

ARTICULO**Cambios histológicos en pulmón de ratas intoxicadas con Paraquat y tratadas con vitamina E y dexametasona.**

Glenda Landaeta ¹, Yolima Fernández ¹, Rosalía Sutil ^{1,2}, Yalitza Aular ^{1,2,3}, Mercedes Márquez ^{1,2}, Aldo Reigosa ³, Maria E Gómez ², Marielena Muñoz ².

¹ Maestría en Toxicología Analítica

² Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina

³ Centro de Investigaciones Médica y Biomédicas (CIMBUC). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia - Venezuela.

Correspondencia: Rosalia Sutil

E- mail: rsutil@uc.edu.ve

Recibido: Junio 2007 **Aprobado:** Noviembre 2007

RESUMEN

Paraquat: PQ (1.1 dimetil-4-4-bipiridilo) es un herbicida agrícola y la intoxicación desencadena una serie de lesiones histológicas a nivel pulmonar. La Vitamina E (VE) es un antioxidante biológico, barredor de radicales libres; la Dexametasona (DMX) tiene efecto antiinflamatorio. En el presente trabajo se evaluaron los cambios histológicos en pulmón de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con VE, DMX y sus asociaciones. Las ratas Sprague-Dawley fueron divididas en seis grupos (G): G1 (Control Negativo) 6 ratas que recibieron solución salina; G2 (control Positivo) 6 ratas que recibieron (PQ) 11 mg/Kg. i.p; G3 (8 ratas) pretratadas 10 días antes de la intoxicación con (VE) 500 mg/kg vía oral; el G4 (8 ratas) intoxicado con PQ + VE; G5 (8 ratas) PQ + DMX 1 mg/kg. intramuscular y el G6 (8 ratas) (PQ) + VE + DMX. El periodo de experimentación fue de 31 días. Las ratas del G2 que recibieron PQ murieron dentro de las 48 horas promedio; mientras que el grupo 3, 4, 5 y 6 sobrevivieron 294, 504, 438 y 300 horas respectivamente. El análisis histopatológico revela que el PQ produjo daño al epitelio pulmonar, el cual fue aminorado por el tratamiento con VE, DMX y sus asociaciones; sugiriendo un posible efecto protector de estos fármacos sobre el daño oxidativo inducido por este herbicida.

Palabras clave: Paraquat, cambios histológicos en pulmón, vitamina E, dexametasona.

ABSTRACT**Histological changes in lung of rats poisoned with Paraquat and treated with vitamin E and Dexametasone.**

Paraquat: PQ (1.1 dimetil-4-4-bipiridilo) is an agricultural herbicide, whose poisoning unleashes a series of histological pulmonary injuries. Vitamin E (VE) is a biological antioxidant which sweeps away free radicals. Dexametasone (DMX) has an anti inflammatory action. In the present work, the histological changes in lung of rats poisoned with PQ and treated with VE, DMX and related substances were evaluated. Sprague-Dawley rats were divided into six groups (G): G1 (Negative Control) 6 rats that received saline solution; G2 (Positive control) 6 rats that received (PQ) 11 mg/kg i.p; G3: 8 rats pretreated 10 days before the poisoning with oral VE 500 mg/Kg; G4: 8 rats poisoned with PQ + VE; G5: 8 rats that received IM PQ + DMX 1 mg/kg; and G6: 8 rats that received PQ + VE + DMX. The experimental period lasted 31 days. The G2 rats that received PQ died within 48 hours; whereas G3, G4, G5 and G6 survived 294, 504, 438, 300 hours, respectively. The histopathological analysis revealed severe pulmonary damage produced by PQ, which was lessened by treatment with VE, DMX and related substances. Results suggest a possible protective effect of such medicines on the oxidative damage induced by the herbicide.

Palabras clave: Paraquat, histological changes in lung, vitamin E, dexametasone.

INTRODUCCIÓN

El Paraquat (PQ) es uno de los tóxicos que mayor especificidad tiene por los pulmones debido a la vascularidad de los mismos y por el parecido que tiene la molécula del tóxico con la membrana alveolar, la cual se comporta como un receptor; el tóxico puede alcanzar altas concentraciones allí, generar radicales libres, los cuales atacarán las membranas celulares produciendo una agresión a la estructura celular (estrés oxidativo) por daño mitocondrial. En consecuencia disminuye la integridad funcional de la célula, se afecta el transporte e intercambio eficiente de gases, desencadenándose una serie de lesiones histológicas a nivel pulmonar (1-6). Debido a que no se dispone de un antídoto específico, en los casos de intoxicación con PQ, la conducta a seguir ha sido aplicar medidas que impidan la absorción o aumente la remoción del tóxico del organismo (2,3) La intervención farmacológica, una vez instalada la toxicidad, ha sido dirigida a combatir la fibrosis pulmonar que induce el PQ. Teniendo como premisa la toxicodinamia del PQ y considerando que la vitamina E (VE) es un antioxidante capaz de eliminar los radicales libres y la dexametasona (DMX) es un glucocorticoide con potente efecto antiinflamatorio, podrían coadyuvar la acción antioxidante de la VE, se planificó la siguiente investigación con el objetivo de evaluar los cambios histológicos en pulmón de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con VE sola y/o asociada con DMX.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Agente tóxico. El PQ, un compuesto químico herbicida del grupo bipiridilo heterocíclico constituido de dos anillos idénticos de piridinas (1,1'-dimetil-4-4' bipiridilo, metilviologen) con fórmula química $C_{12}H_{14}N_2$ (1) Su nombre comercial más conocido es el Gramaxone® pero también es comercializado bajo algunos nombre genéricos: Radex, Crisquat, Dextrone, Dexuron, Extraherbaxone, Orthoweed, Spot Killer. El PQ fue administrado en dosis única de 11mg/kg. al 20 % por vía intraperitonea (7).

Animales. Se utilizaron 44 ratas machos Sprague-Dawley provenientes del bioterio del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), de aproximadamente seis semanas de edad, con un peso promedio comprendido

entre 180-270 g y sin ningún tipo de tratamiento previo. Fueron sometidos a un periodo de readaptación de 5 días, se le suministró atención integral en el bioterio del Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo, en sus respectivas jaulas, adecuadas para su especie e identificadas con tarjetas correspondientes y condiciones estándar de agua, luz, humedad y temperatura; fueron alimentados con ratarina granulada y el consumo de agua fue *ad libitum*, durante todo el periodo experimental (8).

Diseño experimental. Los animales fueron divididos al azar simple en 6 grupos (G): dos de seis y cuatro de ocho ratas. G1 Control Negativo (n=6) se le suministró solución fisiológica al 0,9 % volumen equivalente a la sustancia en estudio; G2 Control Positivo (n=6) se le administró una dosis única PQ 11 mg/kg. i.p; G3 (n=8) pretratadas 10 días antes de la intoxicación con VE 500 mg/kg. Vía oral; G4 (n=8) intoxicado con PQ 11 mg/kg. i.p + VE; G5 (n=8) PQ 11 mg/kg i.p + DMX 1 mg/kg. intramuscular y el G6 (n=8) PQ 11 mg/kg. i.p + VE + DMX.

Tratamientos farmacológicos. VE (500 mg) DL- α -Tocoferol acetato Merck por vía oral diariamente por 10 días antes de la intoxicación con PQ y luego por 21 días consecutivos. DMX (Decobel[®]) 1 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular durante 21 días luego de la intoxicación.

Recolección de muestra. Se le extrajo en ayuno 2,5 mL de sangre en la vena de la cola de acuerdo a su especie, frotando y dándole calor para dilatar el vaso, con su respectiva asepsia (9) se insertó la aguja del scalp e inyectora envuelto el embolo con papel de aluminio protegiéndolo de la luz directa y sin anticoagulante. Las tomas de muestra se realizaron basal (día 0) y a los 31 días de experimentación, posteriormente a la retracción del coágulo (15 a 20 minutos a temperatura ambiente) el suero fue separado por centrifugación (600 a 1000 rpm x 10 minutos), una alícuota fue congelada a -70 °C en tubos de polietileno, Eppendorf ámbar, hasta el momento de la determinación bioquímica de VE.

Determinación de vitamina E. La cuantificación de la concentración de alfa-tocoferol se realizó por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) en fase reversa, según el método estandarizado por Márquez y col. Valores de referencia 28-30 μ mol /L (10).

Estudio histopatológico. Una vez finalizado el periodo de experimentación, se sacrificaron las ratas por contusión (11), fueron colocadas sobre una tabla de disección con la cara ventral hacia arriba, distendiendo las extremidades y fijándolas. Se les practicó la necropsia mediante una incisión quirúrgica a lo largo de la línea media ventral, explorándole la cavidad torácica e intraperitoneal, extrayéndole los pulmones, los cuales se lavaron con solución fisiológica, se seccionaron en dos fragmentos, pulmón derecho e izquierdo, y se realizaron cortes de 1 a 2 mm de cada lóbulo, se colocaron en un cassette especial para este tipo de muestra, previamente rotulado con cartulina, utilizando lápiz de grafito, se sumergieron en solución de formalina al 10% para su fijación; posteriormente fueron procesadas según las técnicas histológicas convencionales para microscopia de luz: deshidratación, aclaramiento, impregnación e inclusión en parafina y se obtuvieron secciones histológicas de 3-4 micrometros de espesor que se colorearon con Hematoxilina-Eosina, y Tricrómico de Gomori (Método para fibras colágenas). Las láminas fueron examinadas para detectar focos de alteración histológica, producto de la administración del PQ, en un microscopio de

luz en una superficie de 0.4 x 0.3 mm y aumentos de 50x y 100x. El estudio morfológico de tejido pulmonar de las ratas intoxicadas con PQ y tratadas bajo los diferentes esquemas se realizó en forma cualitativa de acuerdo con los criterios establecidos a sugerencia del patólogo y se evaluaron los cambios histológicos en escalas de grados de 0-3 donde 0 = sin cambio, 1= leve (menos de 5 focos por corte histológico), 2 = moderado (mayor que la catalogada como leve y menor que el severo), 3 = severo (más del noventa por ciento de la superficie pulmonar).

Análisis estadístico. Los resultados obtenidos fueron expresados con indicadores de posición y dispersión, utilizando un paquete Software estadístico SPSS para Windows 1998, Versión 12.0. Se aplicó análisis de varianza (ANOVA) y pruebas de hipótesis t de Student, considerando un nivel de significación α cuando el valor de p fue menor de 0,05. Se aplicó el método de Kaplan Meier, específico para medir sobrevida, expresado en porcentaje de censurados (12)

RESULTADOS

Los niveles de VE no mostraron modificación alguna con respecto a su valor basal y al grupo control negativo. (Tabla 1)

Tabla 1 Niveles séricos de Vitamina E en los grupos experimentales.

GRUPOS	BASAL ($\mu\text{mol/L}$) X $\pm$ DS	FINAL ($\mu\text{mol/L}$) X $\pm$ DS
1	24,16 $\pm$ 2,51	24,09 $\pm$ 2,35
2	23,35 $\pm$ 1,1	-
3	24,40 $\pm$ 1,77	24,36 $\pm$ 1,08
4	24,63 $\pm$ 2,57	27,83 $\pm$ 7,57
5	26,46 $\pm$ 2,53	25,83 $\pm$ 2,61
6	26,40 $\pm$ 5,38	27,07 $\pm$ 3,26

Valores de Referencia (10): Vitamina E: 28-30 $\mu\text{mol/L}$

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1: Control Negativo Solución Fisiológica | 4: Paraquat (PQ) + Vitamina E |
| 2: Control Positivo Paraquat (PQ) | 5: Paraquat (PQ)+DMX |
| 3: Vitamina E (E) $\square$ | 6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+DMX |

La sobrevida de los grupos experimentales, expresadas en horas, es mostrada en el la tabla 2 donde se puede observar que el grupo 4 alcanzó una sobrevida semejante a la del control negativo (504 horas), mientras que el grupo control positivo sobrevivió 48 horas. (Tabla 2)

Tabla 2. Tiempo y probabilidad de supervivencia en ratas intoxicadas con Paraquat

GRUPOS	EVENTOS (Muertos)	CENSURADOS (Vivos)	PORCENTAJE CENSURADOS (%)	SOBREVIDA HORAS X ± E.S	VALOR DE p ≤ 0,05
1	0	6	100	504	-
2	6	0	0	48±9	-
3	4	4	50	294±74	0,0023*
4	0	8	100	504	-
5	2	6	75	438±46	0,0001*
6	5	3	37,50	300±60	0,0001*

*Significación: p ≤ 0,05

1: Control Negativo Solución Fisiológica

2: Control Positivo Paraquat (PQ)

3: Vitamina E (E)

4: Paraquat (PQ) + Vitamina E

5: Paraquat PQ + Dexametasona DMX

6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+DMX

El análisis histopatológico reveló daños sobre el epitelio pulmonar producto de la administración del PQ, el principal hallazgo fue enfisema focal acompañado de un infiltrado intersticial, daño tisular pulmonar y en menor severidad otras alteraciones reflejadas en la tabla 3

Tabla 3 Alteraciones histológicas en pulmón de ratas intoxicadas con Paraquat

GRUPOS	1	2	3	4	5	6
N	6	6	7	8	8	7
Edema	0	3	0	0	0	0
Hemorragia	0	3	1	0	1	1
Enfisema focal bula	1	2	3	1	1	3
Destrucción del epitelio	0	2	0	0	0	0
Congestión capilar	0	3	0	0	0	0
Absceso	0	1	0	0	1	2
Infiltrado Intersticial	0	3	2	3	3	2
Granulomas	0	0	0	0	0	0
Macrófagos alveolares	0	0	1	0	1	1
Fibrosis	0	0	0	0	3	0
Hiperplasia de los neumocitos II	0	3	1	1	1	2

Cambio histológicos en escalas de grado 0-3: ningún cambio; 1=Leve; 2= Moderado; 3= Severo. 1: Control Negativo Solución Fisiológica; 4: Paraquat (PQ) + Vitamina E; 2: Control Positivo Paraquat (PQ); 5: Paraquat PQ + Dexametasona DMX 3: Vitamina E (E) 6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+DMX

Las modificaciones histológicas observadas en el pulmón de ratas intoxicadas con PQ y tratadas con VE, DMX y sus respectivas asociaciones, se presentan en las tablas 3, 4, 5 y figuras 2, 3 y 4

Tabla 4. Proceso inflamatorio en pulmón de ratas de los grupos experimentales.

Grupos	1	2	3	4	5	6
Agudo	0	0	14 *	0	0	0
%						
Crónico	66*b	0	33** b	88*b	50*b 17*a	38*a
%						
Mixto	0	33 ***	14*	0	0	0
%						

Grado de Intensidad: Leve * Moderado ** Severo *** Localización de la inflamación: a) Parenquimatosa b) Peribronquial c) Perivascular 1: Control Negativo Solución Fisiológica 4: Paraquat (PQ) + Vitamina E 2: Control Positivo Paraquat (PQ) 5: Paraquat PQ + Dexametasona DMX 3: Vitamina E (E6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+

Tabla 5 Intensidad de las lesiones pulmonares en ratas intoxicadas con Paraquat

Grupos	1	2	3	4	5	6
N	6	6	7	8	6	8
Enfisema	100	0	3	63	67	54
Leve						
%						
Moderada	0	13	14	37	17	23
%						
Severo	0	67	83	0	16	13
%						

Grado de

1: Control Negativo Solución Fisiológica
2: Control Positivo Paraquat (PQ)
3: Vitamina E (E)

4: Paraquat (PQ) + Vitamina E
5: Paraquat PQ + Dexametasona DMX
6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+DMX



Fig.1 Imagen Histológica de pulmón de rata HE (100x).Grupo Control: Arquitectura general preservada.

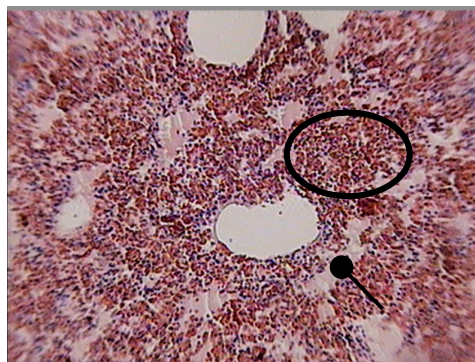


Fig. 2. Imagen Histológica de pulmón de rata (HE 100x) Grupo Control positivo: Hemorragia Severa (zona en círculo) y edema (flecha).

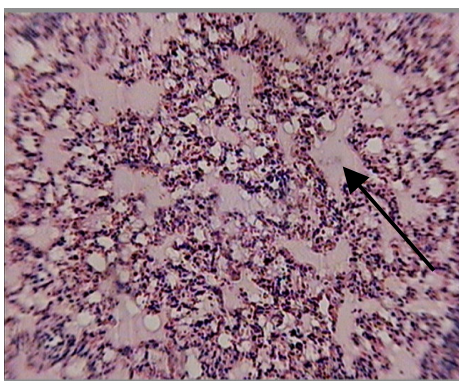


Fig. 3. Imagen Histológica de pulmón de rata (HE 100x).Grupo control positivo: Edema severo (flecha)



Fig. 4. Imagen Histológica de pulmón de rata (HE 50x) Grupo 3 pretratado VE: Enfisema (flecha)..

El principal diagnóstico anatomopatológico fue la neumonitis intersticial en todos los animales, aun cuando la intensidad de la misma fue variable entre los grupos (Tabla 6).

Tabla 6: Diagnósticos anatomopatológicos en pulmón de ratas intoxicadas con Paraquat.

Grupos	1	2	3	4	5	6
Atelectasia %	0	0	50*	0	0	0
Bronconeumonía %	0	0	0	0	0	0
Neumonitis Intersticial %	17*	83*	50*	13* 24 ** 63***	50***	43**

Grados de intensidad: leve * Moderado ** Severo ***

1: Control Negativo Solución Fisiológica

2: Control Positivo Paraquat (PQ)

3: Vitamina E (E) □

4: Paraquat (PQ) + Vitamina E

5: Paraquat PQ + Dexametasona DMX

6: Paraquat (PQ)+Vitamina E+DMX

DISCUSIÓN

En el presente estudio las concentraciones séricas de VE se mantuvieron durante todo el periodo experimental, este hecho pudiera atribuirse a la administración exógena de VE, que ejerciendo un efecto protector mantuvo en equilibrio el balance oxidante/antioxidante, atenuando de manera parcial el daño inducido por el PQ, lo cual coincide con otros investigadores (8,13) quienes refieren que el organismo, ante la presencia de radicales libres, puede depletar o movilizar la VE de sus depósitos, incluso del plasma a los pulmones y de esta manera mantener sus niveles séricos circulantes. Estos resultados son consistentes con otras investigaciones que han reportado que la VE puede ser movilizada durante el estrés oxidativo inducido por PQ (14,15). Más recientemente se demostró (16,17) que la suplementación con VE incrementa los mecanismos de defensa antioxidante sugiriendo que dicha vitamina puede jugar un papel terapéutico importante en las patologías mediadas por producción de radicales libres. La presencia de radicales libres puede alterar directamente la función de las membranas y organelos intracelulares e incluso iniciar la cascada de la inflamación; la suplementación con antioxidantes como estrategia terapéutica conlleva a la inhibición de formación de dichos radicales y de esta manera también se interrumpe el proceso inflamatorio (18).

Estos hallazgos han sido confirmados en una investigación (19) donde se encontró que niveles subóptimos de alfa tocoferol provocaron alteraciones en la respuesta inmune a la inflamación. En el presente estudio se pudo observar que el PQ indujo un proceso inflamatorio (agudo-crónico) representado fundamentalmente por infiltrado de segmentados neutrófilos, linfocitos y neumocitos, lo cual fue revertido parcialmente por la administración exógena de VE, resultados que coincidieron con lo expresado por otros autores (16,19). Además, un estudio cronológico (20) de los cambios histológicos observados en pulmón de ratas intoxicadas con PQ mostró que la patogénesis de la fibrosis pulmonar que ocurría era semejante a la observada en el humano dividiendo, el proceso en dos estadios: destructivo y

proliferativo. El destructivo corresponde a la fase aguda que cursa con cambios inflamatorios a nivel pulmonar, edema, congestión capilar y destrucción de los alvéolos pulmonares; mientras que el estadio proliferativo: fase crónica, es consistente también con procesos inflamatorios y dispersión de células libres dentro del espacio alveolar. Al aplicar ésta clasificación, en el presente estudio se observaron cambios histológicos compatibles al estadio proliferativo, correspondiendo en su totalidad con un proceso inflamatorio de tipo crónico, prevaleciendo la parenquimatosa leve, este hecho podría sugerir, una vez más, que la administración de los fármacos en estudio previnieron y retardaron la instalación de la fibrosis pulmonar-estadio destructivo (20,21)

Diversos investigadores han descrito en la fase inicial de la intoxicación por PQ infiltración de células inflamatorias como respuesta a diversos mecanismos de defensa (activación de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos), formación de edema y alveolitis, seguido de una segunda fase donde hay infiltración de fibroblastos que dan como resultado fibrosis intra-alveolar e incluso una desintegración del epitelio pulmonar (21-25); al contrastar estos resultados, se observó presencia de infiltración de células inflamatorias en todos los grupos intoxicados y tratados, mientras que la desintegración del epitelio pulmonar estuvo presente sólo en el control positivo.

Es bien conocido que los corticoesteroides tienen la capacidad de prevenir o suprimir el desarrollo de las manifestaciones inflamatorias, independientemente de la naturaleza del agente desencadenante (26). De hecho, en una investigación (27) utilizando los herbicidas (Fomesafen y el 2,4-Diclorofenoxy dimetil amino) quienes inducen importantes efectos tóxicos a nivel hepático en ratas, se encontró que la administración de DMX inhibía significativamente la hiperplasia inducida por los dos herbicidas.

En el presente estudio se evidenció que el grupo que recibió PQ presentó un proceso inflamatorio mixto (agudo, crónico) a nivel pulmonar específicamente, el proceso inflamatorio estuvo representado por la neumonitis intersticial, observando que dicha alteración histológica fue de fase aguda en el control positivo (parámetro que probablemente contribuyó a la muerte), mientras que en el grupo que recibió la DMX, la neumonitis se mantuvo en el tiempo, durante el periodo experimental, pero en fase crónica. En este orden de ideas, diversos autores (28) evaluaron la respuesta pulmonar en ratas Sprague Dawley (especie utilizada en este estudio) a la administración de altas dosis de DMX en ratas intoxicadas con PQ 35 mg/kg, observando la presencia de membrana hialina, hemorragia alveolar, edema y acumulación de leucocitos polimorfonucleares, traducido en un proceso inflamatorio, el uso de la DMX mejoró el grado de inflamación y alivió el daño producido por el PQ; estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente estudio, aún cuando los investigadores antes citados utilizaron altas dosis de PQ y la vía de administración de la DMX fue la intratecal. Así mismo, otros reportes (20) muestran que el tratamiento con corticoesteroide (metilprednisolona) posterior a la intoxicación aguda con PQ, mantiene los mecanismos respiratorios, mejora el intercambio gaseoso, atenúa la inflamación pulmonar y minimiza los cambios de la matriz celular, concluyendo que el efecto benéfico del uso temprano de corticoesteroide en la injuria del PQ a nivel pulmonar permaneció en el tiempo; el comportamiento de dichos hallazgos fueron semejantes al estudio en discusión y consistentes con investigaciones anteriores (29) donde se administraron PQ a dosis mayores en ratas y se observó muerte de las mismas dentro de las 48 horas, excepto a las que se les suministró

corticoesteroide que presentaron una sobrevida de 47%. Por otra parte, Chen y col. establecen que el pretratamiento con corticoesteroide no mejora el intercambio gaseoso y la histopatología pulmonar, por lo que se deduce que su efecto benéfico se evidencia una vez instalado el proceso inflamatorio inducido por el PQ (30). Recientemente, otros autores ⁽³¹⁾ reportaron que una dosis alta de DMX (100 mg/kg.) aminoró los cambios histopatológicos en pulmón de ratas intoxicadas con PQ a una dosis de 25 mg /kg.

Los resultados obtenidos, evidenciaron la gran avidez de este herbicida por el tejido pulmonar, lo cual ha sido demostrado tanto en animales como en humanos, manteniendo una fisiopatología semejante (20,22); así investigaciones realizadas(19,21,30,31) encontraron que la administración de corticoesteroide inmediatamente, asociado con VE mejoró los signos y síntomas de los pacientes y/o animales intoxicados con PQ, evidencias que están en concordancia con lo observado en el presente estudio.

En consecuencia, se puede concluir que los cambios histopatológicos observados a nivel pulmonar fueron aminorados por el tratamiento con VE, DMX y sus asociaciones, lo que sugiere un posible efecto protector de estos fármacos sobre el daño oxidativo inducido por el herbicida. Sin embargo valdría la pena proseguir investigaciones donde la intervención farmacológica sea con dosis más altas de los medicamentos aquí utilizados y/o se incorporen en la estrategia terapéutica otros compuestos con capacidad de eliminar radicales libres, a fin de actuar sobre los procesos inflamatorios responsables del daño a nivel pulmonar, complementándose con acciones que disminuyan la absorción y aumenten la remoción del tóxico

Financiamiento: Este trabajo forma parte del proyecto CDCH – U.C. N° 2005-003.

BIBLIOGRAFÍA

1. Córdoba D. Herbicida y Fungicida. En Córdoba D. Toxicología. Cuarta edición. Manual Moderno. Bogotá 2001; p.156-166.
2. Repetto M. Mecanismo de Toxicidad. En Repetto M. Toxicología Fundamental. 3^{ra} edición. Ediciones Díaz de Santo. Madrid 1997.
3. Bus JS, Gibson JE. Paraquat: Model for Oxidant-Initiated Toxicity. Environ Health Perspect 1984; 55: 37-46.
4. Tsukamoto M, Tampo Y, Sawada M, Yonaha M. Paraquat-induced oxidative stress and dysfunction of the glutathione redox cycle in pulmonary microvascular endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 178 (2):82-92.
5. Wang Y, Jin B, Liu M, Liao ZG. Advance of study on pathological mechanism of Paraquat poisoning. Wei Sheng Yan Jiu 2006; 35(3):366-9.
6. Takizawa M, Komori K, Tampo Y, Yonaha M. Paraquat-induced oxidative stress and dysfunction of cellular redox systems including antioxidative defense enzymes glutathione peroxidase and thioredoxin reductase. Toxicol In Vitro 2007; 21(3):355-63.
7. Lugo NV, Pascuzzo C, Maradei I, Ramírez S, Sosa S, Pena A, et al. Prolonged survival alters experimental Paraquat intoxication: role of alternative antioxidants. Vet Human Toxicol 2002; 44(1):40-41.
8. Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM, Strober W. Care and handling of laboratory animals. 1992 Unidad 1.3. pp 1.6.3-1.8.3. Published by Greene Publishing Associates and Wiley-Interciencia
9. Durán R de J. Introducción a la Ciencias de los animales de laboratorio. Editorial Universidad de los Andes. Facultad de Ciencias. Mérida-Venezuela. 1998.

10. Márquez M, Yépez C, Sutil de Naranjo R, Rincón M. Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E y A. *Investigación Clínica*. 2002; 43 (3):191-201.
11. Zuñiga J Tur Mari J, Miloco S, Piñeiro R. *Ciencia y Tecnología del animal de laboratorio*. MacGraw-Hill Interamericana. Madrid 2001; p. 682.
12. Fernández SP. Análisis de supervivencia. *Unidad de epidemiología Clínica y Bioestadística*. Cad. Aten. Primaria. España 1995; p. 35.
13. Rousseau AS, Humdinger I, Palazzetti S, Faure H, Roussel AM, Margaritas I. Antioxidant vitamin status in high exposure to oxidative stress in competitive athletes. *Abr. J. Nutr* 2004; 92:461-468.
14. Elsayed NM. Antioxidant mobilization in response to oxidative stress: a dynamic environmental-nutritional interaction. *Nutrition* 2001; 17:828-834.
15. Kazumi I, Yumi K, Yuca N, Naoko M, Shosuke K. Change in the concentration of vitamins C and E in rat tissues by Paraquat administration. *Biosci Biothechnol Biochem* 2003; 67 (5): 1130-1131.
16. Garg MC, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian J Exp Biol* 2005; 43(2):177-80.
17. Hassoun EA, Vodhanel J, Holden B, Abushaban A. The effects of ellagic acid and vitamin E succinate on antioxidant enzymes actives and glutathione levels in different brain regions of rats after sub chronic exposure to TC. *J Toxicol Environ Health A* 2006; 69 (5):381-93.
18. Horton JW, Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003; 189: 75-78.
19. Shock BC, Vander Vliet A, Corbacho AM, Leonard SW, Finkelstein E, Valacchi E. Enhanced inflammatory responses in alpha tocopherol transfer protein null mice. *Arch Biochem Biophys* 2004; 423 (1):162-9.
20. Heath D, Smith P. Biochemical mechanism of Paraquat toxicity. *The pathology of the lung in Paraquat poisoning*. Academic Press NY 1977; p. 39-55.
21. Akahori F, Masaoka T, Matsushiro S, Arishima K, Arai S, Yamamoto M. et al. Quantifiable Morphologic Evaluation of Paraquat Pulmonary Toxicity in Rats. *Vet. Hum Toxicol* 1987; 2 (1): 1-7.
22. García Y, Frontado C, Tilac C, Rendón C, Brewster F, González A, et al. Intoxicación moderada a severa por Paraquat tratada con esteroide e inmunosupresores. *Med Intern* 2000; 16(3): 1-5.
23. Adachi J, Ishii K, Tomita M, Fujita T, Nurhantari Y, Nagasaki Y, et al. Consecutive administration of Paraquat to rats induces enhanced cholesterol peroxidation and lung injury. *Arch Toxicol* 2003; 77(6):357-7.
24. Takenaca A, Annaba H, Kimura Y, Aki H, Igarashi K. Reduction of Paraquat-induced oxidative stress in rats by dietary soy peptide. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67(2):278-83.
25. Silva M, Saldiva P. Paraquat poisoning: an experimental model dose dependent acute lung due to surfactant dysfunction. *J Med Biol Res* 1998; 31(3):445-50.
26. Belvisi M. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids. *Proc Am Torca Soc* 2004; 1(3):207-14.
27. Orfila L, Mendoza S, Rodríguez J, Arvelo F. Participación de la Dexametasona y las Vitaminas E y C en la modulación del efecto hepatotóxico inducido por los herbicidas en ratas. *Acta Científica Venezolana* 2002; 53: 60-65.
28. Chung-Ming C, Fang CL, Chang CH. Surfactant and corticosteroid effects on lung function in rat. *Model of acute lung injury*. *Cri Care Med* 2001; 29 (11): 2169-2175.
29. Reddy KA, Litov RE, Omaye ST. Effect of pretreatment with anti-inflammatory agents on Paraquat toxicity in the rats. *Res Common Chem Pathol Pharmacol* 1977; 17(1):87-100.
30. Chen CM, Su B, Hsu CC, Wang LF. Methylprednisolone does not enhance the surfactant effects on oxygenation and histology in Paraquat- induced rat lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28(8):1138-44.

31. Dinis-Oliveira TJ, Duarte JA, Remiao F, Sánchez-Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological store and increases the survival rate of Paraquat-intoxicated rats. *Toxicology* 2006; 227(1-2):73-85.
32. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Hnang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexametasone therapy for patients with severe Paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34(2):368-73.



Capítulo Carabobo
Seccional Cojedes

I N V I T A N

LVIII Convención Anual de AsoVAC

30 Noviembre - 05 Diciembre 2008

SAN FELIPE, EDO. YARACUY

TEMA CENTRAL:
CULTURA CIENTÍFICA, AMBIENTE Y COMUNIDAD

Portal: <http://asovacyaracuy.org.ve/portal/>