

Capítulo 5

Conceptos básicos de toxicología ambiental

Ma. Concepción Gutiérrez Ruíz*
Teresa Fortoul van der Goes **

1. INTRODUCCIÓN

Gran número de los problemas a que se enfrenta el mundo actual son consecuencia del manejo inadecuado de las sustancias que el ser humano ha desarrollado para su beneficio.

Ejemplo de esto es el uso del DDT que, en su momento, fue considerado como un plaguicida ideal, ya que era barato y, al parecer, no producía alteraciones en el ambiente ni en el ser humano. El paso del tiempo mostró que, aunque es un plaguicida excelente, tiene enormes defectos, entre ellos, que es bioacumulable y persiste en el ambiente por periodos prolongados. Un ejemplo más es el uso de clorofluorocarbono (CFC), que son muy útiles en los sistemas de refrigeración y como propelentes en los aerosoles. Estas moléculas también se consideraron ideales hasta que se detectó que interactúan con la capa de ozono que se encuentra en la estratosfera y la destruyen. Esta capa nos protege de la luz ultravioleta de alta energía, cuyas radiaciones pueden ocasionar cáncer en la piel y cataratas, entre otros daños (véanse también los Capítulos 6 y 10); por lo tanto, el uso de cantidades crecientes de CFC al ambiente tarde o temprano causarán un

* Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Básicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México, D.F.

** Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina-UNAM, México, D.F.

Otro ejemplo es el de aquellos sitios en los que, por las condiciones geológicas, hay exposición al radón y en los que debe tomarse en cuenta a este gas como agente tóxico. Lo mismo se puede decir de la presencia de arsénico en los mantos freáticos, cuando esta agua contaminada se utiliza para el consumo humano, lo que ocasiona alteraciones en la salud de la población expuesta (véase el Capítulo 14). Un ejemplo importante más es el de los individuos que trabajan en la alfarería en muchos países de América Latina. Como consecuencia de la greta utilizada para el “vidriado”, la cual tiene un alto contenido de plomo, estas poblaciones tienen concentraciones elevadas de plomo en la sangre. El uso de una greta con menor concentración de plomo, o sin él, disminuiría el riesgo de estos grupos laboralmente expuestos.

Agua y drenaje. El agua es un excelente medio de transporte para los tóxicos, tanto de aquéllos que se han transminado de las superficies contaminadas, como de los que son vertidos en ellas por la industria. Otro problema relacionado es el del drenaje, en el cual se suman todos los residuos, tanto biológicos como químicos, los que, al no ser tratados adecuadamente, contaminan las zonas cercanas y afectan a sus habitantes. Esto es importante pues, aunque el agua se encuentra distribuida en cerca de 70% de la superficie del planeta, un porcentaje mínimo de ella es potable, pues la mayor parte corresponde a los océanos.

Pasatiempos y otras actividades. El ser humano encuentra solaz y entretenimiento en diversas actividades. La pesca, el alpinismo, el modelismo y la jardinería son ejemplos de actividades que pueden contribuir, con exposiciones adicionales, a la exposición diaria que se describe antes. Así en el modelismo se utilizan disolventes, en la jardinería se pueden usar diversos plaguicidas y, quien practica la pesca, se puede exponer a las aguas y a la fauna acuática contaminadas.

No se puede dejar de mencionar la exposición al humo del tabaco ya sea por fumar o por convivir con fumadores. Numerosos estudios han demostrado que se generan alteraciones tanto en la salud de aquellos niños cuyas madres son fumadoras, como en la de las parejas de sujetos fumadores o de las personas que pasan varias horas cerca de ellos, como ocurre en algunos centros de trabajo.

2. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES TÓXICOS

Los agentes tóxicos pueden clasificarse de diversas formas, dependiendo del interés y las necesidades de quien realiza la clasificación. Por ejemplo, se pueden clasificar conforme a su:

- Órgano blanco (hígado, riñón, sistema hematopoyético, etc.)
- Uso (plaguicidas, disolventes, aditivos alimentarios, etc.)
- Fuente (toxinas animales o vegetales)
- Efectos (carcinógenos, mutágenos, hepatotóxicos, etc.).

Estos agentes también pueden clasificarse de acuerdo con su:

- Estado físico (gas, polvo, líquido, etc.)
- Propiedad o propiedades peligrosas –que en muchos países aparecen en la etiqueta– (explosivo, inflamable, corrosivo, etc.)
- Grupo químico (amina aromática, hidrocarburo halogenado, etc.)
- Potencial como tóxicos agudos (extremadamente tóxico, moderadamente tóxico, ligeramente tóxico, etc.).

Algunas de las clasificaciones más usuales se refieren al origen de la exposición humana a estas sustancias, por ejemplo:

- Contaminantes del aire
- Agentes de riesgo laboral
- Aditivos alimentarios, entre otros.

Hay ocasiones en que los agentes tóxicos se clasifican en función de su mecanismo bioquímico de acción, por ejemplo, inhibidor de grupos sulfhidrilo, productor de methemoglobina, etc.

Usualmente, se combinan algunos de estos tipos de clasificación. Para propósitos legales y de control, y para la toxicología en general, las más útiles de estas clasificaciones son las que se basan en las propiedades químicas y biológicas de los agentes y en las características de la exposición.

3. TOXICIDAD Y EFECTOS TÓXICOS

Todas las sustancias químicas pueden alterar alguna función o producir la muerte en algún organismo, por lo que podría considerarse que *todas las sustancias son tóxicas*. Paracelso (1493-1541) resumió este concepto en la expresión *Dosis facit venenum*, esto significa que todas las sustancias son veneno, no hay ninguna que no tenga efecto tóxico y la dosis es lo que hace la diferencia entre un veneno y un remedio (véase el Capítulo 1). Esta aseveración permite enfatizar la importancia de la evaluación del riesgo, la que incluye la evaluación de estas circunstancias bajo las cuales se pueden producir los efectos adversos (véase el Capítulo 22).

El término dosis se define usualmente como la cantidad de una sustancia que es administrada a un organismo, por unidad de peso corporal, en un tiempo determinado y bajo condiciones controladas. La dosis administrada puede ser diferente de la dosis absorbida por el organismo; a su vez, la dosis efectiva en el órgano blanco es una fracción, tanto de la dosis absorbida como de la administrada.

Se define como efecto tóxico el cambio biológico que es producido en un organismo como resultado de la exposición a un agente. Estos efectos se deben a la interacción de los agentes con los sistemas biológicos o a las modificaciones de los mecanismos de defensa del organismo que se deben a dichos agentes. Por ello, no es sorprendente que la mayoría de las respuestas tóxicas entre los individuos de una especie dada también muestren una variabilidad; además, debido a los factores genéticos y la variabilidad bioquímica, entre los individuos de distintas especies pueden presentarse diferencias aún mayores.

Dentro de ciertos límites, y bajo condiciones controladas, hay una relación entre la cantidad de sustancia a la cual se expone a un determinado grupo de organismos y la respuesta tóxica, si bien puede haber diferencias cuantitativas entre algunos de los miembros del grupo. Por otra parte, a medida que aumenta la cantidad de agente a la que se exponen los organismos, por lo común también aumentan la magnitud del efecto y/o la cantidad de individuos que lo presentan.

Los efectos tóxicos –o adversos– de un agente químico sobre un sistema biológico no se producen a menos de que el agente, o los productos de su biotransformación, alcancen el sitio apropiado del cuerpo, a una concentración, y por un tiempo suficientes, que les permitan producir manifestaciones tóxicas en el organismo. El que un efecto tóxico ocurra o no se presente, depende de las propiedades físicas y químicas del agente, la susceptibilidad del sistema biológico u organismo y las características de la exposición.

Finalmente, toxicidad es la capacidad intrínseca de una sustancia para causar un efecto adverso a un organismo. Para evaluarla de manera cuantitativa se requiere conocer la cantidad de sustancia administrada o absorbida por el organismo (la dosis), la vía de exposición y la frecuencia de ésta. La toxicidad de una misma sustancia hacia diversos organismos puede variar ampliamente, dependiendo de las características de ellos, las rutas por las que se hayan absorbido y las condiciones de la exposición, por lo que también pueden variar los efectos tóxicos.

4. CARACTERÍSTICAS DE LA EXPOSICIÓN

Los principales factores que influyen sobre los efectos tóxicos de un determinado agente sobre un organismo dependen de las características de:

- El organismo
- El agente
- La interacción entre ambos, o sea, de la manera en que ocurre el contacto entre el agente tóxico y el organismo, es decir, de la exposición,.

Como es evidente, para un caso específico, los dos primeros de estos factores son invariables pero, en el último, son determinantes la vía de exposición, así como su duración, frecuencia y magnitud. A continuación se discuten estos aspectos.

4.1 VÍAS DE EXPOSICIÓN

La vía por la cual el agente entra en contacto con el individuo (vía o ruta de exposición) es uno de los factores que más influyen sobre los efectos tóxicos de una sustancia, pues de ella depende que el tóxico sea modificado, biotransformado o bioactivado, o que no lo sea. Este es el caso de la vía respiratoria, que permite el paso directo de los agentes al torrente sanguíneo, en comparación con la vía oral, en la cual la biotransformación de los agentes se puede iniciar antes de que pasen por el hígado.

Las vías de exposición más comunes son:

- Respiratoria
- Dérmica
- Oral.

En el caso de los tóxicos ambientales tiene especial interés la vía transplacentaria. Entre las vías menos frecuentes, o de menor importancia para la toxicología ambiental, están la intravenosa, intratecal, rectal o vaginal. En seguida se presenta información básica sobre estas vías.

4.1.1 Vía respiratoria

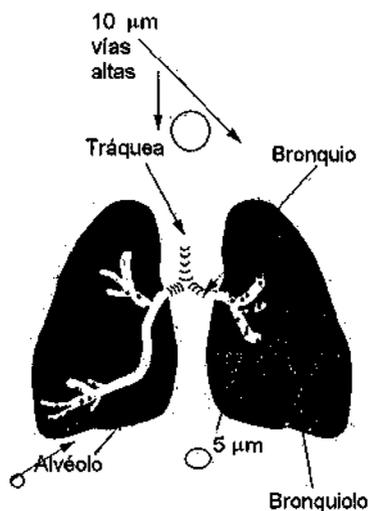
En el caso de la contaminación atmosférica que se presenta en las grandes ciudades, esta vía es de especial importancia ya que, a través de ella, pueden entrar al organismo un gran número de tóxicos. Esta vía también es una de las más importantes en el área laboral, sobre todo en la industria, ya que en estas instalaciones se emplean y generan muchas sustancias volátiles o particuladas.

La importancia de esta vía se debe a que cualquier tóxico que llegue a la superficie del tracto respiratorio entra en contacto con una superficie de aproximadamente 70 m², a través de la cual puede:

- Ser absorbido y producir daño local

- Ser metabolizado –como sucede con el benzo(a)pireno y las nitrosaminas–
- Pasar directamente al torrente circulatorio sin metabolismo alguno.

FIGURA 5.1
Características de la Vía Inhalatoria



De manera general, conforme a su estado físico, los materiales que se inhalan pueden clasificarse en:

- Gases
- Partículas
- Humos
- Vapores
- Aerosoles
- Neblinas
- Polvos.

Esta clasificación tiene importancia desde el punto de vista de la contaminación atmosférica y sus efectos nocivos (véase el Capítulo 9). Las características de

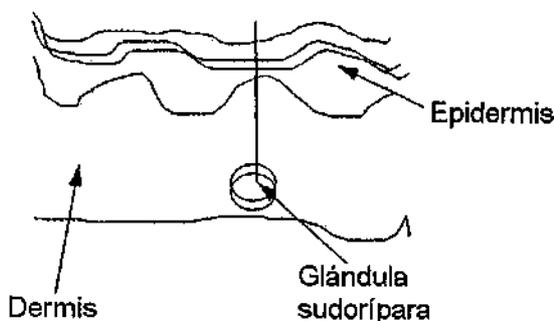
estos agentes se pueden encontrar en los textos especializados en contaminación atmosférica. En la figura 5.1 se presentan las características principales de esta vía.

4.1.2 Vía dérmica

Aunque varias sustancias pueden ser absorbidas a través de esta vía, por lo general la piel intacta es una barrera adecuada en contra de los agentes químicos; sin embargo, la absorción a través de la piel puede ser muy rápida cuando ésta no está intacta. Cuando una sustancia entra en contacto con la piel puede ocurrir que:

- La piel sea una barrera eficaz y la sustancia no penetre
- Se produzca irritación local al contacto con la sustancia
- Ocurra sensibilización
- El tóxico pase al torrente circulatorio a través de la piel.

FIGURA 5.2
Características de la Vía Dérmica



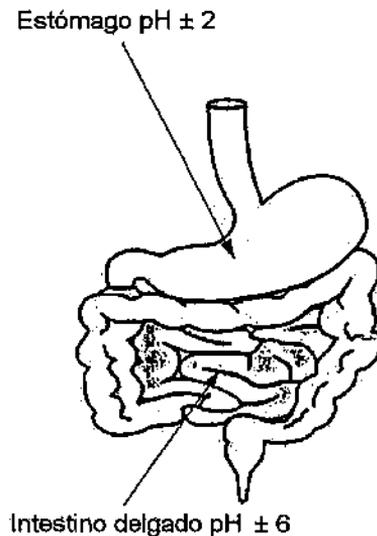
Los disolventes que se utilizan como desengrasantes, por ejemplo el xileno o el tolueno, pueden romper la barrera protectora de la piel y ocasionar alteraciones en ella. Sin embargo, no sólo los disolventes no polares tienen esta propiedad, sino que otras sustancias orgánicas también pueden absorberse fácilmente, por ejemplo, los fenoles y las aminas aromáticas pueden causar envenenamientos

severos por su absorción a través de esta vía. En la figura 5.2 se presentan las características de esta vía.

4.1.3 Vía oral

El ingreso de tóxicos por esta vía —a la que también se conoce como vía gastrointestinal o digestiva— puede ocurrir voluntariamente, con fines suicidas, o accidentalmente. En este último caso, se puede deber a la ingestión directa del tóxico, de agua o alimentos contaminados con él o de partículas que fueron inhaladas y que los mecanismos protectores del tracto respiratorio transportaron a la faringe. Esta es una de las vías por las que los niños se intoxican con más frecuencia. Dependiendo del tóxico, éste puede ser absorbido rápida o lentamente; las sustancias liposolubles se absorben con mayor facilidad. Además de las características químicas del tóxico, hay otros factores que modifican su absorción y que se mencionarán más adelante. En la figura 5.3 se presentan las características más importantes de esta vía.

FIGURA 5.3
Características de la Vía Oral



4.1.4 Vía transplacentaria

La placenta tiene varias funciones, entre ellas, el paso de los nutrientes vitales necesarios para el desarrollo del producto, este proceso se lleva a cabo principalmente por un transporte activo. En contraste, la mayoría de los agentes tóxicos que atraviesan la placenta lo hacen por difusión simple y sólo aquéllos cuya estructura es similar a la de los compuestos endógenos pueden absorberse mediante un transporte activo.

La placenta es una ruta de particular importancia en el caso de la absorción de los tóxicos ambientales. Por años, la expresión *barrera placentaria* se utilizó para expresar el concepto de que la principal función de la placenta es proteger al feto del paso de las sustancias potencialmente dañinas que circulen en la sangre de la madre, pero, además de los agentes químicos, otras muchas sustancias, patógenos celulares, anticuerpos, así como algunos virus, también pueden atravesar la placenta, por lo cual ésta no es realmente una “barrera”, si bien, ésta puede biotransformar algunas sustancias tóxicas y, mediante este mecanismo, impedir que algunas de ellas lleguen al feto.

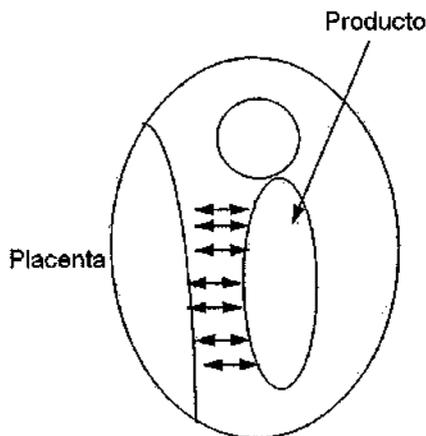
Entre las sustancias más importantes que pueden atravesar la membrana placentaria están las liposolubles, para las cuales se establece un equilibrio madre-feto. La concentración tisular del tóxico en los diferentes tejidos del feto dependerá de la capacidad del tejido fetal para concentrar el tóxico. En la figura 5.4 se presentan sus características más importantes.

4.1.5 Otras vías

Las otras vías a través de las cuales el individuo puede entrar en contacto con el agente tóxico tienen características especiales y, como ya se dijo, su importancia en el caso de los tóxicos ambientales es mínima.

La vía intravenosa es directa y rápida y el tóxico entra al organismo sin modificación alguna. Generalmente, los tóxicos ejercen el mayor efecto y producen la mayor respuesta cuando son administrados por esta vía.

FIGURA 5.4
Características de la Vía Transplacentaria



El orden descendente aproximado de efectividad de absorción para las vías de absorción es:

inhalatoria > intraperitoneal > subcutánea > intramuscular > intradérmica > oral > dérmica.

4.2 DURACIÓN Y FRECUENCIA DE LA EXPOSICIÓN

Habitualmente, la exposición puede ser de cuatro tipos: aguda, subaguda, subcrónica y crónica. Por lo común, se define a la exposición aguda como la interacción del organismo con un agente químico por menos de 24 horas; generalmente se refiere a una sola administración o exposición. En éste como en otros casos, hay cierta discrepancia en las definiciones; por ejemplo, la ATSDR define a la exposición aguda como aquella que ocurre en 14 días o menos.

Las exposiciones repetidas se clasifican en:

- Subaguda, en la cual hay exposiciones repetidas a una sustancia química por un mes o menos

- Subcrónica, que es la que dura entre uno a tres meses (entre 15 y 364 días para la ASTDR)
- Crónica, que es la que dura más de tres meses (más de 365 días para la ATSDR).

Es importante señalar que los efectos tóxicos que se presentan como consecuencia de una sola exposición son totalmente diferentes de los que producen dosis repetidas; por ejemplo, una exposición aguda a benceno causa depresión del sistema nervioso central, mientras que en exposición crónica, aún a dosis menores, esta misma sustancia puede causar leucemia (véase también los Capítulos 6 y 19).

4.3 OTROS FACTORES

Generalmente, las dosis pequeñas no causan efectos agudos, o estos son de poca importancia pero, si se repite la exposición a ellas por un tiempo prolongado –como es el caso de las exposiciones a la contaminación atmosférica, del agua, o a través de los alimentos– pueden causar efectos crónicos graves o, inclusive, irremediables; por otro lado, algunas referencias mencionan variaciones en el efecto terapéutico y tóxico de los agentes utilizados en quimioterapia dependiendo de la hora a la que éste se administra al paciente.

5. CARACTERÍSTICAS DE LOS EFECTOS TÓXICOS

5.1 EFECTOS TÓXICOS INMEDIATOS vs RETARDADOS

Los efectos tóxicos inmediatos son los que ocurren o se desarrollan rápidamente después de la exposición o administración única de una sustancia, mientras que los efectos retardados son los que aparecen tiempo después de que ocurrió la exposición; este tiempo puede ser considerable como sucedió, por ejemplo, en el caso de los efectos carcinogénicos en vagina y útero en mujeres jóvenes como consecuencia de que sus madres estuvieron expuestas al dietil-estil-bestrol (DES).

5.2 EFECTOS TÓXICOS REVERSIBLES vs IRREVERSIBLES

Si un tóxico produce alteraciones en un tejido, la capacidad de éste para regenerarse determinará si el efecto es reversible o irreversible. Los efectos carcinogénicos y teratogénicos, una vez que ocurren, generalmente se consideran como irreversibles. En el caso de los tóxicos que dañan al hígado, las alteraciones generalmente son reversibles, a causa de la gran capacidad hepática de regeneración, mientras que los que dañan al sistema nervioso, por ejemplo las alteraciones en el sistema nervioso central en los niños expuestos al plomo durante su desarrollo intrauterino y/o durante su infancia son prácticamente irreversibles (véase el Capítulo 11).

5.3 EFECTOS TÓXICOS LOCALES vs SISTÉMICOS

Efectos locales son aquéllos que ocurren en el sitio de primer contacto entre el sistema biológico y el tóxico. Pueden ser producidos por la ingestión de sustancias cáusticas o por la inhalación de materiales irritantes. La mayoría de las sustancias –excepto las altamente reactivas– producen efectos sistémicos, es decir, se requieren la absorción y distribución del tóxico de su punto de entrada a un sitio distante de él, en donde producirá los efectos dañinos. La mayoría de las sustancias que producen efectos tóxicos sistémicos causan diferente grado de daño en los diferentes órganos y ejercen su mayor potencial tóxico en uno o dos órganos.

Se conoce como órgano blanco aquél en el cual se presenta el mayor daño; dependiendo del tóxico, puede haber uno o más órganos blanco. La mayor concentración del tóxico no necesariamente está en el órgano blanco. Por ejemplo, el tetraetilo de plomo tiene efectos sobre la piel (sitio de absorción) pero, después de que ha sido absorbido, es transportado y causa efectos sobre los sistemas nervioso central y hematopoyético, los cuales serían su órgano blanco.

Conforme a la OMS, órgano crítico es aquél en el cual el tóxico alcanza una concentración crítica, bajo circunstancias específicas de exposición. En el DDT, por ejemplo, el órgano crítico sería el tejido adiposo.

Es preciso reconocer que todavía no hay un consenso absoluto sobre las definiciones de “órgano blanco” y “órgano crítico” y que algunos autores llaman órgano blanco al que presenta la mayor concentración del tóxico y órgano crítico a aquél en el que se presentan los efectos más importantes. Sobre este punto se recomienda estar atento a los cambios que surjan en la literatura especializada.

6. INTERACCIÓN DE LOS AGENTES QUÍMICOS

En muchos casos y, en particular, en el de los tóxicos ambientales, el organismo no está expuesto a uno solo de ellos, sino a varios de manera simultánea. Cuando esto ocurre, los efectos que causa una sustancia pueden variar de manera apreciable. Enseguida se describen las principales interacciones que pueden presentarse entre sustancias a las que un organismo está expuesto simultáneamente.

6.1 EFECTO ADITIVO

En este caso, el efecto combinado de dos agentes químicos es la suma del efecto de cada uno de ellos cuando se administran por separado. Este es el efecto más común cuando la exposición a dos o más agentes químicos ocurre de manera simultánea, por ejemplo, con los contaminantes atmosféricos. Otro ejemplo es el de un trabajador que está expuesto al mismo tiempo a dos insecticidas organofosforados, en el cual la inhibición de la colinesterasa es aditiva.

6.2 EFECTO SINÉRGICO

En este caso, el efecto combinado de dos agentes químicos es mucho mayor que el efecto de la suma de los dos. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotóxicos; si la exposición a ellos es simultánea, en conjunto producen un daño hepático mucho mayor que la suma matemática de los efectos individuales.

6.3 POTENCIACIÓN

Este tipo de interacción ocurre cuando una sustancia no causa un efecto tóxico por sí misma pero, si el organismo está expuesto al mismo tiempo a otro agente que sí causa un efecto adverso, en algunos casos, la primera sustancia hace que el efecto del segundo agente sea mucho mayor como ocurre con el isopropanol –que no es hepatotóxico– pero, si se administra al mismo tiempo que el tetracloruro de carbono –que sí lo es– la hepatotoxicidad debida a este último es mayor que si se hubiese administrado por sí solo. En estos casos se dice que hay potenciación

6.4 ANTAGONISMO

En este caso, la exposición es a dos agentes químicos que son administrados de manera simultánea o consecutiva y uno de ellos interfiere con la acción del otro. El antagonismo es muy deseable para los casos de intoxicación aguda y en los tratamientos a base de antidotos. Hay cuatro tipos de antagonismo:

Funcional. En este caso, los dos agentes ejercen efectos contrarios sobre la misma función fisiológica. Por ejemplo, la presión sanguínea puede caer bruscamente en presencia de barbitúricos, lo que puede ser antagonizado por la administración intravenosa de un agente vasopresor como la norepinefrina.

Químico o por inactivación. Los agentes reaccionan entre sí y dan como resultado un producto menos tóxico. Por ejemplo, el dimercaprol (BAL) tiene la capacidad de formar quelatos con varios metales como mercurio, arsénico o plomo, lo que disminuye la toxicidad de dichos metales y facilita su eliminación del organismo.

Antagonismo en la disposición. En este caso, la absorción, biotransformación, distribución o excreción del agente químico están alteradas, de tal forma que la concentración del tóxico en el órgano blanco disminuye. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, cuando se evita o se reduce la absorción de un tóxico al administrarle carbón activado al individuo afectado o cuando se incrementa la excreción del agente tóxico mediante la administración de un diurético. Otro ejemplo es cuando el producto de biotransformación del agente tóxico es menos tóxico que éste, por lo que se puede inducir un

aumento en la biotransformación del agente y, de esa manera, disminuir el efecto tóxico.

Antagonismo por receptores. Este tipo de antagonismo ocurre cuando dos agentes químicos compiten por el mismo receptor y producen un efecto menor que si se hubieran administrado por separado. Generalmente a este tipo de antagonistas se les considera “bloqueadores”. El efecto benéfico de la administración de oxígeno en la intoxicación con monóxido de carbono es un ejemplo de antagonismo por receptores.

6.5 TOLERANCIA

Es el proceso mediante el cual se genera una menor respuesta al efecto tóxico de una sustancia como resultado de la exposición previa a ella o a sustancias relacionadas químicamente. Generalmente se debe a la disminución de la cantidad de tóxico que alcanza el sitio en donde ejerce su toxicidad (tolerancia por la disposición), o bien, a la respuesta reducida del organismo al agente químico. Mediante estos mecanismos, el tetracloruro de carbono produce tolerancia a sí mismo disminuyendo la formación del radical libre $CCl_3\cdot$, o bien, el cadmio produce tolerancia mediante la inducción de metalotioneína.

El fenómeno de tolerancia es extremadamente importante, en especial en la exposición de tipo ocupacional, puesto que una adaptación a una sustancia potencialmente dañina puede causar que disminuyan las condiciones de seguridad del trabajador.

Es posible que lo mismo pueda decirse en el caso de la exposición ambiental, por ejemplo, mucho se ha discutido sobre la causa de que los residentes de la ciudad de México no respondan a los contaminantes ambientales, en especial al ozono, tan severamente como se podría esperar. Un estudio realizado en niños residentes de esta ciudad, en los cuales se encontraron cambios mínimos en la función respiratoria, sugiere que esta respuesta escasa se puede deber a la tolerancia adquirida, aunque esta hipótesis aún no ha sido confirmada.

7. FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA A LOS AGENTES TÓXICOS

La interacción entre el agente tóxico, el organismo que entra en contacto con él (receptor) y el ambiente modulan la respuesta a los agentes tóxicos. No son iguales los efectos de un agente en un niño que en un adulto, ni en un hombre que en una mujer. A continuación se describen los factores de la respuesta tóxica relacionados con cada componente del conjunto “agente-receptor-ambiente”.

7.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL RECEPTOR

Entre las características del organismo que entra en contacto con el tóxico, las más importantes son:

Estructura genética. Se ha observado que, dependiendo de la cepa de los animales de experimentación empleados, hay variabilidad en la respuesta a un agente tóxico. Lo mismo se ha descrito en el caso de especies y poblaciones diferentes. Un ejemplo es la mayor susceptibilidad de la rata a la intoxicación por plomo que la del ratón. Por otra parte, en una misma población existen sujetos que metabolizan las sustancias más lentamente que otros, lo que, en ciertos casos, hará que estos sujetos presenten efecto tóxico por la mayor persistencia del tóxico en su torrente sanguíneo.

Estado nutricional. Los individuos con un estado nutricional precario tendrán una mayor posibilidad de intoxicarse que los que estén adecuadamente alimentados. Actualmente se sabe que las dietas ricas en ciertos vegetales protegen de la acción de los radicales libres que son generados en el organismo. Las dietas ricas en grasas se han asociado con cáncer de mama y de colon, mientras que, en caso del ayuno, se favorece la absorción del material que llega al estómago.

Diferencias de sexo. En estudios experimentales se ha encontrado que, para ciertos tóxicos, hay diferencias en la susceptibilidad, dependiendo del género. Por ejemplo, en el caso del ratón, al exponerlos a la inhalación de plomo se aprecia mayor concentración en el tejido pulmonar en las hembras, pero un daño mayor

en los machos. En los humanos, también se aprecia que, en general, las mujeres concentran más metales en el tejido pulmonar que los hombres.

Edad. Para algunas sustancias, la susceptibilidad al daño es mucho mayor en los individuos jóvenes que en los de mayor edad. Así, en ratas de diferente edad expuestas a cadmio inhalado, se observó mayor daño pulmonar en las más jóvenes.

Estado emocional. El estrés es un factor que modifica el funcionamiento normal del organismo, ya sea alterando directamente la biotransformación de las sustancias o bien, mediante la depresión del sistema inmunitario, lo que altera la biotransformación de los agentes tóxicos y la susceptibilidad del receptor.

Otros factores dependientes del receptor que pueden ser de importancia son la raza, el estado de salud, el estado fisiológico, por ejemplo el embarazo, entre otros.

7.2 FACTORES DEPENDIENTES DEL AMBIENTE

Temperatura. La temperatura puede alterar el efecto de las sustancias mediante diversos mecanismos, entre ellos, aumentando la absorción a través de la piel, acelerando el metabolismo, etc. Por ejemplo, en las personas que aplican plaguicidas, la temperatura ambiental elevada puede acelerar la absorción de éstos por la piel.

Presión parcial elevada. El oxígeno hiperbárico ocasiona lesión del sistema nervioso central, mientras que este gas aplicado a presión normal, pero a elevada presión parcial, lesiona el pulmón.

7.3 FACTORES DEL AGENTE

Estructura y composición química. El tipo de átomos y enlaces que forman las moléculas la estructura de éstas, inclusive la orientación espacial de los átomos y grupos funcionales, son determinantes para el comportamiento de la sustancia cuando entra a un sistema biológico. En el caso de las mezclas, sus componentes determinan sus características físicas y, también, su comportamiento químico y

biológico. En muchos casos, el compuesto principal de una mezcla no es el que ocasiona el daño, pues los aditivos de un producto comercial y las impurezas pueden ser de mayor toxicidad.

Tamaño de la partícula. En el caso de la vía inhalatoria, el tamaño de la partícula determina su capacidad para penetrar hasta cierta región del árbol respiratorio. Las partículas menores de $5\ \mu\text{m}$ –conocidas como PM_5 (*particulate matter 5*)– tienen la posibilidad de llegar hasta las paredes alveolares, mientras que las mayores de $15\ \mu\text{m}$ son retenidas en las vías respiratorias altas.

Cantidad y concentración. La exposición a altas concentraciones de una sustancia facilita una mayor absorción de ella simplemente porque hay mayor cantidad del tóxico. Si hay daño renal, el tóxico o sus productos de biotransformación permanecerán más tiempo en el organismo y, por lo tanto, se encontrarán en él, aumentando la posibilidad de daño.

8. TOXICOCINÉTICA

La toxicocinética se refiere a la cuantificación y determinación, en el curso del tiempo, de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los agentes tóxicos. Los tóxicos son eliminados de la circulación sistémica por biotransformación, excreción y almacenamiento en varios sitios del organismo. La contribución relativa de estos procesos a la eliminación total depende de las propiedades físicas y químicas de los agentes tóxicos.

El riñón tiene una función muy importante en la eliminación de la mayoría de los agentes tóxicos. A menudo, la biotransformación es un prerequisite de la excreción renal, debido a que muchos tóxicos son liposolubles y son reabsorbidos por los túbulos renales después de la filtración glomerular. Después de que los tóxicos han sido biotransformados, sus metabolitos o los productos de biotransformación respectivos pueden ser más solubles en agua, lo que facilita que sean excretados de manera preferente por la bilis, o bien, por la orina.

8.1 ABSORCIÓN

Es el proceso mediante el cual los tóxicos cruzan las membranas y entran al torrente sanguíneo. Durante la absorción, los agentes tóxicos utilizan las mismas vías que las sustancias esenciales:

- Difusión simple
- Difusión facilitada
- Transporte activo, entre otras.

La mayoría de los tóxicos atraviesan las membranas biológicas por difusión simple.

Los principales sitios de absorción son el tracto gastrointestinal, los pulmones y la piel. El número de tóxicos que se absorben por el tracto gastrointestinal es pequeño, la mayoría de ellos entran por difusión simple. La cantidad del agente tóxico que entra a la circulación sistémica después de la administración oral depende, en primer lugar, de la cantidad absorbida por las células gastrointestinales.

Otros factores que pueden alterar la absorción son: la presencia de una sustancia que puede afectar la absorción de otra, por ejemplo, el cadmio disminuye la absorción del zinc y la del cobre. Otro factor es la edad, por ejemplo, mientras los ratones recién nacidos absorben el 12 % de la dosis de cadmio, los adultos sólo absorben el 0.5 %.

La absorción de los tóxicos a través de los pulmones es generalmente en las formas físicas que se mencionaron al describir las vías de exposición (Sección 4 de este Capítulo). La absorción de los gases por los pulmones difiere de la absorción intestinal y percutánea en que la disociación de ácidos y bases y la liposolubilidad de las moléculas no son tan importantes, debido a que la difusión a través de las membranas no es un paso limitante en la absorción pulmonar. La velocidad de absorción de los gases en los pulmones es variable y depende del cociente de solubilidad (concentración en sangre entre concentración en la fase gaseosa) en el equilibrio.

La absorción de los tóxicos a través de la piel, como ya se mencionó, está limitada por el mecanismo físico de barrera que limita la entrada de los organismos del ambiente; sin embargo, algunos agentes químicos liposolubles pueden ser absorbidos a través de la piel y producir efectos sistémicos.

8.2 DISTRIBUCIÓN

Después de llegar al torrente sanguíneo, un tóxico está disponible para distribuirse a través del cuerpo. La distribución ocurre generalmente de manera muy rápida y está determinada, en primera instancia, por el flujo sanguíneo y la velocidad de difusión de los capilares a las células del órgano. En general, la fase inicial de la distribución está dominada por el flujo sanguíneo, mientras que la eventual distribución está determinada principalmente por la afinidad fisicoquímica del agente con los tejidos.

8.3 BIOTRANSFORMACIÓN

Los animales han desarrollado varios procesos bioquímicos, generalmente de naturaleza enzimática, que permiten la conversión de los compuestos lipofílicos a productos hidrofílicos. El conjunto de estos procesos se conoce como biotransformación.

La biotransformación se diferencia del metabolismo en que durante ella no hay producción de energía. Es decir, el término se usa para designar las reacciones que los sistemas biológicos utilizan para eliminar a los agentes xenobióticos, puesto que, de un modo u otro, los organismos pueden utilizar reacciones metabólicas para la eliminación de los agentes naturales que hayan absorbido por cualquier motivo, por ejemplo, las micotoxinas.

Después de que un agente xenobiótico ha sido absorbido por un sistema biológico, se lleva a cabo una biotransformación que le permitirá al sistema una rápida eliminación y, por lo tanto, la excreción del tóxico.

Las reacciones enzimáticas que intervienen en la biotransformación de los xenobióticos son de dos tipos: las llamadas reacciones de Fase I que son, fundamentalmente, reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, y las conocidas como reacciones de Fase II, que incluyen reacciones de conju-

gación. Las enzimas que catalizan la biotransformación de compuestos exógenos se encuentran principalmente en el hígado.

Estas fases pueden ser consecutivas, primero la Fase I y, después la Fase II o, dependiendo del compuesto, puede ocurrir solamente la Fase II.

8.3.1 Reacciones de Fase I

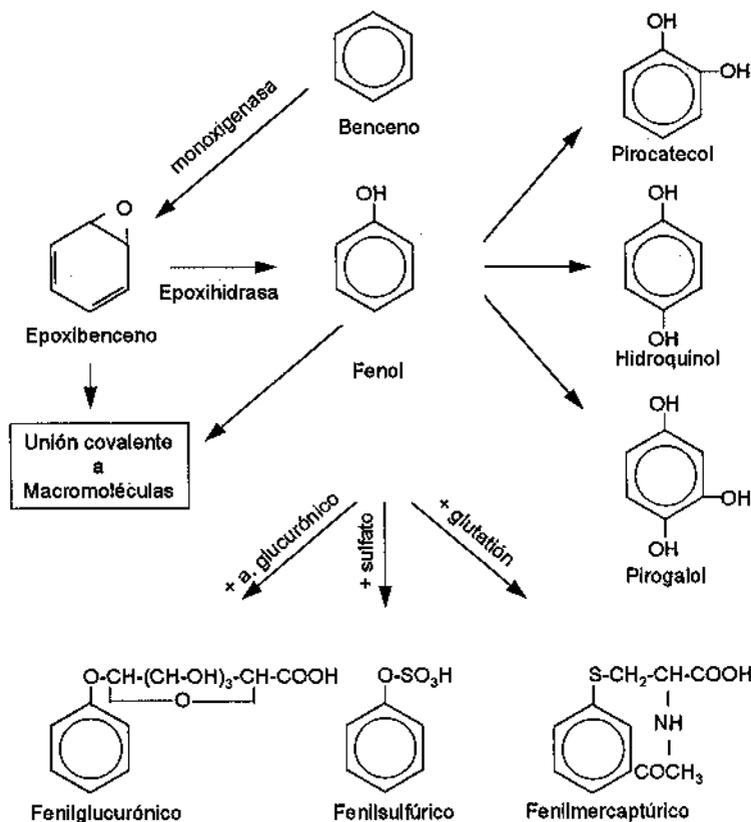
En ellas se introduce a la molécula un grupo funcional por oxidación, reducción o hidrólisis. Aunque el objetivo biológico de estas reacciones es facilitar la eliminación de la sustancia que el organismo ha absorbido, pueden dar por resultado una sustancia más tóxica que la original, lo que se conoce como activación metabólica.

8.3.2 Reacciones de Fase II

En este caso la sustancia es conjugada con algún sustrato endógeno. El resultado es habitualmente más hidrosoluble y, en consecuencia, se puede eliminar más rápidamente. Las principales reacciones de Fase II son: conjugación con ácido glucurónico, glicina, glutatión, sulfatos, así como acetilación y metilación.

A continuación se da el ejemplo del benceno. Este es una molécula muy lipofílica, que sólo puede ser excretada con el aire expirado cuando se absorbió por vía inhalatoria, ya que es muy volátil (véase el Capítulo 18). Mediante una reacción de Fase I, el benceno pasa a una variedad de productos de biotransformación, de los cuales el más importante es el fenol. Una vez que se ha insertado un grupo oxhidrilo, es posible que, por medio de una reacción de conjugación de Fase II, se forme un grupo sulfato. El sulfato de fenilo que es el producto final de estas dos reacciones es muy soluble en agua, por lo que puede ser eliminado por la orina muy fácilmente. Las reacciones respectivas se presentan en la figura 5.5.

FIGURA 5.5
Biotransformación del Benceno



8.4 EXCRECIÓN

Los tóxicos se eliminan del cuerpo por varias rutas. El riñón es quizá el más importante de los órganos de excreción de los xenobióticos; como ya se dijo, antes de ser excretados por la orina, muchos agentes tóxicos tienen que ser biotransformados a productos más hidrosolubles. La segunda vía en importancia para la eliminación de los agentes tóxicos son las heces fecales y, la tercera, principalmente para los gases, son los pulmones.

En el caso de las embarazadas expuestas a tóxicos ambientales, una vía preferente de excreción puede ser la placenta. Los agentes tóxicos y sus productos de biotransformación también se pueden excretar a través del sudor, las lágrimas y la leche.

9. TOXICODINAMIA

La toxicodinamia evalúa los efectos fisiológicos y bioquímicos de los tóxicos y sus mecanismos de acción. La caracterización cualitativa y cuantitativa de los daños producidos por un tóxico es esencial para la evaluación de la toxicidad de un agente en particular.

La toxicodinamia específica de los distintos agentes tóxicos cuando ya es bien conocida se presenta en Capítulos posteriores de este libro.

10. RELACIONES DOSIS-EFECTO Y DOSIS-RESPUESTA

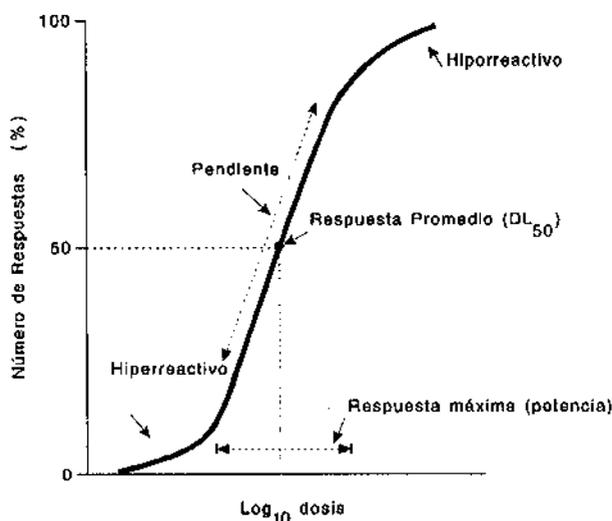
Se conoce como relación dosis-efecto a la que existe entre la dosis administrada y la severidad de un efecto específico. Para que la relación dosis-efecto pueda establecerse apropiadamente es esencial que se reúnan varios requisitos:

1. El efecto se debe al agente químico al que está expuesto el organismo.
2. El efecto está relacionado con la dosis, lo cual implica que:
 - Hay un sitio o receptor molecular con el cual el agente químico interactúa para producir un efecto
 - La producción de un efecto y el grado de respuesta está relacionado con la concentración del agente tóxico en el sitio reactivo
 - La concentración en dicho sitio está relacionada con la dosis administrada.
3. Se dispone de un método cuantitativo de medición y de una manera precisa de expresar la toxicidad.

Con la expresión “relación dosis-respuesta” se conoce a la relación que hay entre la dosis administrada y el número relativo de individuos expuestos de una población específica que presentan un efecto que puede ser descrito cualitativamente y cuantificarse.

En la figura 5.6. se muestra de manera esquemática una curva de distribución de frecuencia acumulativa, en donde el número de individuos que responden a un agente específico, como una proporción del total del grupo, se ha graficado en función de la dosis administrada, como función de su logaritmo base 10. Generalmente se obtiene una curva sigmoidea, con una distribución normal y simétrica del punto medio, que es la curva dosis-respuesta clásica; de ella se derivan algunas interpretaciones generales que son muy utilizadas en toxicología:

FIGURA 5.6
Curva de la Relación Dosis-Respuesta Acumulativa



- El punto medio de la curva (el punto de 50 % de respuesta) es una descripción conveniente de la respuesta promedio al agente de que se trate y se conoce como la dosis letal media (DL₅₀). La dosis efectiva media es usada porque es el punto medio de la curva de distribución

normal logarítmica y el límite de confianza del 95 % está cercano a este punto.

- Una pequeña parte de la población, del lado izquierdo de la curva dosis-respuesta, responde a dosis bajas, por lo que constituye un grupo hipersensible o hiperreactivo.
- Otro pequeño grupo, del lado derecho de la curva, no muestra un efecto hasta que son expuestos a dosis altas, por lo que constituye un grupo hiposensible o hiporreactivo.
- La pendiente de la curva dosis respuesta, particularmente en el punto cercano al valor medio, indica el intervalo de dosis que producen el efecto e indica qué tanto cambia la respuesta cuando se modifica la dosis.

LITERATURA RECOMENDADA

Amdur MO, Doull J, and Klaaseen CD. (eds.) (1991) *Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 4th ed. Caps. 3. y 4. Pergamon Press, New York.

Ballatyne B, Morris T and Turner P. (1993) *General and Applied Toxicology*. Stockton Press.

Deichmann WB and Gerarde HW. (1969) *Toxicology of Drugs and Chemicals*. Academic Press, New York.

Rodríguez Milord D, del Castillo P, Aguilar Garduño C. (Recops.) (1990) *Glosario de Términos en Salud Ambiental*. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud-OPS/OMS, Metpec, Estado de México.

Wark K and Warner CF. (1990) *Contaminación del Aire. Origen y control*. Limusa, México DF.