

# TÓXICOS GASEOSOS



# Sustancias que en condiciones normales y a temperatura ambiente se encuentran en estado gaseoso

Monóxido de carbono

Ácido cianhídrico

Sulfuro de hidrógeno

Óxidos de nitrógeno

Arsina

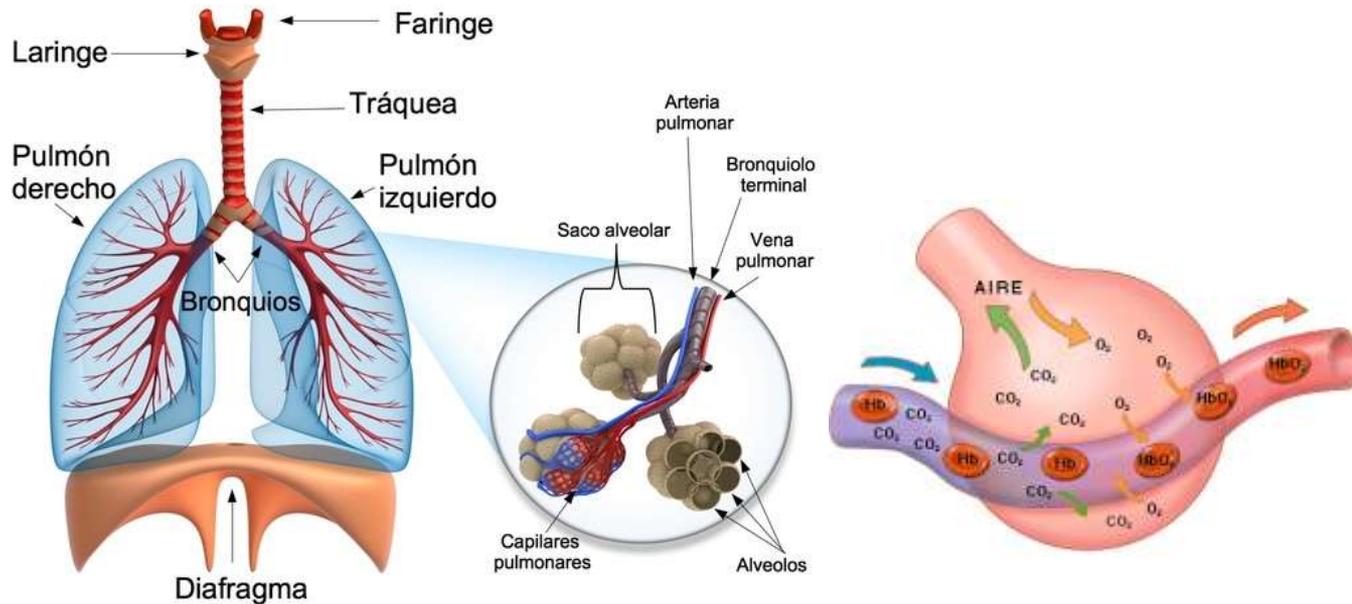
Fosfina



# FISIOLOGÍA RESPIRATORIA



El sistema respiratorio está formado por estructuras que realizan el **intercambio de gases** entre la atmósfera y la sangre. El **oxígeno (O<sub>2</sub>)** es introducido dentro del cuerpo para su posterior distribución a los tejidos y el **dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)** producido por el metabolismo celular, es eliminado al exterior.



# Conformado por las vías aéreas, pulmones y músculos respiratorios

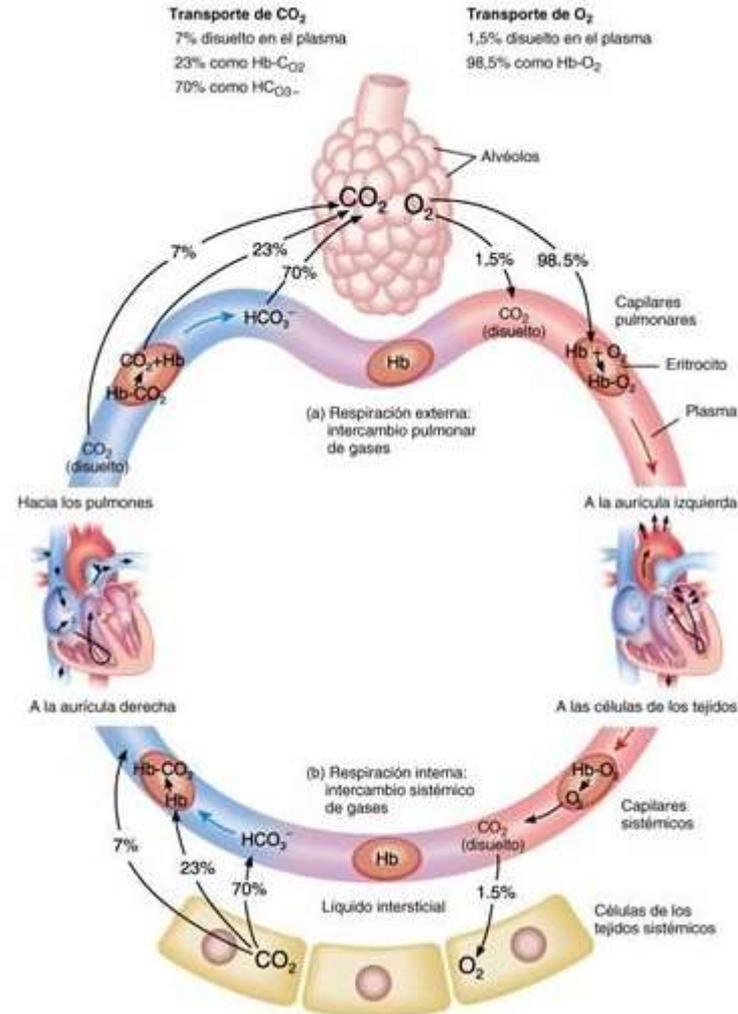
- FOSAS NASALES
- FARINGE
- LARINGE
- TRAQUEA
- PULMONES

- BRONQUIOS
- BRONQUIOLOS
- ALVEOLOS
- DIAFRAGMA
- MÚSCULOS INTERCOSTALES



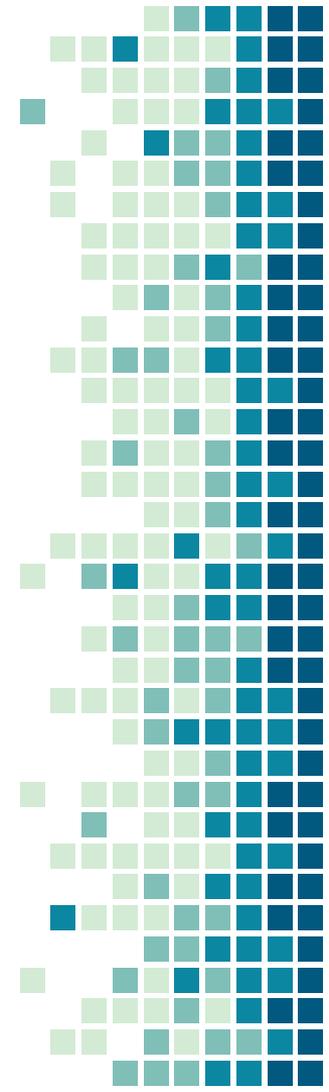
# PROCESO RESPIRATORIO

El proceso de intercambio de oxígeno ( $O_2$ ) y dióxido de carbono ( $CO_2$ ) entre la sangre y la atmósfera, recibe el nombre de **respiración externa**. El proceso de intercambio de gases entre la sangre de los capilares y las células de los tejidos en donde se localizan esos capilares se llama **respiración interna**.



# La respiración externa puede dividirse en:

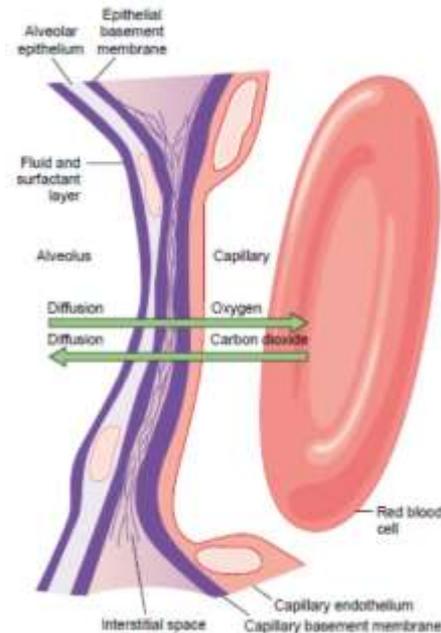
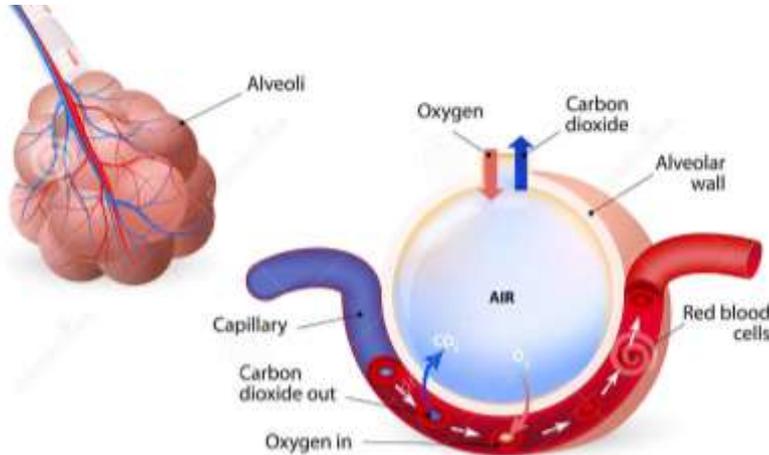
1. La **ventilación** pulmonar o intercambio del aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares mediante la **inspiración y la espiración**
2. La **difusión de gases** o paso del **oxígeno** y del **dióxido de carbono** desde los alvéolos a la sangre y viceversa, desde la sangre a los alvéolos
3. El **transporte de gases** por la **sangre** y los líquidos corporales hasta llegar a las **células** y viceversa
4. La **regulación** del proceso respiratorio.



# INTERCAMBIO GASEOSO ALVEÓLO-CAPILAR

Una vez que los alveolos pulmonares están llenos de aire tras la inspiración, el oxígeno tiene que difundirse hasta la sangre, mientras que el dióxido de carbono sigue el camino contrario (pasa desde la sangre a los alvéolos pulmonares).

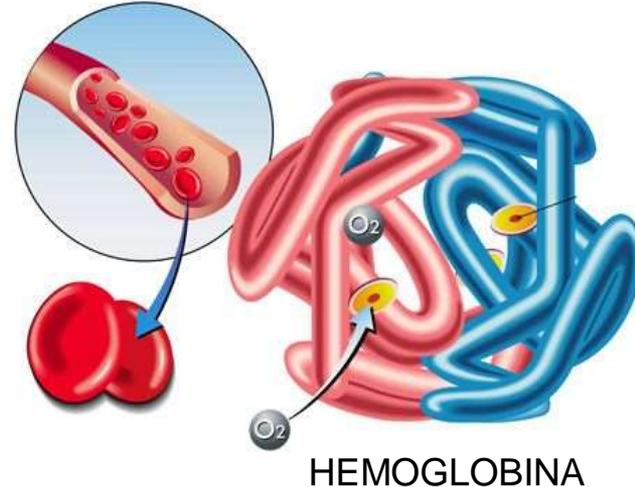
Esto ocurre por un mecanismo de difusión simple.



# TRANSPORTE DE OXÍGENO

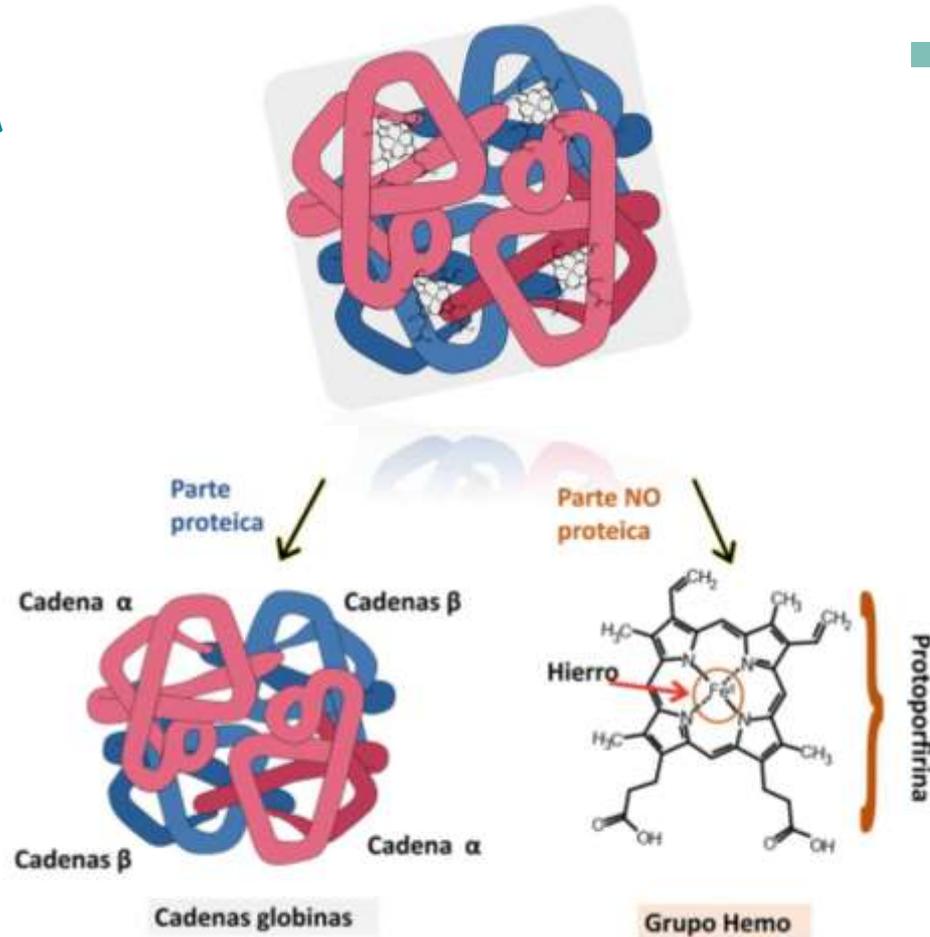
Una vez que el oxígeno ( $O_2$ ) ha atravesado la membrana respiratoria y llega a la sangre pulmonar, tiene que ser transportado hasta los capilares de los tejidos para que pueda difundir al interior de las células.

El transporte de  $O_2$  por la sangre se realiza principalmente en combinación con la **hemoglobina** (Hb), una pequeña parte se transporta también disuelto en el plasma.



# HEMOGLOBINA

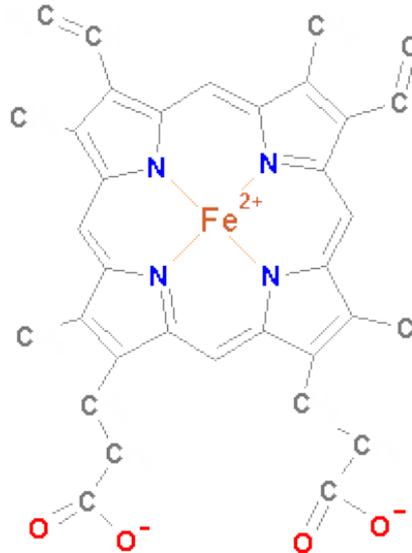
Hemoproteína, formada por cuatro cadenas polipeptídicas (globinas), cada una unida a un grupo hemo, cuyo átomo de hierro es capaz de unir de forma reversible una molécula de dioxígeno.



# GRUPO HEMO

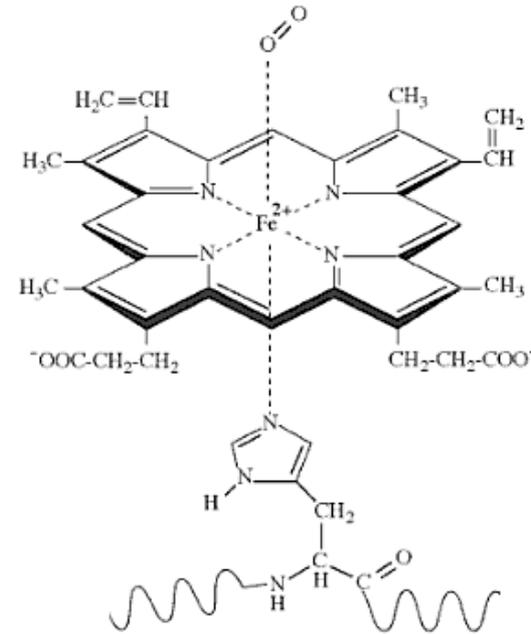
Conformado por un núcleo **porfirina** que tiene fijado un **átomo de hierro** en estado ferroso (catión  $\text{Fe}^{2+}$ ).

El núcleo porfirina se conforma con 4 unidades de pirrol (heterociclo de 5 miembros) con un heteroátomo nitrógeno unidos entre sí en posiciones  $\alpha$  por puentes metálicos.



Cuando la hemoglobina tiene unido dioxígeno se denomina oxihemoglobina, dando el aspecto rojo o escarlata intenso característico de la sangre arterial.

Cuando pierde el oxígeno, se denomina desoxihemoglobina o hemoglobina reducida, y presenta el color rojo oscuro de la sangre venosa.

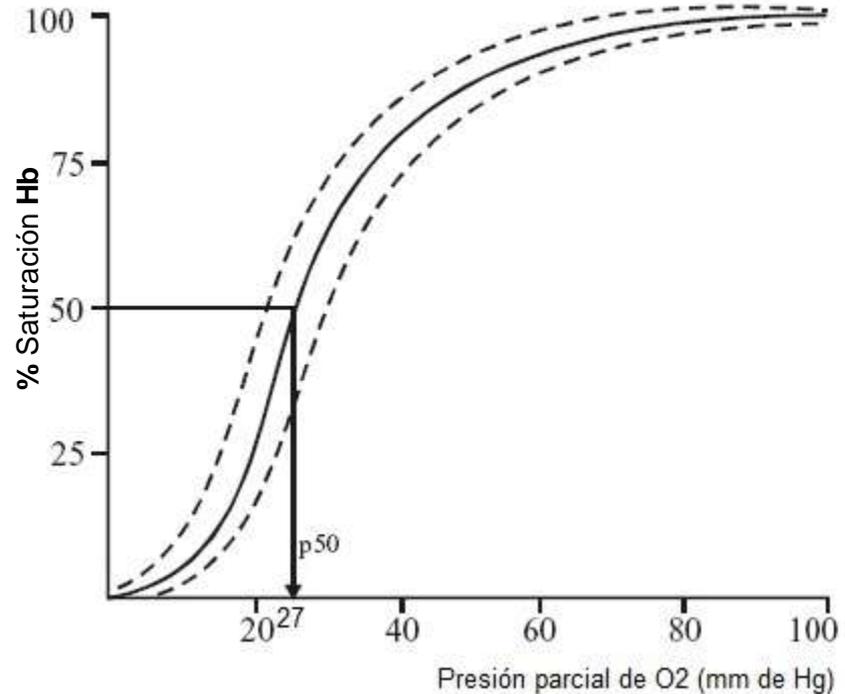


Cada molécula de Hb tiene 4 unidades de globina unidas a un grupo hemo, por lo cual cada molécula de Hb puede fijar 4 moléculas de O<sub>2</sub>.



# CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA Hb

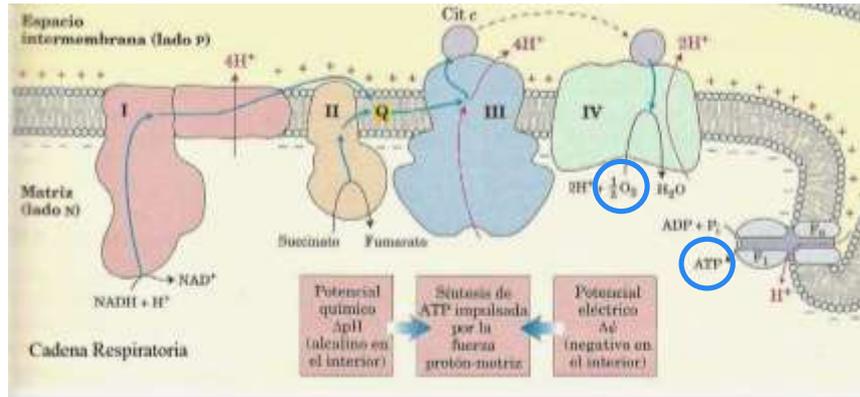
- Cuando la **presión parcial de O<sub>2</sub>** es elevada, como ocurre en los **capilares pulmonares**, se **favorece la unión de O<sub>2</sub>** a la hemoglobina y la liberación de dióxido de carbono (efecto Haldane).
- Cuando la concentración de dióxido de carbono es alta, como en los tejidos periféricos, se une CO<sub>2</sub> a la hemoglobina y la afinidad por el O<sub>2</sub> disminuye, haciendo que éste se libere (efecto Bohr).



# ALTERACIONES DE LA RESPIRACIÓN CELULAR

El proceso respiratorio de las células se realiza gracias al **oxígeno** transportado por la **hemoglobina** de la sangre, que debe ser activado por los **citocromos** a partir de la forma molecular  $O_2$ .

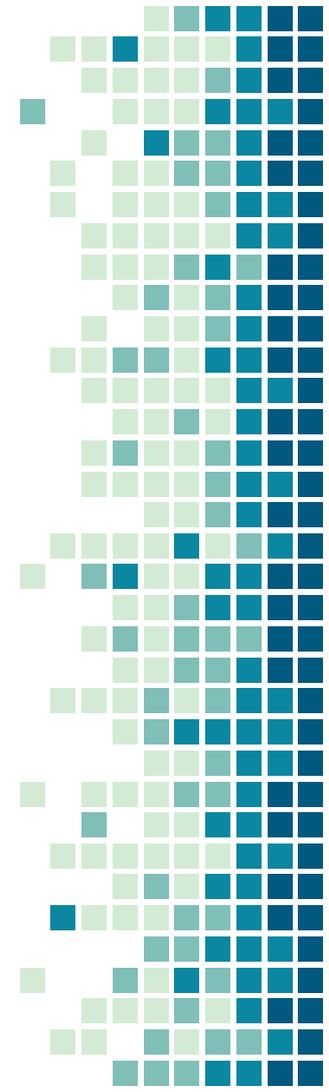
La alteración de alguno de estos elementos puede dar lugar a situaciones patológicas.



# ANOXIA

Se produce como consecuencia de **disminución de la presión parcial del oxígeno** por cualquiera de las siguientes causas:

- 1- Encontrarse a gran altura sobre el nivel del mar, con **baja presión atmosférica**.
- 2- **Consumo del oxígeno ambiental**, por causas respiratorias, por combustiones, por dilución, particularmente en un recinto cerrado, a consecuencia de la **acumulación de gases** relativamente **inertes**, como nitrógeno, dióxido de carbono, metano, propano, butano, etc.



# ASFIXIA (HIPOXIA)

## ***a. Interferencias en el transporte del oxígeno***

***a.1. Bloqueo de la hemoglobina.*** (impide que la hemoglobina transporte el oxígeno desde el pulmón hasta los tejidos, en forma de oxihemoglobina.

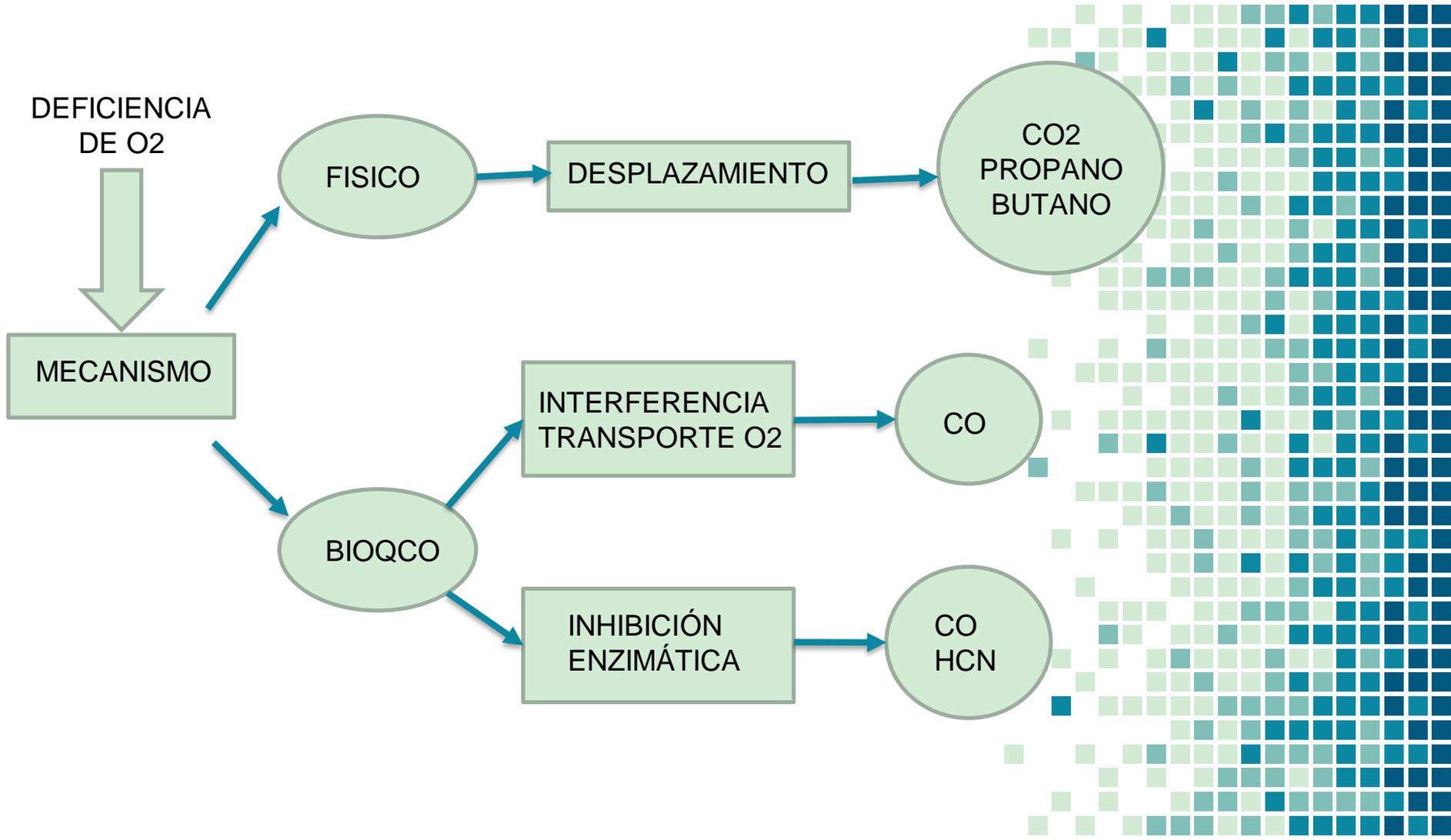
***a.2. Formación de metahemoglobina.*** Los oxidantes débiles (nitritos, aminas) son capaces de oxidar el hierro bivalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) de la hemoglobina y pasarlo a trivalente ( $\text{Fe}^{3+}$ ), dando lugar a la *metahemoglobina* (MetHb).

***a.3. Rotura de hematíes: hemólisis.***

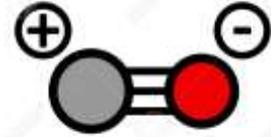
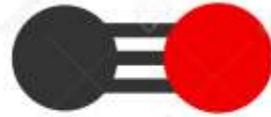
***a.4. Disminución de la presión sanguínea.***

## ***b. Inhibición de la oxidación: Bloqueo de los citocromos.***





# MONÓXIDO DE CARBONO



# CARACTERÍSTICAS

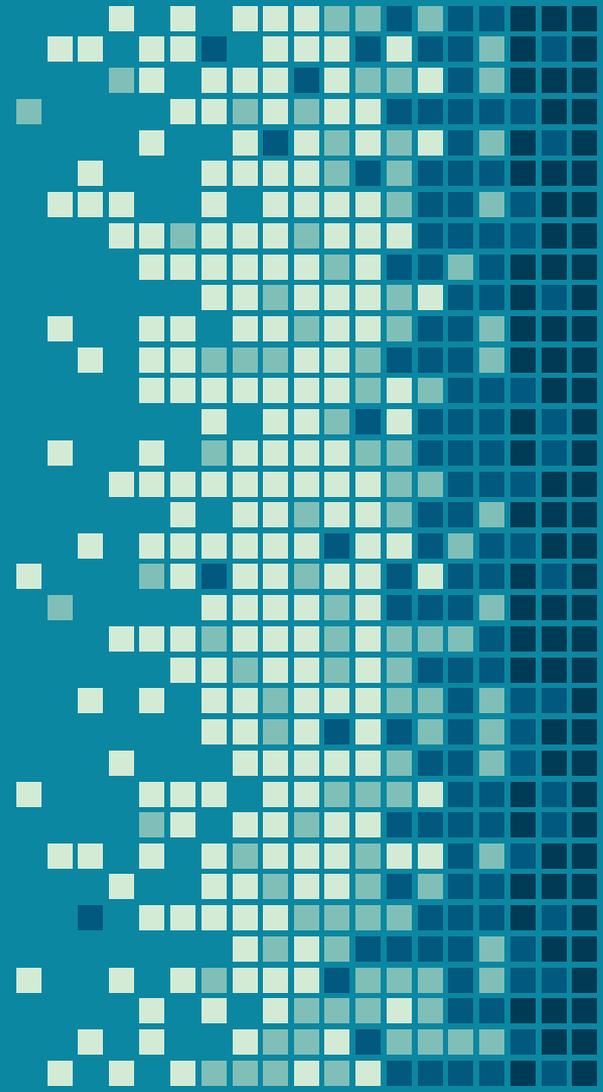
- Incoloro
- Inodoro
- Insípido
- Lig. menos denso que el aire
- No irritante



A su alta toxicidad se suma la peligrosidad de **pasar desapercibido**

“

# ASESINO SILENCIOSO

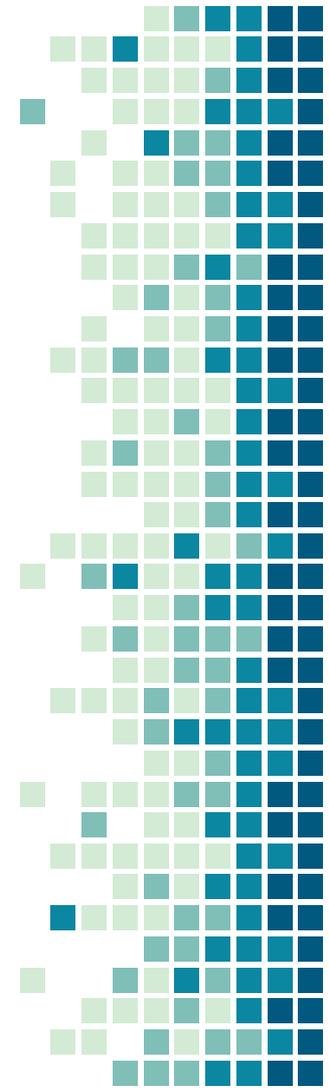


# FUENTES

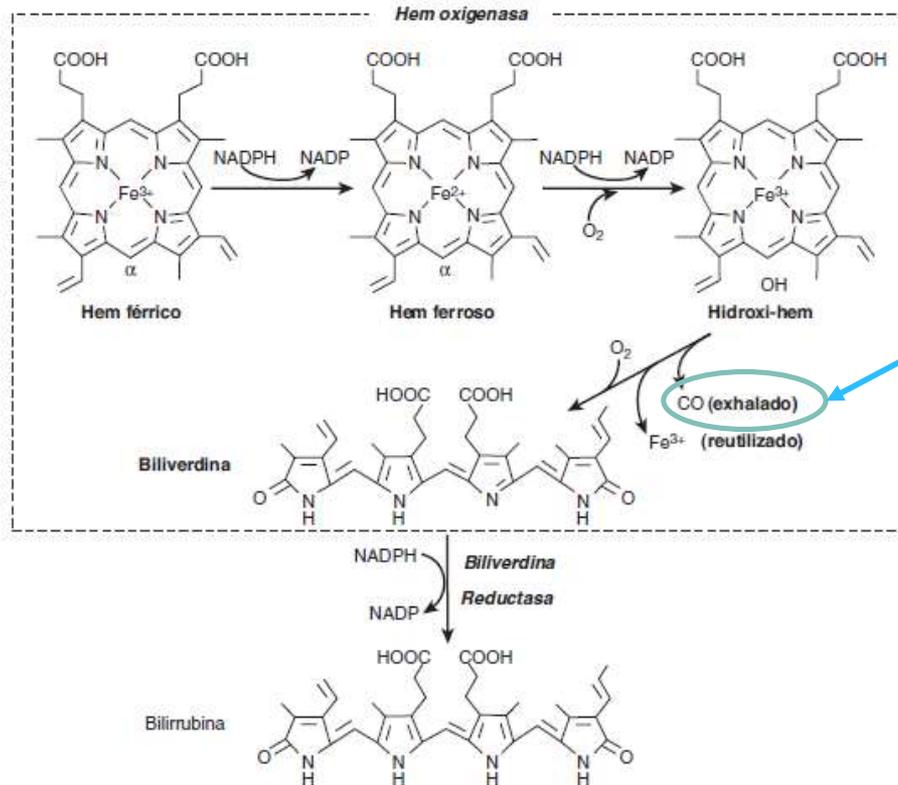
- **ENDÓGENAS**

El cuerpo humano produce de forma continua pequeñas cantidades de CO como uno de los productos finales del **catabolismo** de la **hemoglobina** y otros **grupos hemo**.

Es normal que en un individuo sano exista una saturación de carboxihemoglobina (COHb) del 1 al 2 % de la hemoglobina total.

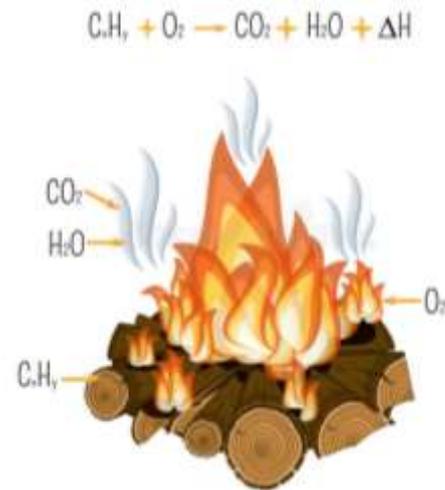


# CATABOLISMO DEL GRUPO HEMO



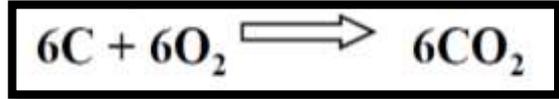
- EXÓGENAS

El CO se produce por la combustión de materiales con carbono en ambientes pobres en oxígeno (**combustión incompleta**)

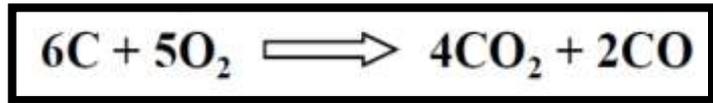


# Combustión de la materia orgánica

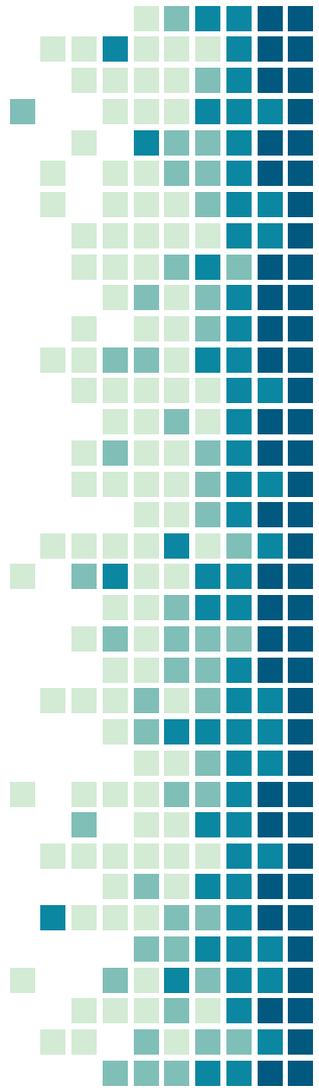
- Completa



- Incompleta



El gas natural (metano  $\text{CH}_4$ ) no contiene CO en su composición, pero su combustión incompleta es capaz de generarlo.



**NATURALES**: Oxidación del metano; Volcanes; Incendios forestales.

**ANTROPOGÉNICAS**: Combustión industrial o domiciliaria, Incendios.



Producción endógena	Aumento fisiológico	Fetos 4% - Embarazo 0.4 a 0.6% - Niños 0.5 a 2%.
	Aumento patológico	Anemias. Pre-eclampsia. Hematomas. Infecciones. Desórdenes metabólicos
Producción exógena	Cigarrillos	20 cigarrillos/día                      3 a 7% 30 a 40 cigarrillos/día
	Productores de calor	Calefón, brasero, estufas, cocinas, salamandra, hogares, parrillas y calderas a carbón, gas natural, kerosén o leña.
	Motores	Caños de escape, barcos.
	Removedor de pintura	Cloruro de metileno (CH <sub>2</sub> Cl) se metaboliza a CO.
	Incendios	

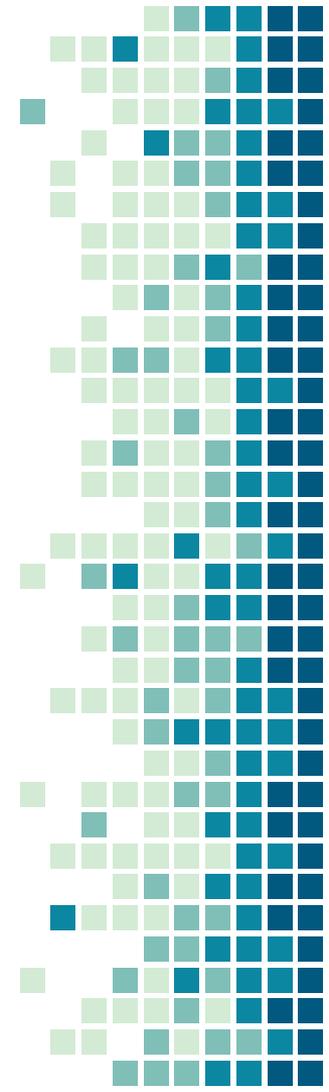
# CONCENTRACIÓN TÓXICA

La concentración **atmosférica** es **inferior a 0.001% (10 ppm)**.

**CONCENTRACIÓN SUPERIOR A 0,12% (1,200 ppm)** produce efecto tóxico.

Si la exposición se prolonga varios minutos puede causar una saturación de hemoglobina del 50%.

**CONCENTRACIÓN MAYOR AL 1% (10.000 ppm) ES LETAL**





# VALOR LÍMITE UMBRAL (TLV)

Concentración a la cual los trabajadores pueden exponerse a la acción de una determinada sustancia repetidamente, día a día, sin sufrir efectos adversos.

- Para el CO el **TLV: 25 - 50 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>)**

# ETIOLOGÍA DE LAS INTOXICACIONES POR MONÓXIDO DE CARBONO

Profesional

Accidental

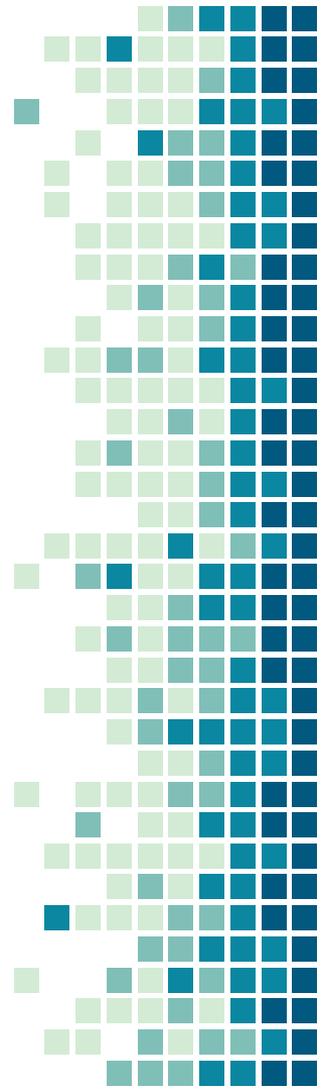
Suicida

Homicida

# INTOXICACIÓN CON FINES HOMICIDAS



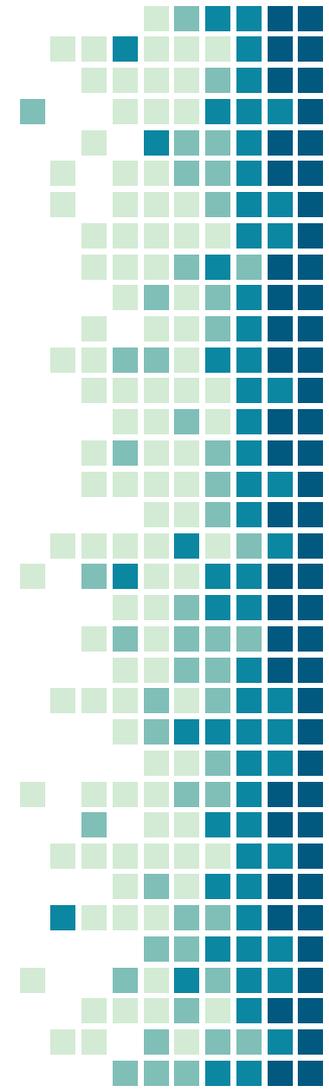
El CO fue usado como un método de exterminio (cámaras de gas móviles) durante el Holocausto en los campos de concentración.



# INTOXICACIÓN CON FINES SUICIDAS



Envenenamiento por CO conectando el escape al interior del vehículo mediante una manguera

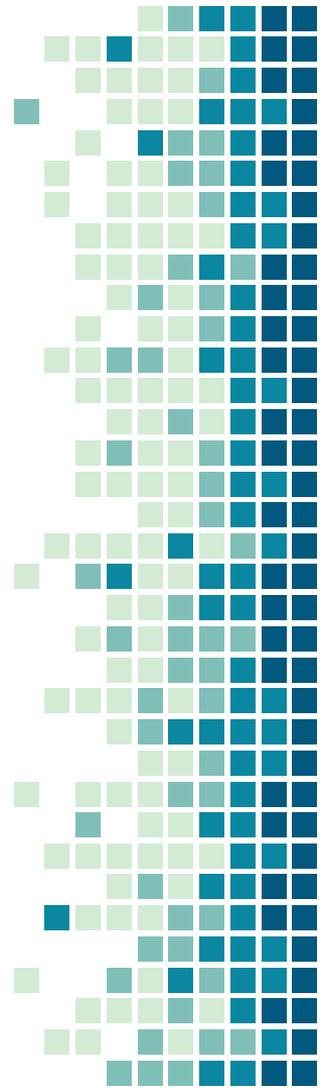
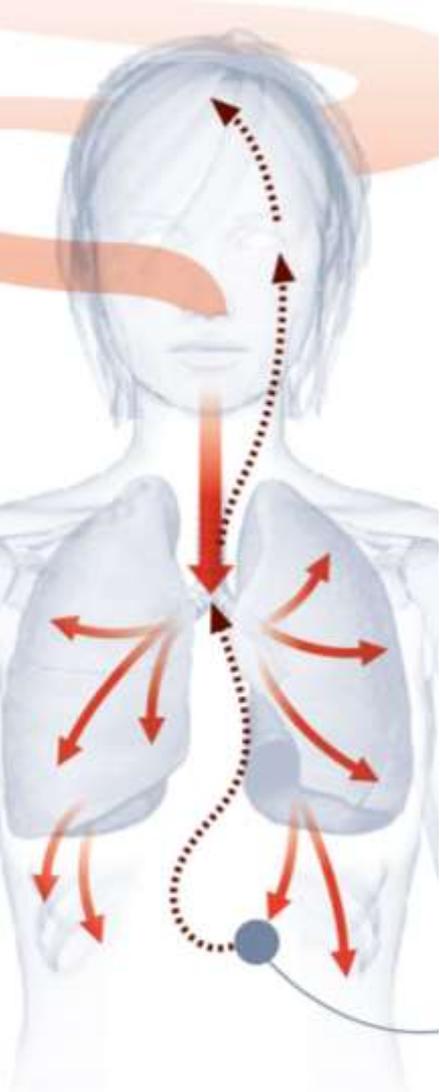


# TOXICOCINÉTICA

## Absorción por vía **pulmonar**.

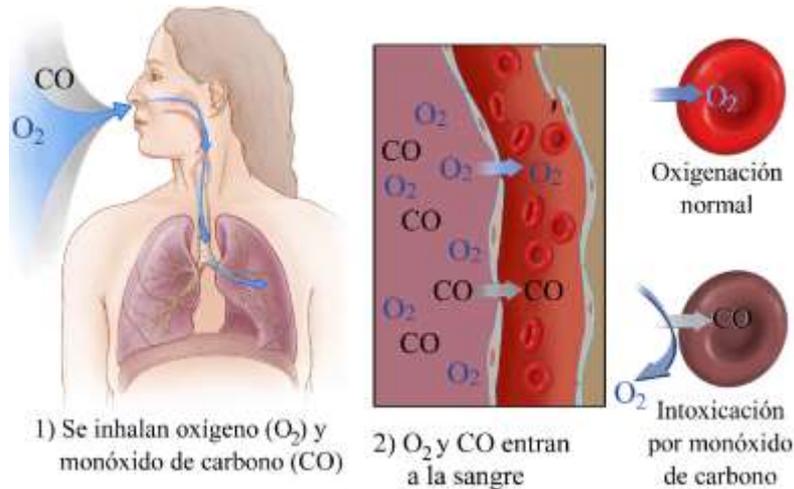
Difunde rápidamente a través de las membranas alveolares.

La absorción pulmonar es directamente proporcional a la concentración de CO en el ambiente, al tiempo de exposición y a la frecuencia respiratoria (FR)



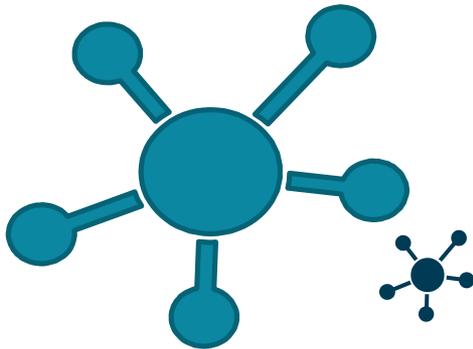
# DISTRIBUCIÓN

Una vez en sangre, el CO se une de manera estable a la hemoglobina, con una afinidad 210 veces superior a la del oxígeno, dando lugar a la formación de **carboxihemoglobina (COHb)**, aun inhalando relativamente bajas concentraciones de CO.



# EXCRECIÓN

La eliminación del CO es **respiratoria** y tan solo el 1% se metaboliza a dióxido de carbono a nivel hepático.



# VIDA $\frac{1}{2}$

Es función de la **presión de oxígeno:**

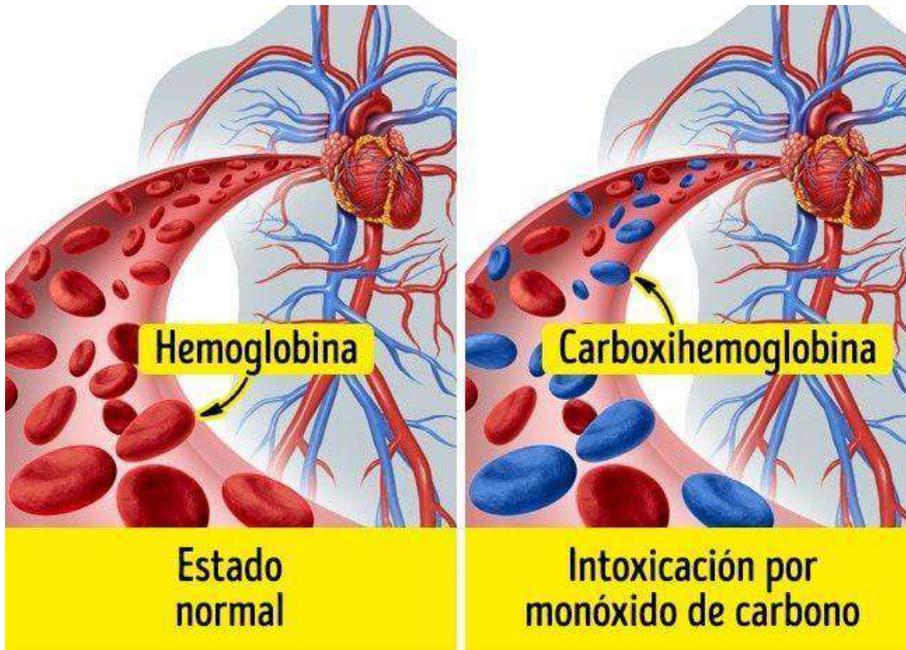
Aire ambiental: 5-6 hs

Oxígeno 100%: 1 hs

Oxígeno hiperbárico ( 3 atm):  
25 min

# TOXICODINAMIA

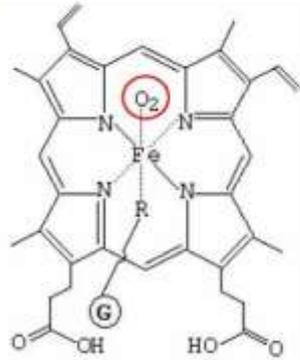
Mecanismo de acción/Fisiopatología



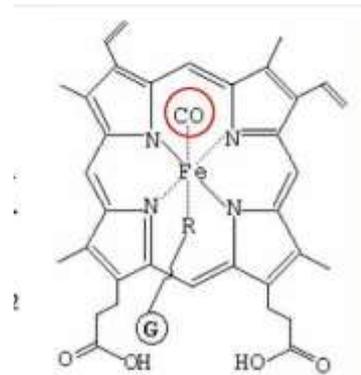


El CO causa hipoxia al unirse con el **Fe<sup>2+</sup>** de la hemoglobina formando **CARBOXIHEMOGLOBINA (COHb), incapaz de transportar oxígeno.**

- Ambos gases (O<sub>2</sub> y CO) reaccionan con el mismo grupo en la molécula.



**OXIHEMOGLOBINA**

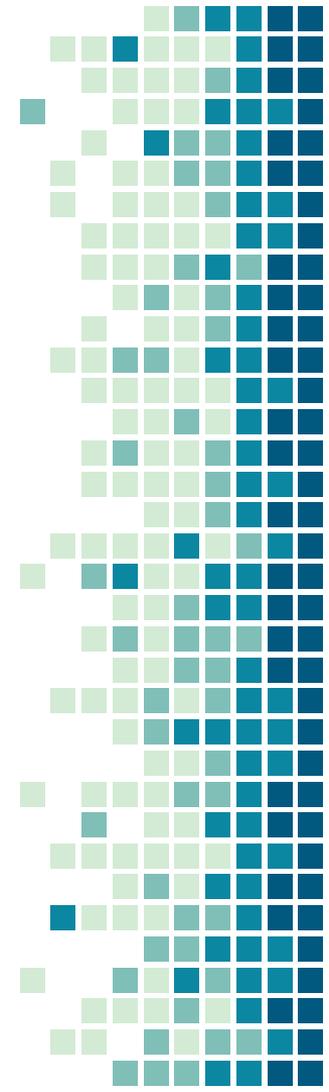


**CARBOXIHEMOGLOBINA**

# El CO tiene una **afinidad con la Hb 210 veces mayor que el O<sub>2</sub>**.

El CO resulta muy tóxico aún a bajas concentraciones.

Sabiendo que el aire contiene 21% de O por volumen, la exposición a una mezcla gaseosa de 0.1% (1.000 ppm) en el aire produciría alrededor de un 50% de COHb.

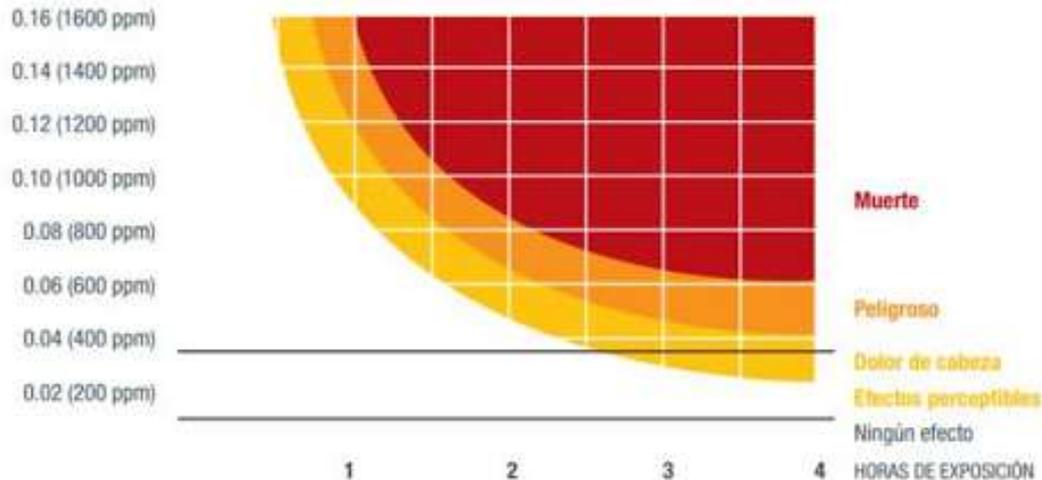


## Relación de Afinidad monóxido/oxígeno: 210/1

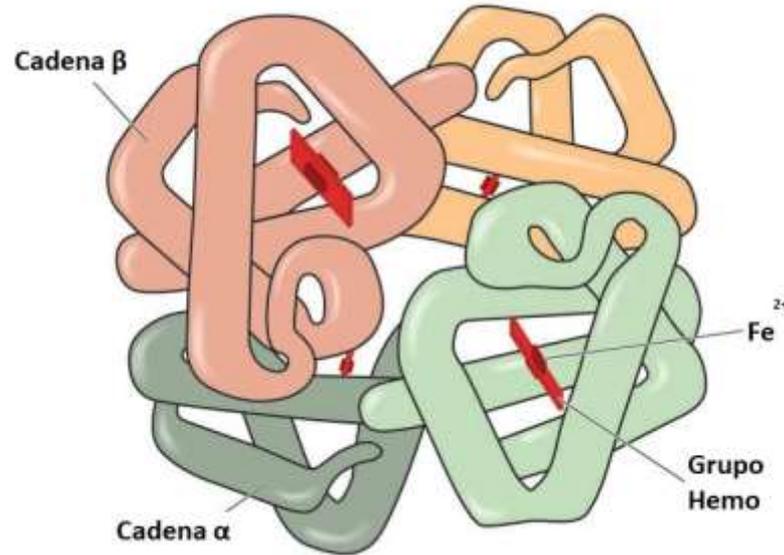
Concentración de O: 21% equivalente a 210.000 ppm

Concentración de Monóxido: 0.1% equivalente a 1.000 ppm

### Efectos del Monóxido de Carbono en la salud

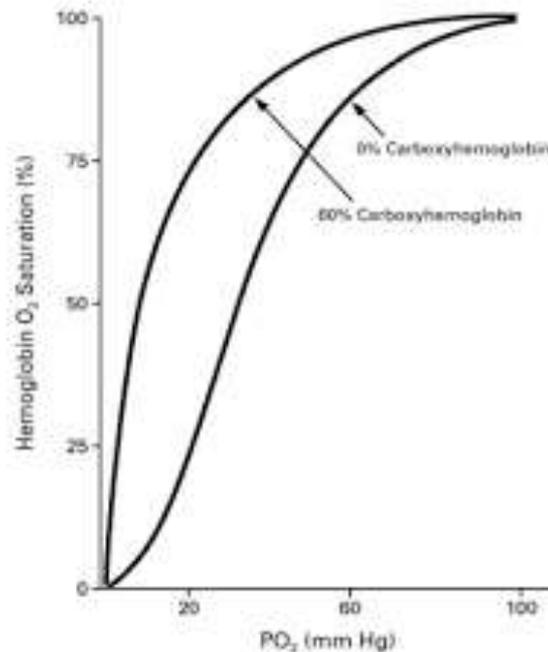


La fijación del CO a uno de los vértices del tetrámero de la Hb, disminuye la liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos, aumentando la hipoxia. (Efecto Haldane)



# ALTERACIÓN DE LA CURVA DE DISOCIACIÓN DE LA Hb

La cantidad de O<sub>2</sub> disponible para los tejidos sufre una reducción por la **influencia inhibitoria de la COHb sobre la disociación de la OxiHb todavía presente**, es decir, se produce una desviación de la curva de disociación de la OxiHb a la izquierda con lo cual aumenta la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>.



# OTROS MECANISMOS DE TOXICIDAD

**Citocromo oxidasa (a3):** CO libre en plasma se une también a las hemoproteínas plaquetarias y a la citocromo c oxidasa. De esta forma, interrumpe la respiración celular y causa la producción de especies reactivas de oxígeno, que llevan a la necrosis neuronal y a la apoptosis.

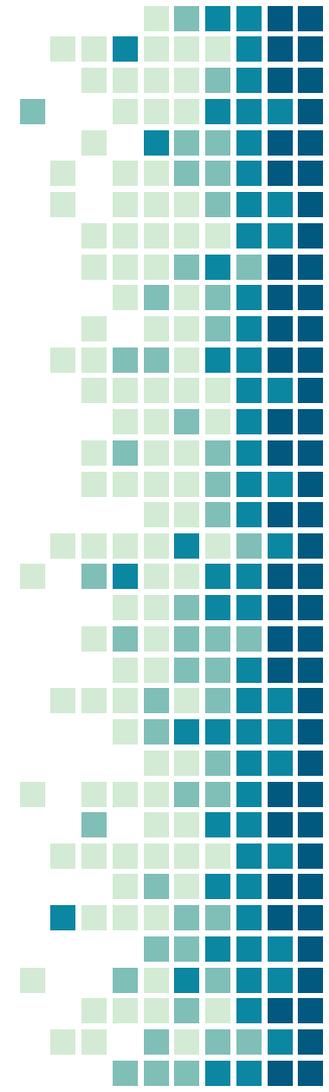
**Mioglobina:** El CO tiene mayor afinidad por la mioglobina cardíaca que por la hemoglobina. Esto exacerba la hipoxia tisular existente, al causar mayor depresión miocárdica e hipotensión.

**Guanilato Ciclasa:** Estimula la enzima y se produce un aumento del GMPc, relajante del músculo liso, que conlleva a un aumento en la vasodilatación cerebral (cefalea, pérdida de consciencia)

# EN EL EMBARAZO...



El CO no sólo afecta a la madre, sino que también produce **hipoxia fetal**, debido a la propiedad de este gas de atravesar fácilmente la barrera placentaria y a la presencia de la hemoglobina fetal que muestra mayor afinidad por el CO que la hemoglobina materna.

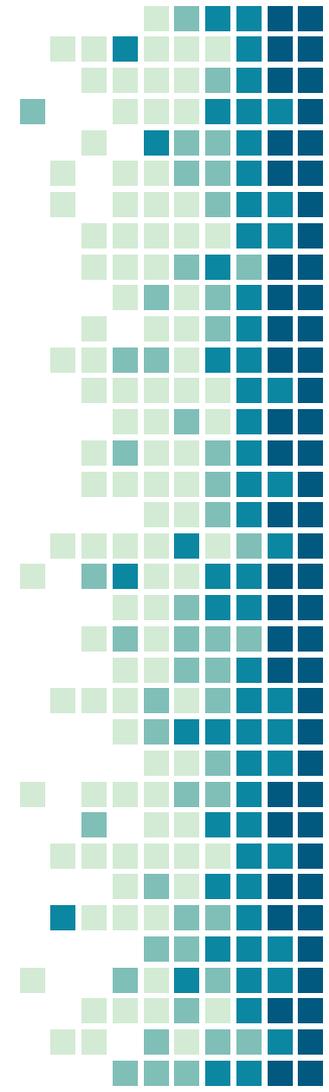


# PARA RESUMIR



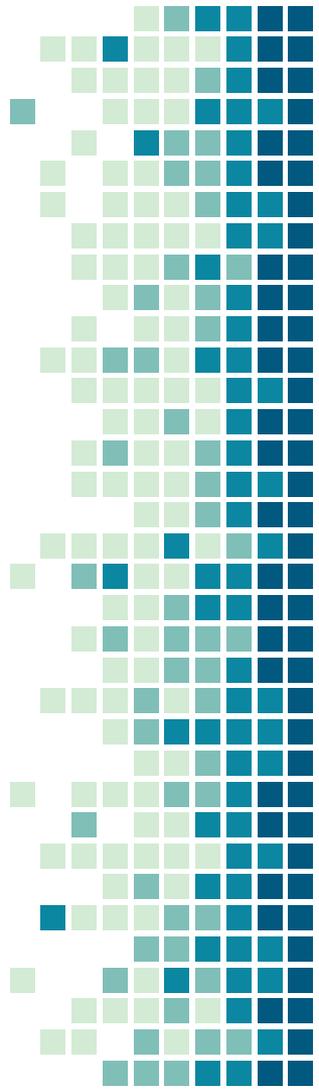
# CONDICIONES AGRAVANTES

- La **concentración de CO** en aire inspirado.
- **Tiempo de exposición:** a mayor tiempo, mayor incorporación del gas.
- **Volumen minuto respiratorio** (varía con la edad y la actividad),
- La **concentración de hemoglobina** en sangre cuando está disminuida (anemia) es más grave.



Si se establece una correlación entre la **concentración de COHb** (en términos de % de saturación de Hb por el tóxico) y los **signos y síntomas** de la intoxicación tenemos:

Porcentaje de saturación	Signos y síntomas
Hasta un 10%	Ninguno.
10 – 20	Tensión en la frente, cefalea leve, dilatación de vasos cutáneos.
20 – 30	Cefalea y palpitación en sienes
30 – 40	Cefalea intensa, debilidad, mareos. Visión borrosa, náuseas y vómitos.
40 – 50	Se intensifica el cuadro clínico previo. Mayor posibilidad de colapso o síncope. La respiración y frecuencia cardíaca se incrementan.
50 – 60	Síncope, sigue el incremento de la frecuencia cardíaca y respiratoria. Coma con convulsiones intermitentes, respiración de Cheyne-Stokes.
60 – 70	Prosigue coma con convulsiones, función cardíaca y respiratoria muy comprometidas, posible desenlace fatal.
70 – 80	Insuficiencia respiratoria, insuficiencia circulatoria, muerte.



# MÉTODOS DE DETECCIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO EN SANGRE



# MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

ENSAYO CUANTITATIVO



# FUNDAMENTO

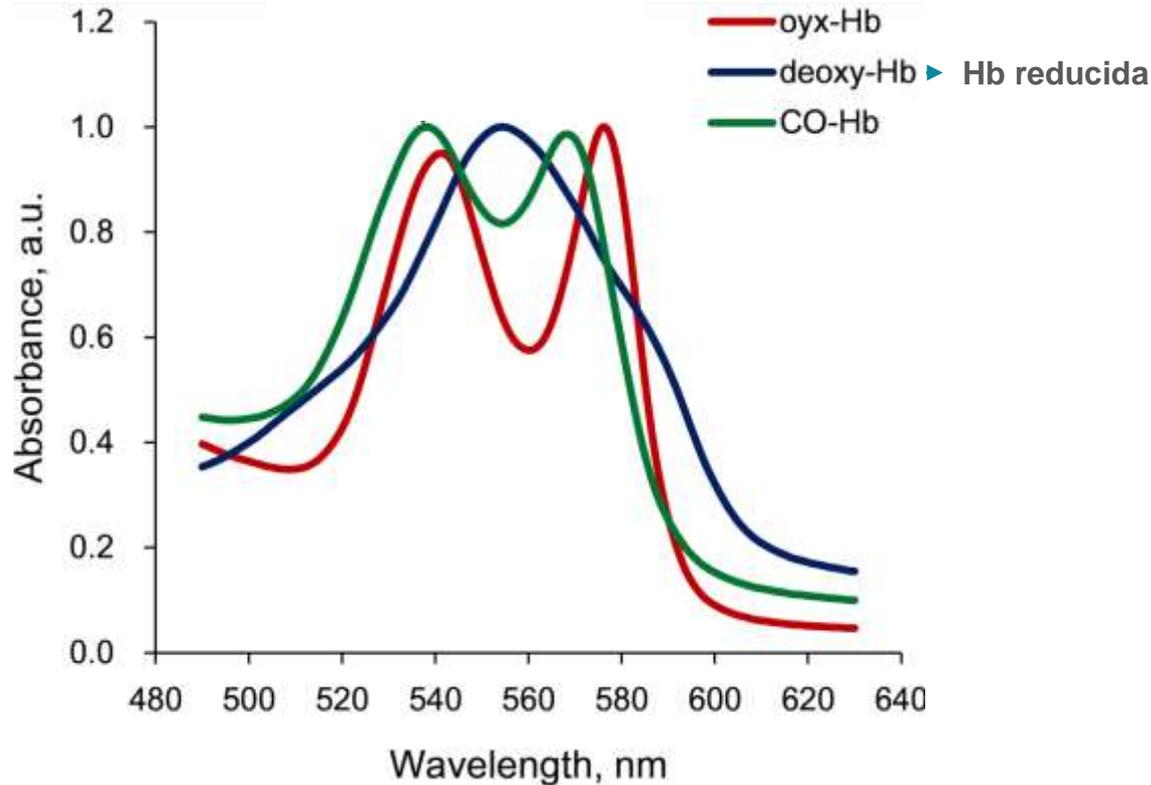
La sangre normal contiene varias formas de hemoglobina (la forma reducida, la forma oxidada, y pequeñas cantidades de metahemoglobina).

Si un **agente reductor** como el ditionito de sodio es agregado a la sangre, la **forma oxigenada y la metahemoglobina son convertidas a la forma reducida**; mientras que la **carboxihemoglobina no es reducida por el ditionito de sodio**.

El método está basado en la diferente localización de los máximos y mínimos de absorción de las bandas correspondientes a los espectros de absorción de la **Hb reducida** y de la **COHb**.

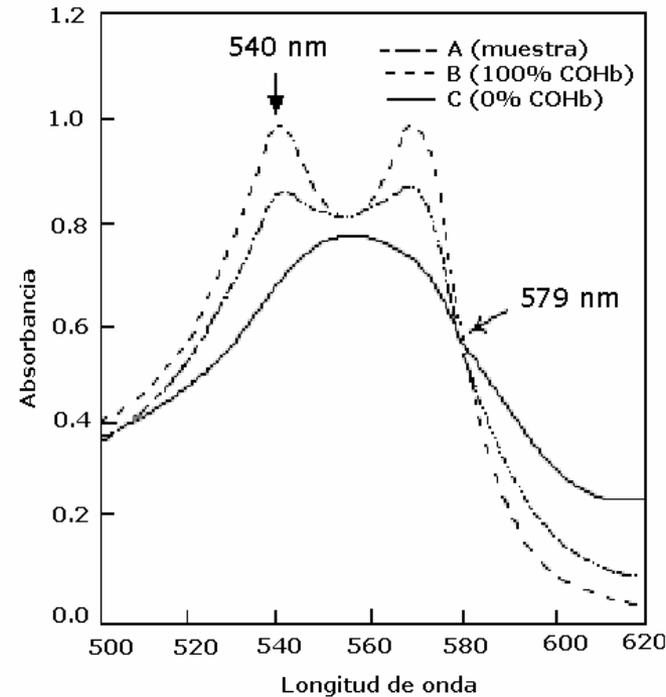


## Barrido espectrofotométrico de las especies OxiHemoglobina, DeoxiHemoglobina y CarboxiHemoglobina



Se observa que la máxima **diferencia** de absorbancia para los espectros de **carboxihemoglobina (B)** y **hemoglobina reducida (C)** se presenta a **540 nm**, mientras que **579 nm** presenta la misma absorbancia (**punto isobéptico**).

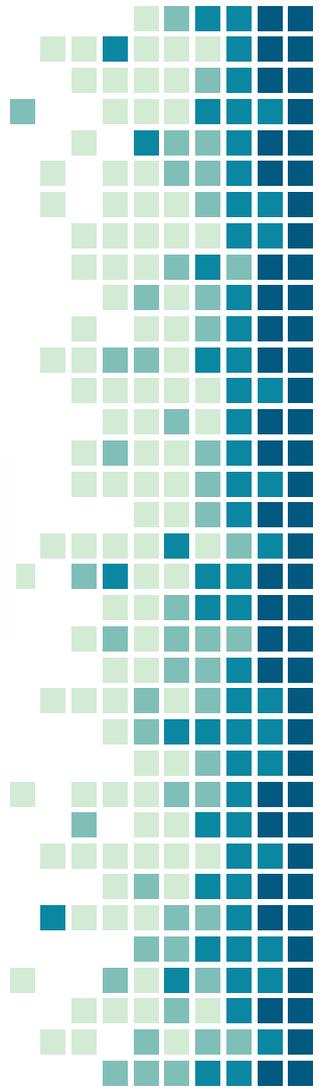
El porcentaje de saturación de monóxido de carbono en una muestra de sangre puede calcularse de la medida de la absorbancia a esa longitud de onda de la muestra saturada con monóxido de carbono (B =COHb 100%), la muestra libre de monóxido de carbono (CO=0%) y la muestra (A) luego de la reducción con ditionito de sodio.



El porcentaje de saturación de COHb se calcula con la siguiente fórmula

$$\% \text{HbCO} = \frac{(A_{540}/A_{579} \text{ solución x}) - (A_{540}/A_{579} \text{ solución z}) \times 100}{(A_{540}/A_{579} \text{ solución y}) - (A_{540}/A_{579} \text{ solución z})}$$

**SENSIBILIDAD:** APROXIMADAMENTE 10%



# MICRODIFUSIÓN CON POSTERIOR LECTURA ESPECTROFOTOMÉTRICA

ENSAYO CUANTITATIVO

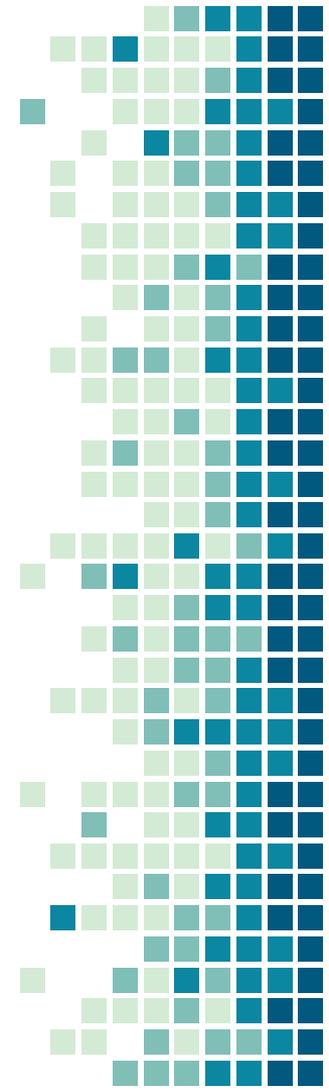


# FUNDAMENTO

Se basa en el poder reductor del CO sobre una solución del PdCl<sub>2</sub>, transformándolo a Pd<sup>0</sup>

## Reactivos

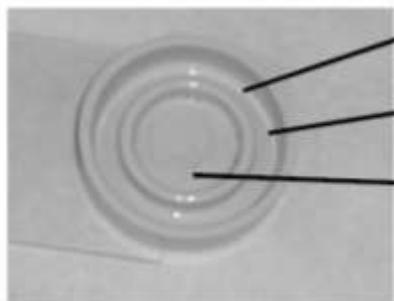
- Solución de Cl<sub>2</sub>Pd: disolver 0,222 g en cantidad suficiente de HCl 0,01 N, calentando si fuera necesario. Completar a 250 ml con el mismo ácido.
- Ácido Sulfúrico al 10 % en volumen.
- Goma Arábica al 10 %.
- Solución de IK al 15 %.



# MUESTRA



- **SANGRE ENTERA ANTICOAGULADA**
- Obtenida por **punción venosa** evitando la formación de burbujas o la entrada de aire a la jeringa (**sin cámara de aire**), para no producir pérdidas **tóxico**.
- El color **ROJO CARMÍN** típico de la CoHb se observa en muestras de sangre cuando el porcentaje de saturación es del 30% o superior.



1ml Sangre

Reactivo liberador: Ácido Sulfúrico 10%

Sol. PdCl<sub>2</sub> 0,01N en HCl 0,01N

Tiempo de difusión: 1 hora  
a temperatura ambiente.

## REACTIVO LIBERADOR

El H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tiene por objeto **desnaturalizar las proteínas** sanguíneas por efecto del pH y entre esas proteínas, particularmente la hemoglobina que pueda haber ligado CO. De esta manera el tóxico gaseoso se libera y pasa a la fase vapor de la cámara y entra en contacto con el catión paladio del compartimiento interno.



La reacción en el **compartimiento interno** es de **óxido-reducción**.

La semireacción de reducción es:



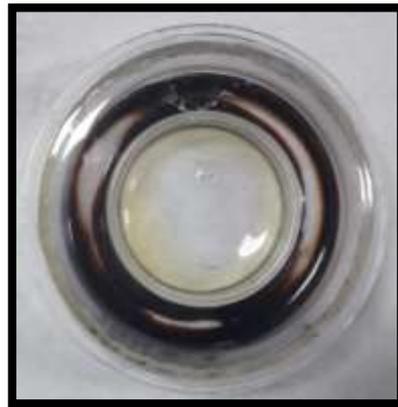
Y la semireacción de oxidación es:



- Si no hay cambio en el aspecto de la solución reactiva puede considerarse el ensayo negativo.
- Si la muestra contiene CO aparece en la superficie de la solución reactiva una pátina plateada de paladio metálico, denominada espejo de paladio.



BLANCO



ENSAYO NEGATIVO



ENSAYO POSITIVO

- Terminada la incubación: se extrae toda la solución del compartimento interno.
- Centrifugar para separar las partículas de Pd<sup>0</sup> en suspensión.
- Transferir 0,1 ml de la solución sobrenadante a un matraz aforado de 10 ml.
- En otro matraz de 10 ml, se colocan 0,1 ml de solución de cloruro de paladio que se utilizó correspondiendo este último al blanco, cuya absorbancia es leída y empleada luego para realizar los cálculos.



## CUANTIFICACIÓN:

0,1 compartimiento interno

+ 1 ml de sol. de goma arábica

+ 1 ml de sol. de IK 15%

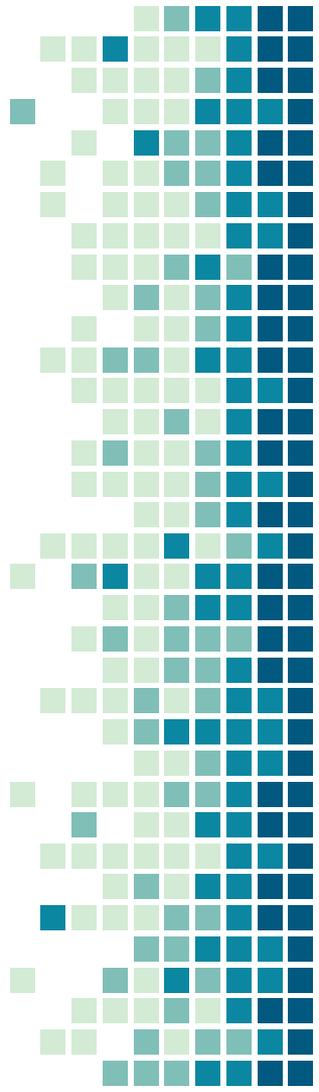
} a 10 ml con H<sub>2</sub>O

-Blanco: sol de Pd<sup>2+</sup>.

-Leer a 500 nm



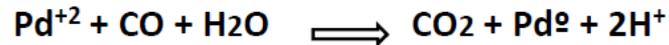
La **función de la goma arábica** es mantener en suspensión formando una especie de emulsión al complejo que se conforma entre los cationes paladio que no reaccionaron con CO y el anión yoduro porque el complejo de **tetraioduro de paladio** tiende a precipitar (PbI<sub>4</sub>) y se requiere que **se mantenga en solución** porque se va a evaluar la concentración de este complejo por espectrofotometría en rango de longitud de onda visible (500nm).



Determinar la absorbancia de blanco (**Ab**) y desconocido (**Ad**) a 500 nm, llevando a cero con agua destilada.

El exceso de  $\text{Cl}_2\text{Pd}$  origina con el yoduro un complejo coloreado cuya absorbancia se lee a 500 nm.

### FUNDAMENTO DE LA MICRODIFUSIÓN

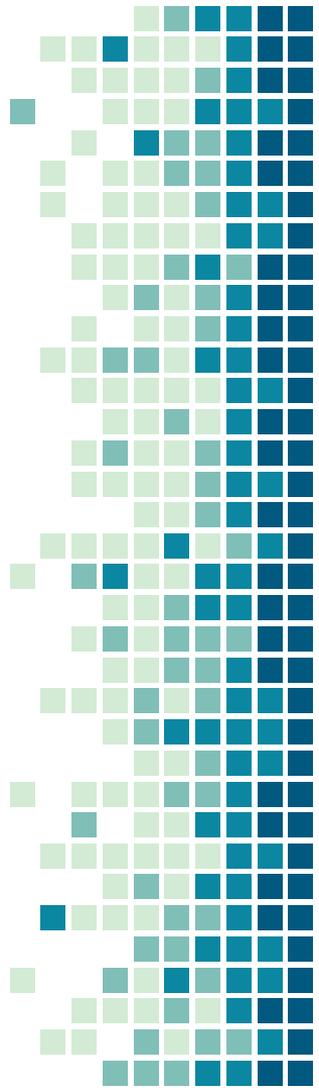


**SENSIBILIDAD: 2% de saturación de la Hb**

Considerar que en la muestra parte del  $\text{Cl}_2\text{Pd}$  ha reaccionado con el monóxido de carbono reduciéndose a  $\text{Pd}^0$  y en el blanco esta reacción no ha ocurrido, por lo tanto a la lectura del blanco se le resta la lectura de la muestra según se indica en el punto cálculos.

# ESPECTROFOTÓMETRO

Leer el blanco (Ab) y la muestra (Ad) a 500 nm



# CÁLCULOS

$$\text{mg \% CO} = \frac{A_b - A_d}{A_b} \times 27,75$$

Donde el factor 27,75 incluye factor de dilución y factor de transformación de los mg de  $\text{Cl}_2$  Pd en mg % de CO.

Para expresar el resultado en ml % se aplica el factor 0,8 que resulta de la siguiente ecuación:

$$\begin{array}{l} 28 \text{ mg de CO} \text{ ————— } 22,4 \text{ ml (0 -760 mmHg)} \\ 1 \text{ mg de CO} \text{ ————— } 0,8 \text{ ml} \end{array}$$

Luego

$$\text{mg \% CO} \times 0,8 = \text{ml \% CO (B)}$$

Como el resultado debe expresarse en porcentaje de saturación de hemoglobina (Hb), debe cuantificarse la hemoglobina en la muestra ( $\text{Hb}_M$ ) y emplear la siguiente relación:

Sabiendo que 1 g de Hb fija 1,34 ml de CO se puede calcular los (A) ml de CO que fijarán los g de hemoglobina en la muestra ( $\text{Hb}_M$ )

$$\begin{array}{l} 1 \text{ g de Hb} \text{ ————— } 1,34 \text{ ml de CO} \\ \text{g de Hb}_M \text{ ————— } (\text{A}) \text{ ml de CO} \end{array}$$

Por lo tanto

$$\begin{array}{l} (\text{A}) \text{ ml de CO} \text{ ————— } 100\% \text{ de saturación de Hb}_M \\ (\text{B}) \text{ ml de CO} \text{ ————— } \text{X \% de saturación de Hb}_M \\ \text{en el desconocido} \end{array}$$

# COOXIMETRÍA



Es un método espectrofotométrico que se basa en que la COHb absorbe y transmite a determinadas longitudes de onda del espectro luminoso para la luz roja (640-660 nm) y la luz infrarroja (910-940 nm).

En cada pulsación arterial se transmiten valores lumínicos.

- Útil para el diagnóstico Extrahospitalario y Hospitalario
- Detecta también Metahemoglobina
- Orientan de forma continua e incontinua sobre la Oxigenoterapia

**SENSIBILIDAD: 0,2 %**

# EJERCICIO MICRODIFUSIÓN

Se recibe en el laboratorio una muestra de sangre extraída a una persona fallecida en el incendio de su vivienda, en circunstancias desconocidas. Se sospecha intoxicación por monóxido de carbono.

Tras realizar la técnica de microdifusión, se valoran espectrofotométricamente la muestra (desconocido) y el blanco, obteniéndose los siguientes resultados:

- **$A_b = 0,2230$**
- **$A_d = 0,078$**

Calcule el contenido de CO en la muestra en %Sat Hb.



FIN

