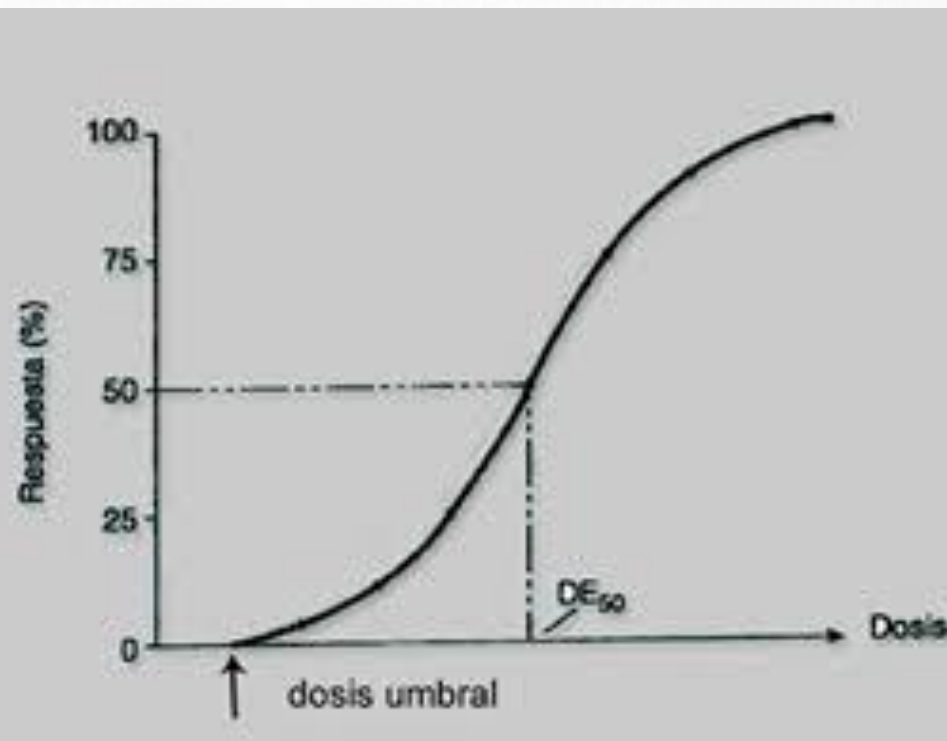


TOXICOLOGÍA – TÓXICO - TOXICIDAD





Clase correspondiente a la **UNIDAD 2**

CONTENIDOS:

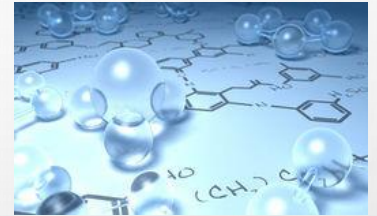
Concepto y definición de Toxicología y Toxicidad. La intoxicación y sus clases. Glosario de conceptos toxicológicos. Conceptos y clasificaciones por toxicidad. Etiología de las intoxicaciones. Factores relacionados con la toxicidad. La enseñanza de la Toxicología. Áreas y ramas de la Toxicología.

BIBLIOGRAFÍA: “Fundamentos de Ciencia Toxicológica” Bello Gutiérrez. (Caps 1 y 2, pp 3-50).

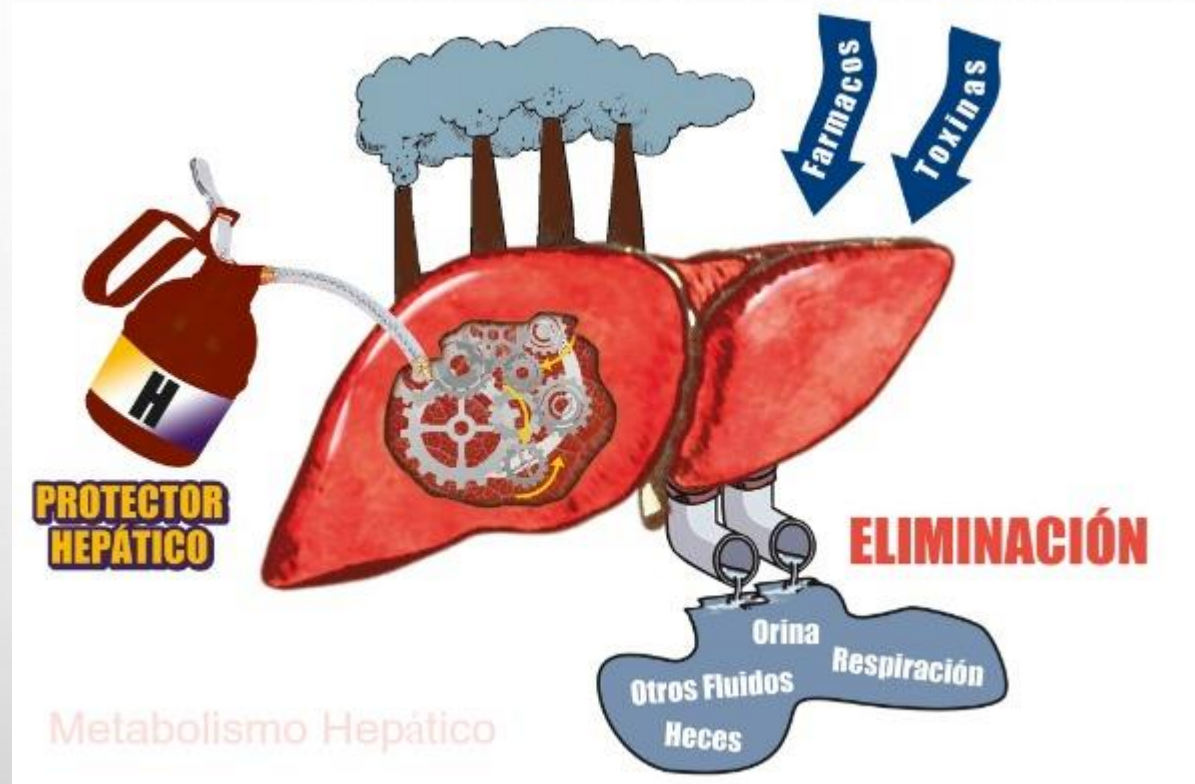
TIEMPO DE DEFINICIONES...

TOXICOLOGÍA:

- Etimológicamente (griego): ciencia de los venenos.
- Es la ciencia que se ocupa del estudio, descripción y comprensión de las interrelaciones entre las sustancias químicas y los organismos; así como sus efectos en los seres vivos.



PROPIEDAD TÓXICA...



...es el efecto biológico determinado por una estructura química específica desde su penetración al organismo vivo, hasta su eliminación.

SUSTANCIA PELIGROSA...



= RIESGO

(naturaleza química

+

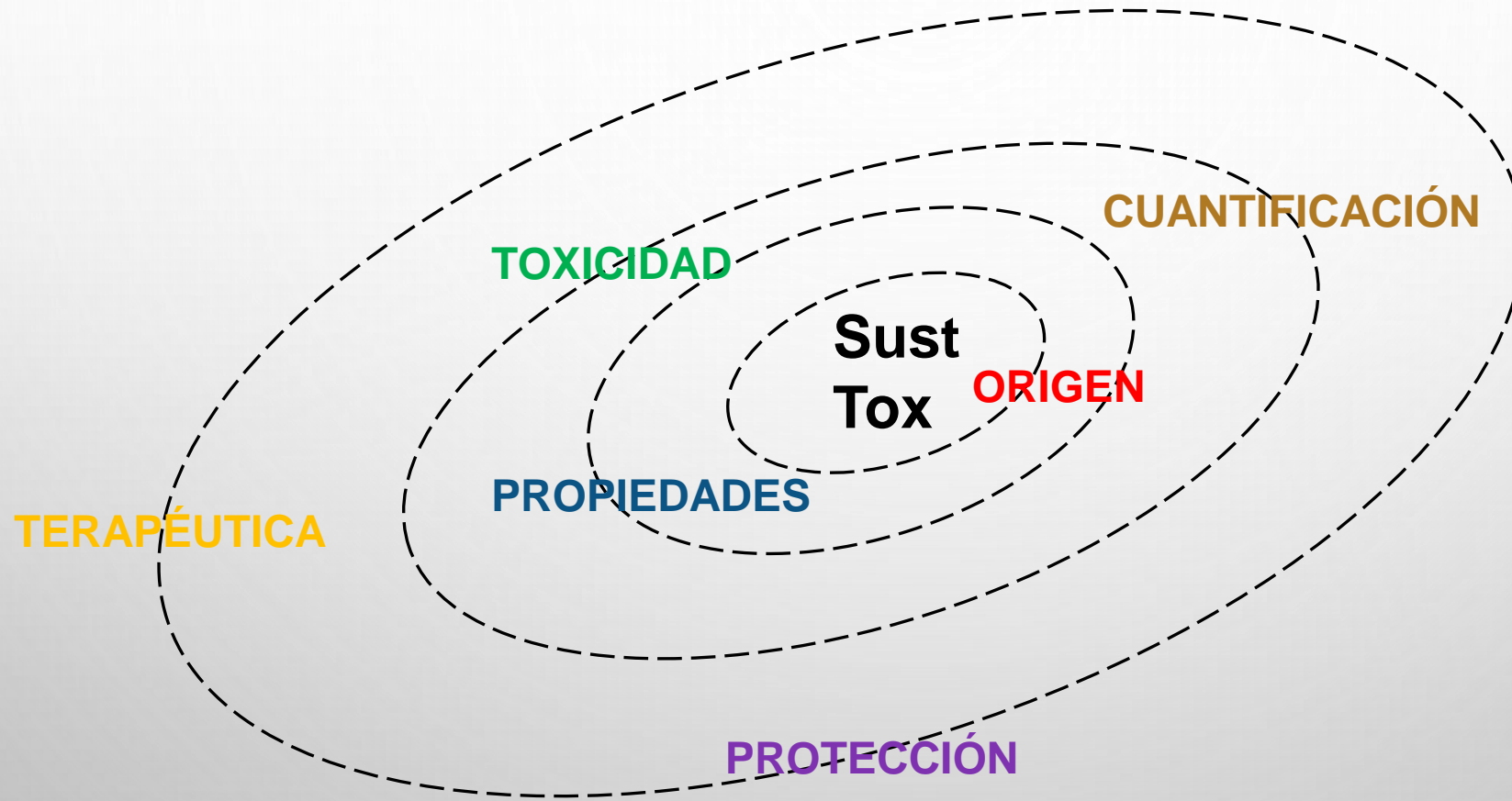
probabilidad de exposición

+

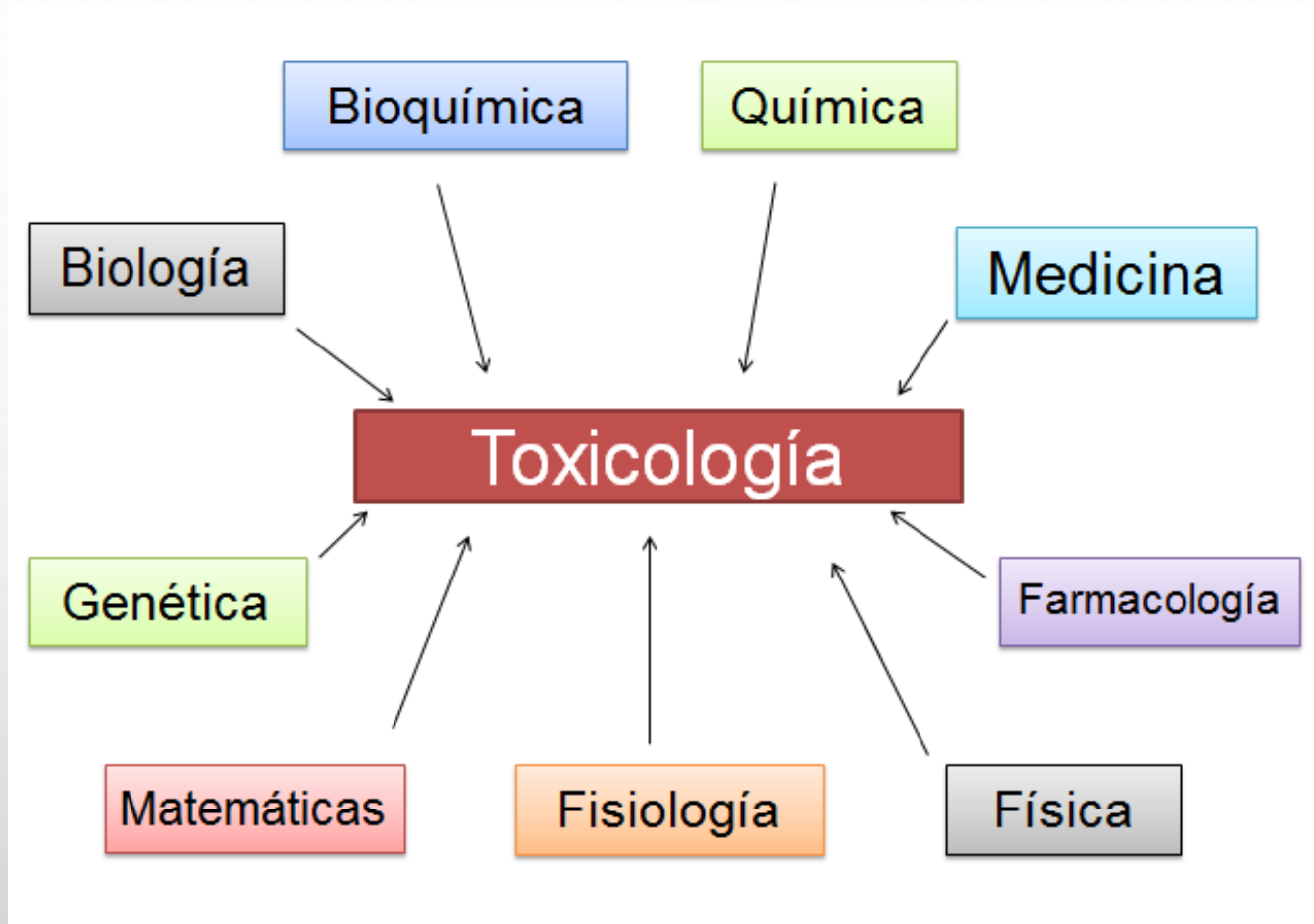
absorción)



La toxicología se ocupa del estudio de las sustancias tóxicas (ST)...



OBJETIVOS...



...es muy importante considerar que la toxicología se ha ido desarrollando y expandiendo al asimilar conocimientos y métodos de otras ciencias experimentales.

OBJETIVOS...



1. Elucidar propiedades tóxicas



2. Evaluar sus riesgos sobre los organismos vivos

3. Asesorar sobre medidas de control y prevención

CLASIFICACIÓN...



TOXICOLOGÍA

SUSTANCIA
QUÍMICA

SISTEMA
BIOLÓGICO

MECANISMO

GENERAL: estudia las bases generales de la acción tóxica.

DESCRIPTIVA: tiene como objeto particular cada sustancia química

PRINCIPALES RAMAS DE LA TOXICOLOGÍA APLICADA...



TIEMPO DE DEFINICIONES...



TÓXICO:

- Etimológicamente (griego): veneno para flechas.
- Toda sustancia química que incorporada al organismo, a determinada concentración, por un mecanismo específico, determina una alteración de la salud, en forma transitoria o permanente.



CLASIFICACIÓN...



- **Estado físico: sólido – líquido – gaseoso**
- **Constitución química: orgánico – inorgánico**
- **Sistemática analítica: fijos – volátiles**
- **Modo de acción: locales – sistémicos**
- **Órgano diana: neurotóxico – hepatotóxico – etc.**
- **Efectos específicos: mutagénicos – teratogénicos – etc.**
- **Uso: alimentario – medicamentoso – pesticida – etc.**
- **Mecanismo de acción: inh. enzimáticos – desmetilantes – etc**
- **Potencial tóxico: extremadamente – muy – ligeramente tóxico.**

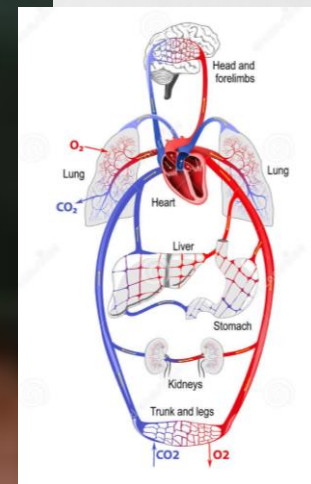
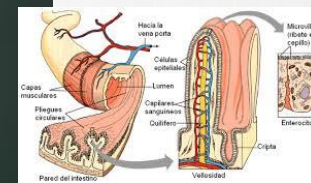
A pesar de que los criterios de clasificación son múltiples, no existe una que pueda definir completamente a un tóxico por lo que generalmente se las utiliza combinadas.

TIEMPO DE DEFINICIONES...



INTOXICACIÓN:

- Es la suma de los eventos producidos por un agente tóxico sobre un organismo vivo y que dependen de su:
 - exposición,
 - absorción,
 - distribución,
 - metabolización, y
 - eliminación o retención.



CLASIFICACIÓN...



MAGNITUD

LEVE
MODERADA
SEVERA

CARACTERÍSTICAS DE APARICIÓN

INMEDIATAS vs RETARDADAS
REVERSIBLES vs IRREVERSIBLES
LOCAL vs SISTÉMICA

TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS SÍNTOMAS

AGUDAS
SUBAGUDAS
CRÓNICAS
RECIDIVANTES

ETIOLOGÍA

Voluntarias

HOMICIDIOS
SUICIDIOS
ABORTOS
DROGODEPENDENCIAS
DOPAJE
AFRODISIACOS

Involuntarias

AMBIENTALES
PROFESIONALES
MEDICAMENTOSAS
ALIMENTARIAS
DOMÉSTICAS

TIEMPO DE DEFINICIONES...



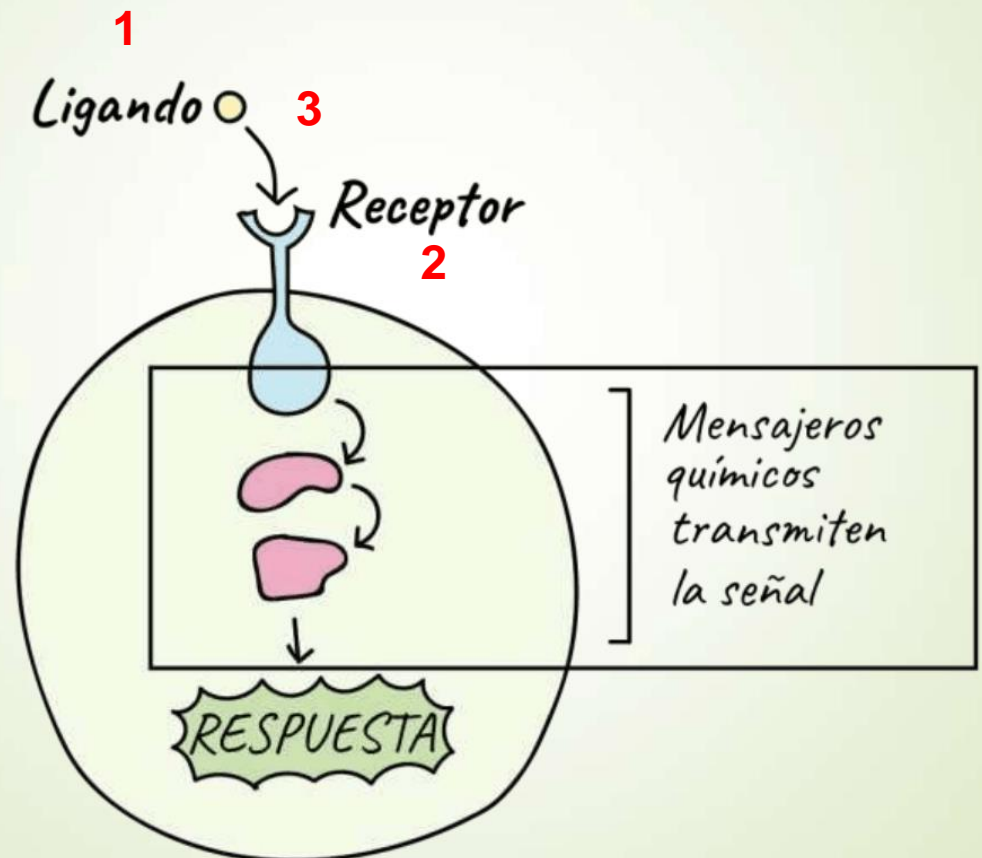
TOXICIDAD:

- Es la actividad tóxica determinada por una estructura química exógena a un organismo a través de la interacción con sus moléculas endógenas.


PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD:

1. Concentración del Ligando
2. Concentración del Receptor
3. Afinidad del Ligando por el Receptor

LIGANDO = TÓXICO = XENOBIÓTICO




CLASIFICACIÓN...



INDIRECTA: el efecto nocivo es producido por algún producto secundario a la metabolización del xenobiótico

TOXICIDAD



DIRECTA: el efecto tóxico es producido por la estructura directa del xenobiótico

Tóxicos que actúan por bioactivación

Etanol	—————▶	Acetaldehido
Metanol	—————▶	A.Fórmico
Paracetamol	—————▶	N-acetil-p-benzoquinoneimina
Aflatoxina B1	—————▶	Aflatoxina 8.9-epóxido
Benzopireno	—————▶	BP 7.8-diol 9.10-óxido
Hexano	—————▶	2.5-hexanodiona

Tóxicos directos

Ácidos y bases fuertes
Nicotina
Aminoglicósidos
Óxido de etileno
Metales pesados (Pb,Cd,Al,As,Hg)
HCN
CO

CLASIFICACIÓN (en función del tiempo)



INMEDIATA: provocada por una sola exposición en un período inferior a 25 días.

TOXICIDAD

DIFERIDA: como consecuencia de una exposición prolongada

SUBCRÓNICA: (prolongado) exposición frecuente durante un período mayor a la décima parte de la vida del organismo.

CRÓNICA: (a largo plazo) exposición durante toda la vida del organismo

Saturnismo

Cefalea, pérdida de memoria

Líneas de plomo en dientes y encías

Anemia sideroblástica

Mano Péndulo
Nervios periféricos desmielinizados

Huesos depósitos radiodensos en hipofisis

Niveles de Plomo en sangre

- 150 ug/ml Muere
- 100 ug/ml -Encéfalopatía -Nefropatía -Cólicos
- 10 ug/ml -Afección del desarrollo

-Cólicos abdominales -Nefropatía

El saturnismo es el envenenamiento producido por el ingreso, y acumulación, de plomo a nuestro organismo en el transcurso de meses o años.

HACRE

HIDROARSENICISMO CRÓNICO REGIONAL ENDEMICO

EFECTO vs RESPUESTA...



EFECTO

Cambio producido por un tóxico sobre un sistema biológico concreto.

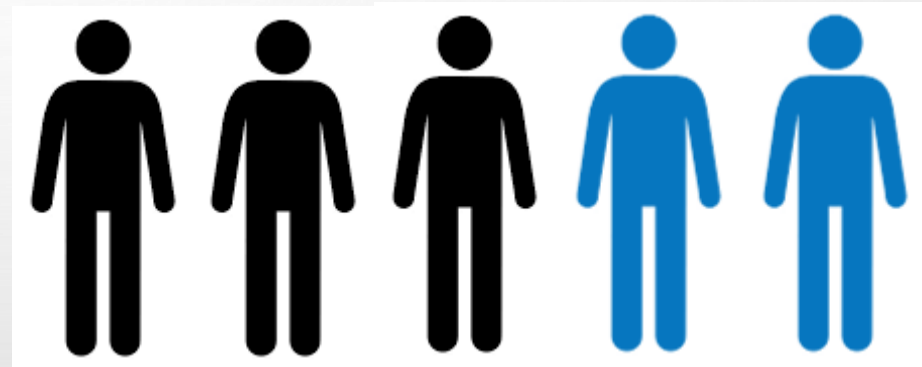
RESPUESTA

Proporción de una población que presenta los efectos nocivos.

Daños en el organismo humano por el consumo de tabaco

En Bolivia cada día mueren siete bolivianos por enfermedades relacionadas al consumo de tabaco, según la OPS. El cáncer es el principal mal.

INFORMACIÓN © 2010. PALAZOS FUENTE: ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA



EFECTOS ADVERSOS vs TÓXICOS...



ADVERSOS

Son los efectos que determinan la disminución de una función fisiológica del organismo



EJEMPLO: SOMNOLENCIA como una disminución de las funciones fisiológicas del sistema nervioso.

TÓXICOS

Son efectos determinados por la alteración del equilibrio fisiológico. Pueden ser reversibles o irreversibles



EJEMPLO: ALUCINACIONES como una alteración de las funciones fisiológicas del sistema nervioso.

TOMA vs DOSIS...



TOMA

Cantidad que se ingiere de una vez



DOSIS

Puede representar a varias tomas y representa la cantidad absorbida por unidad de peso corporal (g/Kg).

- Dosis (nivel) sin efecto observable
- Dosis terapéutica
- Dosis tóxica
- Dosis letal

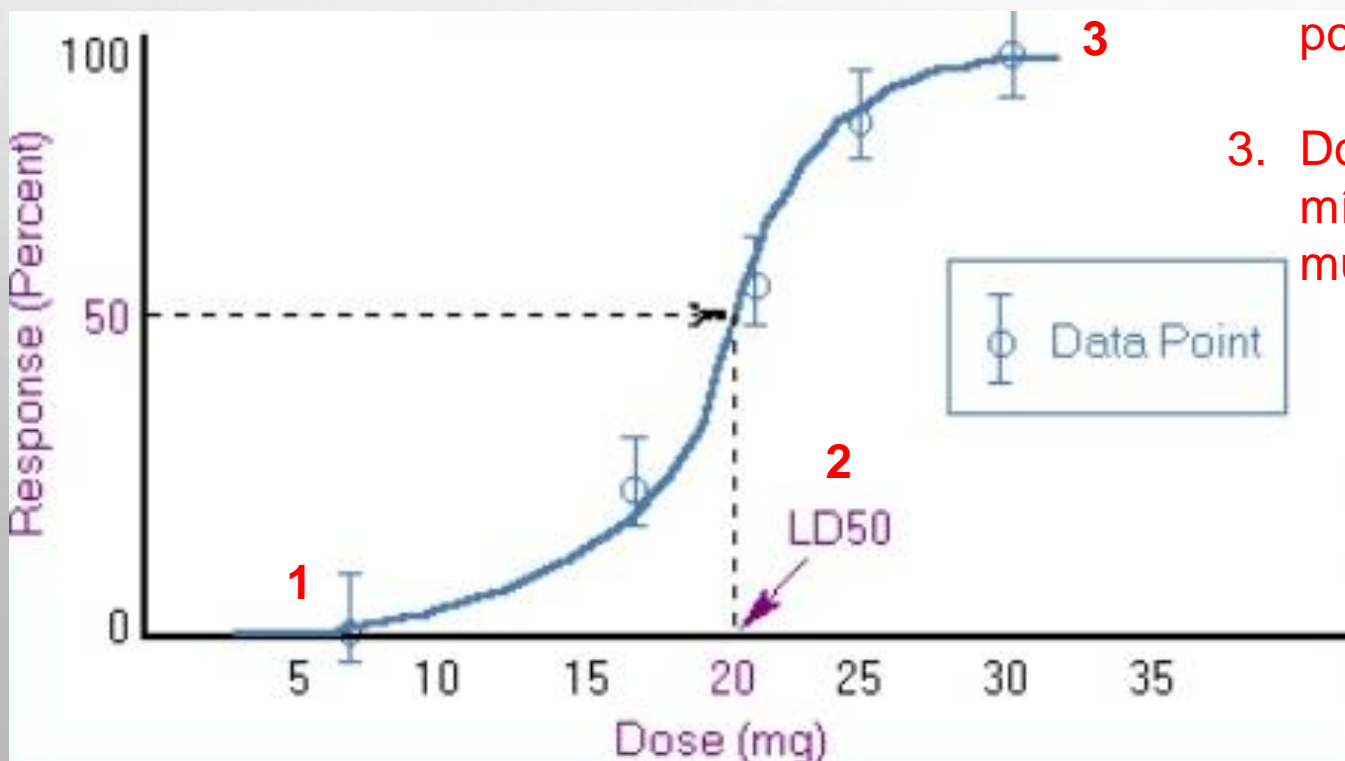
RELACIÓN DOSIS - EFECTO...

(Curva dosis – respuesta)



Para comprender la relación dosis – respuesta, utilizaremos como ejemplo un experimento en el cual se evaluará la dosis de tóxico (ordenadas) que provoca la muerte en animales (abscisas).

1. Dosis Letal Mínima (DL_{01}): menor cantidad de sustancia que provoca la muerte de algún animal. También denominada Dosis Umbral (D_u)
2. Dosis Letal 50 (DL_{50}): cantidad de sustancia que mata al 50% de la población.
3. Dosis Letal Absoluta (DL_{100}): cantidad mínima de sustancia que provoca la muerte de todos los animales.



Toxicidad en función de la DL_{50}

Extremadamente tóxico
Altamente tóxico
Moderadamente tóxico
Ligeramente tóxico
Prácticamente no tóxico

< 1mg/kg
1- 50 mg/kg
50-500 mg/kg
0,5-5 g/kg
5-15 g/kg

TIEMPO DE EXPOSICIÓN...



Es importante diferenciar los síntomas que aparecen como consecuencia de la exposición corta a una dosis relativamente elevada (**toxicidad aguda**) de aquellos que aparecen como consecuencia de una exposición prolongada a dosis más bajas (**toxicidad crónica**).

Otros parámetros toxicométricos:

Coeficiente de acción tóxica aguda

$$CATA = DL_{50}/D_u$$

Coeficiente de acción tóxica crónica

$$CATC = D_u \text{ (exposición única)} / D_u \text{ (exposición frecuente)}$$

CUADRO DE POTENCIALIDAD TÓXICA

	CATA	CATC
Sumamente tóxica	< 6	> 10,0
Muy tóxica	< 18	> 5,0
Moderadamente tóxica	< 50	> 2,5
Ligeramente tóxica	> 50	< 2,5

SELECTIVIDAD...

Se relaciona a la capacidad de un agente tóxico de afectar los distintos sistemas biológicos que componen al individuo.



Un ejemplo bastante claro relacionado al concepto de selectividad son los daños al organismo que ocurren durante la quimioterapia.

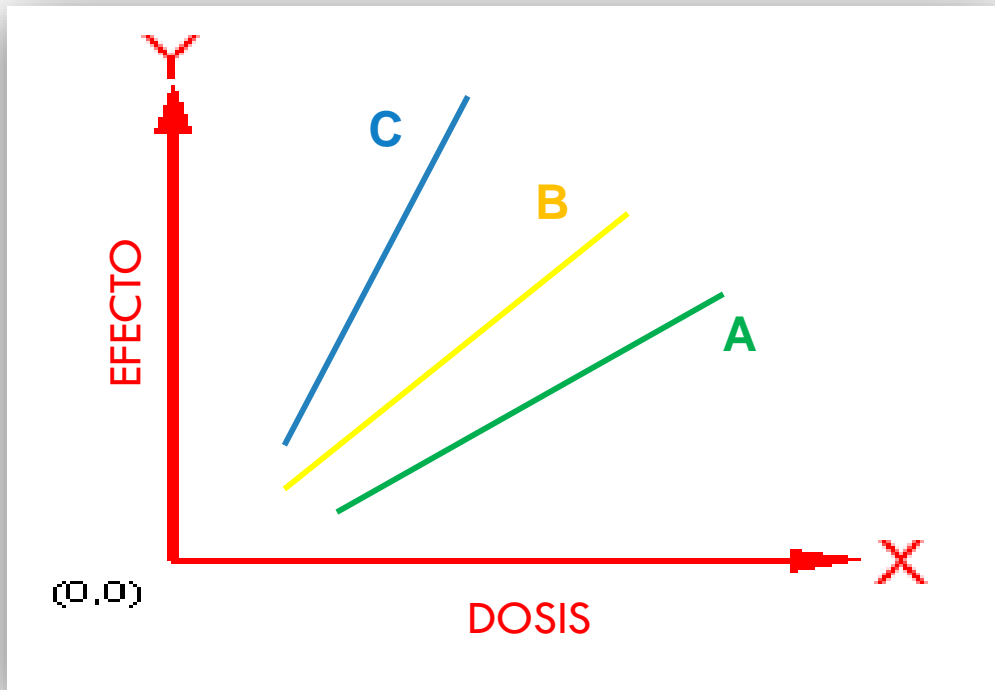
En el tratamiento médico del cáncer se utilizan fármacos que frenan la proliferación de las células tumorales. Estos compuestos, en forma “no selectiva” también afectan la proliferación de células normales localizadas en el riñón, hígado y la piel, produciendo efectos indeseables que en muchas oportunidades obligan a la suspensión del tratamiento.

SENSIBILIDAD...



Sensibilidad estudia la relación toxicológica entre diferentes dosis (eje X) y las respuestas obtenidas (eje Y).

Considerando una población determinada, es posible describir distintas subpoblaciones que respondan con diferente “intensidad” a la misma concentración de tóxico (rectas A, B y C).



A: HIPOSENSIBLE

B: NORMAL

C: HIPERSENSIBLE

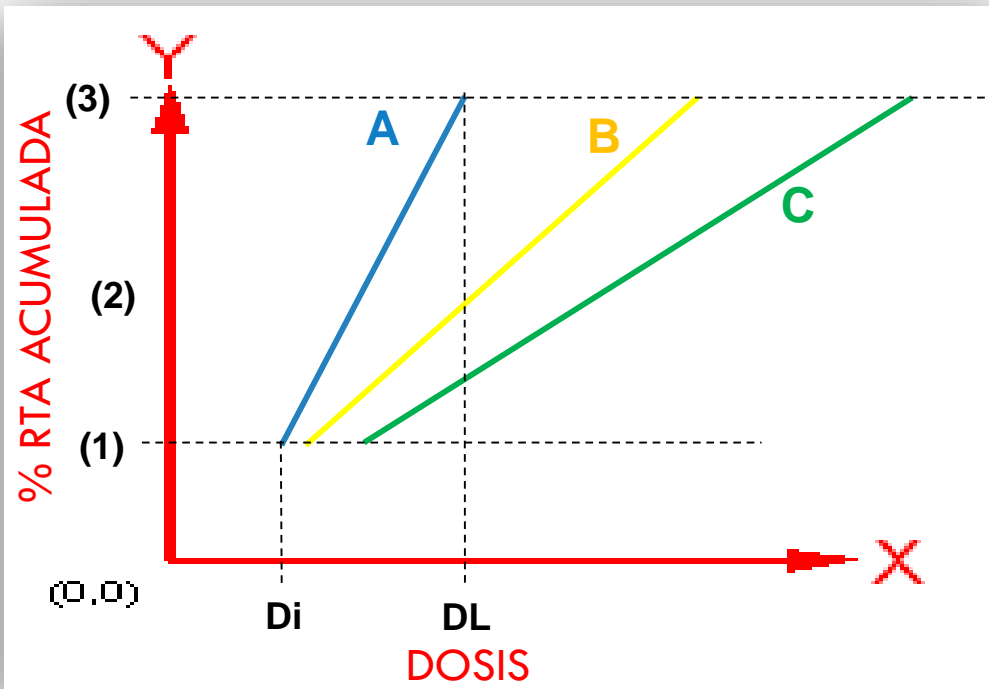
EN EL EJEMPLO PRESENTADO DEBE CONSIDERARSE UNA DOSIS DETERMINADA Y PODRÁ OBSERVARSE QUE EL EFECTO ES MÁXIMO EN EL GRUPO HIPERSENSIBLE (A) Y MÍNIMO EN EL GRUPO HIPOSENSIBLE (C)

MARGEN DE SEGURIDAD...



Se define como margen de seguridad a las dosis comprendidas entre la dosis inocua (D_i) y la dosis letal (DL).

Además permite establecer diferentes zonas de acción, definidas como efecto nulo (1), efecto reversible (2) y efecto irreversible (3)



A: Menor margen de seguridad

B: NORMAL

C: Mayor margen de seguridad

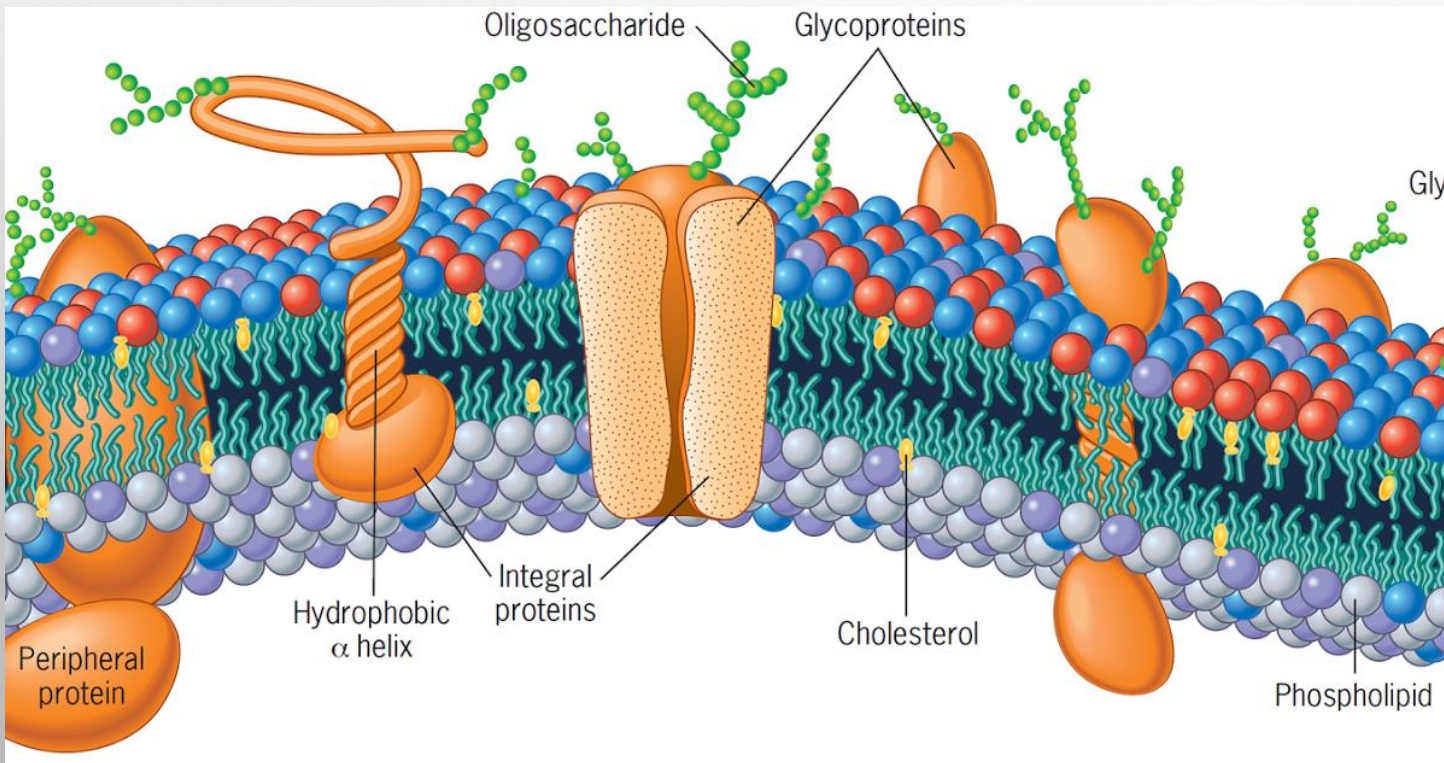
En el ejemplo se grafican sobre el eje x a las dosis utilizadas y en el eje y al % de respuestas obtenidas en una población.

FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



COEFICIENTE DE REPARTO LÍPIDO/AGUA: “Coeficiente de partición”

Es una medida físico-química de la distribución de un tóxico entre dos disolventes no miscibles.



En el caso de los xenobióticos, un coeficiente de partición alto, implica alta solubilidad en solventes polares como en no polares.

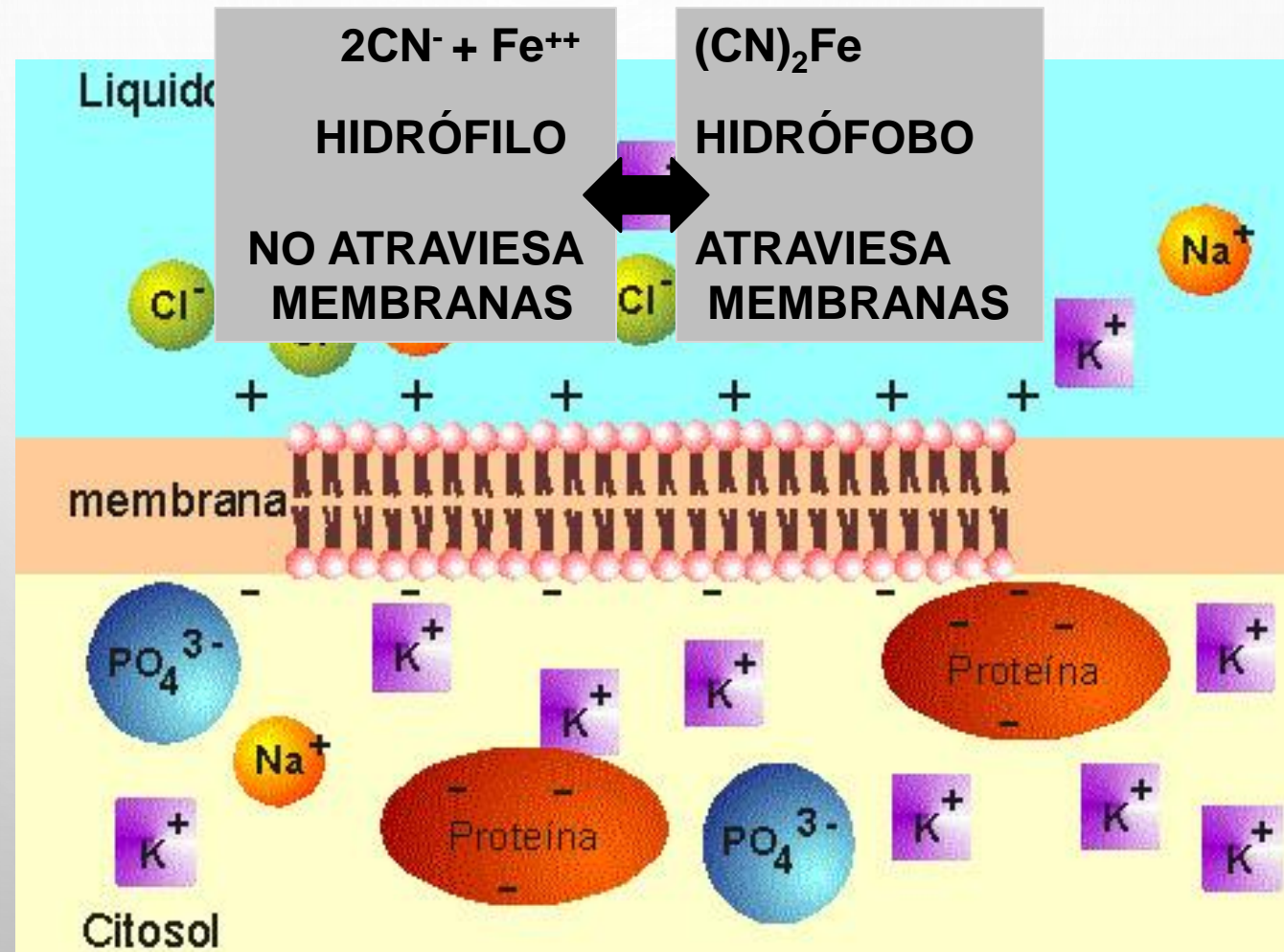
Considerando a la membrana celular como lipofílica y el citoplasma como un medio hidrofílico un alto coeficiente de partición le otorgaría al xenobiótico mayor facilidad para alcanzar sus blancos moleculares de acción.

FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



CONSTANTE Y GRADO DE IONIZACIÓN:

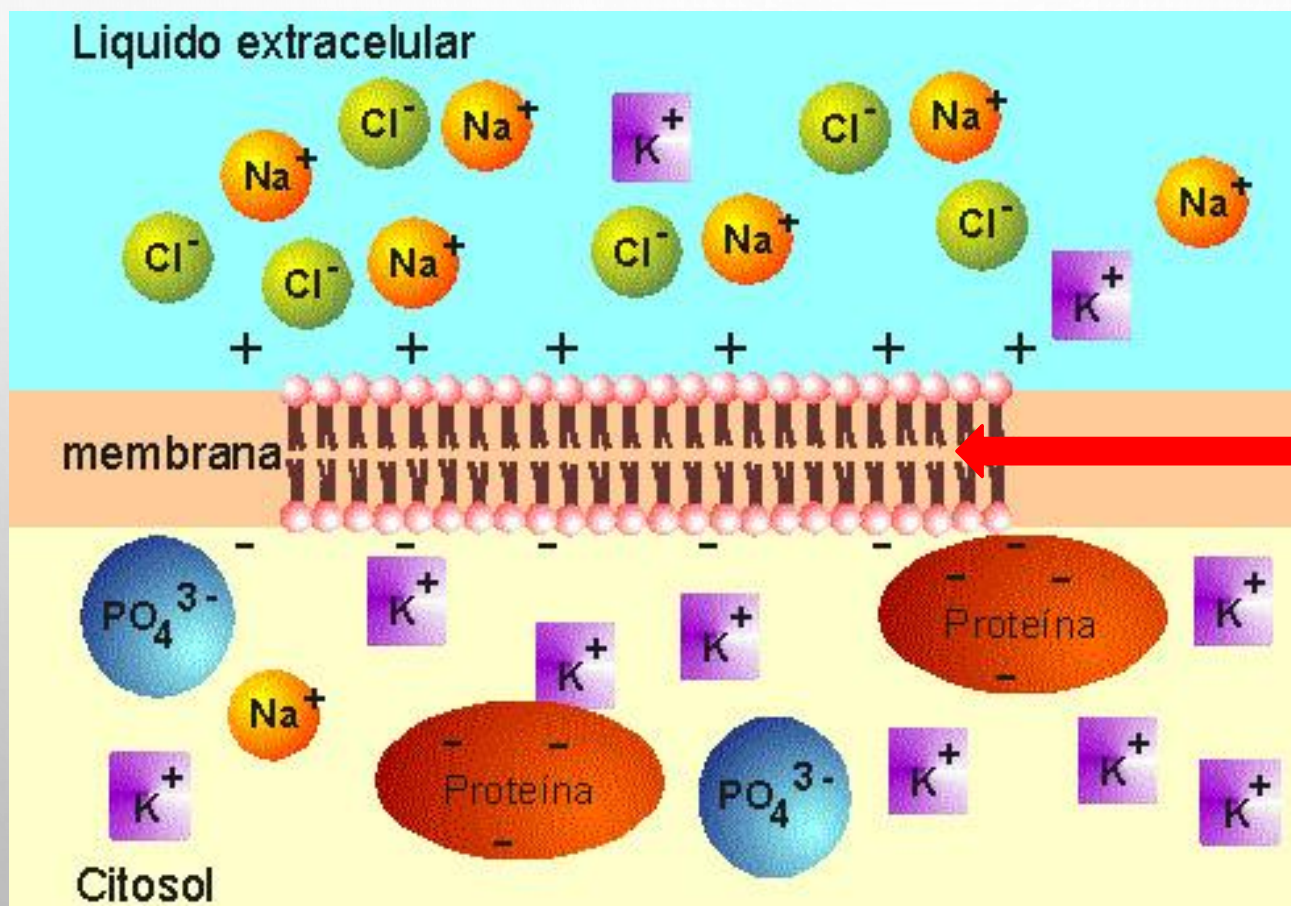
La constante de disociación de un compuesto depende de su pKa específico y del PH del medio.



FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



ACCIÓN CAÓTropa:

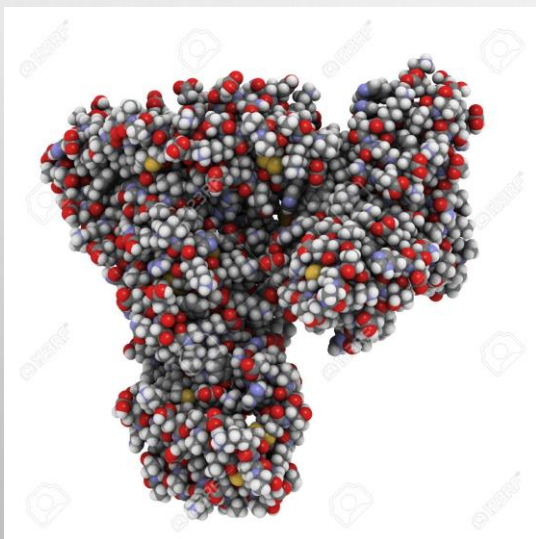


Es la capacidad de algunos xenobióticos de situarse en la membrana celular interfiriendo con su normal función

FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



AFINIDAD POR COMPUESTOS ENDÓGENOS Y TISULARES:



Existen compuestos endógenos, tales como la albúmina (principal proteína del suero humano), cuya función principal es el transporte de compuestos en sangre.

Muchos xenobióticos tienen la capacidad de unirse reversiblemente a la albúmina y alcanzar sus blancos moleculares distribuidos en todo el organismo.

FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



ACCIÓN QUELANTE:



Un **agente quelante o ligando** es una sustancia que forma **complejos** con iones de metales pesados. A esos complejos se les conoce como quelatos, palabra que deriva del griego chele que significa "GARRA"

Desde el punto de vista toxicológico la función de los quelantes es utilizada para eliminar iones tóxicos del organismo.

FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



PARTICULARIDADES ESTRUCTURALES:



AUMENTAN LA TOXICIDAD

- INSATURACIÓN EN LA CADENA CARBONADA
- SIMETRÍA ESTRUCTURAL
- ISOMERÍAS DE POSICIÓN
- DISPOSICIÓN ESPACIAL
- TAUTOMERÍA MOLECULAR

LINKS:

1. “Conceptos generales de Toxicología”

<https://www.youtube.com/watch?v=wlewiHRSIDw>

2. “Toxicología”

<https://www.youtube.com/watch?v=9fDT5dZPfcw>

3. Investigacion: Tipos de toxicidad - Relación Dosis respuesta

<https://www.youtube.com/watch?v=0ru8aEPqizg>

4. DOSIS-RESPUESTA RELACION FARMACODINAMICA EXPLICACION FACIL

<https://www.youtube.com/watch?v=psj3MdT4BZo>

