

92 ~~92~~
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Alteraciones alveolares secundarias
a la inhalación aguda de diferentes dosis
de cloruro de cadmio
(0.006 M y 0.012 M) en ratón

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
B I O L O G O
P R E S E N T A:

IRMA ELENA LOPEZ MARTINEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.



1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CIUDAD UNIVERSITARIA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS
División de Estudios
Profesionales
Exp. Núm. 55

M. EN C. VIRGINIA ABRIN BATULE
Jefe de la División de Estudios Profesionales
Universidad Nacional Autónoma de México.
P r e s e n t e .

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo
revisado el trabajo de tesis que realizó la pasante _____

IRMA ELENA LOPEZ MARTINEZ

con número de cuenta 8138784-5 con el título: _____

ALTERACIONES ALVEOLARES SECUNDARIAS A LA INHALACION AGUDA DE DIFERENTES

DOSIS (0,006 y 0,012 M) DE CLORURO DE CADMIO EN RATON

Consideramos que reúne los méritos necesarios para que pueda conti-
nuar el trámite de su Examen Profesional para obtener el título de -
BIOLOGO.

GRADO NOMBRE Y APELLIDOS COMPLETOS

FIRMA

M. en C. Teresa Imelda Fortoul van der Goes

Director de Tesis

M. en C. Patricia Rivas Manzano

Dra. Maricela Villagrán Santa Cruz

Bióloga Leticia Parra Gámez

Suplente

Bióloga Rosario Ortiz Hernández

Suplente

(Firma)

Virginia Abrin Batule

Patricia Rivas Manzano

Maricela Villagrán Santa Cruz

Rosario Ortiz Hernández

Ciudad Universitaria, D.F., a 12 de Agosto de 1994.

DEDICATORIAS

A Dios

Por caminar siempre a mi lado guiando mis pasos, y por darme vida para ver realizado este sueño.

A mis Padres

Porque desde niña me enseñaron que en la vida todo se logra con entereza, dedicación, sacrificio, tenacidad y constancia. Gracias por darme su cariño, comprensión y sobre todo por la confianza que han depositado en mí.

A mis hermanos

Dulce Ma., Hugo Iván y Juan Carlos.

A la Dra. Teresa Fortoul

Por su gran apoyo incondicional, por su confianza, por su amistad y sobre todo, por creer en mí dándome la oportunidad de realizarme como profesionalista.

A mi tío Pico

Por su gran apoyo y ayuda ya que sin él, este trabajo no hubiera podido ser una realidad.

A Ivonne

Por apoyarme en todo, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, por su entusiasmo y principalmente por su amistad incondicional.

A Sandra

Por su valiosa participación en la realización de esta tesis; y por demostrar ser una buena amiga y compañera.

A Rosa Luz

Por ser una buena amiga y por compartir conmigo muchos momentos agradables.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Biología Celular y Tisular, en especial al Dr. Alfonso Cárabez Trejo por su apoyo.

A las maestras Patricia Rivas Manzano, Leticia Parra Gámez, Maricela Villagrán Santa Cruz, y Rosario Ortiz por su valiosa participación en la realización de esta tesis.

A la Dra. Silvia Antuna Bizarro y al Dr. Adrian Rondán por su apoyo en la elaboración de las muestras para microscopía electrónica de Reflexión (Barrido).

A los técnicos Tomás Cruz Méndez y Francisco Gerardo Pasos Nájera por el montaje de las fotografías incluidas en el presente trabajo.

Al Técnico Pedro Balderas del Departamento de Medicina Experimental, por la elaboración de las preparaciones con la técnica histológica para microscopía de luz.

A los M. V .Z. Ismael Torres Saldaña, Victor Manuel Salgado Alfaro y Enrique Pinzón Estrada por proporcionar del Bioterio los animales utilizados en el estudio experimental.

**ALTERACIONES ALVEOLARES
SECUNDARIAS A LA INHALACION
AGUDA DE DIFERENTES DOSIS
DE CLORURO DE CADMIO (0.006 M
Y 0.012 M) EN RATON.**

INDICE

Resumen	I
I. Introducción	
I.A.1 Contaminación atmosférica	1
I.A.2 Contaminación en la cuenca de México	2
I.A.3 Fuentes de contaminación	3
I.A.4 Tipos de Contaminantes	4
I.A.5 Partículas suspendidas totales	5
I.B.1 Pulmón	7
I.B.2 Alveolo	11
I.B.3 Tipos celulares del epitelio alveolar	12
I.B.4 Fibrosis y Enfisema	17
I.B.5 Mecanismos de Defensa Pulmonar	18
I.C.1 Contaminación por metales	20
I.C.2 Características y producción del cadmio	21
I.C.3 Producción de Cadmio en el ambiente ocupacional	23
I.C.4 Minería	23
I.C.5 Industria	23
I.C.6 Ambiente General	24
I.C.7 Aire	25
I.C.8 Agua	25
I.C.9 Suelo	26
I.C.10 Alimento	26
I.C.11 Tabaco	27
I.D.1 Absorción, Distribución y Excreción del cadmio	28
I.D.2 Bioacumulación del cadmio e interacción con otras sustancias	29
I.E.1 Efectos a la Salud y Toxicología del cadmio	30
I.E.2 Manifestaciones agudas y crónicas por exposición al cadmio	31
I.E.3 Manifestaciones específicas en 1. Riñón	33

2. Pulmón	33
3. Aparato gastrointestinal	34
4. Sangre	34
5. Aparato cardío-circulatorio	35
6. Huesos	35
7. Efectos carcinogénicos	36
8. Efectos mutagénicos y teratogénicos	36
II.A Hipótesis	36
II.B Objetivo General	36
II.C Objetivo Particular	37
III.A Material y Método	37
III.B Método de Inhalación	38
III.C Técnica de Sacrificio	38
III.E Determinación del tamaño de la partícula	40
IV. Resultados	42
Microscopía de luz	42
Microscopía electrónica de Barrido	45
V. Discusión	48
VI. Conclusiones	52
VII. Bibliografía	54

RESUMEN

El cadmio es un metal pesado responsable, en parte, de la contaminación ambiental. En zonas urbanas las fuentes de contaminación por cadmio son las actividades mineras e industriales, la incineración de residuos, la quema de combustibles fósiles y el uso de fertilizantes entre otras. Este metal también es muy importante porque se encuentra en el tabaco que es una fuente local de contaminación.

El cadmio por ser un elemento que se encuentra en el aire y porque el diámetro de su partícula es menor a $5\ \mu\text{m}$, penetra directamente hasta los pulmones a través de las vías respiratorias causando daño a nivel alveolar.

Debido a que no existe la información suficiente que indique la alteración morfológica causada por la inhalación aguda de cloruro de cadmio en el parénquima pulmonar, se decidió realizar un modelo experimental utilizando ratones machos CD-1, los cuales fueron sometidos a la inhalación de dos concentraciones de cloruro de cadmio (0.006 M y 0.012 M) 30 minutos, 3 veces durante una semana.

Los daños encontrados en el parénquima alveolar utilizando microscopía de luz y electrónica de barrido, estuvieron relacionados con la concentración inhalada, ya que con la concentración mayor (0.012 M) el daño aparece más rápidamente que con la concentración menor (0.006 M), lo que indica que existe un efecto dosis-respuesta. En el caso de las dos concentraciones, el daño fué reversible observándose que con la dosis menor la recuperación fué más rápida, a diferencia de lo encontrado con la dosis mayor en la cual el daño se mantuvo por más tiempo.

Ya que este metal se encuentra en el aire de los grandes centros urbanos, es importante continuar con el estudio de la toxicología del cadmio inhalado debido a las alteraciones que este puede causar a la salud humana, principalmente al aparato respiratorio.

I. INTRODUCCION.

I A I. CONTAMINACION ATMOSFERICA

Se entiende por contaminación atmosférica la presencia en el aire de toda materia o energía en cualquiera de sus estados físicos y formas que al incorporarse o actuar en la atmósfera modifica su composición (Suárez, 1991).

Se sabe que la contaminación atmosférica ha ido en aumento en el transcurso de los años, y que las altas concentraciones de contaminantes en ésta, son ocasionadas por emisiones de las industrias, los comercios y algunos servicios; y por supuesto al excesivo número de vehículos automotores (Ville, 1982).

La mayor parte de los seres humanos viven ahora en zonas urbanas, y en estas zonas no solo el aire está muy contaminado sino que también esta contaminación altera el clima. Debido a la absorción de radiación solar por superficies verticales y la producción de calor por las máquinas de la ciudad, la temperatura del aire aumenta de -17.2° a -16.1°C , así como también la humedad que es 6% inferior a la del campo circundante.

Al aumentar la población y la cantidad de energía usada por cada persona, el total de demanda de energía ha aumentado aceleradamente. Esto se refleja en la contaminación del aire causada por chimeneas de fábricas y plantas generadoras de energía eléctrica que queman combustibles fósiles (Ville, op. cit).

1 A 2. CONTAMINACION EN LA CUENCA DE MEXICO

La cuenca de México es una región que favorece la acumulación de los contaminantes atmosféricos debido a condiciones climatológicas, ubicación geográfica y condiciones topográficas (Suárez, 1991).

Desde el punto de vista climático existen alteraciones significativas, principalmente en la temperatura; hay cambios bruscos de un sitio a otro originándose islas de calor propiciadas por la capa asfáltica; la diferencia de temperatura entre campo y ciudad llega a ser de 10°C (Suárez, 1991).

La precipitación pluvial es la más efectiva para disminuir los contaminantes del aire, siendo nocivos al depositarse en materiales como lo son edificios, transporte vehicular, monumentos, flora y fauna constituyendo la llamada lluvia ácida. La niebla no ejerce efectos de limpieza, pero sí interviene de manera importante en la penetración de algunas sustancias a las partes más profundas del aparato respiratorio por ser un aerosol (Rivero et al., 1988).

Otro de los factores que inciden en el movimiento atmosférico en la ciudad son las condiciones topográficas. La zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) es una cuenca localizada a 2,240 metros sobre el nivel del mar rodeada por montañas muy altas (Ramírez, 1989). Se ha comprobado que existen diferencias de altura, entre las partes más bajas y altas de esta cuenca, de hasta 400 metros. Así, las altas cumbres impiden la salida del aire por lo que nos encontramos atrapados en una gran olla.

En la cuenca de México los vientos predominantes provienen del Norte, precisamente de las zonas industriales generadoras de contaminación; de este modo, las partículas contaminantes pasan por toda la ciudad

(Ladislao, 1986) acumulándose en la atmósfera siendo esto desfavorable para la dispersión de los contaminantes (Suárez, 1991).

1 A 3. FUENTES DE CONTAMINACION

Las fuentes contaminantes se clasifican en fijas, móviles y naturales. En el primer grupo se encuentran las industrias y actividades comerciales en general (ferreterías, refinerías, etc). Se calcula que del total de contaminantes atmosféricos, la industria es responsable de por lo menos el 20%.

Las fuentes más importantes son las móviles (vehículos) que emiten gases y partículas suspendidas al aire de la cuenca de México, que corresponden al 75% de la contaminación; las fuentes naturales son aquellas que mediante fenómenos naturales aportan contaminantes al ambiente. Este es el caso de las áreas erosionadas cercanas a la Ciudad de México, las cuales en época de secas y por acción de los vientos llevan a la atmósfera gran cantidad de polvo y partículas constituyendo el 5% del total (Suárez, 1991).

La intensa insolación y sequedad del suelo aunados a los procesos de erosión y desertificación al que son sometidas las planicies de la cuenca y que han conformado una fisiografía propicia para la formación de tolvaneras o tormentas de polvo, han ocasionado que el 40% de los días del año, las concentraciones de polvo y partículas suspendidas en las áreas Norte y Oriente de la mancha urbana, excedan la norma recomendada para la protección a la salud que es de $275 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (SEDUE, 1983; Ramírez, 1989).

1 A 4. TIPOS DE CONTAMINANTES

Los contaminantes atmosféricos se clasifican por su origen en primarios, los directamente emitidos por la fuente de contaminación, y secundarios, formados por las interacciones de los contaminantes primarios con otros compuestos o con la radiación solar. En el cuadro 1 se muestran algunos de los contaminantes ambientales más comunes.

Cuadro 1. Origen y tipos de contaminantes atmosféricos.

CONTAMINANTES	ORIGEN
Bióxido de Azufre (SO ₂)	Actividad Industrial 97% Vehículos automotores Diesel 3%
Oxidos de Nitrógeno (NO _x)	Industria 38% Quema de combustibles fósiles por vehículos automotores 62%
Monóxido de Carbono (CO)	Industria 1.5% Combustión de vehículos automotores 98.5%
Hidrocarburos (HC)	Industria 31% Automóviles 69%
Ozono (O ₃)	Contaminante secundario que se forma en la atmósfera por interacción de Oxidos de Nitrógeno e Hidrocarburos en presencia de radiación solar.
Partículas	Fuentes naturales 60% debido a tolvaneras y otros fenómenos (físicos y químicos).

I A 5. PARTICULAS SUSPENDIDAS TOTALES (METALES)

Las partículas suspendidas son pequeños núcleos de polvo, agua, metales (como plomo, cadmio, níquel, cobre, etc), silicatos, óxidos de azufre y nitrógeno que se encuentran suspendidos en la atmósfera durante horas, días e incluso meses (Burgos, 1986).

Las partículas suspendidas son importantes en relación con la salud, no sólo porque permanecen en la atmósfera durante más tiempo que las partículas grandes, sino también porque algunas son lo suficientemente pequeñas (menos de 2.5 μm de diámetro) para ser inhaladas y penetrar profundamente en las vías respiratorias.

De acuerdo al tamaño las partículas se clasifican en:

- 1) partículas de fracción gruesa (2.5 a 100 μm) y,
- 2) partículas de fracción fina (<2.5 μm).

Dos mecanismos determinan el tamaño de las partículas:

- 1) Las de fracción fina provienen de procesos físico-químicos de la atmósfera, y 2) las de fracción gruesa son el resultado de procesos mecánicos, de combustión y físicos (Bravo *et al.*, 1989).

La composición química de las partículas suspendidas varía de acuerdo a la actividad urbana e industrial, a las características geográficas, estacionales y del suelo, por lo que es difícil generalizar una composición típica. En forma aproximada, las partículas en el rango de 0.1 a 10 μm son productos de la combustión (gasolina, cigarro) y de aerosoles fotoquímicos, incluyendo las partículas suspendidas provenientes de suelos erosionados, polvos emitidos por industrias como cementeras, fundiciones, hornos industriales y la quema de basura. Las partículas mayores de 10 μm frecuentemente son el resultado de procesos físicos,

como son las tolveneras y polvos de construcción, que por su tamaño, rápidamente se sedimentan permaneciendo poco tiempo suspendidas en el aire.

La caracterización de partículas suspendidas en el aire ambiental puede realizarse con base en la fracción respirable (0-15 μm de diámetro), o en la cantidad total de partículas.

Debido a que el grado de penetración y retención de las partículas en el sistema respiratorio es una función directa del tamaño y la aerodinamia de las mismas (fig. 1a), es necesario conocer la distribución y tamaño del total de las partículas suspendidas y la fracción respirable, ya que pueden tener efectos directos en la salud (Bravo *et al.*, 1989), los cuales oscilan entre la irritación de ojos y garganta hasta la reducción de la resistencia a las infecciones (debilitando el sistema inmunológico), causando eventualmente enfermedades respiratorias crónicas. La tabla 1 muestra el porcentaje de partículas respirables en función de su tamaño.

En 1981 la Secretaría de Salubridad y asistencia incorporó dentro de sus normas para definir los umbrales de exposición máxima permisible, los límites para partículas suspendidas totales, que fueron de 275 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en promedio en 24 horas, tomando como referencia el criterio internacional de los Estados Unidos que fija su norma en 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en promedio en 24 horas. Estudios recientes señalan que la fracción más nociva de este contaminante es el grupo de partículas menores a 10 μm de diámetro, en virtud de que éstas pueden alcanzar los alveolos pulmonares y generar alteraciones en las vías respiratorias. Por esta razón, actualmente la Secretaría de Salud se encuentra evaluando la posibilidad de establecer nuevos estándares para esta fracción de las partículas en suspensión, conocidas como PM-10, mismas que se monitorean a través de la Red

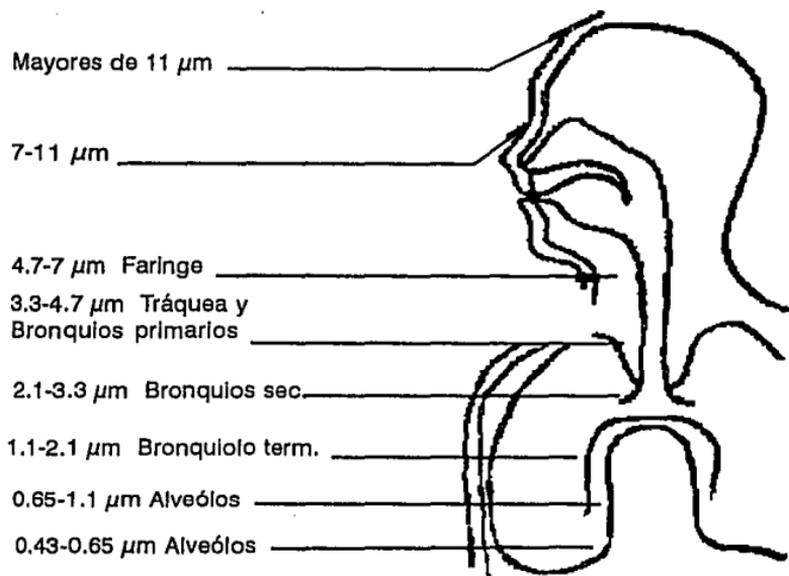


Figura 1a. Sistema Respiratorio humano y rangos de penetración de partículas.

conocidas como PM-10, mismas que se monitorean a través de la Red Manual de Monitoreo Atmosférico antes operada por el Instituto Nacional de Ecología y a la fecha por la Comisión Metropolitana para la Prevención y Control de la Contaminación Atmosférica. (Inst. Nac. de Ecol., 1992).

Tabla 1. Porcentaje respirable de varios tamaños de partículas (Bravo et al, 1989).

TAMAÑO (μm)	% RESPIRABLE
10	0
5	25
3.5	50
2.5	75
2	100

1 B1. PULMON

Debido a que el sistema respiratorio es uno de los más expuestos a los contaminantes atmosféricos, es de suma importancia comprender la estructura histológica del pulmón para así poder entender la forma en que actúan estos contaminantes dañándolo.

El sistema respiratorio se divide en dos porciones, conductora y respiratoria. La porción conductora consta de una cavidad nasal, faringe, laringe, tráquea y un sistema de bronquios, los cuales conducen el aire desde el ambiente hasta la porción respiratoria de los pulmones fig. 2a (Borysenko *et al.*, 1985).

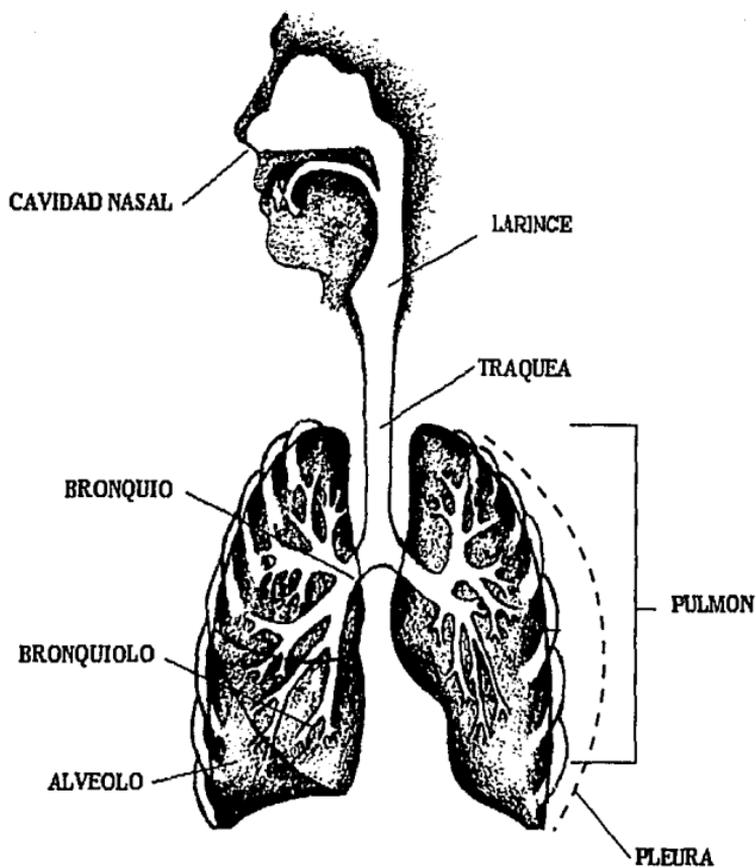


Figura 2a. Esquema de las partes del aparato respiratorio.

Fuente: Rívero 1988.

Los pulmones son órganos adaptados para el intercambio específico del oxígeno y el bióxido de carbono entre el medio interno y el externo (aire ambiental). Su función principal es proporcionar el oxígeno, captado del aire, a la sangre venosa y eliminar de ésta, hacia el exterior, el bióxido de carbono. Otras funciones complementarias del pulmón son metabolizar algunos compuestos, servir como reservorio de la sangre y ser la vía de eliminación de tóxicos volátiles (Rivero et al., 1988).

Los pulmones que se desarrollan a partir del endodermo del intestino anterior, se encuentran bien protegidos dentro de la caja torácica siendo una estructura expansible, cuyas paredes están formadas por las costillas, los cartílagos costales, el esternón y el diafragma que es una capa musculotendinosa a manera de cúpula.

Cada pulmón está invaginado en su propia cavidad pleural revestida por una membrana serosa con epitelio escamoso simple, la cual aunada a su capa de tejido conectivo fibroelástico denso y músculo liso, constituyen una capa de revestimiento conocida como la pleura visceral (Cormack, 1986).

Las fibras elásticas y el músculo liso permiten a los pulmones expandirse cuando la presión negativa intratorácica aumenta durante la inspiración.

En la porción respiratoria de los pulmones el intercambio de gases entre la sangre y el aire comienza en los bronquiolos más finos, por lo que se les conoce como respiratorios, con un epitelio cúbico el cual carece de cilios en las ramificaciones sucesivas (Fawcett, 1988). Los bronquiolos respiratorios dan lugar a los conductos alveolares. Aquí las paredes están llenas de bolsas alveolares, sin la participación de fragmentos del epitelio cúbico. Sin embargo, aún persiste la forma tubular de dicho conducto. Los

conductos alveolares terminan en varios sacos alveolares; estos son estructuras de pared delgada que contienen fibras reticulares y elásticas, pero sin músculo liso. Cada saco está compuesto de varios alveolos abriéndose en una cámara común, el atrio (Borysenko et al., 1985).

1 B 2. ALVEOLO

La unidad estructural y funcional del tejido respiratorio es el alveolo. Este término denota un espacio aéreo (L. alveolus, espacio pequeño vacío).

Son estructuras delicadas en forma de copa revestidas por un epitelio escamoso simple extremadamente delgado, que sirven para facilitar el intercambio gaseoso. Un alveolo puede aflorar hacia un saco alveolar, a un conducto alveolar, o a un bronquiolo respiratorio. Además, su interior puede estar en comunicación directa con el de un alveolo vecino por medio de un poro alveolar llamado Poro de Kohn. Estos poros pueden medir de 7 a 9 μm de diámetro (Fawcett, 1988). Cuando estos poros están presentes, proporcionan vías alternas para el desplazamiento del aire en el caso de una obstrucción. Los alveolos nuevos continúan desarrollándose postnatalmente más o menos hasta la edad de 8 años, en cuyo momento se alcanza la extraordinaria cantidad total de 300 millones de alveolos en el adulto, que representan una superficie de unos 80 m^2 .

I B 3. TIPOS CELULARES DEL EPITELIO ALVEOLAR

El epitelio alveolar es una membrana continua, integrada por varios tipos de células epiteliales. La mayor parte son neumocitos de tipo I y entre ellos están intercaladas células cúbicas secretoras, conocidas como neumocitos de tipo II (Cormack, 1988).

También encontramos células endoteliales de los capilares alveolares, fibroblastos y monocitos, siendo éstos últimos capaces de transformarse en macrófagos en las paredes interalveolares (fig. 3a).

Es muy común encontrar fagocitos alveolares grandes redondeados, que representan a los macrófagos con sus partículas englobadas, ya sea protruyendo de las paredes interalveolares o aparentemente libres en los espacios aéreos alveolares; y polimorfonucleares como son los neutrófilos (Cormack, 1986).

Las células alveolares tipo I, son planas (escamosas), con un núcleo pequeño que se confunde fácilmente con los núcleos del endotelio capilar, poseen mitocondrias pequeñas, algunas cisternas de retículo endoplásmico con ribosomas, y aparato de Golgi, localizados en el citoplasma perinuclear. Estas células tipo I se encuentran en el septo alveolar; su volumen es alrededor de $900 \mu\text{m}^3$ en ratas y $1,800 \mu\text{m}^3$ en humanos. En ratas, las células alveolares tipo I en promedio, cubren $4,500 \mu\text{m}^2$; en el humano cubren alrededor de $5,100 \mu\text{m}^2$, es decir, abarcan el 90% de la superficie alveolar (Schneeberger, 1991).

La función principal de las células tipo I es facilitar el intercambio gaseoso por difusión del gas alveolar a la sangre. En pulmones dañados, las células alveolares tipo I son destruidas selectivamente, siendo restauradas por la proliferación de las células tipo II, que es otro

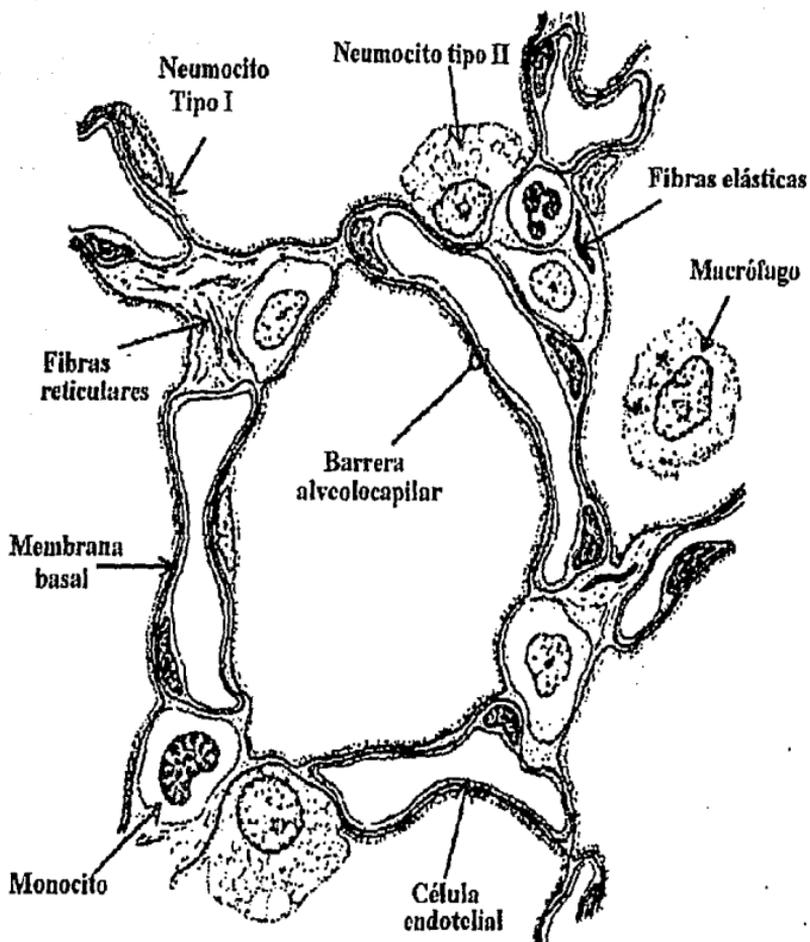


Figura 3a. Tipos celulares del parénquima alveolar.

componente del epitelio alveolar. Estas células tipo II originalmente fueron llamadas neumocitos

granulares debido a su apariencia al microscopio de luz, e inclusive han sido referidas como "células esquineras" por el sitio en el que se encuentran. Son células pequeñas ($370 \mu\text{m}^3$ en rata; $900 \mu\text{m}^3$ en humanos) estructural y funcionalmente polarizadas. Contienen diversos organelos como mitocondrias, retículo endoplásmico, filamentos y microtúbulos. Sus muy exclusivos organelos son cuerpos laminares que contienen capas de surfactante fosfolipídico rodeado de una membrana limitante (Mason y Mary, 1991).

El surfactante es un fosfolípido tensoactivo, que disminuye la tensión superficial entre el aire y el líquido de los alveolos estabilizándolos. Esto disminuye la tensión necesaria para llenar los alveolos de aire durante la inspiración, con lo que se facilita el trabajo respiratorio (Geneser, 1989).

Esta composición lipídica de las células tipo II reflejan la gran cantidad de surfactante intracelular, por lo tanto, estas células contienen un alto porcentaje de fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol.

Cada Neumocito tipo II contiene alrededor de 150 cuerpos laminares irregularmente distribuidos, los cuales expulsan su contenido por exocitosis; esta secreción ocurre cuando los cuerpos son expulsados al ápice (probablemente vía interacción dinámica con el citoesqueleto) para fusionarse con la membrana y ser liberado a los alveolos. Los cuerpos laminares contienen enzimas lisosomales y proteínas específicas como la alfa-glucosidasa y una proteína A surfactante (SP-A).

La membrana celular presenta pequeñas y numerosas microvellosidades que se localizan en la periferia, característica utilizada algunas veces para identificar las células tipo II. Estas microvellosidades contienen

longitudinalmente filamentos de actina, y probablemente actina asociada a proteínas (Mason y Mary, 1991).

Las principales funciones de las células tipo II son:

- a) Síntesis y secreción de material surfactante
- b) Mantenimiento del epitelio alveolar por su habilidad de proliferación y diferenciación a células tipo I, y
- c) Transporte de Sodio a través del epitelio, de la superficie apical a la basolateral para minimizar el fluido alveolar.

No se sabe si todas las células tipo II están capacitadas para la proliferación, o si solamente una subpoblación es la que prolifera. Las células de tipo II que proliferan en respuesta al daño del Neumocito Tipo I, forman un epitelio cuboideo por lo que se les llama Células Tipo II hiperplásicas, y se presentan habitualmente después de una lesión difusa pulmonar. Las células tipo II debido a su aspecto cuboidal, sólo ocupan el 10% de la superficie alveolar (Mason y Mary, 1991).

Otro componente del epitelio alveolar son los Macrófagos Alveolares (MA); son de forma redonda u oval, y su núcleo excéntrico se tinte en forma densa. El término "Macrófago alveolar" puede ser utilizado para referirse a toda la población de fagocitos mononucleares en el pulmón independientemente de su localización (intersticiales y alveolares). Son representativos del sistema mononuclear fagocítico, una familia de células derivadas de precursores de médula ósea. Son las células más abundantes dentro de la luz alveolar. Son móviles por lo que pueden migrar a otras regiones. Juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la estructura y función del pulmón normal, a través de la capacidad de expulsar partículas, remover residuos macromoleculares, matar microorganismos, funcionar como un mediador celular en la

respuesta inmune, activar otras células inflamatorias, vigilar en contra de las neoplasias y modular la fisiología del pulmón normal (Crystal, 1991).

El número de MA es aproximadamente proporcional al área superficial, es decir, existen más MA en la base del tracto respiratorio que en el árbol traqueobronquial.

El número de MA en el pulmón humano se estima aproximadamente de 50-100 por alveolo.

La renovación de los MA se lleva a cabo por dos mecanismos que son migración de los monocitos de capilares al pulmón, y proliferación local.

El primer mecanismo es el predominante, pero no se sabe exactamente como ocurre.

La función principal de los MA es mantener estéril la superficie epitelial del pulmón fagocitando partículas inhaladas que llegan al epitelio alveolar; cuando ésta es degradable, el macrófago realiza toda la función de eliminación y cuando no lo es, la remueve mediante el mecanismo de limpieza del epitelio alveolar o a través del sistema linfático.

También participa de forma importante como mediador de la respuesta inmune, ya que tiene la habilidad de procesar antígenos complejos y presentárselos al linfocito T tomando en cuenta el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). También es capaz de reclutar otras células inflamatorias liberando mediadores, tales como LTB₄ (Leucotrieno B₄) e IL-8 (Interleucina-8) entre otros (Crystal, 1991).

Algunos metales inhalados pueden ser tóxicos para el macrófago alveolar tales como cadmio (Cd), Arsénico (As), y Vanadio (V) Labedzka et al., 1989.

Los Fibroblastos son otro tipo celular que se encuentra en el parénquima alveolar. Son células grandes, largas, asumen una variedad de formas dependiendo de las limitaciones del espacio de su medio extracelular. Se encuentran entre las bandas de colágena, donde sólo se distinguen sus núcleos delgados y aplanados (Borysenko et al., 1985).

Estudios realizados han indicado que la alteración del microambiente normal de los fibroblastos, puede llegar a ser un evento decisivo en la activación de estos, provocando el depósito de colágena durante el desarrollo de la fibrosis intraluminal.

La proliferación de fibroblastos y el depósito de colágena se presentan cuando las células epitelliales son severamente dañadas (Borysenko, et al op.cit).

Debido a que la producción de colágena puede ocurrir aún en ausencia de células sanguíneas, se ha sugerido que un daño severo que retarde la reparación del epitelio alveolar es suficiente para provocar fibrosis (Damiano et al., 1990). Durante la cicatrización de heridas, los fibroblastos proliferan y se hacen metabólicamente muy activos, al mismo tiempo que desempeñan alguna función en la contracción de las heridas. (Borysenko et al., 1985).

I B 4. FIBROSIS Y ENFISEMA

La fibrosis pulmonar se caracteriza por el depósito excesivo de fibras de colágena en el parénquima pulmonar, mientras que en el enfisema existe pérdida del tejido conectivo con aparente destrucción del parénquima. En ambos casos existe una distorsión de la estructura normal del pulmón con

pérdida de la superficie alveolar encargada del intercambio gaseoso disminuyendo principalmente esa función pulmonar (Laurent y Tetley, 1984).

No se sabe con exactitud que es lo que determina la aparición de fibrosis o enfisema; se cree que un factor puede ser la naturaleza del daño inicial, o las diferencias en los procesos de reparación (Niewoehnd y Hoida, 1982). Es importante hacer incapié en lo citado anteriormente debido a que en el presente estudio se observó la presencia tanto de fibrosis como enfisema.

I B 5. MECANISMOS DE DEFENSA PULMONAR

Diariamente el árbol respiratorio está expuesto a 9 000 litros de aire, en el cual se encuentran suspendidas gran cantidad de sustancias y agentes capaces de dañarlo, lo que hace necesario la existencia de una serie de mecanismos que neutralicen dichas agresiones (Rivero et al., 1988).

El aparato respiratorio se defiende de los xenobióticos que vienen en el aire inspirado a través de una serie de mecanismos de defensa, algunos muy sencillos y bien conocidos como el calentamiento y la humidificación que el aire sufre en las porciones altas del tracto respiratorio y otros mucho más complejos como los mecanismos celulares de defensa presentes en todo el tracto respiratorio, así como en el alveolo pulmonar, o los de tipo inmunológico.

Los mecanismos de defensa, en condiciones normales, son capaces de impedir el daño en diversos segmentos del aparato respiratorio

provocados por sustancias extrañas, orgánicas e inorgánicas (Rivero et al., 1993).

Los mecanismos de defensa pulmonares incluyen la filtración del aire, el movimiento de los fluidos en el tracto respiratorio provocados por la movilidad ciliar, y la detoxificación y empaquetamiento de las partículas inhaladas por las células fagocíticas que son los macrófagos alveolares pulmonares.

Los agentes ambientales alteran la efectividad de las defensas pulmonares. Mecanismos tanto anatómicos como fisiológicos pulmonares evitan el contacto del material extraño con el tejido.

Existen 3 mecanismos de defensa que son considerados dentro de una clasificación funcional:

1. Barreras mecánicas interpuestas entre la sustancia inhalada y el tejido pulmonar, impidiendo el contacto del material extraño con el tejido. Las células fagocíticas y la cicatrización del tejido pueden aislar partículas extrañas por periodos variables. Las partículas depositadas directamente en la membrana respiratoria, son rápidamente fagocitadas por los macrófagos alveolares.
2. Transporte físico de sustancias en el pulmón y
3. Detoxificación local dentro del pulmón ocurriendo simultáneamente con otros mecanismos de defensa (Green et al., 1977).

Estudios toxicológicos experimentales han demostrado que a medida que se incrementa la concentración de las partículas suspendidas a las que se exponen los animales, decrecen los mecanismos de limpieza pulmonar hasta que llega el momento en que pueden detenerse completamente. (Rivero et al., 1993).

1 C I. CONTAMINACION POR METALES

En las últimas décadas ha aumentado el interés por estudiar los efectos en el organismo humano de los metales pesados como elementos xenobióticos, conociéndose que las vías de entrada pueden ser aire, agua, alimentos y contacto directo (Rivero, *op cit.*). Los metales pesados como el Pb, Cd, Cu, Al, Zn, Mg, Se, y As entre otros, son contaminantes que se encuentran en la atmósfera en forma de partículas suspendidas totales (PST). Estos metales pueden ocasionar diferente tipo de daño dependiendo de su naturaleza, forma fisicoquímica, dosis, condiciones, duración de la exposición y factores del huésped. Las principales fuentes emisoras de partículas suspendidas incluyen a las plantas siderúrgicas y metalúrgicas, termoeléctricas, cementeras y motores diesel.

En la ciudad de México existe una Red de Monitoreo Atmosférico la cual consta de 19 estaciones que monitorean partículas suspendidas totales (PST), y cinco que monitorean partículas de fracción respirable "PM-10" (Inst. Nac. Ecol. 1992), sin embargo, como no se tiene conocimiento de las concentraciones de cadmio a las cuales el ser humano está expuesto, es por eso que se decidió realizar un estudio experimental con dos concentraciones de este metal, y ver cuales son las alteraciones causadas al pulmón, para poder conocer quizá las concentraciones de cadmio presentes en el aire.

1 C 2. CADMIO

Química: El cadmio es un elemento de transición de la familia II A, comparte ciertas características con el zinc y el mercurio. Su número atómico es 48 y tiene una valencia de 2+ (Fortoul, 1984).

El vapor de cadmio es cerca de 3.88 veces más pesado que el aire. El cadmio puede ser quemado con una flama brillante emitiendo humo café del óxido de cadmio, es únicamente volátil a 70°C, pero se descompone a 1000°C.

Las aleaciones de cadmio son usadas como conductores eléctricos, soldaduras, etc. (Galvao y Corey, 1987). Para poder conocer otras características importantes del cadmio ver la tabla 2.

PRODUCCION DE CADMIO

Así como otros elementos, el cadmio en su forma natural presenta poca importancia como fuente de contaminación para el ambiente. Lo más frecuente es que la contaminación del medio sea producida por actividades humanas en minería e industria.

Con el crecimiento de las actividades industriales las fuentes contaminantes del medio con éste y otros metales van en aumento.

Los daños en la salud que se atribuyen a las fuentes antropogénicas del ambiente general de cadmio son muy distintos de aquellos relacionados con las fuentes ocupacionales. Esto se debe en parte a las formas fisicoquímicas de presentación del cadmio, a los mecanismos de que se

Tabla 2. Características de Cadmio (Cd) y Cloruro de Cadmio (CdCl₂)

NOMBRE	CADMIO	CLORURO DE CADMIO
SINONIMOS	POLVO DE CADMIO	DICLORURO DE Cd
FORMULA QUIMICA	Cd	CdCl ₂
PESO MOLECULAR	112.41	183.30
PUNTO FUSION	321	568
PUNTO EBULLICION	765	960
SOLUBILIDAD	NH ₄ NO ₃	AGUA Y METANOL
INFLAMABILIDAD	ESPONTANEAMENTE EN EL AIRE	NO
ASPECTO FISICO	SOLIDO AZUL BLANQUECINO, LUSTROSO, MALEABLE	CRISTALES BLANCOS
INCOMPATIBILIDAD	OXIDANTES FUERTES, SELENIO, TELURIO	OXIDANTES FUERTES, SELENIO, TELURIO
DL ₅₀	RATA ORAL: 225 mg/kg	EXPOSICION PELIGROSA 40 mg/m ³
VIAS DE INGRESO	RESPIRATORIA DIGESTIVA	IDEM
EFFECTOS EN	SISTEMA RESPIRATORIO Y CARDIOVASCULAR. OJOS, PIEL, RIÑONES E HIGADO.	IDEM
INCOMPATIBILIDAD	CADMIO EN ORINA Y SANGRE, PROTEINAS EN ORINA.	IDEM

Tomado de (Galvao y Corey, 1987).

vale para llegar a los órganos por donde se absorbe y a los mecanismos de excreción (Galvao y Corey,1987).

IC 3. PRODUCCION DE CADMIO EN EL AMBIENTE OCUPACIONAL

Al hablar de fuentes de contaminación en el ambiente ocupacional es importante señalar que en el caso del cadmio éstas son también responsables, en gran medida, de la contaminación del ambiente, lo que determinará la exposición de la población en general. Así, los individuos que están expuestos ocupacionalmente, también pueden estarlo en el ambiente general (Galvao y Corey, 1987).

IC 4. Minería

Las actividades mineras, tanto para el cadmio como para otros metales, son la fuente más evidente y las que pueden causar las concentraciones más altas del cadmio, ya que este metal se encuentra frecuentemente incorporado en diversos minerales. La exposición no sólo es importante para los mineros, sino también para la población cercana a ellos.

IC 5. Industria

El cadmio está presente en las actividades industriales, ya sea como componente de la materia prima, como es el caso de las industrias de baterías y colorantes, o como parte de los sub-productos del proceso, como es el caso de la obtención del zinc. En los casos en los que está presente como materia prima, el cadmio puede generar concentraciones ambientales muy elevadas (Galvao y Corey, op.cit).

De las industrias los productos que presentan mayor riesgo, por la presencia de cadmio, son los siguientes:

- Baterías y acumuladores
- Cables eléctricos
- Células fotoeléctricas
- Cloruro de polivinilo
- Colorantes de cadmio
- Equipos para ruedas
- Equipos nucleares
- Fusibles
- Joyería
- Laminados a vapor
- Soldadura
- Tapones de extinguidores
- Zinc

1 C 8. PRODUCCION DE CADMIO EN EL AMBIENTE GENERAL

Las fuentes de contaminación por cadmio en el ambiente principalmente en las zonas urbanas, lo son las actividades mineras e industriales. Otras fuentes son la incineración de residuos, la quema de combustibles fósiles y el uso de fertilizantes fosfatados. El cadmio y sus compuestos emitidos por las fuentes señaladas se distribuyen y se presentan de modo diferente según las características de los medios que se señalan a continuación (Galvao y Corey, 1987).

IC 7. Aire

La forma química más importante en que el cadmio se presenta en el aire es como óxido de cadmio. En las grandes ciudades con actividad industrial importante, se han encontrado concentraciones elevadas de cadmio en el aire de 0.05 a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, en contraste a otras áreas de menor contaminación en donde se han registrado niveles de 0.001 a 0.005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (rurales) y 0.005 hasta 0.05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (semi urbanas). La presencia de cadmio en el aire adquiere interés cuando se piensa en los efectos de este contaminante para la salud humana, ya que puede penetrar al organismo por la vía respiratoria y ser absorbido pasando a otros órganos como riñón o hígado, a través del torrente circulatorio. En áreas muy contaminadas un individuo puede llegar a inhalar hasta 3.5 μg de cadmio al día (Galvao y Corey, 1987).

IC 8. Agua

El agua en áreas no contaminadas presenta concentraciones muy bajas de cadmio: 0.004 - 0.3 $\mu\text{g}/\text{l}$ en océanos y alrededor de 1 $\mu\text{g}/\text{l}$ en ríos. En las regiones donde hay contaminación por cadmio estas concentraciones se pueden elevar mucho; así se han encontrado niveles de 0.001 hasta 0.115 $\mu\text{g}/\text{l}$. La importancia de estas concentraciones en el agua varía según su utilización ya sea, para consumo humano u otros usos.

IC 9. Suelo

En el suelo de áreas no contaminadas se puede encontrar alrededor de 1 mg/ kg (1ppm) de cadmio. La contaminación del suelo por depósito de partículas del aire o por agua contaminada por actividades industriales, ha dado concentraciones hasta de 16 mg/ kg (Galvao y Corey, op.cit).

IC 10. Alimentos

Los alimentos representan otra fuente de exposición importante para los individuos de la población general no expuestos ocupacionalmente.

La cantidad de cadmio ingerida a través de la alimentación varía mucho. Las determinaciones hechas en algunos países, demostraron que la ingesta de cadmio puede ser de 10-60 μg / día para una persona de 70 kg. En algunas partes se han encontrado casos con ingestión de hasta 150 μg / día. Del 5 al 10% del total del cadmio ingerido es absorbido por el organismo, mientras que del 90 al 95% es eliminado por las heces, La absorción del cadmio depende de la ingestión de proteínas y la presencia de vitamina D, incluso se relaciona con la concentración de algunos elementos en el organismo tales como Zinc (Zn), Selenio (Se) y Calcio (Ca) con los cuales el cadmio compite (Galvao y Corey, 1987).

IC 11. Tabaco

El cadmio es un metal altamente tóxico para el ser humano aún en concentraciones pequeñas. El ser humano también está expuesto al cadmio por inhalación. La cantidad de cadmio inhalado depende de la concentración del metal en el aire, de la retención de partículas en los pulmones, del componente químico inhalado (Tsalev y Zaprianov, 1984), de las condiciones fisiológicas del sistema respiratorio y, en el caso de los fumadores, la frecuencia del hábito. Por esta ruta del 15 al 20% del cadmio es absorbido a la sangre (Fortoul, 1984). Uno de los muchos efectos adversos al fumar tabaco es un incremento en la exposición al cadmio; cada cigarrillo contiene de 1.56 a 1.96 μg de cadmio; en puros se puede llegar a encontrar de 0.93 a 1.86 μg ; para estas concentraciones del 7 al 10% corresponde principalmente al humo inhalado en los fumadores, del 38 al 50% corresponde al humo no inhalado de los fumadores, y el 50% restante se encuentra en el aire. Parte de este cadmio se elimina con la combustión, pero se inhala de 0.1- 0.2 μg / cigarrillo, lo que puede causar una acumulación de 12 mg de cadmio en el organismo al cabo de 20 años de haber fumado 20 cigarrillos diarios (Galvao y Corey, 1987).

Alteraciones importantes tales como asma, otitis y cáncer pulmonar se han reportado en personas, en su mayoría niños que viven en contacto directo con fumadores (Saldivar et al., 1990).

1 D I. ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION DEL CADMIO

Como se mencionó anteriormente, el cadmio ingresa al organismo por inhalación o ingestión. El ingreso por la piel no está comprobado y, además, no hay descripción de casos en los que esta vía tenga importancia (Galvao y Corey, 1987).

El tamaño y la solubilidad de las partículas inhaladas, determinan la concentración y la posibilidad de difusión del cadmio de los pulmones hacia la sangre.

Después del depósito del cadmio en la naso-faringe, tráquea, bronquios, bronquiolos y alveolos, parte de las partículas inhaladas ascienden por acción de los cilios, pasan al esófago y se absorben parcialmente en el tracto gastrointestinal. Las partículas restantes que llegan hasta los alveolos son absorbidas y pasan a la sangre. Se estima que se absorbe del 10 al 40% de las partículas inhaladas. Las partículas que no son absorbidas, ni digeridas, ni eliminadas en las secreciones, van a constituir los depósitos de cadmio en el árbol respiratorio.

En personas normales, sólo del 5 al 7% del cadmio ingerido es absorbido por vía gastrointestinal. En anémicos este porcentaje puede llegar a 20%. Cuando las cantidades ingeridas con los alimentos o el agua son elevadas, pueden causar intoxicación a mediano o a largo plazo (Galvao y Corey op.cit).

Prácticamente nada se conoce sobre las formas químicas del cadmio presente en los alimentos, lo que impide conocer los mecanismos de absorción intestinal.

El cadmio absorbido es transportado por la sangre a diversos órganos y tejidos, principalmente a riñones e hígado. En el organismo, 50% del

cadmio absorbido se encuentra en estos órganos. Otros órganos que acumulan cadmio son los músculos, el páncreas, las glándulas salivales y el sistema nervioso central, aunque en este último se presenta en muy bajas concentraciones.

El cadmio atraviesa la barrera placentaria, pero en mucho menor grado que otros metales, tales como mercurio y plomo. En la placenta se puede llegar a depositar el cadmio, la cual al saturarse por éste, permite el paso transplacentario del metal (Galvao y Corey, 1987).

La eliminación del cadmio acumulado en el organismo se hace principalmente a través de la orina y por las heces. La vida media del cadmio en el organismo es muy larga y se estima entre 10 y 30 años, periodo en el cual permanece almacenado en varios órganos.

Es posible encontrar cadmio en la leche materna de mujeres no expuestas ocupacionalmente, desde 35 µg/l en los primeros días después del parto hasta valores que varían de 0.1 µg/l para el periodo de hasta seis meses postparto (Galvao y Corey *op.cit*).

ID 2. Bioacumulación

El cadmio puede acumularse en altas concentraciones en una gran variedad de organismos marinos y en algunas plantas. Los moluscos presentan una concentración de cadmio de hasta 2×10^6 veces mayor que la que se ha encontrado en el agua donde viven. También puede depositarse en las riberas de ríos y costas marinas, aunque no se han descrito niveles que representen peligro para el ambiente.

La acumulación del cadmio en animales es de gran importancia por el peligro que puede representar la ingestión prolongada de éstos, aunque hasta el momento no se ha tenido evidencia de intoxicación por éste mecanismo.

Se sabe que los riñones y el hígado son los órganos de los peces en donde más se concentra el cadmio (Galvao y Corey, 1987).

Interacción con otras sustancias

Las deficiencias de hierro, zinc, calcio y proteínas en el organismo facilitan una mayor absorción intestinal de cadmio.

En animales experimentales, se ha verificado que la administración simultánea de otros metales con cadmio tiene efectos preventivos de las lesiones causadas por éste. El zinc, el cobalto y el selenio han prevenido la necrosis testicular en ratones (Galvao y Corey op.cit).

I E 4. EFECTOS A LA SALUD Y TOXICOLOGIA DEL CADMIO

Las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones con éste metal pueden ser agudas o crónicas.

Las intoxicaciones que se pueden presentar en la población general, salvo situaciones de accidentes o contaminación masiva, por ejemplo de alimentos, suelen ser crónicas. En la población ocupacionalmente expuesta es frecuente encontrar, tanto intoxicaciones agudas como crónicas.

La clínica de las intoxicaciones por cadmio es variable, según su vía de penetración, la cantidad absorbida, el tiempo de exposición y las características propias del individuo expuesto. Además, tiene relación con el tipo de exposición ocupacional o ambiental.

Se cree que en los procesos de absorción y de transporte en la sangre, el cadmio tiene un efecto bioquímico importante.

Dentro del organismo el cadmio se une a una proteína de bajo peso molecular llamada metalotioneína, la cual acelera la eliminación de éste metal por los riñones y se cree puede contrarrestar su toxicidad.

Al hablar de la vía de exposición al cadmio, los efectos de éste son mayores al ser administrado por vía pulmonar (Inhalado) que al ser administrado por otras vías como la oral o parenteral. Al variar la vía de administración del cadmio varía la magnitud del daño (Espinosa, 1989).

1 E 2. MANIFESTACIONES AGUDAS POR EXPOSICION AL CADMIO

Inhalación

La inhalación de altas cantidades de cadmio puede determinar al principio la aparición de una sintomatología no muy bien definida, pero luego se presenta fiebre, alteraciones digestivas, dolor torácico, disnea y edema agudo pulmonar, el que puede llevar a la muerte por insuficiencia respiratoria. Puede también aparecer anemia, albuminuria, hepatitis y anuria; la intoxicación de cadmio puede determinar la muerte por necrosis hepática (Galvao y Corey, 1987).

Ingestión

Los síntomas son náusea, vómito, dolor abdominal y cefalea. En muchos casos hay diarrea intensa con colapso. Estos síntomas aparecen con la presencia del cadmio en agua o en los alimentos en concentraciones de alrededor de 15 ppm.

MANIFESTACIONES CRONICAS POR EXPOSICION AL CADMIO

En trabajadores expuestos, la inhalación prolongada del cadmio puede determinar la aparición de un síndrome que incluye enfisema pulmonar y daño tubular renal con proteinuria. En estos casos se han observado también otros efectos como anemia, alteraciones hepáticas y cambios en el metabolismo de los minerales (Galvao y Corey, 1987).

La ingestión prolongada del cadmio, aunque no es muy frecuente, se puede presentar en la población general. El ejemplo más conocido fue durante la Segunda Guerra Mundial en Tomaya Japón donde se identificó al cadmio como causante de una enfermedad grave llamada "Itai-itai" ("ouch-ouch") que afecta principalmente al sexo femenino, produciendo dolor osteomuscular y fracturas espontáneas. El cadmio fue ingerido en arroz contaminado con este metal procedente del agua de riego del río Jintzu, el cual había sido contaminado por una mina (Fortoul, 1984).

IE 3. MANIFESTACIONES ESPECIFICAS

Tanto la inhalación como la ingestión del cadmio han sido causa de variados daños a distintos niveles del organismo, entre los cuales tenemos:

1. Riñón

La reabsorción en los túbulos renales proximales está afectada y se manifiesta con una intensa proteinuria tubular, que puede resultar en una excreción de proteínas 10 veces superior a lo normal para proteínas totales y hasta 1000 veces para las de bajo peso molecular, como la beta-2-microglobulina.

Otras alteraciones descritas son el aumento de la creatinina y de la urea en el plasma y la alteración de algunas pruebas funcionales renales (inulina, ácido úrico, reabsorción de fósforo y calcio y prueba de concentración de la orina).

Estos daños y las alteraciones observadas pueden llevar a un cuadro grave con insuficiencia renal (Galvao y Corey, 1987).

2. Pulmones

Los pulmones son considerados órganos críticos en la exposición al cadmio. Se han publicado casos de neumonitis química con disnea, tos, expectoración, molestias torácicas y disfunción pulmonar.

Concentraciones de cadmio de más de 5 mg/ m³ en el aire, durante ocho horas, pueden causar edema pulmonar tardío muy severo.

Otras alteraciones pulmonares son el enfisema, la bronquitis obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar (Galvao y Corey *op cit*).

Es importante aclarar que no todos los fumadores presentan enfisema, lo que sugiere que, además del hábito de fumar, existen otros factores (genéticos y ambientales) que intervienen en la modulación del sistema respiratorio (Rivero *et al.* 1993).

Damiano et al (1990) reportó que con altas dosis de Cloruro de Cadmio (CdCl_2) 400 μg / 400 ml aparecen células inflamatorias en el intersticio alveolar, edema en las paredes alveolares, daño a las células epiteliales tipo I, y fibras en los espacios aéreos.

3. Aparato gastrointestinal

La administración oral de 10 mg de cadmio puede originar trastornos gastroduodenales con náusea y vómito como respuesta inmediata, aunque la dosis oral aguda con efectos mortales para un adulto es superior a 350 mg. También se han descrito alteraciones en las actividades enzimáticas del hígado (Galvao y Corey, 1987).

4. Sangre

Aparentemente el cadmio no tiene efecto directo en la hematopoyesis, más bien parece tener efecto de interferencia en la absorción del hierro de los alimentos. Estos efectos se manifiestan principalmente por una disminución de los niveles de hemoglobina; siendo de carácter reversible.

5. Aparato cardio-circulatorio

Estudios realizados en trabajadores y en la población en general prolongadamente expuestos al cadmio, han demostrado asociaciones estadísticamente significativas entre el tiempo de exposición y el desarrollo de hipertensión arterial.

Se han observado tasas elevadas de hipertensión arterial en regiones en donde el índice de contaminación por cadmio es alto, aún cuando no se ha podido precisar todavía si en esas comunidades el cadmio es uno de los agentes causales de hipertensión.

No obstante, no se dispone de una decisión concluyente al respecto y el tema es aún motivo de controversia (Galvao y Corey, 1987).

6. Huesos

En la enfermedad itai-itai se ha comprobado, además de las lesiones renales, osteomalacia y grados variables de osteoporosis. Estas lesiones ocasionan dolores de intensidad variable, observándose que pequeños traumatismos son capaces de producir fracturas en varias partes del esqueleto. El mecanismo por el cual se producen éstas, no están del todo esclarecido, pero se supone que se debe a trastornos del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D, originados en las lesiones renales y acompañados de una baja ingestión de calcio y proteínas (Galvao y Corey, op. cit.).

7. Efectos carcinogénicos

Se ha atribuido al cadmio un incremento en la incidencia del cáncer de próstata y del aparato respiratorio en trabajadores prolongadamente expuestos, principalmente a óxido de cadmio.

8. Efectos mutagénicos y teratogénicos

Se han descrito alteraciones cromosómicas en estudios experimentales y en observaciones de personas prolongadamente expuestas al cadmio.

No se han descrito hasta ahora alteraciones teratogénicas en los hijos de personas expuestas (Galvao y Corey, op cit).

II A. HIPOTESIS

Si el cadmio es un elemento tóxico para los seres vivos y se ha identificado que produce daño pulmonar al ser inhalado, entonces será factible que en el modelo experimental se encuentren alteraciones diferentes relacionadas con la concentración inhalada.

II B. OBJETIVO GENERAL

Comprobar que el modelo experimental de inhalación utilizado, es el indicado para generar alteraciones morfológicas en pulmón de ratón, las cuales pudieran ser ocasionadas por la contaminación atmosférica.

II C. OBJETIVO PARTICULAR

Identificar las alteraciones morfológicas que ocurren en el parénquima alveolar de ratones machos CD-1, después de la inhalación aguda de dos concentraciones de cloruro de cadmio (0.006 M y 0.012 M).

III.A MATERIAL Y METODO

A) Animales

Se utilizaron 52 ratones macho CD-1 con un peso promedio de 30 g. que fueron sometidos a la inhalación de cloruro de cadmio 30 minutos 3 veces a la semana durante 1 semana.

La mitad de los ratones (26) inhalaron una concentración de cloruro de cadmio de 0.012 M, y el otro grupo una concentración de 0.006 M.

Un grupo de 14 ratones con las mismas características sirvieron como controles inhalando solamente el vehículo para hacer la solución (agua bidestilada y desionizada).

Para determinar las concentraciones de cloruro de cadmio inhalado en este modelo experimental, se realizó un estudio piloto con ratones machos CD-1 buscando la dosis letal total y letal media que correspondieron a 0.05 M y 0.025 M respectivamente. A partir de la concentración más pequeña (0.025 M) se decidió trabajar con la mitad de la dosis siendo esta de 0.012 M y 0.006 M.

Para hacer la solución de cloruro de cadmio 0.006 M se pesaron 0.219 g disueltos en 200 ml de agua bidestilada y desionizada; para la

concentración de 0.012 M se disolvieron 0.439 g en 200 ml de agua bidestilada y desionizada. Antes de cada inhalación se preparó la solución correspondiente para evitar precipitación.

III B. Método de Inhalación

Para llevar a cabo las inhalaciones, los ratones fueron colocados en una caja de acrílico transparente de 31.47 cm³ a la que se conectó un ultranebulizador (Ultra Neb 99 DeVilbis), con un flujo de 10 l / min.

Después de cada inhalación los animales fueron colocados en sus respectivas cajas, dándoles libre acceso al agua y alimento.

III C. Técnica de Sacrificio

Los sacrificios se dividieron en dos fases:

Durante la Fase I se realizaron tanto inhalaciones como sacrificios. Estas inhalaciones se llevaron a cabo en los días 0, 2, y 4; los sacrificios en los días 1 y 3.

La fase II correspondió a la postinhalación (posterior al día 4 fase I) realizándose únicamente sacrificios en los días 1, 3, 5, 7, y 9 (Cuadro 3).

Cada tercer día se sacrificaron 6 ratones, 3 con la concentración de 0.006 M, 3 con 0.012 M y 2 controles, siendo un total de 8 ratones.

El sacrificio de los ratones se hizo por dislocación cervical.

Cuadro 3. Días de inhalación fase I y sacrificio fase I y II de los animales en el modelo experimental con $CdCl_2$ (0.006 M y 0.012 M).

	FASE I (INHALACION)			FASE II (POSTINHALACION)				
DIAS	0	2	4	No hubo inhalaciones				
DIAS	1	3		1	3	5	7	9

Días de inhalación: 0, 2, 4.

Tiempo de inhalación: 30 min.

Se fijó al ratón en una plancha de parafina y se hizo una incisión desde el abdomen hasta el cuello, disecando la tráquea y canulándola, con buffer de cacodilato de Sodio 0.1 M pH 7.4 (420 mosm) hasta capacidad pulmonar total, procediendo a la ligadura de la tráquea para la extracción del bloque cardiopulmonar. Se tomaron muestras de pulmón derecho del animal para ser procesado con la técnica de microscopía de luz, y la parte media del pulmón izquierdo con microscopía electrónica de Reflexión (Barrido).

III.D PROCESAMIENTO DEL TEJIDO

- Microscopía de Luz

Se tomó un fragmento del pulmón derecho del ratón y se procedió a realizar la Técnica Histológica usual; Fijación, Deshidratación, Aclaración, inclusión, Corte, Tinción (Hematoxilina-Eosina) y finalmente Montaje.

Para determinar el daño morfológico causado por la inhalación aguda de cloruro de cadmio en el parénquima alveolar, con microscopía de luz, se tomaron valores arbitrarios para poder definir el grado de lesión (cuadro 4), con las dos concentraciones utilizadas.

- Microscopía Electrónica de Reflexión (Barrido)

Una vez perfundido el pulmón con fijador de glutaraldehído 2.5% en buffer de Cacodilato de Sodio 0.1 M pH 7.4 (420 mosm); se separó la parte media del pulmón izquierdo el cual fué seccionado en 3 porciones y fijado durante 3 horas.

Posteriormente ya seccionados, se fijaron en tetraóxido de osmio al 1% durante 2 horas, y se deshidrataron con alcoholes de concentración ascendente (5 - 100%).

La muestra de tejido se desecó a Punto Crítico en un equipo Sandry 780 A por 5 minutos. Los fragmentos de tejido se montaron en plataformas de aluminio, evaporados con carbón por 2 minutos y ionizados con Oro durante 6 minutos utilizando un Ionizador JEOL.

Finalmente se observaron y fotografiaron en un microscopio electrónico de Reflexión (Barrido) DSM-950 Zeiss con un voltaje de 15 Kv.

III.E. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA PARTICULA DE CdCl₂

Se utilizó un filtro de metricel con un poro de 0.8 µm (Gelman Sci no. cat. 64678) que se colocó en la salida del flujo de vapor de Cloruro de Cadmio

en el ultranebulizador durante 5 min.. Posteriormente se desecó a 60 °C durante dos min., se cubrió con oro y se observó en un microscopio de Reflexión (Barrido) DSM 950.

Cuadro 4. Parámetros arbitrarios de calificación para la identificación de las lesiones alveolares. (Microscopía de luz).

GRADO DE LESION	ALTERACION MORFOLOGICA
0	Normal o control
1	Parecido a normal
2	Edema, algunos macrófagos.
3	Focos de infiltrado inflamatorio, macrófagos, monocitos, fibroblastos, polimorfonucleares (menor extensión).
4	Focos de infiltrado inflamatorio, zonas de reparación (mayor extensión).

IV. RESULTADOS

Hallazgos Generales:

Durante la inhalación, los ratones presentaron datos de insuficiencia respiratoria (tiraje intercostal) el cual desaparecía una hora después de suspendida la inhalación. También se observó que disminuían su actividad de exploración.

Con la concentración de CdCl_2 0.006 M, el 30% de los ratones se observaron inquietos, y al estar fuera de la caja de inhalación se tranquilizaron.

Dentro de la caja con la concentración de 0.012 M de CdCl_2 , algunos ratones se colocaban en la salida del flujo de vapor de la solución en cuestión, y al estar fuera presentaron insuficiencia respiratoria, así como disminución en la actividad motora.

Los animales control no presentaron cambios en su actividad durante y después de la inhalación.

Alteraciones Morfológicas en Microscopía de luz

Parénquima alveolar

Para los animales control, el parénquima se observó sin alteraciones, es decir, con una población celular normal que incluye algunos macrófagos, y tabiques alveolares delgados con algunos capilares visibles (fig. 1).

Con la concentración de 0.006 M al día 1 fase II se encontraron focos de infiltrado inflamatorio, al que se unieron fibroblastos, polimorfonucleares, algunos macrófagos espumosos, monocitos, y edema alveolar (fig. 2).

Con la concentración de 0.006 M al día 1 fase II se encontraron focos de infiltrado inflamatorio, al que se unieron fibroblastos, polimorfonucleares, algunos macrófagos espumosos, monocitos, y edema alveolar (fig. 2).

A los 3 días fase II con 0.006 M se presentó la mayor alteración observándose un proceso inflamatorio más severo con zonas de reparación en mayor extensión (fig. 3) .

Para los días 5, 7 y 9 fase II, el daño agudo comienza a disminuir observándose células con citoplasma alargado que parecen corresponder a fibroblastos en el intersticio pulmonar (fig. 4).

También se procesaron muestras con una concentración de 0.012 M en las cuales al día 1 fase II se presenta el mayor daño observándose focos de infiltrado inflamatorio con edema peribronquial (fig. 5).

Al día 3 fase II se observó la presencia de focos de infiltrado inflamatorio en las luces alveolares.

A los 5 días fase II se observó destrucción de la pared alveolar, con la aparición de fibrosis en algunas zonas (fig. 6). A los 7 días fase II, el daño se mantiene sin haber recuperación total (fig. 7).

De acuerdo a los daños morfológicos observados en el parénquima alveolar con microscopía de luz, se tomaron valores arbitrarios (cuadro 4) para poder definir el grado de lesión para cada concentración como lo muestran las tablas A y B, y así poder apreciar (Gráfica 1) el daño causado por la inhalación aguda de cloruro de cadmio.

En la gráfica 1 se muestran los datos de las tablas A y B, en donde se hace mas evidente que para la concentración de 0.006 M de $CdCl_2$ el mayor daño se da a los 3 días fase II de exposición al cadmio; para el día 5

se observa una leve recuperación, para el día 7 el daño se mantiene, y para el día 9 se observa de nuevo una recuperación del tejido.

También se muestra que con la dosis mayor 0.012 M, el daño más severo aparece más rápidamente a diferencia de la concentración menor al día 1 fase II; para el día 3 fase II se observa una leve recuperación mientras que para los días 5, 7, y 9 fase II, el daño se mantiene.

Tabla A. Grado de lesión asignado a las alteraciones alveolares con una dosis de 0.006 M de CdCl₂ (microscopía de luz).

DIA	FASE	GDO LESION
1	I	1
3	I	2
1	II	3
3	II	4
5	II	3
7	II	3
9	II	2

Tabla B. Grado de lesión de las alteraciones alveolares con una dosis de 0.012 M de CdCl₂ (microscopía de luz).

DIA	FASE	GDO LESION
1	I	1
3	I	3
1	II	4
3	II	3
5	II	3
7	II	3
9	II	3

Alteraciones Morfológicas en microscopía de barrido

Animales control: En estos animales el epitelio estuvo constituido por dos tipos celulares: El Neumocito tipo I ó escamoso, que se caracterizó por cubrir la mayor parte de la superficie alveolar con su citoplasma; y el Neumocito de tipo II, que fue evidente por su forma cúbica y sus microvellosidades en la superficie celular. En la fig 8 se observa el parénquima alveolar, poros de Kohn y muy escasa celularidad.

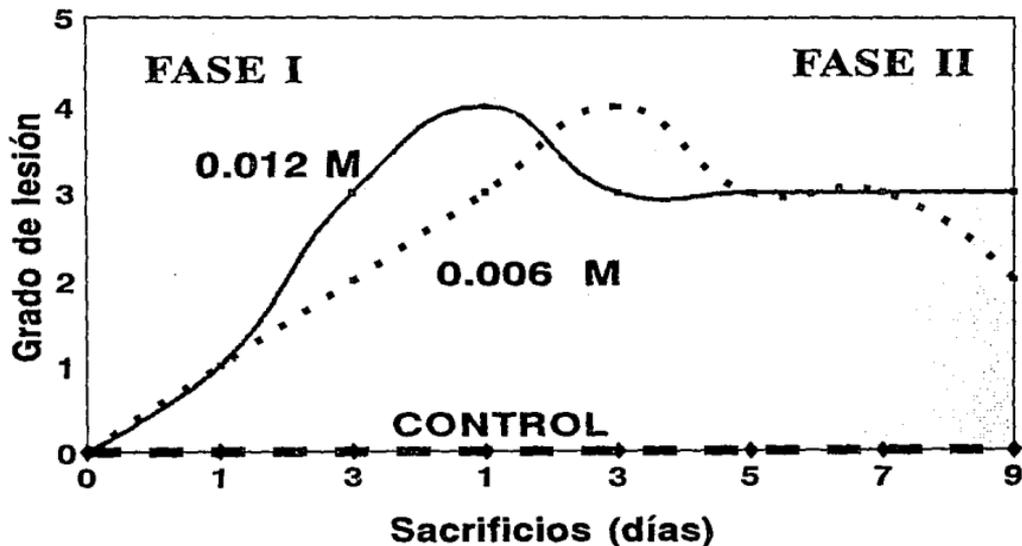
En los ratones con la dosis de 0.006 M al día 1 fase I, el parénquima alveolar presentó hipertrofia del neumocito I con edema celular (fig. 9). Al día 1 fase II se muestra el alveolo hipertrófico con gran cantidad de vesículas en el citoplasma de los neumocitos tipo I (fig. 10).

A los 3 días fase II se encontró daño muy severo, con gran cantidad de macrófagos, fibrina e hipertrofia del neumocito I (fig. 11).

En los 5, 7 y 9 días fase II hay retracción del parénquima alveolar que dió lugar a grandes espacios con abundancia de células, así como presencia de zonas con fibrosis (fig. 12).

Con la dosis de 0.012 M a los días 1 y 3 fase I se observa edema intercelular con hipertrofia del neumocito I (fig. 13). Para el día 1 fase II aparece el daño más severo observándose gran cantidad de macrófagos, así como fibras gruesas y delgadas, hipertrofia del neumocito tipo I y algunos eritrocitos (fig. 14). Finalmente para los días 5 y 7 fase II, hay grandes espacios causados por la ruptura de las paredes alveolares "enfisema", presencia de fibras en el intersticio alveolar y algunas zonas en proceso de cicatrización "fibrosis" (fig.15 y 16).

**DAÑO CAUSADO POR LA INHALACION AGUDA DE CdCl₂
0.006 M y 0.012 M**



Gráfica 1. 0- Control; 1- Parecido a control; 2- Edema; 3- Focos de infiltrado inflamatorio, Macrófagos, Fibroblastos; 4- Focos infiltrado inflamatorio en mayor extensión.



Figura 1. Parénquima alveolar que muestra la estructura normal del pulmón del ratón control observándose alvéolo (A), bronquiolo (B) y arteria pulmonar (AR) Luz 100 x.

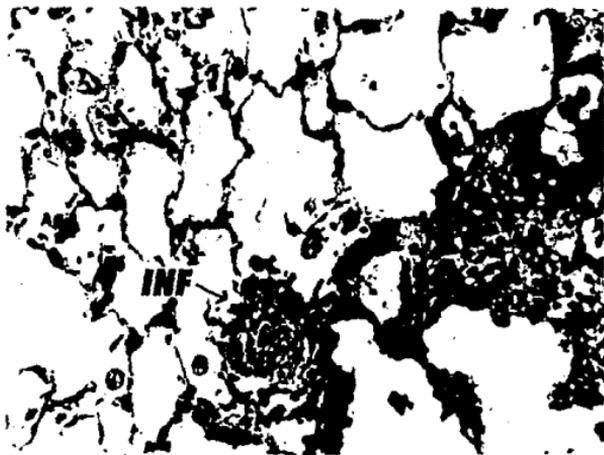


Figura 2. Alteraciones morfológicas alveolares en las que se aprecia el infiltrado inflamatorio (INF) que llena algunos espacios alveolares, utilizando la concentración menor 0.006 M de CdCl₂ al día 1 fase II (Luz 200 x).



Figura 3. Se muestra la mayor alteración con 0.006 M a los 3 días fase II, en donde la lesión que se aprecia es mayor en esta fecha, en la que una gran cantidad de infiltrado intra alveolar (INF) es visible (Luz 100 x).



Figura 4. Para los días 5 y 7 fase II, el infiltrado disminuye un poco, hay dilatación de algunos espacios alveolares (EA), y presencia de células alargadas que corresponden probablemente a fibroblastos (F) Luz 200 x.

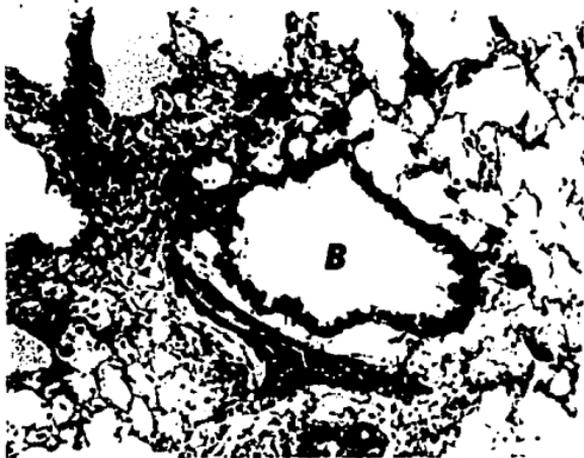


Figura 5. Concentración 0.012 M con CdCl_2 al día 1 fase II, en donde se presenta el mismo tipo de infiltrado (INF) que con la dosis menor, sólo que a un tiempo de exposición menor. También se observa un bronquiolo (B) Luz 100 x.



Figura 6. A los 5 días fase II con 0.012 M se aprecia infiltrado (INF) en las luces alveolares (Luz 100 x).



Figura 7. A los 7 días fase II con la concentración de 0.012 M, el daño se mantiene sin haber recuperación total, es decir, persiste el infiltrado observándose aun células alargadas que parecen fibroblastos (F) Luz 200 x.

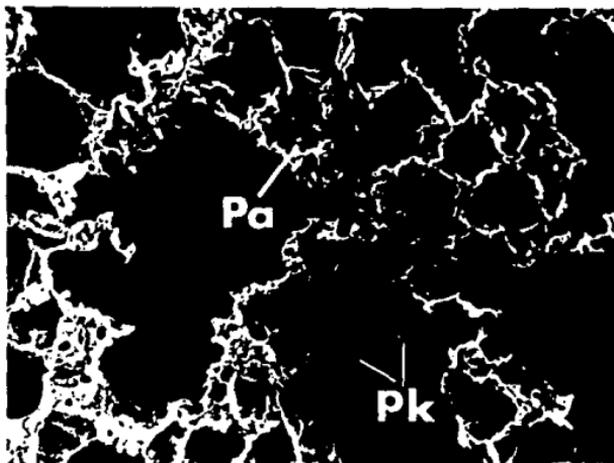


Figura 8. Muestra control en la que se aprecia el Parénquima alveolar (Pa) constituido por neumocitos I (en su mayoría), poros de Kohn (Pk), y prácticamente sin células en las luces de los alveolos (Barrido 227 x).



Figura 9. Concentración 0.006 M al primer día fase I en donde se aprecia hiperplasia del neumocito I (NI). Nótese la gran cantidad de núcleos (nu) prominentes en la pared de las células que cubren grandes extensiones del Parénquima, y que se ven edematosos (Barrido 2000 x).



Figura 10. Daño al Parénquima alveolar por la inhalación aguda de CdCl_2 con la menor concentración 0.006 M al primer día fase II. es decir, después de la última inhalación, en donde se observa gran cantidad de vesículas exocíticas (V) en toda la superficie alveolar. También se observa edema intercelular (EIC) Barrido 2978 x.



Figura 11. Con la concentración de 0.006 M a los 3 días fase II, se observa el daño más severo con gran cantidad de células de superficie irregular que parecen corresponder a macrófagos alveolares (MA), áreas con fibrina (F) y fibras de mayor grosor que parecen de colágena (C) Barrido 1000 x.

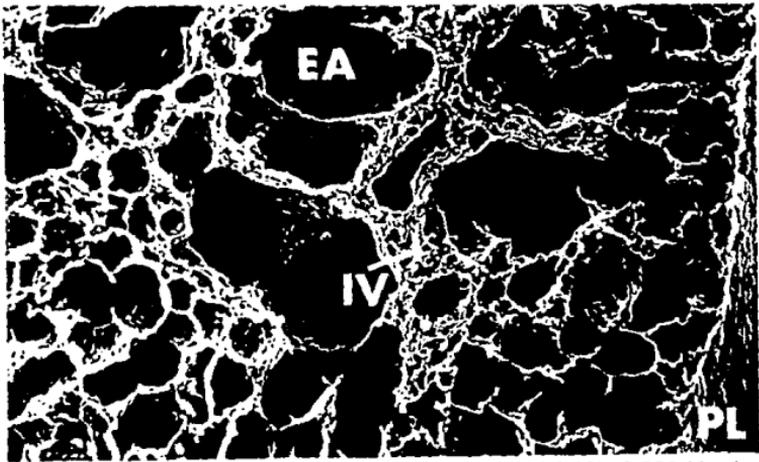


Figura 12. Pulmón dañado por la inhalación aguda de $CdCl_2$ 0.006 M a los 5 días fase II en donde se aprecian grandes espacios aéreos (EA), que corresponden a zonas de ruptura de las paredes; también se observa infiltrado intersticial perivascular (IV) con fibrosis; y parte de la pleura (PL) Barrido 123 x.



Figura 13 Con la mayor concentración 0.012 M a los días 1 y 3 fase I se observa que los neumocitos tipo I presentan edema intercelular (EIC) Barrido 2000 x.

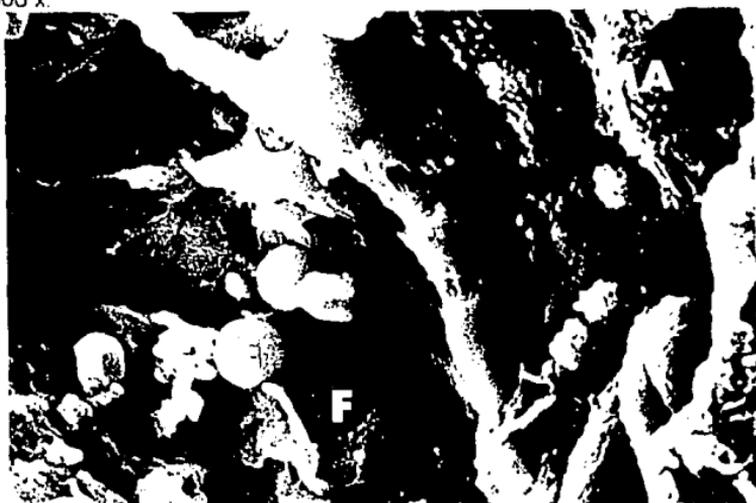


Figura 14. Daño más severo con CdCl_2 0.012 M al día 1 fase II en donde se observan algunos eritrocitos (E) fibras gruesas y delgadas (F) y macrófagos adheridos a las paredes alveolares (MA) Barrido 2000 x.

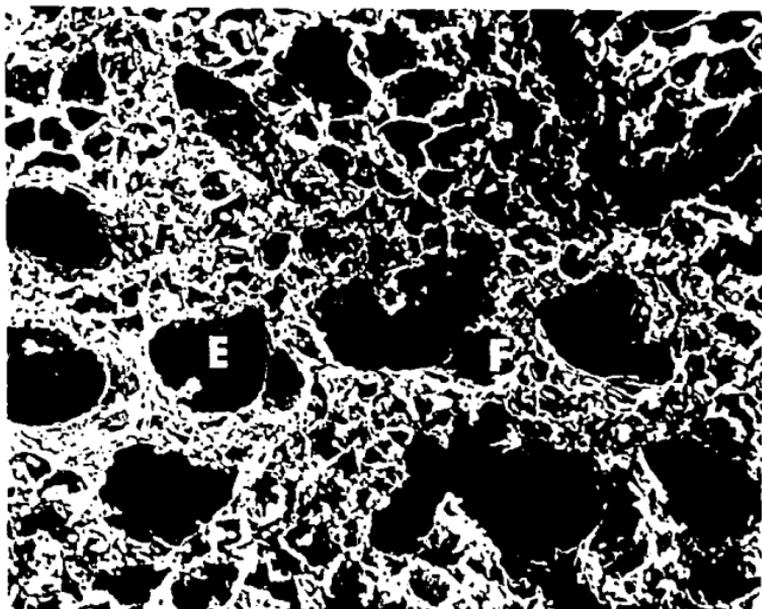


Figura 15. A los 5 días fase II con 0.012 M de cloruro de cadmio se observa retracción del Parénquima alveolar con grandes espacios (E) "enfisema", y fibras (F) en el intersticio "fibrosis" (Barrido 200 x).



Figura 16. Inhalación aguda de cloruro de cadmio a los 7 días fase II con la concentración mayor 0.012 M, observándose ruptura de la pared alveolar con gran cantidad de fibras intersticiales (F). La pared de la cavidad que se aprecia está cubierta por algunos macrófagos (MA) Barrido 2000 x.

V. DISCUSION

Es de gran importancia la vía de penetración o la vía de exposición de cualquier contaminante. Se le ha puesto muy poco interés a la vía inhalada, y realmente es una de las más importantes ya que cualquier tóxico, como es el caso del cadmio, puede penetrar hasta las vías respiratorias bajas, (parénquima alveolar) y pasar al torrente circulatorio dañando principalmente otros órganos como es el riñon o el hígado. A raíz de esto se tuvo que confirmar si el modelo experimental de inhalación utilizado en el presente trabajo, era realmente el adecuado para poder comparar con un modelo similar, las lesiones morfológicas encontradas en el alveolo

En algunos estudios se ha utilizado a la vía inhalatoria como fuente de ingreso del $CdCl_2$ a los pulmones (Boudreau et al, 1988) con concentraciones menores que las utilizadas en este proyecto. Sin embargo, en la mayoría de los estudios lo que más se utiliza es la instilación intratraqueal, para tener un mejor control de la dosis aplicada (Damiano et al, 1990; Frankel et al, 1991; Snider et al, 1988)

En la literatura se menciona que Boudreau et al (1988), realizó un estudio con cloruro de cadmio inhalado y respuestas del surfactante y antioxidantes en el sistema pulmonar de ratas. Boudreau a diferencia del presente estudio, utilizó un modelo experimental en base a un sistema de exposición a aerosol según Raabe et al, (1973). Este autor utilizó 99.999% de $CdCl_2$ con la misma vía de exposición y penetración (inhalación), encontrando a nivel de microscopía de luz destrucción de las paredes alveolares, así como infiltrado intersticial, siendo esto muy parecido a lo encontrado en el presente estudio, en donde se observó edema pulmonar

e infiltrado inflamatorio siendo estos mas persistentes al 1^{er} día fase II con 0.012 M de cloruro de cadmio, y al día 3 fase II con la menor concentración que fue 0.006 M

A pesar de que la técnica de inhalación es muy diferente, ya que la utilizada en este estudio experimental fué mediante vapor de CdCl₂ y no aerosol; las lesiones encontradas son muy semejantes.

Otro estudio reporta la presencia de fibrosis y enfisema pulmonar causado por la administración intratraqueal de CdCl₂ 0.04 μ moles en hamsters (Niewoehnd y Hoida (1982). Estas lesiones encontradas son más severas en los días postinhalatorios del presente estudio con ambas concentraciones 0.006 M y 0.012 M de CdCl₂ así como la presencia de una reacción inflamatoria de toda la pared alveolar.

Algunos estudios indican que la administración de CdCl₂ por vía intratraqueal y en forma de aerosol al pulmón de varias especies de roedores, causan cambios morfológicos y funcionales que corresponden en microscopía de luz a la típica imagen de fibrosis y enfisema pulmonar.

En cuanto a los resultados morfológicos observados en nuestro estudio con la técnica de microscopía electrónica de reflexión (barrido), corresponden a las imágenes encontradas por otros autores como Laurent y Tetley (1984); Boudreau et al., (1988). Nuestros resultados sugieren que el neumocito II no muestra un daño evidente, mientras que el neumocito I presenta hipertrofia, así como edema celular con gran cantidad de vesículas en su citoplasma desde el primer día fase I con ambas concentraciones 0.006 M y 0.012 M; a diferencia de lo reportado por Oberdörster (1992) en donde menciona que en estudios animales, la exposición aguda al cloruro de cadmio causa necrosis del neumocito tipo I, una baja en la viabilidad de los macrófagos alveolares, signos de

inflamación aguda, aparición de proteínas en los espacios alveolares del pulmón, los cuales son seguidos de un proceso de reparación incluyendo la proliferación de neumocitos tipo II, así como un aumento en la producción de colágena. En nuestro trabajo el neumocito I parece ser el órgano blanco por sufrir el mayor daño a diferencia de lo encontrado por Oberdörster (1992), en donde únicamente habla del daño sufrido al neumocito II, sin mencionar al neumocito I. El hecho de que los neumocitos I presenten el mayor daño, es debido probablemente a que el cadmio al entrar al pulmón se deposita en estos, por abarca la mayor parte de la superficie del parénquima alveolar que es el 90%. También se observó un aumento en el número de macrófagos alveolares. Esto quizá se deba a que los macrófagos en respuesta al daño causado por el cloruro de cadmio proliferen, ya que no pueden fagocitar en su totalidad al cadmio.

Los resultados obtenidos por Frankel *et al.*, (1991) y Damiano *et al.*, (1990) con CdCl_2 (8.72×10^{-10}) fueron que con microscopía de luz y electrónica observaron una reacción inflamatoria aguda, células parecidas a fibroblastos y colágena extracelular. Por otro lado, este autor hace énfasis en la importancia de la vía de penetración, ya que compara su vía de penetración con la intravenosa, en la cual los efectos al pulmón no son significativos con esta última.

Se sabe que el daño pulmonar por la vía de penetración que sea, causa fibrosis y enfisema; lo que no se tiene muy claro o entendido es que factor bioquímico determina la ruta de reparación, lo que nos da una pauta para continuar con estudios en esta área, y así poder entender o tratar de explicar qué es lo que está sucediendo durante el proceso de reparación del tejido.

Niewoehnd y Holda (1982) reportan que al presentarse estas lesiones (fibrosis y enfisema) se dispara la síntesis de colágena y elastina las cuales juegan un papel importante en la disfunción del órgano blanco.

En cuanto a todo lo mencionado anteriormente se supone que en general, los cambios morfológicos causados por el $CdCl_2$, conllevan al mismo daño en menor o mayor grado independientemente de las concentraciones utilizadas, del tiempo de exposición ya sea agudo o crónico, y principalmente al tipo de vía de exposición. En nuestro estudio para las dos concentraciones de $CdCl_2$ utilizadas (0.006 M y 0.012 M) se obtuvo el mismo daño, sólo que con la concentración mayor la lesión más severa se presentó más rápidamente al primer día de la fase postinhalatoria, a diferencia de la concentración menor en donde el daño se presentó más tardíamente a los 3 días fase II (postinhalación), esto debido probablemente a que existe mayor depósito de partículas de $CdCl_2$ en el pulmón, provocando alteraciones tanto a macrófagos como a neumocitos tipo I

En lo que se refiere al tamaño de las partículas del Cadmio, Oberdörster (1992) sugiere que las propiedades aerodinámicas de las partículas inhaladas menores de 5 μm de diámetro, son importantes para su depósito en las vías respiratorias bajas (alveolos), que es la zona de estudio en el presente trabajo; en donde se pudo comprobar que el tamaño de la partícula de cadmio es menor de 5 μm , ya que se observaron grandes alteraciones morfológicas en la zona de los alveolos, y porque se realizó un pequeño estudio experimental como se indica en la parte de metodología.

VI. CONCLUSIONES

1. Los cambios en las células del parénquima alveolar son mas evidentes cuando la dosis de cadmio utilizada es mas elevada; lo que sugiere que en este modelo experimental hay un efecto dosis respuesta, en donde a mayor concentración (0.012 M) el daño aparece más rápidamente y de forma más severa que con la concentración menor (0.006M).
2. Se confirma que el tamaño de la partícula de cadmio es menor de 5 μm de diámetro, debido a que se encontraron alteraciones morfológicas evidentes en el parénquima alveolar.
3. Ya que además de la contaminación del aire por cadmio existe el uso de tabaco como otra fuente de ingreso al organismo por vía inhalada, es factible que este modelo experimental pueda ser utilizado para un análisis mas cuidadoso de los efectos que el cadmio inhalado produce en los fumadores.
4. Como se refiere en la literatura este metal, después de la inhalación aguda, es capaz de producir tanto fibrosis como enfisema, además de otros daños menores que alteran la función respiratoria.
5. Las alteraciones morfológicas encontradas en el pulmón de ratón no pueden ser extrapoladas al humano, debido a que este último no está expuesto a las mismas concentraciones utilizadas en el presente estudio, y porque el tiempo de exposición no es el mismo. Esto nos lleva a concluir

que se puede continuar este estudio de inhalación pero con una exposición crónica.

6. Ya que este metal se encuentra en el aire de los grandes centros urbanos, es importante continuar el estudio de la toxicología del cadmio inhalado por las implicaciones, no sólo locales (a nivel de sistema respiratorio), sino sistémicas, ya que la vía inhalada es una fuente importante de ingreso de contaminantes al torrente circulatorio.

VII. BIBLIOGRAFIA

- Borysenko, M., Borysenko J., Beringer Th., Gustafson A. 1985. Histología Funcional. Limusa. México. 281 pp.
- Boudreau, J., Vincent, R., Nadeau, D., Trottier, B., Fournier, M. Krzystyniak, K. and Chevalier, G. 1988. Toxicity of inhaled cadmium of the antioxidant and surfactant systems in rat lungs. *Journal of toxicol. and Environ. Health.* 23: 241- 256 pp.
- Bravo, A. H, Echeverria, R. S, y Jardon, R. T. 1989. Partículas Suspendidas en la Ciudad de México. Memorias. " Reunión sobre Salud y Ambiente en la Ciudad de México" Secretaría de la Defensa Nacional. 71-79 pp.
- Burgos, R A. (1986). Partículas Suspendidas. Información Científica y Tecnológica. Vol.8, No.115. México. 22-23 pp.
- Cormack, D.H. 1986. Fundamentos de Histología. Harla. México. 549 pp.
- Cormack, D.H. 1988. Histología de Ham. Harla. México. 892 pp.
- Crystal, R.G. (1991). Alveolar Macrophages. THE LUNG. Scientific Foundations (R.G. Xrystal, J.B. West et al ed). Raven Press. New York. 527- 538.
- Damiano, V.V, Varghese, Ch. V, Frankel, F.R., Steeger, J.R., Sohn, M., Oppenheim, D., and Weinbaum, G. (1990). Intraluminal Fibrosis Induced Unilaterally by Lobar Instillation of CdCl₂ into the Rat Lung. *Am. J. Pathol.* 137: 883-94.
- Driscoll, K.E., Maurer, J.K., Poynter, J., Higgins, J., Asquith, T., and Miller, N.S. (1992). Stimulation of Rat Alveolar Macrophage Fibronectin Release in a Cadmium Chloride Model of Lung Injury and Fibrosis. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 116: 30-37 pp.

- Espinosa, A. H. 1989. Influencia de ocho elementos químicos en la respuesta inmunitaria. Tesis Lic. Facultad de Química UNAM. México. 105-133 pp.
- Fawcett, M.D. 1988. Tratado de Histología. Interamericana. México. 1026 pp.
- Fortoul T.I. 1984. Mecanismos de lesión por algunos contaminantes. Cadmio y su acción patológica sobre pulmón. Tesis Maestría. Facultad de Medicina UNAM. p.12
- Fortoul T.I., Saldivar O.L., Ponciano R.G., Tovar T.A., Salazar V.D., Salgado C.R., Oliva R.E. y Rivero S.O. (1994). Determinación de Metales Pesados en tejido pulmonar de casos de autopsia y alteraciones inducidas por plomo en La Importancia Biológica de los Iones Inorgánicos. Morelia, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- Frankel, F.R., Steeger, J.R., Damiano, V.V., Sohn, M., Oppenheim, D. and Weinbaum, G. 1991. Induction of Unilateral Pulmonary Fibrosis in rat by Cadmium Chloride. Am. Journ. of Respiratory cell and molecular Biology. Vol. 5 385- 394 pp.
- Galvao, LAC y Corey G. (1987). Cadmio. Serie vigilancia 4. Centro Pan. de Ecol. Hum. y Salud. México. 69 pp.
- Geneser, F. (1989). Histología. Médica Panamericana. México. 740 pp.
- Green, G.M., Jakab, G.J., Low, R.B. and Davis, G.S. (1977). Defense Mechanisms of the Respiratory Membrane. American Review of Respiratory Disease. Vol. 115: 479- 514.
- Instituto Nacional de ecología. Boletín Informativo de la calidad del aire. Mexico, D.F. No. 11 Nov. 1992. 1-15 pp.

- Labedzka, M., Gulyas, H., Schmidt, N., and Gercken, G., (1989). Toxicity of Metallic Ions and Oxides to Rabbit Alveolar Macrophages. *Envir. Res.* 48: 255-274 pp.
- Ladislao, U. (1986). La olla sucia del valle de México. *Información Científica y Tecnológica*. Vol. 8. no. 115: México. 36-37 pp.
- Laurent, G.J. and Tetley, T.D., (1984). Pulmonary fibrosis and emphysema: connective tissue disorders of the lung. *European Journal of Clinical Investigation*. 14: 411- 413 pp.
- Mason, R.J. and Mary, C.W. (1991). Alveolar Type II Cells. THE LUNG. Vol I. Scientific Foundations (R.G.Crystal, J.B.West et al ed.) Raven Press, New York. 235-246 pp.
- Niewoehnd, D.E. and Hoida, J.R. (1982). Lung fibrosis and emphysema: Divergent responses to a common injury? *Science* vol. 217, 23: 359-360 pp.
- Oberdörster, G. 1992. Pulmonary deposition, clearance and effects of inhaled soluble and insoluble cadmium compounds cadmium in the Human Environment. Toxicity and carcinogenicity. IARC. 189-204 pp.
- Ramírez, I.V. 1989. Estado actual de la contaminación del aire en la Ciudad de México. *Memorias.*" Reunión Sobre Salud y Ambiente en la Ciudad de México". Secretaría de la Defensa Nacional. 45- 60 pp.
- Rivero, S.O. Cano, V.F., Celis, M.B., Cisero, S.R., Fortoul, T.I. 1988. Neumología. Trillas. México. 366 pp.
- Rivero, S.O., Ponciano, R.G., Fortoul, T. I. 1993. Contaminación atmosférica y enfermedad respiratoria. Fondo de Cultura Económica. México. 228 pp.

- Saldívar, O.S., Luna, M., Reyes, E., Soto, R., and Fortoul, T. I. (1990). Cadmium Determination in Mexican-Produced Tobacco. *Envir. Res.* 55: 91-96 pp.
- Schneeberg, E.E. (1991). Alveolar Type I Cells. THE LUNG. Vol. I Scientific Foundations. (R.G.Crystal, J.B.West et al ed) Raven Press. New York. 229-234 pp.
- Smith, C.J., Sears, S.B., Walker, J.C. and Deluca, P.O. 1992. Environmental Tobacco Smoke: Current Assessment and Future Directions. *Pathology* ISSN. Vol 20 N° 2. 289- 303 pp.

- Snider, G.L., Lucey, E.C., Faris, B., Jung-Lee, Y., Stone, P.J., and Franzblau, C. (1988). Cadmium-Chloride-induced Air-Space Enlargement with Interstitial Pulmonary Fibrosis Is Not Associated with Destruction of Lung Elastin. *Am Rev Respir Dis.* 137: 918-923 pp.
- Suárez, B.G. (1991). Análisis de la calidad atmosférica en la ciudad de México. *Información Científica y Tecnológica*. Vol. 13 No. 173: México. 36-40 pp.
- Tsalev, D.L., and Zaprianov. (1984). Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice. *Analytical Aspects and Health Significance (Vol I)*. CRC Press, Inc. Florida. 106-112 pp.
- Ville, C.A. (1982). Biología. Interamericana. México. 803 pp.