

Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

La **toxicología** es una disciplina científica con un importante desarrollo en la actualidad, en la que los científicos llamados “toxicólogos” han llegado a serlo a través de su experiencia, más que por un entrenamiento formal.



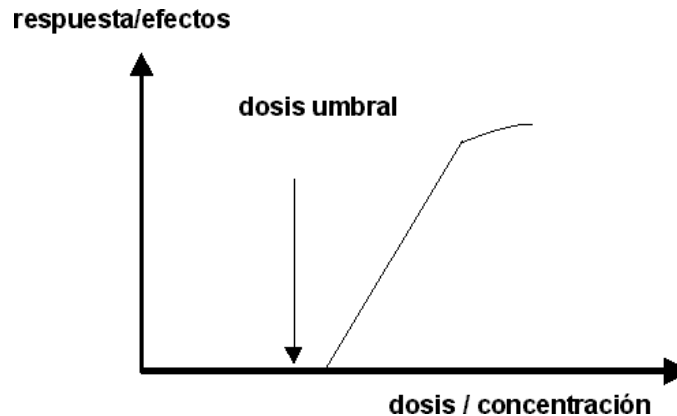
Su objetivo es entender **cómo afectan** ciertas sustancias químicas al organismo de los seres vivos y **encontrar los niveles** de estas sustancias a partir de los cuales un compuesto pasa de ser seguro a no serlo. Esta meta es muy difícil de alcanzar puesto que lo que es inocuo para una persona podría ser letal para otra.

Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

Actualmente existe una cierta incertidumbre en el establecimiento de los efectos que determinados compuestos químicos pueden tener, estableciéndose diferentes niveles de toxicidad.

Por tanto, hay que establecer, “**umbrales**” desde un punto de vista toxicológico, para delimitar una línea divisora entre nivel de exposición-efecto y nivel de exposición-no efecto.

Este umbral de referencia, hace alusión a la mínima cantidad de una sustancia capaz de provocar un efecto en el organismo o la máxima concentración del compuesto que no produce efectos adversos detectables.



Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

El **conocimiento de la toxicidad de las sustancias**, solo puede obtenerse, a partir de las previsiones teóricas, por 2 vías: estudios retrospectivos de casos de intoxicación y mediante ensayos experimentales con animales y plantas. Sólo en muy contadas ocasiones, se efectúa experimentación con humanos debido a las implicaciones éticas y legales que ello tiene; de estudios retrospectivos de intoxicaciones ocurridas en humanos, se obtienen los datos de “**toxicidad estimada**”.

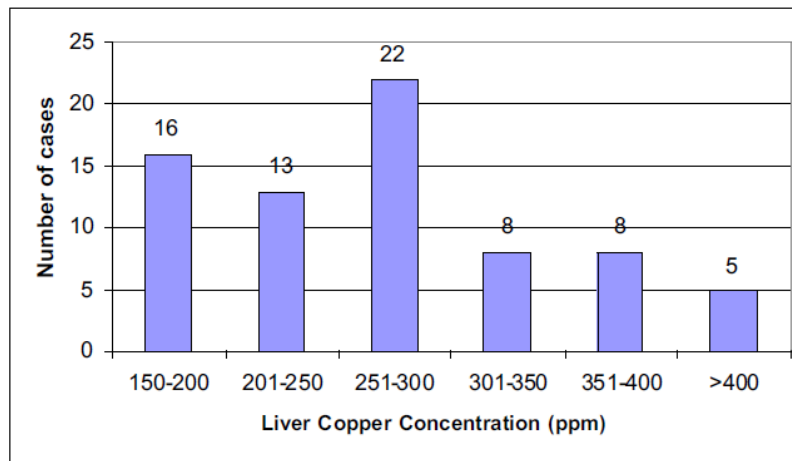


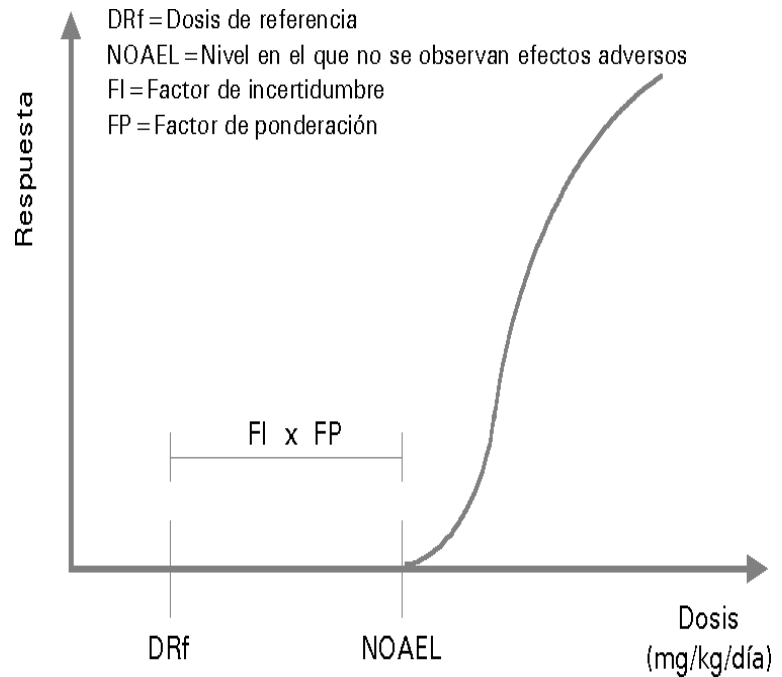
FIGURE 1. Number of cases at the different ranges of copper concentration (ppm, wet weight basis) in livers of sheep diagnosed with chronic copper poisoning.



High dietary copper (>15 ppm) was found in 28 of 35 feed samples

Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

Generalmente, los ensayos de toxicidad se llevan a cabo sobre animales, de manera que con el propósito de extrapolar la información animal a los humanos, los toxicólogos usan el máximo nivel de exposición que no provoca efectos adversos detectables de ninguna clase, en cualquier ensayo animal, y luego establecer el denominado “**margen de seguridad**”, que es una separación establecida arbitrariamente entre el umbral de una sustancia encontrada por medio de experimentos sobre animales, y el nivel de exposición estimado como seguro para los humanos.



Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

- Se usa un FI de 10 cuando el NOAEL se obtuvo de experimentos con animales y se quiere extrapolar los resultados para determinar los niveles protectores para el hombre
- Se usa un FI de 10 para tomar en cuenta la variabilidad en la población general. Tiene por objeto proteger a las subpoblaciones más sensibles (niños, ancianos)
- Se aplica un FP entre 0 y 10 para reflejar una evaluación cualitativa profesional de las incertidumbres adicionales en el estudio crítico y en la base de datos que no se hayan mencionado entre los FI precedentes. El valor normal del FP es 1

NOAEL = Nivel en el que no se observan efectos adversos

FI = Factor de incertidumbre

FP = Factor de ponderación

Introducción a la Toxicología. Aspectos básicos

EJEMPLO

La Administración de Alimentos y Drogas, en EE.UU. establece un margen de seguridad de 100 en cuanto a las cantidades de aditivos, admitidas en alimentos. Las suposiciones que están por detrás del margen cien veces mayor son que los seres humanos son diez veces más sensibles a los efectos adversos de estas sustancias químicas que los animales de ensayo, y que los débiles entre la población humana son diez veces más sensibles que los saludables.

Hay que recalcar que la tolerancia del organismo hacia un compuesto tóxico varía entre diferentes grupos de individuos e incluso entre distintos individuos entre sí, pertenecientes a una misma identidad grupal.

Principios Generales de toxicología:

CLASES DE INTOXICACIONES

La acción de un agente tóxico sobre un organismo se traduce en una alteración del estado fisiológico o de salud. Según el grado de alteración del individuo, la **intoxicación** se puede calificar como aguda, subaguda, crónica o recidivante.

- **Aguda**: consiste en la aparición de un cuadro clínico patológico, a veces dramático, por la exposición de corta duración, mediante una o varias dosis y con una absorción muy rápida (menos de 24 horas). En algunos casos como lo que ocurre con el fósforo, los efectos podrían aparecer a la semana de su ingestión o exposición.
- **Subaguda o subcrónica**: significa un menor grado de afección de la intoxicación, produciendo algunos trastornos a nivel biológico pero sin manifestarse de forma clara. Se deben a varias dosis no demasiado grandes pero prolongadas en el tiempo (semanas, límite 90 días).
- **Crónica**: se produce como consecuencia de la repetida absorción de un tóxico, siendo el tiempo de exposición especialmente alto (>90 días). A veces esta intoxicación se produce por la absorción de cantidades pequeñas de agente tóxico pero, ante las sucesivas exposiciones, se produce acumulación en algún órgano o tejido o a veces lo que se acumulan son los efectos. No suele manifestarse (**estado subclínico**) hasta que llega el momento en que, por un estado fisiológico más bajo o un posible movimiento del agente tóxico, se manifiesta a largo plazo. Generalmente, esto suele ocurrir en nuestros días con el uso de plaguicidas.
- **Retardada**: es un efecto que se manifiesta a mayor o menor plazo, cuando se ha sufrido una única exposición, y tras haber eliminado el agente tóxico del organismo. P.e., el Paraquat (plaguicida), algunas semanas después de la ingestión de una dosis, que sólo haya producido inicialmente problemas gastrointestinales, puede ocasionar una fibrosis pulmonar produciendo incluso la muerte.
- **Recidivante**: repetición de intoxicaciones que conducen al individuo a estados de deficiencia biológica

Definiciones y conceptos

Tóxico: Toda sustancia química que, incorporada al organismo vivo a determinada concentración, produce en virtud de su estructura química a través de mecanismos fisicoquímicos y bioquímicos, alteraciones de la fisicoquímica celular, transitorias o permanentes, siempre incompatibles con la salud y en algunos casos con la vida.

Sustancias exógenas al organismo: XENOBIÓTICOS

Sustancias producidas por seres vivos: TOXINAS

Dosis: es la concentración de una sustancia a la cual el organismo está expuesto y en la cual se ha de contabilizar la cantidad de tóxico total por las diferentes vías de entrada. **Cualquier efecto tóxico, es proporcional a la dosis.**

*Dosis externa (potencial)(**DP**); es la cantidad de una sustancia contenida en el material a ingerir, en el aire a inspirar o en el material a aplicar sobre la piel.

*Dosis interna (dosis absorbida)(**DA**); es la cantidad de una sustancia que atraviesa una barrera de absorción (Límite de intercambio) de un organismo, ya sea por medio de mecanismos físicos o biológicos (mg/kg/día)

Definiciones y conceptos

- Dosis suministrada (DS) ó Dosis de Exposición (DE): es la máxima cantidad de sustancia tóxica en contacto con el organismo

(mg/kg/día)

$$DS = \frac{C T_i F_e}{Pt}$$

donde:

C: concentración promedio durante el período de exposición

T_i : tasa de contacto de ingreso o de ingesta. Cantidad de medio contactado por unidad de tiempo

F_e : Factor de exposición (frecuencia de la exposición x duración)

P: masa corporal

t: tiempo de exposición

$$DA = DS \times \text{factor de absorción}$$

Dosis umbral (DU): nivel de exposición por debajo del cual no se observan efectos nocivos para la población.

Definiciones y conceptos

Dosis letal (DL): es aquella que produce la muerte; así el **DL₅₀** refleja la dosis necesaria, obtenida estadísticamente, en mg contaminante/kg de peso corporal para matar el 50% de una población de animales (50% de muerte en 14 días). Cuando nos interesa registrar la producción de muerte, se maneja el denominado “tiempo letal (TL) y tiempo letal medio (TLM)”; este último es el tiempo promedio transcurrido en los diferentes individuos, desde la aplicación del tóxico hasta su muerte. El parámetro con mayor exactitud es el TL₅₀, referido al 50% de los individuos experimentados. También se podrá hablar de **concentración letal**.

Definiciones y conceptos

DL₅₀ para algunas sustancias químicas

Sustancia química	DL ₅₀ , rata macho, vía oral; mg/kg de peso corporal
■ Etanol	7000
■ Cloruro de sodio	3000
■ Sulfato de cobre	1500
■ DDT	100
■ Nicotina	60
■ Tetradotoxina	0,02
■ Dioxina (TCDD)	0,02

2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina

Grados de Toxicidad

Grados de Toxicidad	Dosis Letal Probable
Prácticamente no Tóxico	15 g / Kg
Ligeramente Tóxico	5 - 15 g / Kg
Moderadamente Tóxico	0.5 - 5 g / Kg
<i>Muy Tóxico</i>	50 - 500 mg / Kg
<i>Extremadamente Tóxico</i>	5 - 50 mg / Kg
Supertóxico	5 mg / Kg

Definiciones y conceptos

Dosis efectiva media (DEM); es la cantidad de una sustancia que causa trastorno en la mitad de los animales ensayados. Se expresa en mg de tóxico/kg de peso corporal. Esta cantidad es siempre más baja que la dosis letal. También se podrá hablar de **concentración efectiva media**.

Dosis tóxica: es aquella que produce algún efecto dañino.

Intensidad de una exposición (E): es función de la concentración de la sustancia en contacto con la superficie externa del organismo y la duración del contacto (tiempo). Por tanto, según la regla de Habers, $E=f(c \cdot t)$.

-Los efectos tóxicos se producen cuando el agente químico ha alcanzado el receptor apropiado en una concentración y tiempo suficientes como para producir el efecto nocivo.

- **Dosis fraccionadas reducen la intensidad del efecto producido, porque:**

El agente químico es biotransformado entre dosis sucesivas.

El agente químico es eliminado.

El efecto producido por cada administración es neutralizado antes de la siguiente administración.

Definiciones y conceptos

Índices biológicos de exposición (IBE); parámetro que pretende reflejar la incidencia de un tóxico en el organismo. Uno de estos índices es el químico (concentración del tóxico o sus metabolitos en los fluidos). Pueden ser también bioquímicos, funcionales e histológico.

Ingesta diaria admisible (IDA); es la máxima cantidad de sustancia que puede ingerirse diariamente sin que se produzcan efectos tóxicos a largo plazo.

Aparece un “**IDA específico**” o un “**IDA temporal**” según se haya establecido finalmente o no, respectivamente.

Valores guía; valores cuantitativos (en concentración o número) de un constituyente del ambiente, cuya no superación asegura una agradable calidad del aire, agua o alimentos y de los que no se deriva un riesgo significativo para el usuario.

Definiciones y conceptos

AMBIENTE LABORAL

Máxima concentración admisible (MCA); concentración máxima de tóxico que no debe ser sobrepasada en ningún momento.

Valor umbral límite (TLV); “Threshold limit value”. Se refiere a niveles permisibles de agentes químicos o físicos en el ambiente laboral propuestos por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1993. Actualmente incluye tres tipos de umbrales:

TLV-TWA; media ponderada en el tiempo. Concentración media a la que puede estar expuesto un trabajador durante 8 horas diarias o 40 horas semanales sin sufrir efectos adversos.

TLV-C; valor techo (ceiling). Concentración ambiente que no puede ser sobrepasada en ningún momento de la jornada laboral.

TLV-Stel; límites para cortos períodos de tiempo (15 minutos) y sin que se repita más de 4 veces al día ni con menor intervalo de 1 hora.

Definiciones y conceptos

A) EFECTOS INDEPENDIENTES

Concentración
máxima permitida

CMP correspondiente a la mezcla

$$\frac{C_1}{T_1} = 1; \quad \frac{C_2}{T_2} = 1; \quad \frac{C_3}{T_3} = 1; \text{ etc.}$$

Ejemplo 1 El aire contiene 0,05 mg/m³ de plomo (CMP = 0,05) y 0,7 mg/m³ de ácido sulfúrico (CMP = 1)

$$\frac{0,05}{0,05} = 1; \quad \frac{0,7}{1} = 0,7$$

Definiciones y conceptos

B) EJEMPLO DE EFECTOS ADITIVOS

Cuando se analiza el aire para determinar el contenido de cada componente, el valor límite umbral de la mezcla es:

$$\frac{C_1}{T_1} + \frac{C_2}{T_2} + \frac{C_3}{T_3} = 1$$

Ejemplo : El aire contiene 400 ppm de acetona (CMP, 500 ppm), 150 ppm de acetato de secbutilo (CMP, 200 ppm) y 100 ppm de metiletilcetona (CMP, 200 ppm).

¿Existe riesgo en el ambiente laboral?

Concentración ambiental de la mezcla = 400+150+100 = 650 ppm de la mezcla.

$$400/500 + 150/200 + 100/200 = 0.80 + 0.75 + 0.5 = 2.05$$

Se sobrepasa el valor límite umbral de la mezcla. Existe riesgo en el ambiente laboral

Definiciones y conceptos

Los valores límite admisibles para gases y vapores vienen expresados en mL/m³ (ppm), valor independiente de las variables P y T, pero también se puede expresar en mg/m³ para una temperatura de 20 °C y una presión de 101,3 kPa, que depende de las citadas variables.

$$TLV \left(\frac{mg}{m^3} \right) = \frac{TLV (ppm) \times P_m}{24,04}$$

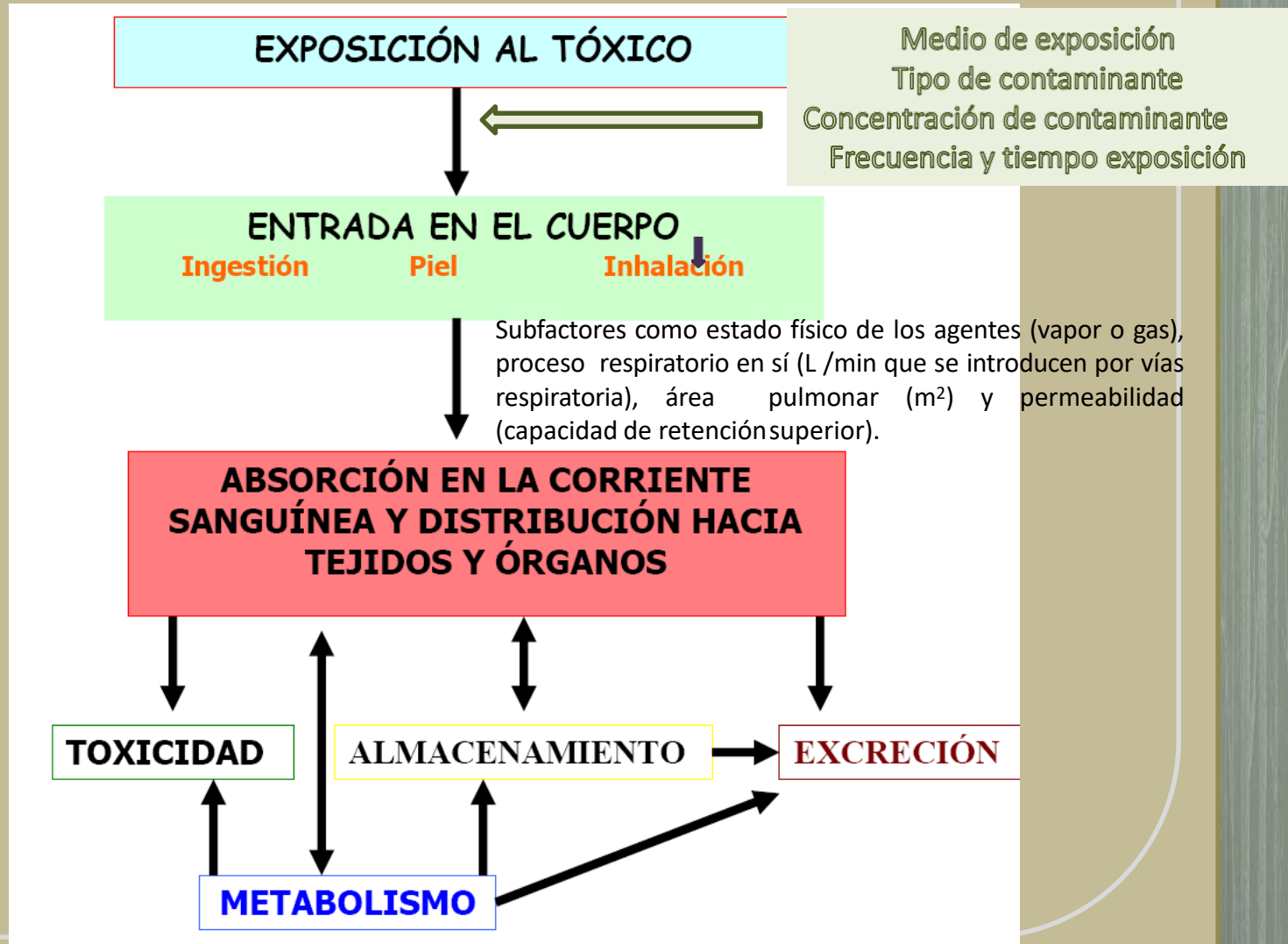
P_m: peso molecular del agente químico en gramos

Cuando sólo se dispone del dato de TLV de exposición diaria (TLV-TWA), se puede estimar otros valores de TLV:

TLV-TWA x 3 : no sobrepasar durante más de 3 minutos

TLV-TWA x 5: en ningún momento de la jornada laboral

Etapas del fenómeno tóxico



Áreas de la toxicología

Toxicología ambiental; Estudia las sustancias químicas que contaminan alimentos, suelo, agua, atmósfera; una rama o vertiente de ésta es la Ecotoxicología que considera el daño de contaminantes a determinadas poblaciones.

Toxicología Industrial o tecnológica; pretende proteger a los trabajadores de sustancias especialmente contaminantes.

Toxicología Reglamentaria; genera normas para establecer una exposición segura.

Toxicología Alimentaria; ofrece seguridad en cuanto al consumo de determinados alimentos

Toxicología Clínica; analiza enfermedades relacionadas con la exposición de sustancias tóxicas.

Toxicología forense; considera aspectos médico-legales del uso de tóxicos.

Áreas de la toxicología

GRUPOS MÁS IMPORTANTES DE TÓXICOS SON los correspondientes a:

-metales pesados



-Disolventes o vapores

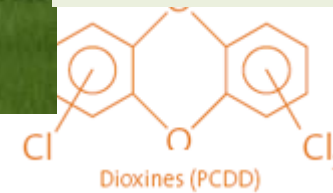
Principales Disolventes Orgánicos Tóxicos

Acetona	Hexano
Anilina	Keroseno
Benceno	Metano
Butano	Percloroetileno
Cloroformo	Propano
Dicloroetano	Tetracloruro de carbono
Diclorometano	Tricloroetano
Etano	Tricloroetileno
Fluorocarbonos	Tolueno
Gasolinas	Xileno

-pesticidas



-Dioxinas y furanos



-Radiaciones y sustancias radiactivas



Clasificación y efectos de los agentes tóxicos

Los tóxicos se **clasifican** en función de múltiples criterios, principalmente los siguientes:

- Según el **estado físico**: Gas, Líquido o sólido
- Según **su composición química**: (inorgánicos y orgánicos); hidrocarburos, alcoholes, aminas, hidrocarburos halogenados.
- Según **su origen**: animal, vegetal, bacteriano, mineral.
- Según **su uso**: plaguicidas, disolventes, aditivos para alimentos
- Según **el ambiente**: contaminantes de áreas de trabajo, contaminantes del medio ambiente
- Según **el órgano al que afecta**: hígado, riñón...
- Según **su efecto**: carcinogénico, mutagénico, teratogénico...
- Según **su efecto de acción biológica**: interferencia en el transporte de oxígeno, inhibidores de azúcares, inhibidores de un activador o cofactor de enzimas, estimuladores de la actividad enzimática.
- Según **su potencial tóxico**: extremadamente tóxico, muy tóxico, ligeramente tóxico.

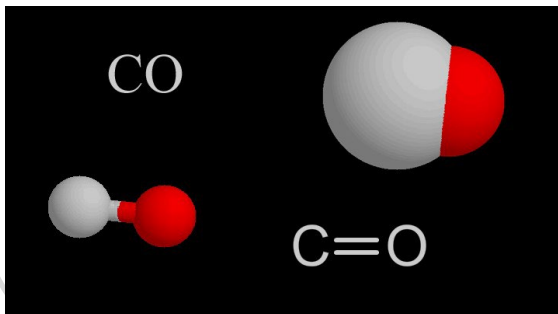
Clasificación y efectos de los agentes tóxicos



Pb: inhibe las enzimas necesarias para la síntesis del grupo hemo



Cu: se une a cofactores enzimáticos que tienen el grupo tiol (-SH) y bloquean la descarboxilación oxidativa de los ácidos cetónicos



CO: dificulta el transporte de oxígeno así como compuestos nitrados y aminados como la anilina y el nitrobenceno

Clasificación de los efectos

La capacidad de acumulación del tóxico no es ilimitada

Según su capacidad de acumulación

- **Acumulativos**: tienen una velocidad de eliminación despreciable o nula; pueden acumularse en tejidos (pesticidas en el tejido adiposo) o en un órgano (sílice en los pulmones).
- **No acumulativos**: su velocidad de eliminación es alta. Ejemplo, algunos disolventes.
- **Parcialmente acumulativos**: se eliminan lentamente; por ejemplo, algunos metales.

Clasificación de los efectos

La capacidad de acumulación del tóxico no es ilimitada

Según su modo de acción en el organismo

- Efecto aditivo: producido por la suma de dos efectos individuales; dos insecticidas organosfosforados producen una inhibición aditiva de la acetilcolina ($2+2=4$). Ejemplo más común para contaminantes atmosféricos.
- Efecto sinérgico: cuando el efecto producido en el organismo por diferentes sustancias tóxicas que confluyen es mucho mayor que el previsto para la suma de los efectos de las distintas sustancias cuando actúan de manera independiente. $(2+4)=20$
- Efecto de potencia: cuando una sustancia no es tóxica en un determinado órgano blanco pero que, ante la presencia de otra, se vuelve mucho más tóxica. $(0+4=15)$

Clasificación de los efectos

La capacidad de acumulación del tóxico no es ilimitada

Según su modo de acción en el organismo

- Efecto antagónico: cuando dos sustancias suministradas simultáneamente ejercen efectos opuestos en el organismo, ejerciendo efecto neutralizante ($3+(-3)=0$) ó generando otro compuesto menos tóxico ($3+3=1$).

Éste puede ser **competitivo**, cuando el tóxico se une a un determinado receptor e impide que otra sustancia se una y actúe, así como **no competitivo**, cuando dos tóxicos actúan sobre diferentes receptores ejerciendo efectos contrarios.

Clasificación de los tóxicos

En función de la alteración que el tóxico puede llegar a causar, se pueden subdividir de la siguiente manera (trasposición de la Directiva 93/21/CEE):

- Corrosivos: son aquellas sustancias, que cuando entran en contacto con los tejidos vivos, pueden llegar a producir destrucción de los mismos.
- Irritante; son aquellos que producen una inflamación en la zona de contacto, que suele ser la piel y las mucosas ocular y respiratoria.
- Neumoconiótico; son los que producen neumoconiosis (alteración pulmonar debida a sustancias sólidas insolubles que se depositan en el pulmón).
- Anestésicos y narcóticos; producen depresión del sistema nervioso (provocan la pérdida de sensibilidad).

Clasificación de los tóxicos

En función de la alteración que el tóxico puede llegar a causar, se pueden subdividir de la siguiente manera (trasposición de la Directiva 93/21/CEE):

- Sensibilizantes; en pequeñas cantidades, producen efectos alérgicos, que pueden manifestarse de forma diversa (asma, dermatitis).
- Cancerígenos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción; según produzcan cáncer, cambios en el material genético o pérdida de fertilidad, respectivamente.
- Asfixiantes; son los que producen anoxia (falta de oxígeno, oxigenación insuficiente). Los asfixiantes pueden ser de dos tipos:
 - Físicos: son los que producen anoxia por desplazamiento de oxígeno en el aire.
 - Químicos: son los que producen anoxia por alteración de los mecanismos oxidativos biológicos.

Clasificación de los tóxicos

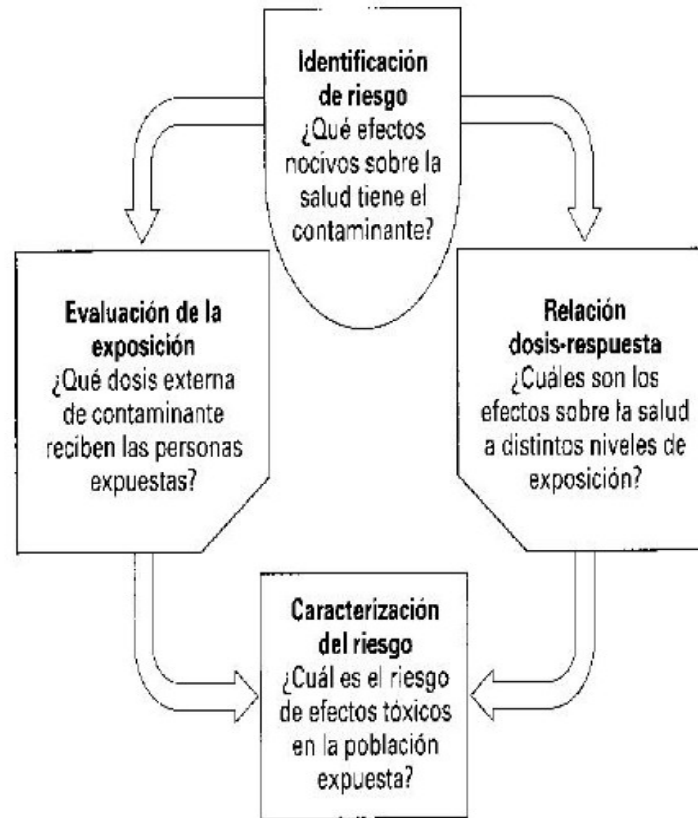
En función de la alteración que el tóxico puede llegar a causar, se pueden subdividir de la siguiente manera (trasposición de la Directiva 93/21/CEE):

- Compuestos tóxicos para la reproducción y el desarrollo (Teratogénicos y reproductivos)
- Compuestos tóxicos para el Medio Ambiente (sobre ecosistemas: **Ecotoxicología** ó sobre ambientes aislados: **Toxicología Ambiental**).

EFFECTOS DE LOS CONTAMINANTES

TIPO DE EFECTO	EJEMPLOS DE CONTAMINANTES
NEUMOCOINIÓTICOS	SÍLICE, AMIANTO
IRRITANTES	ÁCIDO CLORHÍDRICO, FORMALDEHÍDO, OZONO, FOSGENO
ASFIXIANTE SIMPLE	DIÓXIDO DE CARBONO, NITRÓGENO
ASFIXIANTE QUÍMICO	MONÓXIDO DE CARBONO, ÁCIDO CIANHÍDRICO
ANESTÉSICOS	TOLUENO, ACETONA, ÉTER
SENSIBILIZANTES	ISOCIANATOS, FIBRAS VEGETALES, FORMALDEHÍDO
CANCERÍGENOS	BENCENO, CLORURO DE VINILO, AMIANTO
TÓXICOS SISTÉMICOS	MERCURIO, CADMIO, CLOROFORMO
CORROSIVOS	ACIDOS, ÁLCALIS

Etapas de la evaluación del riesgo



Etapas de la evaluación del riesgo para la salud humana

Valoración Dosis-Efecto-Respuesta

La aparición como la evolución de la toxicidad, dependerá de diversos factores que pueden modificar el grado de toxicidad de una sustancia. Existen tres tipos diferentes de factores:

Factores inherentes al agente tóxico: toxicidad del compuesto y propiedades físico-químicas (solubilidad, volatilidad...).

Factores ambientales: humedad, temperatura, hora del día, administración simultánea de otros agentes químicos, tensión emocional (estrés)

Factores biológicos: reactividad de los receptores, especie, edad, sexo, peso corporal, diferencias genéticas, estado de salud, condiciones metabólicas (reposo, trabajo), estado de nutrición.

