

## Lección 3. Toxicología.

en: *Gestión de Residuos Tóxicos. Tratamiento, Eliminación y Recuperación de Suelos.* Lagrega, Bickingham y Evans. Ed. McGraw-Hill. pág. 259

3.1. Farmacocinética.

3.2. Efectos tóxicos.

3.3. Relación dosis-respuesta.

3.4. Sustancias no cancerígenas.

3.5. Sustancias cancerígenas.

3.6. Ecotoxicología.



*Víctima del Mal de Minamata*

### 3.1. Farmacocinética.

- R.P.: residuo corrosivo, explosivo, tóxico, inflamable, etc.
- Toxicidad hacia el ser humano = factor + imp.  $\Rightarrow$  objetivo + imp. de la Gestión de Residuos = protección salud humana.
- Vía de exposición: etapas desde la emisión del contaminante hasta el contacto con el cuerpo humano.
- Ruta de exposición: ruta de acceso al cuerpo humano. Hay 3:
  - vía respiratoria,
  - ingestión o vía gastrointestinal, y
  - contacto epidérmico.

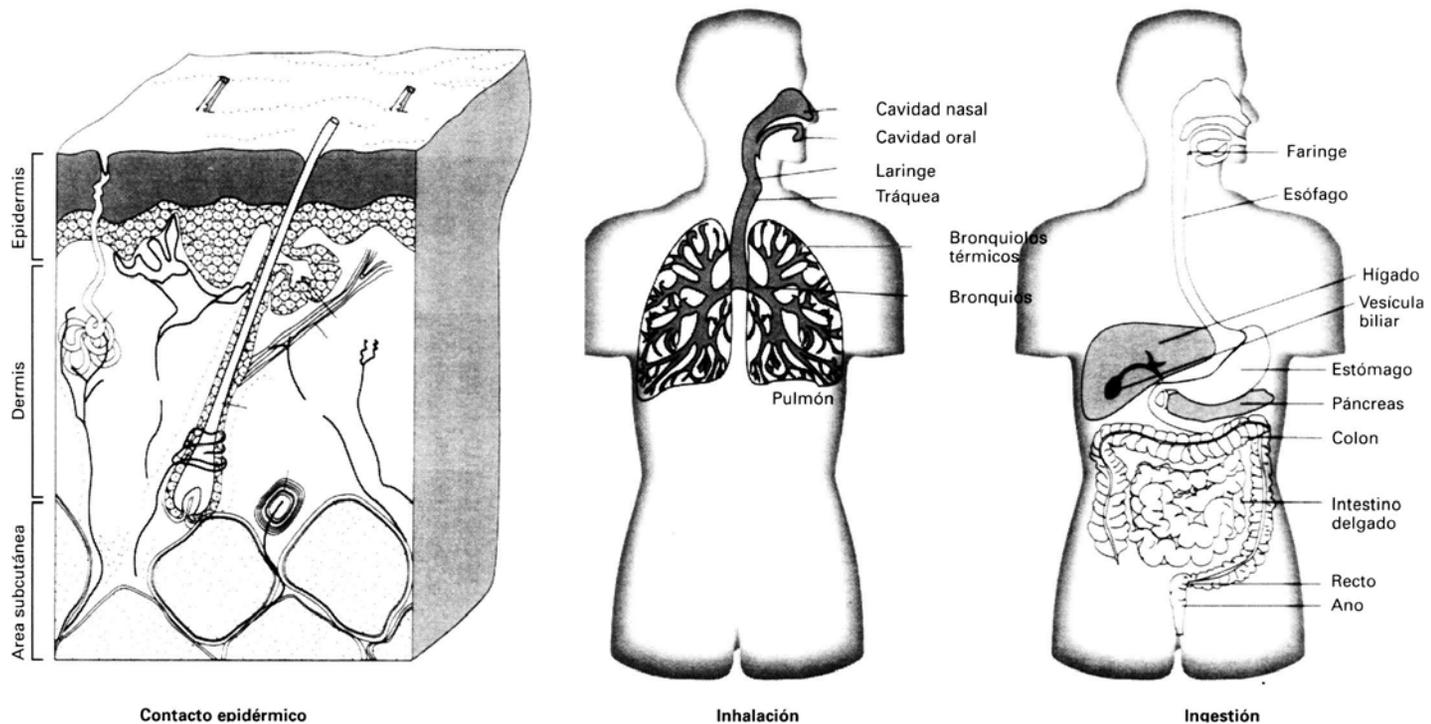


FIGURA 5.1. Vías de exposición de sustancias químicas provenientes de residuos tóxicos<sup>3</sup>.

# Proceso de transformación de sustancias.

## - Exposición de sust. tóxicas:

- Retardo manifestación efectos tóxicos: desde exposición hasta alcanzar una conc. det. durante un t suf. en un órgano de destino.

- Metabolismo en el cuerpo: absorción, distribución, almacenamiento, transformación y eliminación. Ej: benceno en seres humanos:

- incorporación desde pulmones a sangre y retenido posteriormente= 30 %

- expulsión:

- 50 % inmediatamente,

- 20 % sin alteración x los pulmones.

## Absorción.

- Transporte a través de las barreras del cuerpo

piel, revestimiento gastrointestinal, membranas alveolares).

- Dosis:

- Dosis suministrada o dosis de exposición.

- Dosis de ingestión o absorción: cantidad de tóxico asimilable o absorbido.

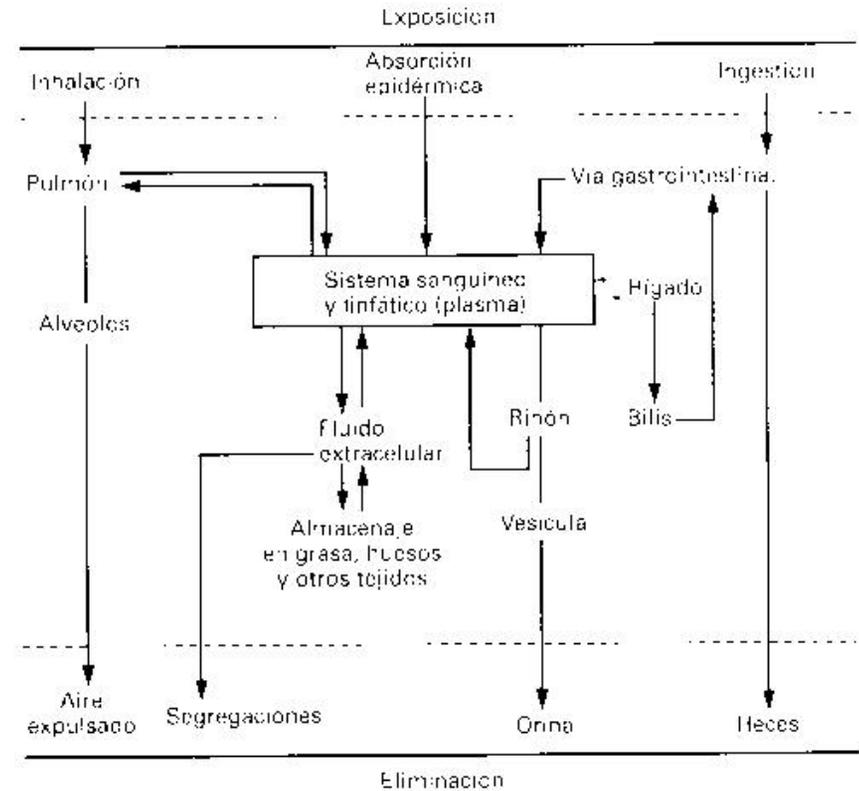
- Dosis definitiva o efectiva: cantidad de tóxico que logra acceder al órgano de destino.

- Importancia de la vía de absorción. Ej. Pb:

- en partículas vía respiración absorción por un adulto: 30-50 % se deposita en vías respiratorias y puede ser absorbido totalmente con el tiempo,

- si es ingerido, absorción: niños: del 50-100 %, adultos: 8-15 %.

- contacto epidérmico: insignificante, excepto a muy altas concentraciones.

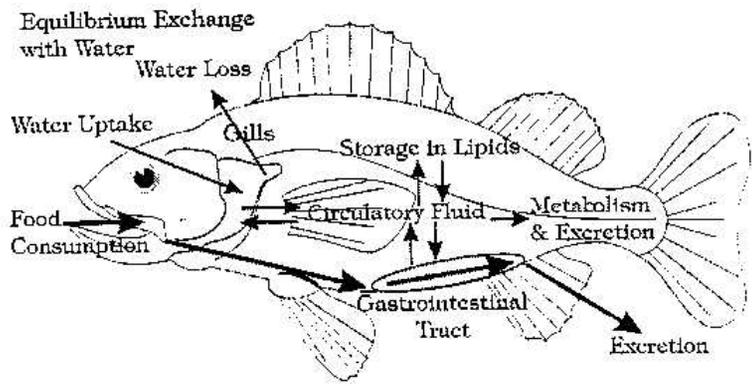


**- Mecanismos de absorción.**

- Formas de atravesar los epitelios de protección:
  - a través de membranas celulares x transporte pasivo (ej.: difusión simple) o activo,
  - a través de poros o canales entre las células epiteliales.

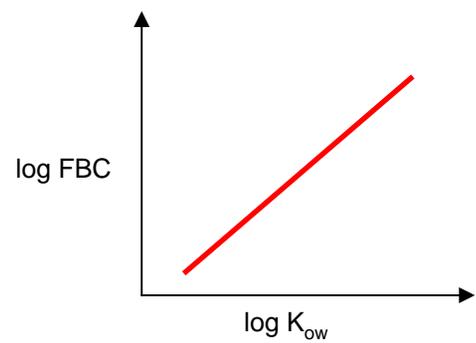
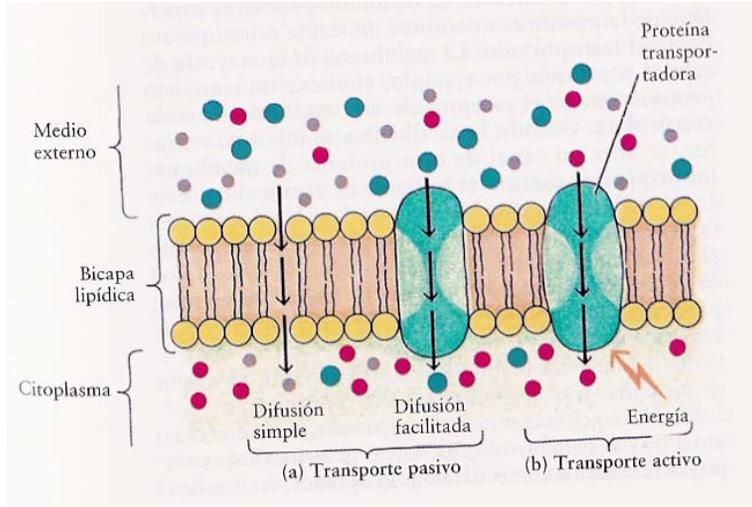
**- Mecanismo para comp. lipofílicos:**

- 1º adsorción sobre sup. externas,
- 2º difusión hacia el interior de la célula,
- ej: peces:
  - entrada x agallas, reparto con fluidos circulatorios
  - deposición en tejidos grasos
  - posible metabolización a especies + oxidadas (+ hidrosolubles) y excreción.



**Difusión.**

- La mayoría de los cont. atraviesan las membranas celulares x difusión simple.
- Difusión = f (liposolubilidad, grado de ionización, hidrosolubilidad...).
  - Liposolubilidad.
    - Coef. octanol-agua,  $K_{ow}$ . -  $10^{-3} < K_{ow} < 10^{-7}$
    - para  $K_{ow} \gg 1 \Rightarrow +$  bioacumulación , pero moléculas con  $\uparrow\uparrow$  PM tienen  $\downarrow$  difusión.

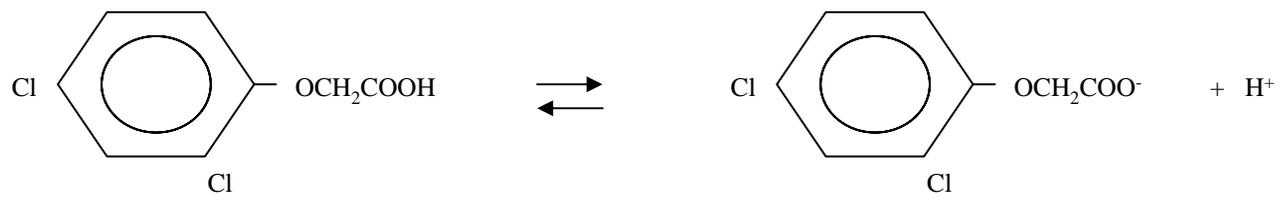
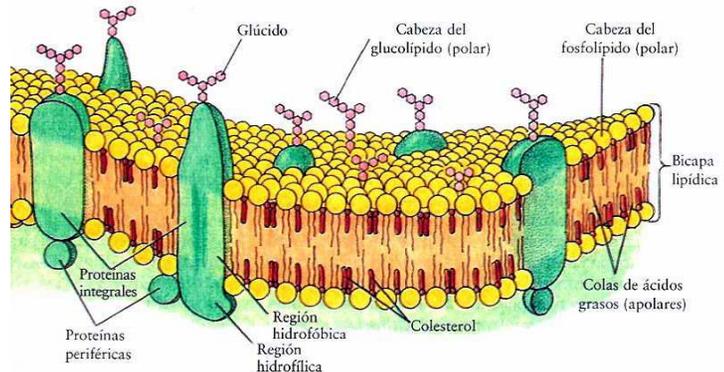


**Figura.** Relación entre factores de bioconcentración y  $K_{ow}$

# Variables físico-químicas que controlan la bioacumulación.

- Comp. y T de las barreras lipofílicas: det. su estado de fluidez  $\Rightarrow$  facilidad de difusión a su través: si  $\downarrow$  T  $\Rightarrow$  fluidez  $\downarrow$ .
- Carácter ácido-base del cont.:

Variable fund. : pH  $\Rightarrow$  estado de protonación del cont.:



Regla gral.: sólo las especies **no cargadas** cruzan la barrera lipofílicas fácilmente.

Mayor incorporación según nat. del cont.:

- ácidos débiles: a pH ácidos, ej: en plantas el herbicida 2,4D MCPA penetra la cutícula a pH ác.
- bases débiles: a pH alcalinos, ej: en mamíferos: ác. débiles entran en el estómago (pH 1-2), y bases débiles en el duodeno (pH + alto).

- Tamaño de la molécula del cont.

## Distribución de contaminantes.

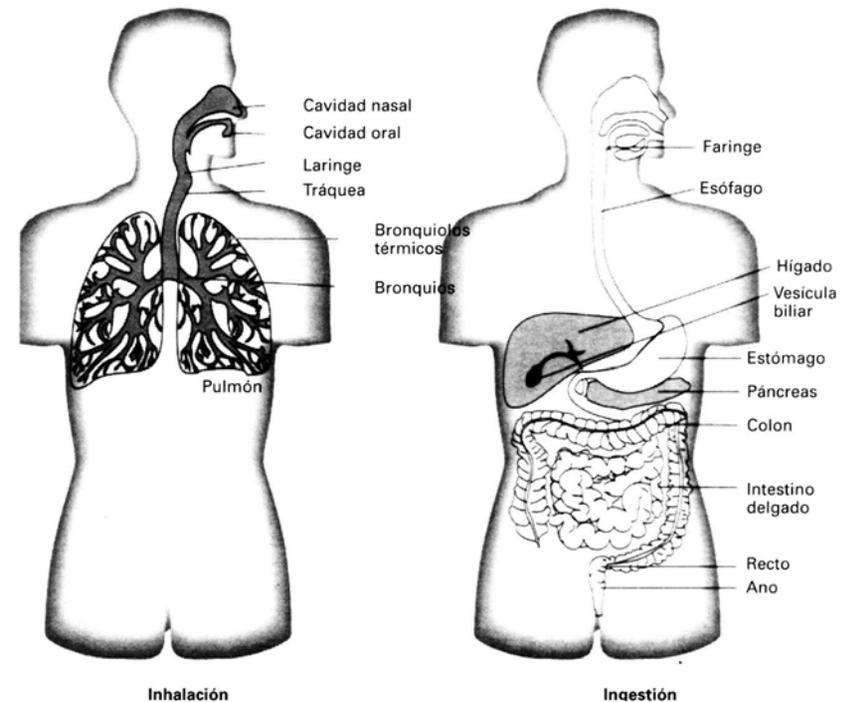
- Después de la absorción el cont. se distribuye de forma desigual x todo el cuerpo.
- Hígado = órgano fundamental en la desintoxicación.
- El órgano de acumulación depende de la zona de absorción, ej: los tóxicos absorbidos x los pulmones, piel, boca o esófago pueden no alcanzar el hígado temporalmente, mientras que x estómago e intestinos llegan directamente.

## Almacenamiento.

- Posible sistema de defensa del cuerpo. No se produce daño en el órgano de almacenamiento.
- Depende de la afinidad del cont. x el tejido del órgano de almacenamiento. Ej.:
  - Tejidos grasos: sust. apolares (lipófilas) como pesticidas, PCBs...
  - Plasma sanguíneo: sust. combinables con proteínas sanguíneas como iones de Hg.
  - Huesos: Pb, Ra y F<sup>-</sup>.
  - Riñones: Cd.

## Biotransformación y transformación.

- Después de la llegada de un tóxico a un órgano puede producirse:
  - Biotransformación: x medio de enzimas que metabolizan el tóxico (sust. apolares).
  - Eliminación: sust. tóxicas no almacenadas son eliminadas vía bilis, orina, heces y excreciones.
  - Formación de complejo químico receptor en el/los órganos/s destino.



## - Biotransformación de tóxicos apolares y no volátiles:

### Reducción de quinonas

- 1ª fase: introducción de grupo funcional polar en el tóxico por:

- oxidación,

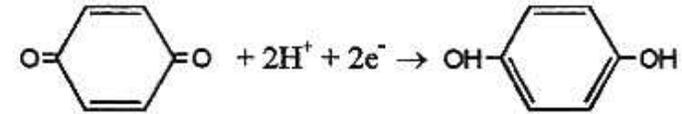
- reducción,

- hidrólisis:  $R-X + H_2O \rightarrow R-OH + X^- + H^+$

donde se produce una sustitución del grupo saliente X por el OH del agua.

- deshalogenación:  $R-Cl + H^+ + 2e^- \rightarrow R-H + Cl^-$

- 2ª fase: unión entre moléculas polares (conjugación) de mayor solubilidad y eliminabilidad.

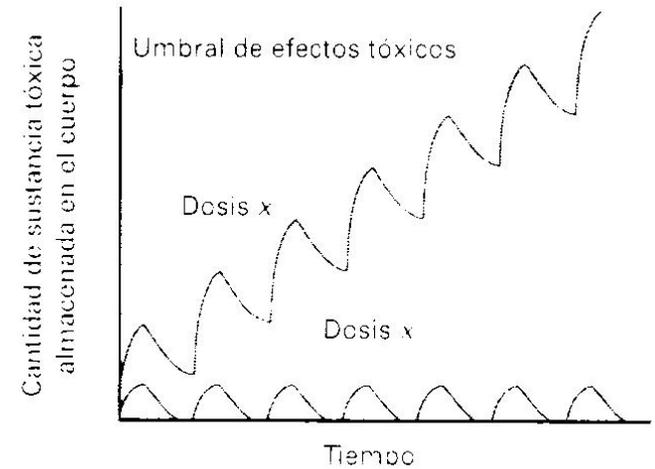


- Órganos + importantes en la biotransformación: hígado y riñones.

## Farmacocinética.

- Estudia las velocidades de absorción, transformación, almacenamiento y tpte. de tóxicos.

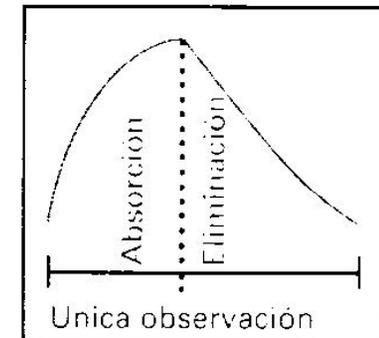
- Emplea modelos cinéticos de orden 1 pero tb. 0 ó 2.



## Período de exposición.

- Factor fundamental. Criterios: agudo= 1 día, subagudo= 10 días, subcrónico= 2 semanas-7 años, crónico > 7 años.

- Dosificación o fraccionamiento de una dosis tóxica ~ reducción de la toxicidad si existe desintoxicación y/o eliminación adecuada entre cada dosis.



## 3.2. Efectos tóxicos.

- **Proceso:** absorción  $\Rightarrow$  tpte.  $\Rightarrow$  efectos tóxicos.
- **Efecto tóxico:** unión del tóxico con los receptores, molécula/s del órgano destino, ej: enzimas, membrana celular, DNA...
- **Afinidad estructural tóxico-receptor:** ej. del complejo CO-hemoglobina, ej. de isómeros de PCBs.

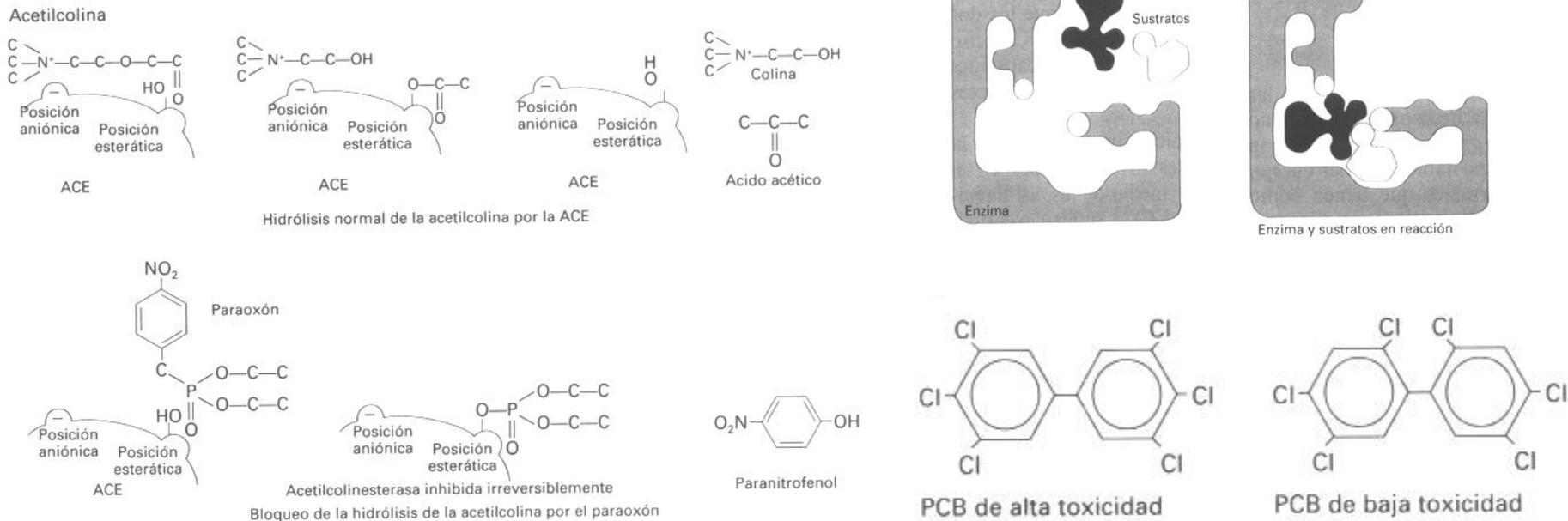


FIGURA 5.10. Inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (ACE) por el organofósforo<sup>36</sup>.

### Mecanismo y manifestación tóxica.

- **Inhibición de la acetilcolinesterasa (ACE) x organofosforados.**
- **Acetilcolina.** Liberada en las terminaciones nerviosas provoca constricción de fibras musculares.
- **El exceso de acetilcolina es controlado por la ACE que la hidroliza.**
- **El paraoxón (metabolito del paratión) inhibe la acción de la ACE  $\Rightarrow$  exceso de acetilcolina  $\Rightarrow$  broncoconstricciones, salivación excesiva, contracción de músculos blandos, calambres, retorcimientos.**

# Clasificación de acciones tóxicas y sus efectos.

## - Clasificación por consecuencia.

### - Efectos cancerígenos y no cancerígenos.

Sustancia tóxica	Efectos cancerígenos	Efectos no cancerígenos
Plomo	Tumores en el riñón (animales de lab.)	Peso de nacimiento reducido, anemia, aumento de tensión sanguínea, daños en cerebro, reducción capacidad de aprendizaje
Benceno	Leucemia (en humanos)	Somnolencia, vértigo, dolores de cabeza, anemia, falta de inmunidad, fetotoxicidad

- Efectos genotóxicos: los de sust. que afectan al ADN, probl. induciendo cáncer en células somáticas y cambios hereditarios en células germinales.

- Efectos teratógenos: efectos patológicos en el feto, particularmente desde la implantación hasta el tercer mes de embarazo en humanos.

## - Clasificación por órgano de destino.

### - Algunos xenobióticos atacan ciertos órganos específicos, ej:

- riñón: intoxicación x Cd,
- médula espinal: benceno,
- cerebro: metilmercurio,
- hígado:  $CCl_4$ ,
- pulmón: paraquat,
- ojo: cloroquina (fármaco antimalárico).

## - Clasificación por efectos inmediatos o diferidos.

- Toxicidad aguda: efectos poco tiempo después de 1 sola exposición.
- Toxicidad crónica o diferida: largos períodos de latencia
- Cianuro: muerte en minutos, sust. cancerígenas: 10-30 años.

## - Clasificación según reversibilidad.

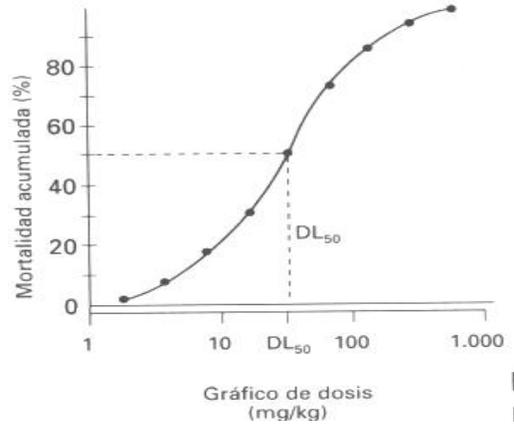
- Órganos regenerables: hígado y piel.
- Órganos poco-nada regenerables: sist. nervioso central.

## - Clasificación por efecto locales y sistémicos.

- Sust. reactivas (ácidos, bases fuertes...): efectos locales.
- Venenos sistémicos: daños en zonas distantes a la de absorción.

### 3.3. Relación dosis-respuesta.

- Respuesta tóxica = f (dosis, edad, sexo, genética, estado de salud y reproductivo...)
- Conceptos básicos:
  - Dosis letal media (DL<sub>50</sub>).
  - Concentración letal media (CL<sub>50</sub>).



DL50 oral aguda en rata respecto a varios compuestos.

Sustancia	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Etanol	13.000
Sal de mesa	3.800
Malatión (insecticida)	2.800
Aspirina	1.500
Lindano (insecticida)	88-270
Fluoruro sódico	180
DDT	113-118
Nicotina	50-60
Paratión	2
Dioxina	0.02-0.05

DL50 para dioxina en distintos roedores.

Especie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Conejillo de Indias	0,001
Rata (Sprague Dawley o Long-Evans)	0,002-0,05
Rata (HanWistar)	> 3
Hámster	5

Exposición a corto plazo (menor o equivalente a 14 días)		Concentración en la atmósfera (ppm)	Exposición a largo plazo (superior a 14 días)	
Efectos sobre el ser humano	Efectos sobre animales		Efectos sobre animales	Efectos sobre el ser humano
		10 <sup>5</sup>		
Muerte	Muerte	10 <sup>4</sup>		
		10 <sup>3</sup>		
	Efectos sobre órganos productores de sangre	10 <sup>2</sup>	Efectos sobre la reproducción; leucemia	
Dolor de cabeza	Efectos sobre la descendencia	10		Efectos sobre órganos productores de sangre
	Efectos sobre el sistema inmunológico			
Olor		1,0		
		0,1		
		0,01		
	Riesgos mínimos para efectos distintos al cáncer			

FIGURA 5.15. Efectos sobre la salud de la inhalación de benceno<sup>60</sup>.

### 3.4. Sustancias no cancerígenas.

#### - Ppales. efectos de sust. no cancerígenas:

- alterar la permeabilidad de las membranas celulares,
- desplazar elementos imp. para el funcionamiento de la actividad celular,
- + imp.: afectar a las enzimas.

#### - Concepto de umbral.

- Nivel por debajo del cual no se observa efecto.

#### - Cuantificación compleja. Términos + comunes:

- NENO: Nivel de Efectos No Observables: dosis + alta de inocuidad, sin respuesta.
- NEANO: Nivel de Efectos Adversos No Observables. Variante del NENO.
- NMEO: Nivel Mínimo de Efectos Observados: dosis mínima examinada a partir de la cual se comienza a observar una respuesta.
- NMEAO: Nivel Mínimo de Efectos Adversos Observados. Variedad del NMEO que indica sólo las consecuencias adversas.

#### - Tb se emplean valores de dosis diarias:

- ADA, Admisión Diaria Aceptable: nivel de Absorción Diaria de una sustancia incapaz de producir efectos negativos sobre la salud.
- DRf, Dosis de Referencia.

#### - Bases de datos sobre toxicología.

- Sistema Integrado de Información de Riesgos (SIIR), preferida x la EPA.
- Tablas Sumario de Asesoría sobre Efectos para la Salud (TSAES).
- ATSDR, Agencia de Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades.
- Documentos del PISQ de la OMS en Ginebra (Suiza).
- Asamblea Conjunta sobre Residuos de Pesticidas entre la FAO y la OMS (ACRP) publicada por la FAO en Roma.
- Otros: Biblioteca Nacional de Medicina, Toxnet, Centro de Investigaciones de Syracuse.

### 3.5. Sustancias cancerígenas.

- **Cáncer:** masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no va en consonancia con el de un tejido normal, persistiendo en comportamiento anormal, incluso tras el cese de los estímulos que provocan tal cambio.

- **Tumores:**

- benignos,

- malignos:

- sarcomas: en músculos,

- carcinomas: en células epiteliales.

- **Fases:**

- **Inicio:** alteración de una célula normal en cancerígena por mutación.

- **Crecimiento:** multiplicación y selección de las células iniciales.

- **Avance:** expansión de las células cancerígenas invadiendo tejidos locales y por metástasis hacia órganos distantes.

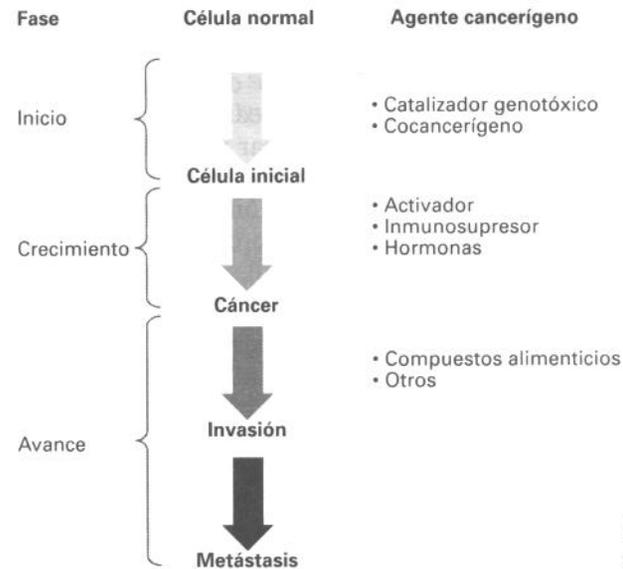


FIGURA 5.19. Las tres fases de la carcinogénesis.

- **Tipos de sustancias cancerígenas.**

- **Genotóxicas y epigénicas:**

- **Genotóxicas:** permiten el inicio y mutación progresiva necesarias para el desarrollo completo del cáncer.

- **Epigénicas (no genotóxicas):** facilitan la carcinogénesis gracias al desarrollo o a la inmunodepresión.

- **Sust. cancerígenas completas:** intervienen en + de 1 fase del proceso cancerígeno. Ej: benzo(a)pireno actúa como iniciador y como activador.

- **Sust. cocancerígenas:** refuerzan la carcinogénesis al ser suministradas junto con sust. cancerígenas. Ej: fenol.

## Clasificación química de las sustancias cancerígenas completas.

Clasificación química	Ejemplos
<i>Agentes directamente alquilizantes</i>	
Epóxidos	Óxido de etileno Butadieno epóxido
Etileniminas	Etilenimina Melamina de trietileno
Halogénidos de alquilo	Bromuro de metilo
Eteres halogenados	Eter bis-(clorometilo)
Mostazas	Sulfuro bis-(2-cloroetilo) Amina bis-(2-cloroetilo) Citoxano (endoxano)
Nitrosamidas, ureas nitrosas	N-metilnitrosouretano N-metilnitrosourea
<i>Agentes que precisan la activación metabólica</i>	
Aminas aromáticas	2-naftilamina o-toluidina 3-3'-diclorobencidina
Nitrosaminas	Dimetilnitrosamina Dietilnitrosamina Nitrosopiperidina
Tinturas azoicas	o-aminoazotolueno 4-benceno dimetilaminoazoico Azul directo 6
Hidrazinas	1,2-dimetilhidrazina Cicasina (sust. natural)
HAP	Benzo(a)pireno Metilcolantreno Dibenzo(a,h)acridina Dibenzo(a,h)antraceno
Alcaloides (producto natural)	Aflatoxinas Alcaloides pirolicínicos

<i>Sustancias cancerígenas inorgánicas</i>	
Metales	Be, Ni, Cr(VI), Cd
Metaloides	As
Sustancias cancerígenas en estado sólido	Amianto

## Sustancias medioambientales cancerígenas para el ser humano.

Sustancia	Cáncer	Genotoxina
Amianto	Pulmón, mesotelioma	Raramente
Arsénico	Pulmón, piel	Sí
Benceno	Leucemia	Raramente
Bencidina	Vesícula	Sí
Cloruro de vinilo	Hígado, angiosarcoma	Sí
Cr(VI)	Pulmón	Sí
Dietilelbestrol	Hembra	No
Eter bisclorometilo	Pulmón	Sí
2-naftilamina	Vesícula	Sí
Níquel	Pulmón	Sí
Plutonio-239	Pulmón	Sí
Radio-226	Pulmón, osteosarcoma	Sí
Radón-222	Pulmón	Sí

## Carcinogénesis ambiental.

- El 25 % de la población contrae cáncer en algún momento de su vida.
- **Causas:**
  - radiaciones nucleares (cósmicas, de centrales nucleares), solares (cáncer de piel),
  - alimentación: falta de frutas y verduras, exceso de grasas (carne a la parrilla)
  - fumar: ppal. causa de cáncer (pulmón, vesícula, páncreas, pecho...)
  - condiciones de trabajo: exposición sust. tóxicas.

### 3.6. Ecotoxicología.

- Ciencia que aplica los principios de la toxicología para determinar el impacto de los contaminantes sobre los sistemas naturales.

#### - Pruebas de toxicidad.

##### - A corto plazo o de toxicidad aguda:

- determinan efectos graves resultantes de exposiciones cortas en tiempo,
- se somete a una población a distintas dosis del residuo o contaminante. Se emplean la  $DL_{50}$  ó  $CL_{50}$

##### - A largo plazo o pruebas crónicas de toxicidad:

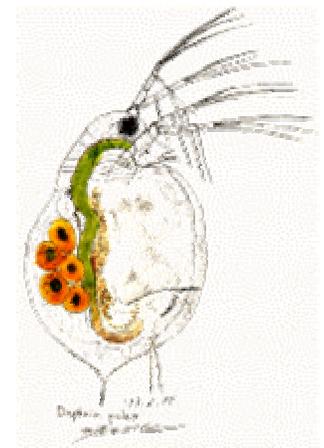
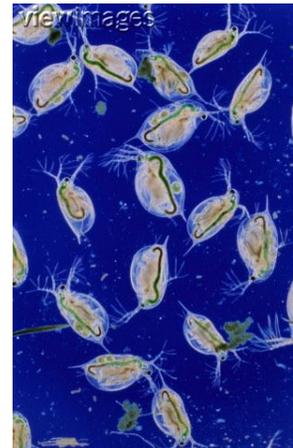
- se somete a los organismos en dist. fases vitales al contaminante de forma prolongada,
- se emplea en NMEO (nivel mínimo de efectos observados) y el NENO (nivel de efectos no observables),
- limitación debida al tiempo y coste económico.

#### - Bioindicadores.

- Organismos (o sus componentes) que facilitan información sobre la salud del ecosistema. Ej: organismos acumuladores (mejillón, algas pardas ...), org. sensibles a det. contaminantes...

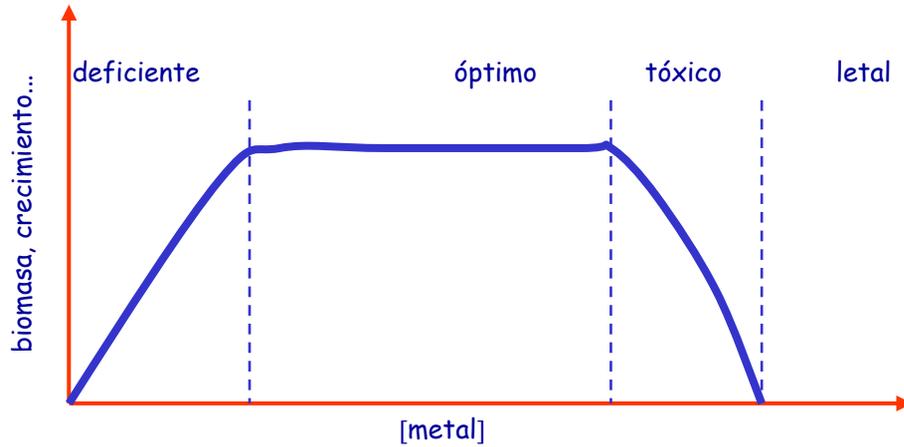
##### - Parámetros imp.:

- Coeficiente de partición octanol-agua,  $K_{ow}$ .
- Factor de bioconcentración
- Biomagnificación.

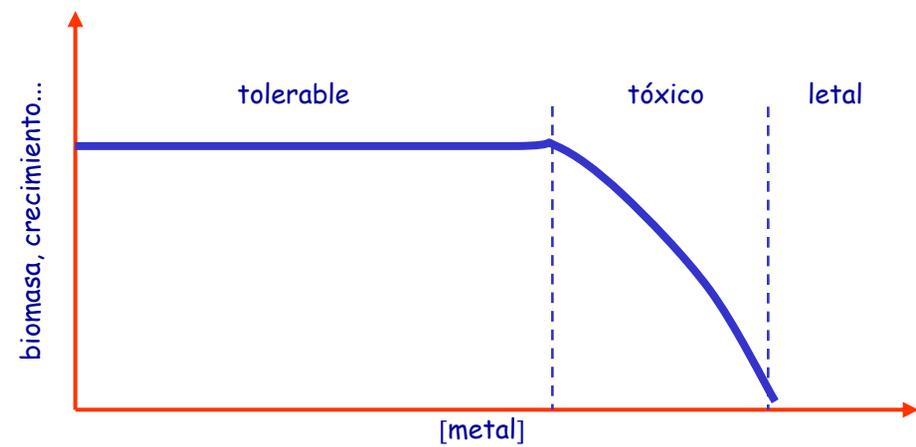


# - Toxicidad metálica en organismos acuáticos (Bryan, 1976).

a) Elementos esenciales, ej: Cu, Zn...



b) Elementos no esenciales, ej: Hg, Pb...



- Forma del metal:

- Presencia de otros metales o tóxicos

- Factores que afectan a la fisiología del org. y probl. la forma del metal en agua

- Condiciones del organismo

- Respuesta etológica

- inorgánica - soluble: ion, complejo o quelato iónico, molécula  
- orgánica - particulado: coloidal, precipitado, adsorbido,

- acción conjunta  
- antagonismo - aditiva, más o menos que aditiva  
- sin interacción

- T, pH, O<sub>2</sub> disuelto, luz, salinidad

- estadio de desarrollo (ej: huevo, larva)  
- cambios en el ciclo vital (ej: reproducción)  
- edad y tamaño  
- sexo  
- estado nutricional  
- actividad,  
- estructuras de protección adicional (ej: concha)  
- adaptación a los metales

- comportamiento alterado

# Efecto de algunas variables físico-químicas sobre la toxicidad y la incorporación de metales pesados a los organismos.

## - Temperatura y $O_2$ disuelto:

- Si  $T \uparrow \Rightarrow \uparrow$  toxicidad metálica. Causas:  $\uparrow$  actividad respiratoria.
- Si  $[O_2] \downarrow \Rightarrow \uparrow$  toxicidad metálica. Causas:  $\uparrow$  actividad respiratoria,  $\uparrow$  biodisponibilidad metálica, ej:  $[metales]_{aguas}$   
intersticiales de sedimentos anaeróbicos =  $10 \times [metales]_{aguas}$  sobrenadantes

## - Dureza del agua: Si $\uparrow \Rightarrow \downarrow$ toxicidad. Causas:

- formación de carbonatos insolubles o adsorción en  $CaCO_3 \Rightarrow \downarrow$  biodisponibilidad,
- Ca y Mg compiten con metales x ptos. activos en tejidos de peces.

## - Compuestos orgánicos y mat. particulada y coloidal:

- en gral. poca imp. en aguas naturales,
- depende de la "capacidad complejante del medio",
- exp. de lab. con NTA, EDTA, etc.: si  $[comp. org.] \uparrow \Rightarrow \downarrow$  toxicidad. Efectos negativos: toxicidad de NTA y EDTA, y removilización metálica desde los sedimentos.
- si  $[mat. particulada y coloidal] \uparrow \Rightarrow \downarrow$  toxicidad. Causa:  $\downarrow$  biodisponibilidad, excepto pocos org. filtradores.

- pH.
  - imp. efecto sobre la dureza de carbonatos y los comp. org.
  - Si pH  $\uparrow \Rightarrow$  puede  $\downarrow$  toxicidad metálica x precipitación con carbonatos, hidróxidos...
  - Efecto sobre la mat. org.: cambios de pH alteran la adsorción/desorción metálica en comp. org., ej: aa.
- Salinidad:
  - varía poco en el océano: efecto poco imp., pero  $\uparrow$  imp. en aguas salobres, estuarios, etc.
  - En gral. si S(‰)  $\uparrow \Rightarrow \downarrow$  toxicidad. Causas:
    - $\downarrow$  biodisponibilidad metálica, ej: formación de complejos ej. con  $\text{Cl}^-$ .
    - $\downarrow$  tpte. iónico al interior del org.

## Efecto de los factores biológicos.

- Comp. fisiológico gral.: org. en aguas dulces o salinas sufren dif. osmoregulación.
- Ciclo e historia vital:
  - Edad: si  $\uparrow \Rightarrow \uparrow$  [metales]
  - Sexo: hembras incorporan +
  - Estación:  $\downarrow$  incorporación en invierno x  $\downarrow$  act. biológica y metabólica
  - Biomagnificación metálica:  $\downarrow$  imp., sólo para Hg y As x su  $\uparrow$  afinidad x comp. org.
  - Org. del sedimento:  $\uparrow$  [metales]