alteraciones sensoriales y motoras (debilidad muscular, parestesias, etc.) e histopatológicas, indicando estas últimas degeneración axonal^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}.

El benceno es uno de los solventes orgánicos que destacan por los aspectos antes mencionados^{9, 10}. Cabe señalar que una de las principales fuentes de exposición al benceno es por toxicomanía mediante el uso de solventes (gasolina, thinner, etc.) y pegamentos, a tal grado que en nuestro país ha llegado a constituir un serio problema de salud con repercusiones sociales importantes, sobre todo entre la población infantil y juvenil. El tabaquismo tanto activo como pasivo es otra fuente importante de exposición a este xenobiótico^{11, 12}.

El objetivo de este trabajo fue el de investigar algunos de los efectos tóxicos agudos del benceno, relacionados principalmente con las funciones circulatoria, respiratoria y neurológica en el mamífero.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en gatos adultos machos o hembras, de 3 kg. de peso aproximadamente,

¹ Profesor-Investigador del Departamento de Fisiología y Farmacología
e-mail: lcastill@dq.uaa.mx

² Profesor-Investigador Departamento de Fisiología y Farmacología.

en los que se efectuaron los siguientes procedimientos quirúrgicos; todos bajo anestesia con ketamina (20 mg/kg. i.p.).

Decorticación y laminectomía

Previa craneotomía, la corteza cerebral fue retirada (por aspiración) a una profundidad aproximada de 5 mm. Una vez decorticado el animal se paralizó con besilato¹ de atracurium (2.0 mg/kg) y se le proporcionó ventilación asistida. Posterior a la paralización se efectuó una laminectomía a nivel lumbosacro dejando expuestas las raíces nerviosas dorsales y ventrales (L7); de ellas se separaron filamentos delgados conteniendo fibras aferentes primarias y axones de neuronas motoras alfa de los músculos gastrocnemio medial y flexor hallucis longus. El filamento dorsal fue seccionado cerca de la médula espinal y tanto el extremo proximal como el distal se colocaron sobre electrodos de plata; el filamento de raíz ventral también fue colocado sobre un electrodo.

Diseción de los nervios musculares

Se disecaron los nervios de los músculos gastrocnemio medial y flexor hallucis longus, los cuales fueron seccionados a su entrada al músculo; su extremo proximal fue colocado sobre un electrodo de registro.

Intoxicación

La vía de administración seleccionada para la intoxicación con benceno fue la endovenosa; una sola dosis de 65 mg/kg para evaluar el curso temporal de su toxicidad. Además, se investigó el efecto dependiente de la dosis sobre la presión sanguínea, para lo cual se administraron dosis crecientes de benceno (hasta 100 mg/kg).

Efecto del benceno sobre las funciones circulatoria y respiratoria

Los efectos del benceno sobre los sistemas circulatorio y respiratorio, fueron evaluados a través de sus efectos sobre la presión arterial, registrada



directamente a través de un catéter, y sobre los niveles de O_2 , CO_2 y pH sanguíneos respectivamente. Tanto en los gatos controles como en los intoxicados, se determinaron con igual periodicidad (a intervalos de 45 minutos durante 8 horas) la presión sanguínea arterial y las presiones parciales de oxígeno, bióxido de carbono y el pH en sangre arterial, estos últimos por gasometría.

Técnicas electrofisiológicas para evaluación de la neurotoxicidad

Con el fin de evaluar la transmisión sináptica, se evocó el reflejo monosináptico estimulando el extremo proximal del filamento de raíz dorsal y registrando el potencial de acción en el filamento de raíz ventral; en este caso se midió la amplitud y el retardo del reflejo sináptico; la conducción sensorial fue evaluada por estimulación del extremo distal de la raíz dorsal y registrando el potencial de acción (conducido antidrómicamente) en el nervio periférico; para evaluar la conducción motora se estimuló el filamento de raíz ventral y se registró el potencial de acción (conducido ortodrómicamente) en el nervio periférico. Para evaluar el efecto sobre la conducción nerviosa se consideraron los efectos sobre la velocidad de conducción (m/s), la duración del potencial de acción (ms) y la amplitud (mV). En todos los casos, la intensidad de estimulación fue aquella que evocó el 70% de la respuesta máxima posible.

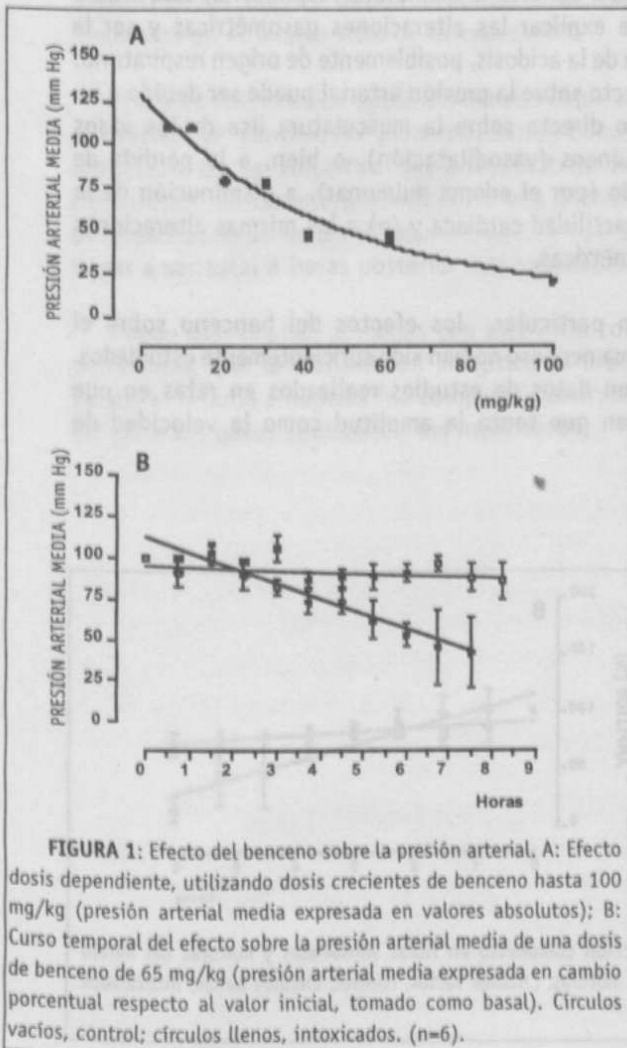
Para efecto de investigar el efecto neurotóxico y sobre la función respiratoria se estableció un control sobre la presión arterial administrándose, en caso necesario,

soluciones y(o) adrenalina al 0.002% en dilución por vía i.v., ya que alteraciones hemodinámicas, *per se*, pueden dar lugar a alteraciones en las variables que fueron consideradas en esta investigación.

RESULTADOS

Efecto sobre la presión arterial

El benceno mostró tener un efecto inhibitorio sobre la presión arterial dependiente de la dosis y del tiempo; dosis de benceno superiores a 65 mg/kg de peso provocaron estado de choque circulatorio en etapa irreversible (Fig. 1A), el cual no pudo ser corregido mediante la aplicación de adrenalina. Una dosis de 65 mg/kg disminuyó gradualmente la presión arterial en aproximadamente un 50% en un lapso de tiempo de 6 horas (Fig. 1B).



Efecto del benceno sobre la pO₂, pCO₂ y pH en sangre arterial

El benceno produjo una disminución tiempo dependiente de la pO₂ en sangre arterial del orden del 70 % en 8 horas; en el mismo lapso de tiempo la pCO₂ se incrementó en un 40 % aproximadamente y el pH disminuyó en 5 % (Fig. 2A-C).

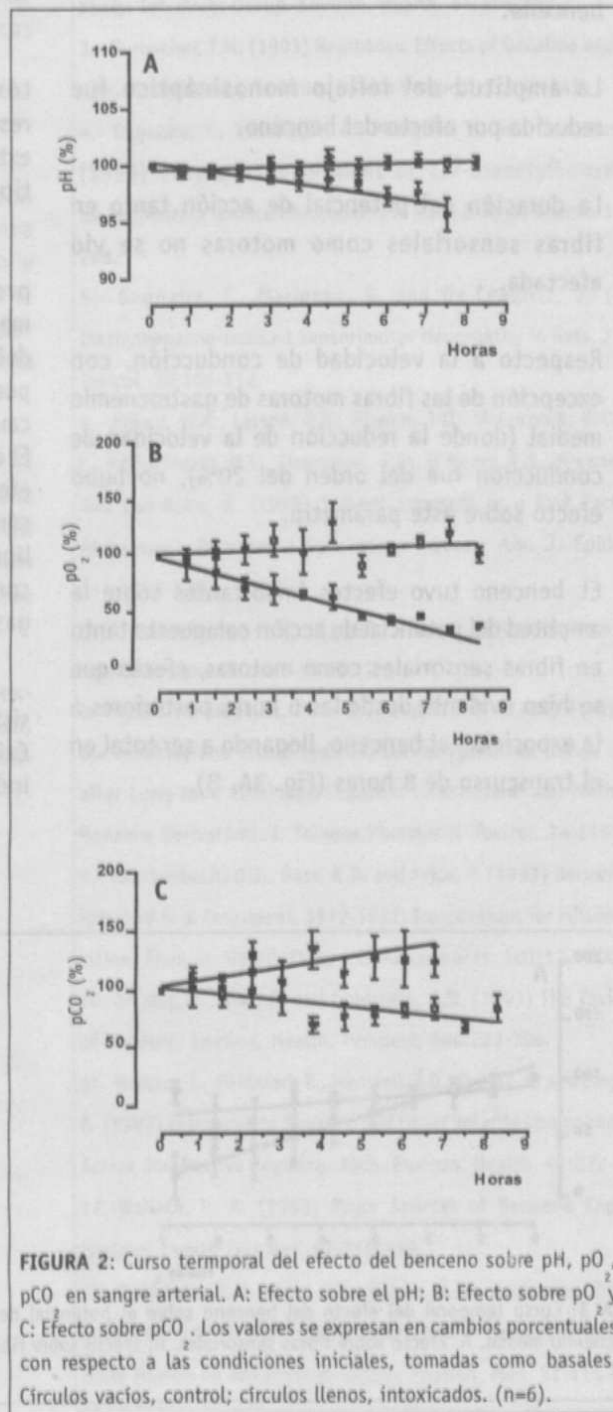


FIGURA 2: Curso temporal del efecto del benceno sobre pH, pO₂, pCO₂ en sangre arterial. A: Efecto sobre el pH; B: Efecto sobre pO₂ y C: Efecto sobre pCO₂. Los valores se expresan en cambios porcentuales con respecto a las condiciones iniciales, tomadas como basales. Círculos vacíos, control; círculos llenos, intoxicados. (n=6).

Efecto del benceno sobre los elementos neurales del reflejo monosináptico

Los efectos neurotóxicos, a nivel del reflejo monosináptico, producidos por el benceno, fueron los siguientes:

1. El retardo sináptico fue similar tanto en las condiciones control como en presencia del benceno.
2. La amplitud del reflejo monosináptico fue reducida por efecto del benceno.
3. La duración del potencial de acción tanto en fibras sensoriales como motoras no se vio afectada.
4. Respecto a la velocidad de conducción, con excepción de las fibras motoras de gastrocnemio medial (donde la reducción de la velocidad de conducción fue del orden del 20%), no hubo efecto sobre este parámetro.
5. EL benceno tuvo efectos importantes sobre la amplitud del potencial de acción compuesto tanto en fibras sensoriales como motoras, efecto que se hizo evidente desde las 6 horas posteriores a la exposición al benceno, llegando a ser total en el transcurso de 8 horas (Fig. 3A, B).

DISCUSIÓN

La preparación biológica del gato decerebrado o decorticado es ideal para evaluar el efecto de diversos xenobióticos sobre variables fisiológicas en animales prácticamente íntegros, sobre todo si éstas son de tipo neurológico, ya que en el gato una vez que se ha efectuado la decorticación, no se requiere de la administración de drogas con fines anestésicos, las cuales podrían interferir o enmascarar los posibles efectos neurotóxicos.

En este estudio el benceno mostró tener efectos tóxicos agudos sobre las funciones circulatoria, respiratoria y neurológica, efectos que pueden ser extrapolados a situaciones donde la exposición a este tipo de solventes orgánicos es importante.

Uno de los principales efectos del benceno fue la producción de edema pulmonar, observado macroscópicamente en la preparación y posiblemente debido a daño de la membrana respiratoria; este efecto puede explicar las alteraciones gasométricas y ser la causa de la acidosis, posiblemente de origen respiratorio. El efecto sobre la presión arterial puede ser debido a un efecto directo sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos (vasodilatación), o bien, a la pérdida de líquido (por el edema pulmonar), a disminución de la contractilidad cardíaca y (o) a las mismas alteraciones gasométricas.

En particular, los efectos del benceno sobre el sistema nervioso no han sido suficientemente estudiados. Existen datos de estudios realizados en ratas en que indican que tanto la amplitud como la velocidad de

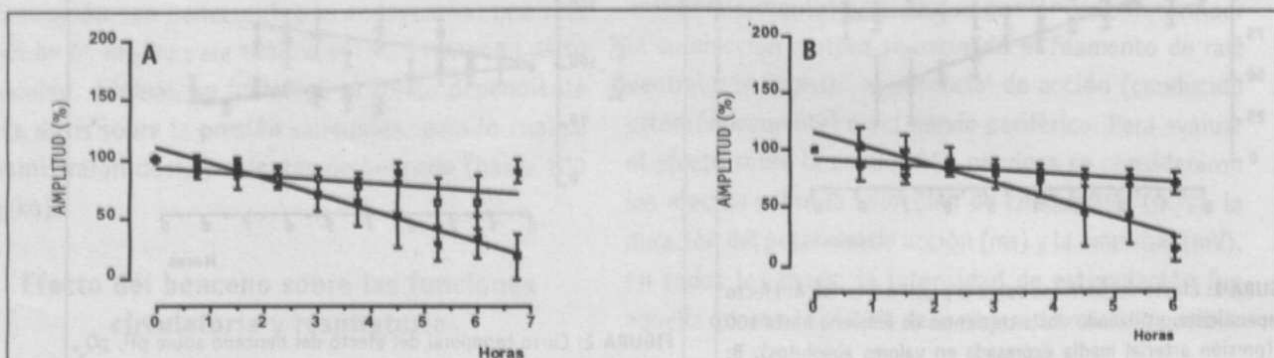


FIGURA 3: Curso temporal del efecto del benceno sobre el potencial de acción compuesto en fibras sensoriales y motoras del nervio gastrocnemio medial. A: Efecto sobre fibras sensoriales; B: Efecto sobre fibras motoras. Círculos vacíos, control; círculos llenos, intoxicados (n=6).

conducción en fibras nerviosas periféricas son disminuidas por efecto de algunos solventes orgánicos⁵. Nuestros resultados son congruentes con estos reportes. De acuerdo al curso temporal del bloqueo de la conducción del impulso nervioso, es posible suponer que suceden alteraciones a nivel de los canales iónicos responsables de la generación y conducción del potencial de acción, sin poder descartarse algún proceso degenerativo de curso temporal corto, por ejemplo a nivel de la vaina de mielina. Al respecto, existen estudios de toxicidad crónica que sugieren la ocurrencia de procesos degenerativos en las neuropatías periféricas ocasionadas por solventes orgánicos¹¹.

CONCLUSIONES

El benceno es un solvente orgánico cuya exposición a altas concentraciones puede afectar de manera hiperaguda a los sistemas circulatorio, respiratorio y nervioso, con tal magnitud que es incompatible con la vida y hace necesario el establecimiento de medidas urgentes, las cuales deben efectuarse de manera inmediata en el mismo sitio de la exposición.

El efecto neurotóxico agudo del benceno, que a nivel periférico se manifiesta principalmente como una reducción en la amplitud del potencial de acción compuesto, puede interpretarse como una disminución de la excitabilidad de las fibras nerviosas, la cual puede llegar a ser total 8 horas posterior a la intoxicación.

Puede descartarse, al menos con este protocolo experimental, que la transmisión sináptica es afectada, ya que el retardo sináptico fue comparativamente similar entre los gatos controles y los intoxicados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ashley, D.L., Bonin, M.A., Cardinali, F.L., McCraw, J.M. and Wooten, J.V. (1994) Blood Concentrations of Volatile Organic Compounds in a Nonoccupationally Exposed US Population and in Groups with Suspected Exposure. *Clin. Chem.* 40:1401-1404.
- 2.- Abbate, C., Giorgianni, C., Munao, F. and Brecciaroli, R. (1993) Neurotoxicity Induced by Exposure to Toluene. An Electrophysiologic Study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 64:389-392.
- 3.- Burbacher, T.M. (1993) Neurotoxic Effects of Gasoline and Gasoline Constituents. *Environ. Health Perspect.* 6:133-141.
- 4.- Gagnaire, F., Ensminger, A., Marignac, B. and De-Ceurritz, J. (1990) Possible Involvement of 1,2-diacetylbenzene in diethylbenzene-induced Neuropathy in Rats. *J. Appl. Toxicol.* 11:261-268.
- 5.- Gagnaire, F., Marignac, B. and De-Ceurritz, J. (1990) Diethylbenzene-induced Sensorimotor Neuropathy in Rats. *J. Appl. Toxicol.* 10:105-112.
- 6.- Kukull, W.A., Larson, E.B., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Teri, L., Pfanschmidt, M.L., Thompson, J.D., O'Meara, E.S., Brenner, D.E. and van-Belle, G. (1995) Solvent Exposure as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: a Case-control Study. *Am. J. Epidemiol.* 141:1059-1067.
- 7.- Neundorfer, B. (1992) Toxic Polyneuropathies. *Versicherungsmedizin.* 44:119-125.
- 8.- Nylen, P., Hagman, M. and Johnson, A.C. (1994) Function of the Auditory and Visual Systems, and of Peripheral Nerve, in Rats after Long-term Combined Exposure to N-hexane and Methylated Benzene Derivatives. I. Toluene *Pharmacol. Toxicol.* 74:116-123.
- 9.- Paustenbach, D.J., Bass, R.D. and Price, P. (1993) Benzene Toxicity and Risk Assessment, 1972-1992: Implications for Future Regulation. *Environ. Health Perspect. Supplements.* 101:177-200.
- 10.- Snyder, R., Witz, G. and Goldstein, B.D. (1993) The Toxicology of Benzene. *Environ. Health. Perspect.* 100:293-306.
- 11.- Wallace, L., Pellizzari, E., Hartwell, T.D., Perritt, R. and Ziegenfus, R. (1987) Exposures to Benzene and Other Volatile Compounds from Active and Passive Smoking. *Arch. Environ. Health.* 42:272-279.
- 12.- Wallace, L. A. (1989) Major Sources of Benzene Exposure. *Environ. Health Perspect.* 82:165-169.
- 13.- Watanabe, K.H., Bois, F.Y., Daisey, J.M., Auslander, D.M. and Spear, R.C. (1994) Benzene Toxicokinetics in Humans: Exposure of Bone Marrow to Metabolites. *Occup. Environ. Med.* 51:414-420.