

INTRODUCCIÓN A LA TOXICOLOGÍA

Y A SU HISTORIA

AUTOR: DR. DE SANTI, OMAR

CASO CLÍNICO *Concurre a la consulta paciente de 45 años de edad, con antecedentes de tabaquismo y caries, para realizar una evaluación periódica de su salud bucodental. Durante la anamnesis refiere que en los últimos años ha presentado múltiples problemas odontológicos, a pesar de realizar una adecuada higiene. Comenta seis extracciones dentales, realizadas en otros centros, en los últimos tres años. Niega ingesta de alimentos o bebidas azucaradas. Fuma aproximadamente 20 cigarrillos por día, desde los 13 años de edad y consume bebidas alcohólicas ocasionalmente. Trabaja en una fábrica de baterías de automóviles, en el área de fundición. Refiere ocasional sabor metálico luego de las jornadas laborales. Al examen físico se constata mucosa yugal rosada, húmeda, sin hallazgos patológicos. Paladar duro con torus palpable y hallazgos compatibles con **estomatitis nicotínica**. En proceso alveolar y encía se constata retracción gingival marcada, evidenciándose una **línea negruzca entre surco marginal y cuello dental** de varias piezas, a predominio de región de molares superiores. Asimismo se comprueba ausencia de cuatro primeros molares, y caninos inferiores.*

¿A QUÉ INTOXICACIÓN PODRÍAN CORRESPONDER ESTOS HALLAZGOS CLÍNICOS?
¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES EN SALUD DESDE LA ODONTOLOGÍA QUE SE PODRÍAN REALIZAR?

DESARROLLO Y EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA TOXICOLOGÍA

• DEFINICIONES ESENCIALES

Aunque en sus albores fuera concebida desde la perspectiva de la medicina legal, actualmente la Toxicología presenta un notable carácter pluridisciplinar. Etimológicamente la palabra se deriva del latín *toxicum* (veneno) y esta del griego *toxik* (o)- τοξικόν gr. 'veneno de flechas', 'veneno' + -logí (ã) -λογία gr. 'estudio'. (1)

La Toxicología puede definirse como **la ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas en los seres vivos, abordando sus mecanismos de producción y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para la detección, identificación y cuantificación de tales agentes** (adaptado de Repetto, 2009) (9)

En ocasiones las traducciones literales del inglés conducen a errores terminológicos, siendo estos más relevantes cuando en nuestro idioma disponemos de una rica paleta de vocablos con diferentes matices; así, por ejemplo, por **tóxico** entendemos cualquier agente capaz de producir un daño en un ser vivo, por alteraciones de homeostasis vital (2) ; mientras que el termino **veneno** presupone una voluntad de alguien en causar el daño, es

decir, originar lesiones o muerte por envenenamiento (homicidio o suicidio) (9) (10)

Las sustancias que son constituyentes de los organismos también pueden ser tóxicas a concentraciones superiores a las fisiológicas. Ergo podemos referirnos a los tóxicos con un término más general, como **xenobióticos** del griego *xeno* ('extraño') y *bio* ('vida) en relación al agente tóxico proveniente del exterior (1) (2).

Asimismo denominamos **toxina** al producto químico dañino segregado por un ser vivo (bacteria, planta, insecto, reptil, etc.), y este término es sinónimo de **biotoxina** pero **no** de tóxico. (9) (10)

Una expresión demasiado frecuente, que carece de toda base científica y que induce a errores de concepto, es la de **metales pesados**, en la que se pretende incluir no sólo a elementos metálicos como plomo, mercurio, etc., de alto peso atómico, sino a otros más ligeros como el cromo, el aluminio, cobre, etc., e incluso a elementos no-metales o metaloides como el arsénico, antimonio, etc. (Tabla 1) La única característica común de sus sales y compuestos, pero no de su forma metálica o elemental, que es la toxicidad, no justifica agruparlos bajo un título que alude a su densidad, cuando ni siquiera están próximos en el Sistema Periódico. (5) (9) (10)

METALES (Masa Atómica)		SEMI- METALES (Masa Atómica)	NO METALES (Masa Atómica)
Ligeros (<60)	Pesados (>60)		
Berilio (9)	Cobre (63)	Selenio (79)	Arsénico (75)
Cadmio (12)	Zinc (65)		
Manganeso (55)	Estroncio (87)		
Cromo (57)	Plata (107)		
Niquel (58)	Estaño (118)		
Cobalto (59)	Antimonio (121)		
	Bario (137)		
	Mercurio (200)		
	Plomo (207)		
	Bismuto (209)		

Tabla 1: Tabla de elementos metales, semi-metales y no metales (metaloides) Se destaca a modo de ejemplo el caso del Cromo, metal ligero y el arsénico un metaloide de alta masa atómica (adaptado de Repetto, 2016)

Finalmente, se denomina **concentración** a la proporción de una sustancia en un medio cualquiera, que se expresa en unidades de peso o volumen de la sustancia por unidad de peso o volumen del medio en cuestión, por ejemplo aire, agua, o un alimento. Este término no debe confundirse con el de **dosis**, que es la cantidad de sustancia, normalmente expresada en miligramos (mg), que se administra o se absorbe por unidad de peso (kilogramo, Kg) de un individuo; en ocasiones, por ejemplo para niños, se refiere a volumen (litro, lts) o superficie (metro cuadrado, m²).

- **ASPECTOS HISTÓRICOS**

La idea del carácter interpretativo de la experiencia humana permite entender que a lo largo de la historia han existido diferentes formas de acercarse a la verdad. Es decir, las cosas existen, pero su análisis se realiza desde el interior de paradigmas, que son históricamente múltiples. Vale decir entonces que, la concepción del *toxico*, ha variado a la par de la perspectiva de la humanidad.

Desde tiempos prehistóricos, el ser humano recurrió al uso de sustancias como venenos. Se han hallado puntas de lanzas y flechas del Paleolítico empleadas para la caza, impregnadas con sustancias tóxicas de origen animal y vegetal.

En el Egipto Antiguo, la casta sacerdotal era la que conocía y poseía los venenos. El **Papiro de Ebers**, descubierto por el egiptólogo alemán Georg Ebers, es el registro escrito de actividad médica más antiguo que se conoce. Fue realizado durante el reinado de Amenhotep I, 1500 años antes de nuestra era (a.n.e). En el mismo se describe el uso del opio (*Papaver somniferum*), el acónito (*Aconitum napellus*), hioscina (*Hyoscyamus niger*), helebro (*Helleborus argutifolius*, *H. foetidus*, *H. lividus*, *H. vesicarius*), conina (*Conium maculatum*), cáñamo índico (*Cannabis indicus*) y metales tóxicos como el plomo y cobre.
(1) (9) (10)

En la antigua Grecia, la Cicutu era un método habitual para aquellos condenados a pena de muerte. Una de las variedades de esta planta, la cicuta mayor (*conium maculatum*) se denomina vulgarmente **cicutu de Sócrates**, siendo utilizada para ejecutar al filósofo, quien fuera el maestro de Platón.

En el siglo II se destaca el caso de Mitrídates VI (120-63 a.n.e), rey del Ponto, en la península Anatolia, en el Asia Menor. Su temor a ser envenenado, lo llevó a ingerir regularmente pequeñas cantidades de sustancias tóxicas, para habituarse a ellas en un intento de hacerse inmune. Experimentó, con venenos en prisioneros de guerra y convictos. Procuró la creación de una suerte de *antídoto universal* que fuera efectivo para cualquier sustancia, denominado **Mitridatum** o Mitridato. Sobre su muerte se describe que al verse acorralado por sus enemigos trató de suicidarse tomando venenos, pero no pudo morir, debiendo recurrir a la hoja de una espada o una lanza. Por esta razón se llama **mitridatismo** al fenómeno por el cual, se genera una menor toxicidad, tras una exposición prolongada, progresiva y a bajas dosis, de un determinado xenobiótico. (9) (10)

En nuestra era se destaca Andromaco (56 al 68) quien fue médico de Nerón, y reformula en Mitridato para generar otro antídoto universal, denominado Triaca o Teriaca, también llamada Melaza de Venecia. (1) (9) (10)

Pedacio **Dioscórides** Anazarbeo (40-90) médico, farmacólogo y botánico de la antigua Grecia, al servicio de Roma fue considerado el padre de la farmacopea romana. Citó el uso del Tejo (*Taxus baccata*) y el eléboro (*Helleborus viridis*, *H. foetidus* y *H. niger*), también usado por los castellanos con el nombre de "yerba de las ballestas", con efecto tetanizante e hipotensor. En su obra *De Universa Medica*, clasifica por primera vez los venenos según su origen vegetal, animal o mineral.

En la Edad Media se destacaron **Avicena** (Ibn Abdullah Ibn Sina) (980-1037), médico, filósofo, científico y polímata persa, quien recogió en *El Canon de Medicina* la intoxicación por opio (*Papaver somniferum*), y **Maimónides**

(Moisés Ben Maimón) (1135 Córdoba- 1204 Egipto), médico y filósofo árabe que en su libro, *Los venenos y sus antídotos*, escrito en el año 1198, describe por primera vez la succión del veneno, como tratamiento ante casos de envenenamiento por serpientes.

Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, mejor conocido como **Paracelso** (1491-1541), fue un médico alemán profesor de la Universidad de Basilea en el siglo XVI. Este destacado investigador es considerado el **padre de la toxicología moderna**, siendo pionero en emplear el concepto de dosis como determinante fundamental para la toxicidad, en su frase *dosis sola facit venenum (solo la dosis hace al veneno)*^{(1) (2) (9)}

El médico italiano **Bernanandino Ramazzini** (1633 a 1714) es considerado el fundador de la Medicina del Trabajo. En su obra más conocida, *De Morbis Artificum Diatriba* publicada en 1700 constituye el primer estudio de las enfermedades relacionadas con la actividad. Describió la intoxicación por hidrocarburos de pintores y por mercurio en las fábricas de vidrio ^{(11) (12)}

En la Edad Contemporánea, se destaca Mateo Buenaventura **Orfila** (Mateo Josep Bonaventura Orfila Rotger, 1787-1853), nacido en Mahón, Menorca, quien realizó consideraciones sobre los fundamentos de la Fisiología, la Patología, la Medicina Legal y se dedicó al estudio de los venenos en la Universidad Sorbona de París. Su *Tratado de Venenos*, publicado en 1814, fue un texto fundamental en la Toxicología Forense durante años.

Durante el siglo XX, con la que se denomina la Segunda Revolución Industrial, se plantean nuevos problemas a causa de la fabricación, comercio y aplicaciones de grandes cantidades de productos químicos, que originan abusos, malos usos, residuos y contaminación, que impulsa el desarrollo de la denominada Toxicología Reguladora.

En América Latina hay que destacar al médico argentino Emilio **Astolfi** (1930-1995), que puede considerarse el padre de la Toxicología en este continente. Se formó en la escuela francesa y constituyó la primera cátedra de Toxicología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

El Centro Nacional de Intoxicaciones fue creado en el año 1976 en el Hospital Nacional Alejandro Posadas (**CNI**, en la Prov. Bs. As, El Palomar). Además de consultorios para la deshabituación tabáquica y consumo problemático de sustancias, brinda un servicio de telemedicina por medio de líneas telefónicas (**0800-333-0160**), para el asesoramiento del equipo de salud y la comunidad en general sobre intoxicaciones ⁽⁷⁾.

En el último tercio del siglo XX, con el Proyecto Genoma Humano, el conocimiento de la estructura de los genes, ha promovido la profundización en los estudios toxicológicos, que permiten dilucidar incógnitas sobre las diferencias interindividuales en las intoxicaciones, manifiestas en estudios poblacionales.

- **DEL PROBLEMA DE LA DROGA, A LOS CONSUMOS PROBLEMÁTICOS**

En 1966 se publica *La construcción social de la realidad*, obra fundamental de la sociología contemporánea, donde se sostiene que toda realidad social es

una construcción de la misma sociedad. En términos generales, el significado de lo entendido como *la droga*, así como el conocimiento que se tiene sobre ella, sería, en esta perspectiva, un fenómeno dinámico emergente de cada sociedad (15). Por ejemplo, el ***Erythroxylum coca*** o **coca** (quechua: *kuka*), o la ***Paullinia cupana*** o **guaraná** son plantas originaria de las regiones andinas y amazónicas de Sudamérica cuyo uso se conoce al menos desde el siglo III a.n.e.

El empleo de sustancias con diversos fines es tan antiguo como el ser humano, y ha tenido diferentes significados según los contextos étnicos, religiosos o políticos. Para el cristianismo, el vino es la sangre de Cristo, mientras que para un quechua, la hoja de coca es un don sagrado de la Pacha Mama (15).. Siglos después, la tradición y lo divino han dejado de ser los valores dominantes. Solo a partir de la segunda mitad del siglo XIX, cuando el uso de drogas comienza a ser percibido como anormal, y se configura la definición de problema. De esta forma, de un producto de predilección, se pasa a la descripción de una desviación: el *abuso*, entendido como un empleo forzosamente perverso, inicialmente amoral, y luego ilegal (15).

Como otros fenómenos complejos, puede entenderse que existe una multicausalidad en la generación de la definición actual del *problema de la droga*. Un elemento histórico fundamental fue el desarrollo de la ciencia, como método de conocimiento humano hegemónico, impulsado por la industrialización (15).. Se llamó **modelo médico hegemónico**, al paradigma de cuidados de la salud cuyos rasgos estructurales fundamentales son el *biologismo*, la *a-historicidad*, la *eficacia pragmática*, así como la exclusión de la cultura y el conocimiento popular, en concordancia con la racionalidad científica (16).

El uso de drogas pasó de ser una práctica universal a considerarse una muestra de debilidad moral, para convertirse durante el siglo XX en un delito. Un número cada vez mayor de situaciones que antes no eran definidas como un problema médico, ingresaron en su jurisdicción, en un proceso de *medicalización de la vida* (Ivan Illich, 1975) (18).

Lo hasta aquí planteado puede sintetizarse en la siguiente cita del antropólogo catalán Oriol Romani: *Los usos de las drogas son un fenómeno universal, mientras que la existencia de la droga-dependencia como fenómeno social es característico de las sociedades urbano-industriales* (19).

De acuerdo a lo expuesto, el *asunto de la droga* se presenta como un fenómeno plural, con múltiples manifestaciones según el momento histórico, cultural y los diversos significados que le asignan los sujetos. La idea de **consumos problemáticos de sustancias**, es una construcción reciente, que permite incorporar la dimensión individual de la persona. De esta forma, al incorporar lo *problemático* se busca identificar aquello que interfiere en la vida de ese sujeto en particular, cualquiera sea la sustancia implicada, y evoca lo que esa persona tiene para expresar de esa experiencia.

- **ÁREAS Y RAMAS ACTUALES DE LA TOXICOLOGÍA**

La Toxicología científica actual tiene sus cimientos en las concepciones geniales de Paracelso (1491- 1541), M. Orfila (1787-1853) y de P. Ehrlich

(1854-1915), aunque su desarrollo ha estado tradicionalmente ligado a un papel auxiliar de la Medicina Legal o de la Justicia. Asimismo, los métodos analíticos que hubo que introducir por las mismas cuestiones legales, pasaron luego al acervo de la Química Analítica. Pero con el Desarrollo Industrial, la Toxicología Forense resultó insuficiente para atender a nuevos requerimientos de la sociedad, surgiendo así una diversificación en las áreas que se detallan a continuación:

✓ **Toxicología Alimentaria**

Incluye el análisis toxicológico de los alimentos y la evaluación toxicológica de sus constituyentes, incluidos los aditivos, los contaminantes y los productos derivados, así como la evaluación del riesgo que su ingestión puede representar para los consumidores.

✓ **Toxicología Ambiental**

Ambiente es lo que rodea o incluye; es el conjunto de todas las condiciones e influencias externas a la que está sometido, en un determinado momento, el sistema sujeto a estudio (3).

La Directiva 85/337/CE, de la Unión Europea, sobre impacto ambiental, incluye en este término al ser humano, fauna, flora, suelo, aire, agua, clima, paisaje, bienes materiales y patrimonio natural. En consecuencia, la Toxicología Ambiental estudia y trata de prevenir el efecto de los agentes tóxicos sobre cada uno de dichos elementos, en tanto que el objetivo de la Ecotoxicología es la globalidad del ecosistema.

Por tanto, toxicología ambiental y ecotoxicología no son expresiones sinónimas, sino dos ramas distintas de la Toxicología que, posiblemente, son las de mayor desarrollo en la actualidad.

✓ **Toxicología Analítica**

El análisis químico-toxicológico comprende el conjunto de procesos encaminados a poner de manifiesto en una muestra la presencia de sustancias consideradas tóxicas, es decir, aquellas que bajas dosis son capaces de producir efectos tóxicos (Repetto, 2009). Se diferencia de un análisis químico ordinario en que **no pretende conocer la composición absoluta** de una muestra, sino sólo las sustancias de interés toxicológico que aquella contenga. Otra característica es que, frecuentemente, la muestra problema es de naturaleza biológica (sangre, orina, saliva, vísceras, leche, cabellos, etc.); pero a diferencia de los análisis clínicos, la identificación y la determinación (análisis cualitativo y el cuantitativo) suelen requerir la separación o extracción previa del tóxico de la matriz biológica (9)

✓ **Toxicología Clínica**

Se ocupa de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en el ser humano y en los animales (toxicología clínica humana y toxicología clínica veterinaria)

✓ **Toxicología farmacéutica o del medicamento**

Abarca la evaluación toxicológica de los constituyentes de los productos farmacéuticos y del riesgo que su administración, sea esporádica, por corto tiempo o crónica, puede suponer para las personas o los animales.

✓ **Toxicología Forense**

Conjunto de conocimientos aplicables a la resolución de los problemas toxicológicos que plantea el Derecho.

Puede entenderse también como la aplicación de la Toxicología a los propósitos de la Ley (Cravey y Baselt, 1981) (13)

✓ **Toxicología Laboral**

La Toxicología Laboral u Ocupacional es el área de la toxicología que estudia xenobióticos utilizados en el medio laboral. Su objetivo es identificar y cuantificar los riesgos asociados a la exposición a los mismos, para precisar los niveles admisibles de exposición para la salud, y medidas de prevención y control para el cuidado de la salud de los trabajadores (6) (11) (12).

✓ **Toxicología Reguladora**

Es la aplicación de los conocimientos toxicológicos con fines legislativos (Van der Vennen y Berlin, 1990); es decir, es la rama de la Toxicología que proporciona a los legisladores base científica para la elaboración de normas, recomendaciones y leyes, así como a los juristas para la interpretación de las mismas (9) (14)

✓ **Ecotoxicología**

Es la rama de la Toxicología, de intenso desarrollo actual y previsible futuro, dedicada a prever, evitar, evaluar y contribuir a la recuperación de los trastornos producidos en las interrelaciones de los elementos que constituyen un ecosistema, por efecto de agentes tóxicos.

El objeto de sus estudios no son los individuos (objetivo de la toxicología ambiental), sino el ecosistema globalmente considerado.

✓ **Evaluación Toxicológica**

Es un área fundamental de la Toxicología, conocida anteriormente como Toxicología Experimental, que comprende los estudios dirigidos a determinar la toxicidad, identificando y cuantificando efectos y estableciendo parámetros (como dosis y concentraciones tóxicas, letales, etc.) de las sustancias, utilizando modelos in vivo, in vitro u otros.

Con la información que proporciona, más otros tipos de datos, se realiza la **Evaluación** y la **Estimación del Riesgo**, o determinación de la probabilidad y naturaleza de los efectos que puedan derivarse de la exposición a los xenobióticos.

✓ **Toxicogenética**

Es la nueva rama de la Toxicología que estudia la variabilidad individual en la acción de los tóxicos a causa de las bases hereditarias. Es decir, se preocupa de las diferencias cualitativas y cuantitativas en la acción tóxica según las características genéticas de cada individuo, expresadas como diferencias enzimáticas, estructura de los receptores, etc.

✓ **Toxicogenómica**

Es la especialidad que se ocupa de las modificaciones en la expresión de los genes causadas por la acción de los tóxicos.

MANIFESTACIONES BUCODENTALES DE INTOXICACIONES

Mucosa yugal

El **etanol** es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que actúa incrementando la inhibición por receptores GABA tipo A, inhibición competitiva receptor de glutamato NMDA (de *N-metil-D-aspartato*), e interactúa además con receptores opioides. Se ha reportado casos graves de intoxicación en infantes que ingieran colutorios conteniendo etanol. Asimismo, se ha descrito la presentación de ulceraciones en mucosa yugal luego del empleo de enjuague bucal sin diluir conteniendo etanol al 70% (1) (4) (7).

El **mercurio** (Hg) es el único metal líquido en su forma elemental. Existen tres formas: mercurio elemental o metálico (*quicksilver*), los compuestos inorgánicos, como el cloruro de mercurio y los compuestos orgánicos, como el metil mercurio. El mecanismo de acción de los compuestos de mercurio está dado por su afinidad por los grupos sulfhídricos, produciendo inhibición de procesos enzimáticos y el bloqueo de la síntesis proteica (1) (4) (6) (7).

Las manifestaciones predominantes de toxicidad subaguda o crónica del mercurio puede incluir síntomas respiratorios (asociados al Hg elemental), alteraciones neurológicas (más frecuentes con Hg orgánico), disfunción renal y manifestaciones gastrointestinales (Hg elemental e inorgánico).

El Hg elemental tiene una escasa absorción vía digestiva (< 5%) por lo que la ingestión accidental del mercurio de un termómetro de uso medicinal es inocua (11).

Los compuestos inorgánicos son cáusticos y puede causar graves lesiones en la mucosa yugal, laringe y la tráquea. El uso de cloruro de mercurio en la década de 1950 para el tratamiento del estreñimiento, dolor de la dentición, y parasitosis, resultaron en eritema y edema de las encías y sialorrea. Estas manifestaciones se presentan en una intoxicación crónica de los mercuriales inorgánicos. La mucosa oral puede tener un aspecto gris pálida debido a la precipitación de las proteínas (Tabla 2).

TABLA 2.- XENOBIÓTICOS CAUSANTES DE ESTOMATITIS

ANTINEOPLÁSICOS	PLOMO
ARSÉNICO	MERCURIO
BISMUTO	NIQUEL
GOMA DE MASCAR DE CANELA (NIQUEL)	TOCAINIDA
CATALIZADOR DE IMPRESIONES DENTALES	TALIO
- SULFONATO AROMÁTICO DE 2,5- DICLORO BENCENO	
CLORHEXIDINA	VIOLETA DE METILO
DIÓXIDO DE AZUFRE	YODOFORMO
ORO	ZINC

El tatuaje por amalgama es una lesión iatrogénica causada por la implantación traumática de la amalgama dental en el tejido blando. Clínicamente, se presenta como una lesión en mucosa yugal de color gris oscuro o azul, tipo

mácula, situada adyacente a un diente restaurado. La mayoría están situadas en la encía y la mucosa alveolar, seguido por la mucosa yugal y el piso de la boca (4). El tamaño de la lesión está relacionado con el tamaño de partícula, la cantidad y la composición elemental de la amalgama. Las partículas más pequeñas se asocian con una leve a moderada respuesta inflamatoria crónica de macrófagos que fagocitan pequeñas partículas individuales de amalgama. De vez en cuando, la reacción toma la forma de granuloma como cuerpo extraño en el que están presentes macrófagos y células gigantes multinucleadas.

El tabaco se extrae de la planta *Nicotina tabacum*, y contiene varios alcaloides, entre los cuales se encuentra la **nicotina**. La nicotina es un bloqueante de receptores colinérgicos, denominados nicotínicos, distribuidos en el SNC y en la unión neuromuscular. Los efectos bucodentales más frecuentes de la inhalación crónica incluyen la recesión gingival, y la generación de leucoplasia. La leucoplasia es una lesión de color blanco, sin la elevación de la mucosa yugal circundante, que es considerada pre maligna para diferentes tipos de cáncer orofaríngeo (1) (4) (7).

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con la *leucoqueratosis nicotínica* del paladar o estomatitis nicotínica, que es un trastorno benigno de la mucosa del paladar. Es frecuente sobre todo en grandes fumadores de tabaco con pipa. Se debe a la acción del humo del tabaco y su prevalencia se correlaciona con la cantidad de tabaco en pipa que se consume. La clínica es característica, resultado de la hiperqueratosis difusa del epitelio palatino y la inflamación de las glándulas salivales. Las lesiones predominan en el paladar duro y consisten en pápulas blanquecinas, en ocasiones centradas por una depresión eritematosa, que confluyen en empedrado. No existe riesgo de malignización.

La nicotina es una sustancia irritante y su exposición oral, incluyendo el uso de chicles de nicotina, puede causar ardor y dolor en la boca, e incluso hasta la contracción de los músculos de la faringe. La fibrosis submucosa se ha descrito como una enfermedad crónica de la mucosa oral, caracterizada por la inflamación y fibrosis progresiva de la lámina propia y del tejido conectivo más profundo, en los individuos que habitualmente mastican *Paan*, que es un preparado con hojas de betel, nuez de areca y tabaco, cuyo consumo es frecuente en Asia (1) (4) (7)..

La melanosis por tabaquismo (Tabla 2) se relaciona con algún componente del humo del tabaco que estimula el aumento de producción de melanina y las hormonas femeninas, ya que afecta principalmente a mujeres jóvenes de 25 a 45 años. Es más frecuente en mujeres que consumen **anticonceptivos orales**, por lo general a partir de la tercera década de vida, y está relacionada con el consumo de tabaco. Se observan máculas pigmentadas con un rango variable de color marrón claro y oscuro, de menos de 1 cm. de diámetro, ubicadas principalmente en mucosa yugal, en encía adherida labial anterior y en papilar interdental inferior. La intensidad de la pigmentación guarda relación con

tiempo y dosis de tabaco consumido. Se acompaña de pigmentación dentaria y halitosis.

La **cocaína** es el principal alcaloide de las hojas del arbusto *Erythroxylon coca*. Se absorbe por vía nasal, inhalatoria, oral y a través de otras mucosas. Su

acción se debe al bloqueo de la recaptación de dopamina y serotonina, el bloqueo de canales de sodio, y el agonismo sobre receptores NMDA y AMPA. La cocaína y uno de sus metabolitos la Benzoilecgonina (que surge por hidrólisis no enzimática) son potentes vasoconstrictores. Esto conduce a la isquemia, necrosis y ulceración en fauces, epiglotitis y laringitis. Asimismo puede presentarse la perforación del tabique nasal y en casos más raros, la perforación del paladar duro (1) (4) (7)..

La **doxorubicina** es un fármaco empleado en la quimioterapia de diferentes tipos de cáncer. En dosis terapéuticas la estomatitis y esofagitis son más comunes en pacientes que reciben infusiones continuas en lugar de dosis en bolo intermitentes (4). La mucositis se produce típicamente de 5 a 10 días después de recibir la doxorubicina. Puede ser severa y estar asociada con complicaciones infectológicas La mucositis también se ha reportado después de la sobredosis (4).

El eritema pigmentario fijo es una farmacodermia particular que ocasiona lesiones pigmentadas cutáneas y mucosas. Fármacos como **antipalúdicos de síntesis, minociclina, zidovudina, fenotiazinas, sales de oro, sales de plata, bismuto y amiodarona** entre otros pueden inducir pigmentación mucosa semejando una acumulación de pigmento melánico debida a la acumulación anormal de metabolitos de la droga o directamente, estimulando a la melanogénesis. Las pigmentaciones originadas por este mecanismo suelen ser difusas. Los antipalúdicos de síntesis tienen mayor preferencia por el paladar dando una coloración azul grisácea. Es característica la desaparición lenta de la coloración al suspender la droga. La pigmentación por **minociclina** no es clara, parece ser multifactorial. Otras drogas como la **ciclofosfamida, busufán, doxorubicina y el 5-fluorouracilo** también se asocian con pigmentación de mucosas (1) (4) (7).

La estomatitis ulcerativa o queilitis puede presentarse como consecuencia de la exposición a diferentes sales de **bismuto**. Se reportó la ulceración de mucosa tonsilar bilateral y la estomatitis en un paciente de 22 años de edad que ingirió en forma intencional 5.4 gamos de subcitrato de bismuto (4).

TABLA 3.- PIGMENTACIÓN DE MUCOSAS		
SUSTANCIA	COLOR	SITIO
AMODIAQUINA	AZUL-GRIS O NEGRO	PALADAR
NUEZ DE ARECA	MARRÓN-NEGRO	
ASPIRINA	BLANCO	

BISMUTO	AZUL-NEGRO	
BUSULFAN	MARRÓN	MUCOSA BUCAL
CLOROQUINA	AZUL-GRIS	LABIO, PALADAR
POLVO DE METAL, CARBÓN	NEGRO	
DOXORRUBICINA	NEGRO	MUCOSA BUCAL
ORO	PÚRPURA	ENCÍA
HIERRO	NEGRO	
PLOMO	AZUL	MUCOSA BUCAL
MANGANESO	NEGRO	
MERCURIO	AZUL-NEGRO	
ANTICONCEPTIVO HORMONAL ORAL	NEGRO	
FENOTIAZIDAS	AZUL-GRIS	PALADAR
QUINACRINA	GRIS	
QUINIDINA	AZUL-NEGRO	
QUININA	MARRÓN	
AMALGAMAS PLATEADAS	GRIS PIZARRA	ENCÍAS
TABACO	GRIS O MARRÓN	
ZIDOVUDINA	NEGRO	PALADAR BLANDO, ENCÍAS, LABIOS Y LENGUA

Saliva

La saliva inicia la digestión del almidón por α -amilasa (ptialina), la digestión de triglicéridos por la lipasa lingual, la lubricación de los alimentos ingeridos y la protección de la boca y el esófago por dilución y el almacenamiento en búfer de los alimentos ingeridos. La producción de saliva es única, ya que **se incrementa por el tono simpático y parasimpático**. La estimulación parasimpática, a través los nervios craneales VII y IX, actúa sobre los receptores colinérgicos muscarínicos en células acinares y ductales, generando el aumento de la producción de saliva a través de la vasodilatación y el aumento de los procesos de transporte (1) (4) (7).

Cuando los receptores β -adrenérgicos son provocados por la noradrenalina (NA) la producción de saliva se incrementa pero a un ritmo menor que la de la estimulación parasimpática por acetilcolina (Ach).

La dietilamida de ácido lisérgico o **LSD**, es un derivado sintético del ácido lisérgico, del grupo de las lisergamidas, producido por el hongo *Claviceps purpurea*, que parasita el centeno (denominado ergot o cornezuelo del centeno). Es el más potente de los alucinógenos (1) (4) (7).

Entre su mecanismo de acción se describe su efecto agonista sobre receptores serotoninérgicos, **5HT_{2A}** (de distribución cortical y principal responsable del efecto alucinógeno), 5HT_{1A}, 5HT_{-1C}, y 5HT_{-1D}. También presenta un efecto agonista sobre receptores dopaminérgicos tipo D₁, D₂, y un efecto modulador sobre receptores NMDA. Puede consumirse por vía oral, EV, SC, o incluso conjuntival. A nivel bucodental puede generar sialorrea (4)

Se teoriza que la sialorrea, asociada con el uso de **clozapina**, un antipsicótico atípico, puede estar relacionada con el agonismo sobre receptores muscarínicos parasimpáticos o antagonismo de los receptores α -adrenérgicos.

El uso de fármacos es la causa principal de xerostomía y a su vez, el efecto adverso más frecuente de los medicamentos administrados por vía oral. En los más frecuentes se encuentran los antihipertensivos, los **antidepresivos tricíclicos**, y las anfetaminas.

La **marihuana** es en la actualidad, el xenobiótico de uso ilícito más común. Se extrae de la planta *Cannabis sativa*, que contiene como principal principio psicoactivo el Δ -9-TetraHidroCannabinol (THC). El término *cannabinoide* se refiere a los lípidos que interactúan con los receptores *cannabinoides* presentes en el organismo, independientemente de que deriven de la planta (*fitocannabinoides*), de procesos sintéticos (*agonistas cannabinoides sintéticos*) o sean neuromoduladores endógenos (*endocannabinoides*). Actualmente es preferible emplear el término *cannabinoide* para indicar el efecto agonista sobre estos receptores, y luego subclasificarlos en relación a su origen y estructura química (1) (4) (7).

El receptor *cannabinoide* se encuentra acoplado a proteína G, y presenta dos subtipos (CB1 y CB2). El CB1 se encuentra ampliamente distribuido en el encéfalo, a nivel del terminal presináptico. Su estímulo genera la inhibición de la adenilato ciclasa y una disminución de AMPc, incrementando la conductancia de K^+ , y disminuyendo así la neurotransmisión.

En usuarios crónicos está reportada la asociación con Xerostomía

TABLA 4.- XENOBIÓTICOS CAUSANTES DE XEROSTOMÍA

ANTAGONISTAS α 1
AGONISTAS α 2
ANTI COLINÉRGICOS
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
MDMA (ÉXTASIS)
INHIBIDORES DE PROTEASA
MARIHUANA

Dientes y encías

El **plomo** es un metal con bajo punto de fundición, razón por la cual se constituyó en uno de los metales de uso más frecuente en la historia. En la actualidad es una de las causas de intoxicaciones laborales más frecuentes (3) (11).

En sus mecanismos se describen la interferencia en la síntesis del Hemo, por inhibición de la enzima δ -aminolevulínico Deshidrogenasa (δ -ALA DH), la unión a grupos sulfuro, alterando procesos enzimáticos y la inhibición o agonismo de procesos calcio dependientes, entre otros.

Actualmente la intoxicación aguda es rara, observándose en la ingesta de productos que contienen el metal, como el **agua blanca de Codex** (subacetato de plomo) antiséptico y astringente de uso externo y el **litargirio** (óxido de plomo) empleado en forma de pasta unir accesorios de instalaciones de gas natural (3)

Las fundiciones de plomo en la industria de fabricación y desarmado de baterías para vehículos y la industria de la cerámica constituyen la **principal fuente de intoxicación laboral** en nuestro medio (3) (4) (6). En este tipo de exposiciones crónicas la vía inhalatoria es la más comúnmente implicada.

Las denominadas **líneas de Burton** (*Ribete de Burton*) descrito también como ribete gingival, son la expresión de la precipitación de sulfuro de plomo en los márgenes de las encías,. Se presentan en disposición horizontal, de color gris, azul oscuro (4) . Se evidencia en forma más frecuente en adultos, siendo rara su presentación en menores de 5 años. Esto último se debe a que el sulfuro surge del metabolismo bacteriano, de parte de microorganismos que rara vez se encuentran en la boca de los niños pequeños (3)(4) (6) .

El plomo se acumula en los huesos y los dientes, en particular en la dentina de los dientes de niños, un fenómeno que se ha utilizado en el pasado para cuantificar la cantidad acumulada en exposiciones crónicas. También se ha observado un incremento en la prevalencia de caries en personas expuestas al plomo en forma crónica. En un análisis sobre niños de 5 a 17 años de edad, con 5 mcg /dL en el nivel de plomo en la sangre se asoció con un riesgo elevado (odds ratio 1,8) de la caries . Las variables de confusión en el grupo expuesto son la falta de agua fluorada o factores de comportamiento (3) (4) (6)

Los síntomas predominantes de la intoxicación subaguda o crónica de **mercurio inorgánico** ocurre en caso de inhalación crónica de vapores de mercurio, en exposiciones ocupacionales (11).. Las manifestaciones bucodentales consisten en un sabor metálico, gingivoestomatitis, y ptialismo. De esta manera se describe una tríada en la intoxicación crónica por compuestos inorgánicos caracterizada por:

- 1) **Gingivitis. Ptialismo**
- 2) Neuroastenia (fatiga, depresión, hipersensibilidad a estímulos) y Eretismo (rubor y extrema timidez)
- 3) Insuficiencia Renal

En las encías puede aparecer un ribete oscuro gris-azulado, denominado *lisere hidrargínico* o **Ribete de Gilbert**, que se diferencia del ribete de Burton por ser más ancho. Los dientes pueden adquirir un color pardusco (dientes mercuriales de Letuelle) (1) (3) (4) (6)

TABLA 4.- XENOBIÓTICOS CAUSANTES DE GINGIVITIS

PASTA DE DIENTE DE HIERBAS (HIPERSENSIBILIDAD)

BLOQUEANTES CÁLCICOS: DILTIAZEM, NIFEDIPINA, VERAPAMILO

COLUTORIOS ANTI PLACA

FENITOÍNA (DIFENILHIDANTOÍNA) ⇨ GINGIVITIS HIPERPLÁSICA

TABLA 5.- XENOBIÓTICOS CAUSANTES DE LÍNEAS EN ENCÍAS

BISMUTO	AZUL-GRIS
TALIO	
PLOMO	
MERCURIO	
SALES DE COBRE	AZUL-VERDE

Las líneas de **bismuto**, son una coloración azulada o marrón de las encías, causadas por el depósito de sulfuro de bismuto en los tejidos fibrosos de las encías (1) (4) (6)

El **flúor** es un oligoelemento que se encuentra en la naturaleza en combinación con el sodio. El ion flúor produce la precipitación del calcio, con la consecuente hipocalcemia, que origina la mayoría de las manifestaciones clínicas de intoxicación. El agua potable con agregado de fluoruro de sodio como preventivo de caries contiene entre 0.7 y 1.2 mg/dl de fluoruro. El valor aceptable de fluoruro para agua potable es de 1,5 mg/dl. El agua de muchas regiones contiene concentraciones elevadas de fluoruro de sodio produciendo intoxicación crónica, denominada **fluorosis** (11). La ingestión crónica de agua que contenga más de 1 ppm de fluoruro de sodio produce en los dientes en desarrollo la degradación alterada de la amelogenina en las fases de maduración y formación del esmalte. Se observa el esmalte moteado oscuro Estructuralmente se evidencia una capa hipermineralizada externa y una hipomineralizada interna (1) (4) (6).

La *fluorosis* se presenta casi exclusivamente en los menores de 8 años de edad, cuyos dientes permanentes aún están en desarrollo. Después de esa edad, los dientes ya no son susceptibles Ergo el mayor riesgo se genera durante la etapa de secreción tardía y maduración temprana del desarrollo de la dentición permanente. La fluorosis raramente afecta la dentición primaria ya que estos dientes se mineralizan en el útero, donde el transporte placentario de fluoruro es limitado. Las consideraciones estéticas en el caso de la fluorosis probablemente son más importantes para los incisivos centrales superiores permanentes. Se calcula que, para estos dientes, el período de mayor susceptibilidad a la fluorosis es entre los 15 y 24 meses de edad en los niños y entre los 21 y 30 meses en las niñas (6).

TABLA 6.- DECOLORACIÓN INTRÍNSECA DE DIENTES

AMARILLO	TETRACICLINAS, CADMIO
MARRÓN	CLORTETRACICLINA
VERDE	SALES DE COBRE, HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Lengua

Con su uso terapéutico como colutorio se han reportado alteración en la coloración de dientes y lengua con **clorhexidina** (4). Asimismo, los usuarios de estas soluciones pueden experimentar alteración en la percepción del gusto (disgeusia) la cual es transitoria (Tabla 6)

TABLA 7.- DECOLORACIÓN DE LA LENGUA	
MARRÓN	AMINOPIRINA, CLORHEXIDINA (EN COMBINACIÓN CON TÉ), QUINACRINA
VERDE	VANADIO
NEGRO	CEFOXITINA, CORTICOIDES, TETRACICLINAS, PENICILINA PEROXIDO DE SODIO, TABACO, TINTES VEGETALES, HIERRO (EN COMBINACIÓN CON TÉ)
BLANCO	CLORHEXIDINA
AZUL	PLOMO

La distonía aguda es un trastorno del movimiento que se caracteriza por contracciones musculares involuntarias sostenida, a menudo con los músculos de la cabeza y el cuello, incluyendo los músculos extra oculares y la protrusión de la lengua. Los agentes bloqueantes dopaminérgicos como **antipsicóticos típicos** (Ej **haloperidol**) o antieméticos como la **metoclopramida**, presentan este efecto adverso.

Articulación Temporo Mandibular

El término **anfetamina**, deviene del acrónimo de la β -fenilisopropilamina o la α -metilfeniletilamina. Las anfetaminas son los compuestos más representativos de un grupo amplio y heterogéneo de sustancias, que comparten la estructura de la feniletilamina, que sería la denominación más específica.

Su mecanismo de acción es complejo, actuando fundamentalmente incrementando la liberación de catecolaminas desde la terminal presináptica, lo cual incrementa el tono simpático. Este incremento en la liberación de monoaminas se generaría por el bloqueo de la recaptación y el bloqueo de la incorporación a la vesícula sináptica, en especial en neuronas dopaminérgicas. Asimismo, tendrían un efecto inhibitorio de la enzima monoaminoxidasa (MAO) (1) (4) (6).

La denominación común de **drogas de diseño** es imprecisa para referirse a estos agentes. Hace alusión a su proceso de síntesis artificial, el cual puede hacer alusión a una gran variedad de sustancias.

El Metil-Dioxi-MetAnfetamina (**MDMA**) o **extasis**, es un tipo de anfetamina metoxilada. El bruxismo ha sido reportado como una manifestación frecuente luego del uso de MDMA. Esta manifestación clínica sería la expresión de la interacción de incremento de la liberación de dopamina y serotonina (1) (4). El uso crónico de **anfetaminas** está vinculado a la patología oral característica conocida como " *boca de Meta* ". Esta condición, que es común tanto a los se caracteriza por la extensión y severidad de la caries dental, vinculada a la falta de higiene , el bruxismo , y xerostomía, asociada con el uso de MDMA. En usuarios crónicos, también se ha reportado el Síndrome de Articulación Temporomandibular (SATM) secundario al efecto deletéreo del bruxismo y trismus crónico (4).

Por su parte, la intoxicación crónica con **fósforo** puede resultar en osteomielitis de los huesos de la mandíbula, generando una osteonecrosis maxilar, que puede ser fatal (4) (6)

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 10th ed. New York :McGraw-Hill, (2015)
- 2) Goodman, L. S., Gilman, A., Hardman, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. 12° Ed. (2011)

- 3) Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las intoxicaciones ambientales infantiles con Plomo. Serie: Temas de Salud Ambiental N° 15. Ministerio de Salud. Buenos Aires (2014)
- 4) Truven Health Analytics Inc. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 172 In: Dosing Tools. Differential Diagnosis [database on the Internet]. (2017) Disponible en: www.micromedex.com.
- 5) Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE). Módulo de capacitación para Atención Primaria. Serie: Temas de Salud Ambiental N° 3. Ministerio de Salud. Buenos Aires (2011)
- 6) Albiano, Nelson F; Villamil Lepori E. Toxicología laboral: criterios para el monitoreo de la salud de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas- 4a ed. ampliada. - Buenos Aires: Superintendencia de Riesgos del Trabajo (2015)
- 7) Talamoni M; Crapanzano G. Guía de diagnóstico y tratamiento en toxicología. Cap 10: Metales. Editorial Eudeba. Universidad de Buenos Aires, Argentina. 2° Ed (2014)
- 8) Repetto M y Sanz P "Toxicología de los metales". En M. Repetto (ed) Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. (2016)
- 9) Repetto Jiménez M; Repetto Kuhn G. Toxicología Fundamental. Cap 1: Desarrollo y evolución histórica de la Toxicología. Ediciones Díaz de Santos. 4° Ed (2009)
- 10) Repetto M y Sanz P "Desarrollo y evolución de la Toxicología." Postgrado en Toxicología. Ilustre Colegio oficial de Químicos. Sevilla. CD-ROM. 2016. ISBN: 13: 978-84-695-3142-6. (2016)
- 11) Hunter D. Enfermedades Laborales. Cap 5: Los Metales Antiguos. Editorial Jims S.A . Barcelona, España. 6° Ed (1985)
- 12) LaDou J. Medicina Laboral y ambiental. Cap 27: Metales. Editorial El Manual Moderno. Bogota, Colombia. 2° Ed. (1999)
- 13) Cravey, Robert H; Randall C. Baselt. Introduction to Forensic Toxicology. Davis, Calif: Biomedical Publications, (1981)
- 14) Van Der Venne; Berlin A et al. Survey of training programmes in toxicology in the European Community. Vol 2. Luxemburg (1989)
- 15) Touzé, G. Uso de drogas y VIH/SIDA. De la Medicalización a la ciudadanía. Revista Encrucijadas, Año 1 N°8. Drogas Ilegales: Hipocrecía y consumo. Ed. Universidad de Buenos Aires (2001)
- 16) Berger, P; Luckmann T. La construcción social de la realidad (The social construction of reality). edición en castellano autorizada por Doubleday & Company Inc. Garden City, Nueva York. Amorrortu editores. Buenos Aires, Argentina. (1994)
- 17) Menéndez E. L. Modelo Médico Hegemónico y Atención Primaria. Segundas Jornadas de Atención Primaria de la Salud. 1988 30 de abril al 7 de mayo. Buenos Aires. 1988 Pág. 451- 464.
- 18) Illich I. Némesis Médica, La expropiación de la salud. Barral Editores. (1975)
- 19) Romani O. Marginación y drogodependencia. Reflexiones en torno a un caso de investigación-intervención en F. Alvarez-Uria (ed): Marginación e inserción. Los nuevos retos de las políticas sociales. Madrid (1992)