

**TOXICOLOGÍA**  
**BT 61 A**  
**BT6431**  
**2010**

AM Ronco PhD

# TOXICOLOGIA

El estudio de los efectos adversos de los agentes químicos o físicos sobre los organismos vivos

La toxicología estudia los mecanismos de ingreso, transformación y excreción de los tóxicos, así como los mecanismos a nivel fisiológico, molecular y celular de los efectos tóxicos y de desintoxicación.

# Términos y definiciones

**Xenobiótico:** término que se refiere a toda sustancia extraña que ingresa al organismo, pueden producir efectos beneficiosos (como los fármacos) o tóxicos (plomo)

**Biota:** son todos los seres vivos; sean plantas o animales superiores o microorganismos.

Tóxico, Agente tóxico, Sustancia tóxica  
Toxina,  
Veneno

<b>Tóxico</b>	<p>Sustancia que produce efectos biológicos adversos.</p> <p>Puede ser químico o físico en su naturaleza</p> <p>Ej de agente químico (cianuro) agente físico (radiación) agente biológico</p>
<b>Toxina</b>	<p>Proteínas específicas producidas por organismos vivos (Ej toxina de los hongos, del tétano) Tétano, causado por una bacteria, Clostridium tetani.</p> <p>La bacteria C. tetani en sí no causa la enfermedad sino la toxina secretada por la bacteria que viaja al SNC (una neurotoxina) produciendo la enfermedad</p>
<b>Veneno</b>	<p>Compuesto que causa la muerte inmediata o una enfermedad en pequeñas concentraciones</p>

# *Subdisciplinas de la toxicología*

- *Toxicología ambiental*
- Toxicología de los alimentos
- Toxicología ocupacional (industrial)
- Toxicología reglamentaria
- Toxicología clínica
- Toxicología descriptiva
- Toxicología forense
- Toxicología analítica
- Toxicología mecanicista

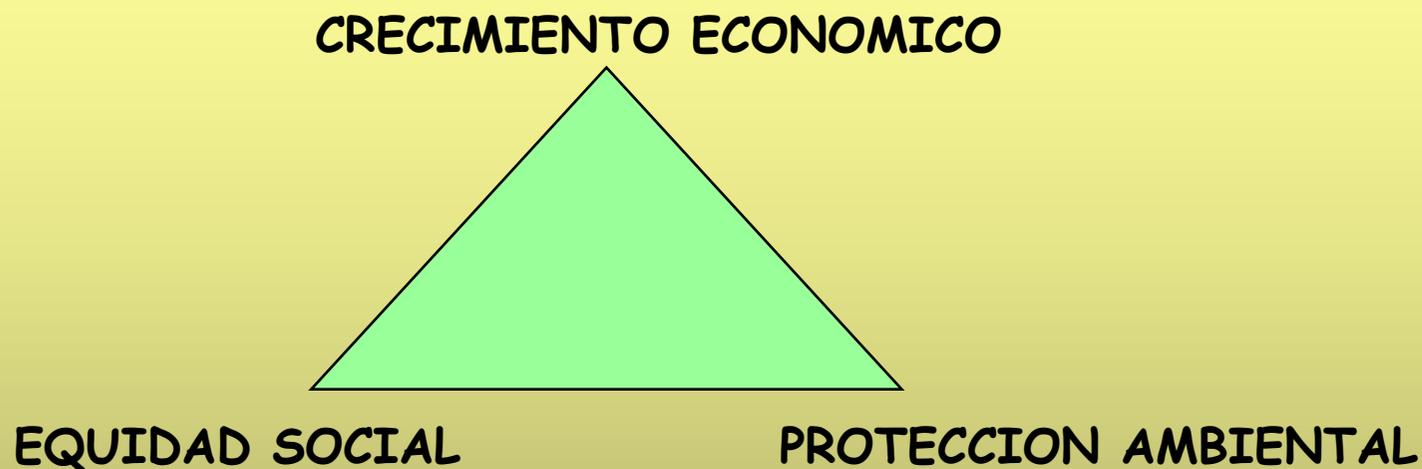
# Toxicología ambiental



Estudia la naturaleza, propiedades, efectos y detección de sustancias tóxicas en el ambiente y en cualquier organismo expuesto a tóxicos que se encuentran en el medio ambiente.

El objetivo principal de la toxicología ambiental es evaluar los impactos que producen en los organismos vivos, la exposición a tóxicos ambientales presentes en un sitio contaminado

# DESARROLLO SUSTENTABLE



Objetivo : Mejoramiento de la calidad de vida

Viabilidad: Diagnóstico del Impacto Ambiental (Ej emisión de contaminantes, sobrepasan o no los límites)

Capacidad de la Naturaleza de asimilarlos o neutralizarlos. Tratamiento

Desarrollo de nuevas tecnologías

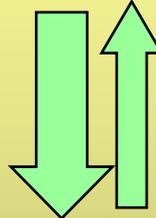


# MEDIO AMBIENTE :

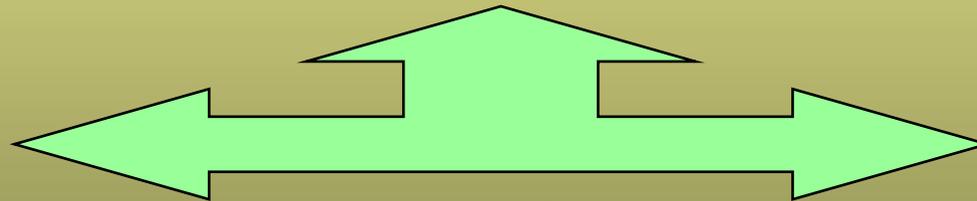
Todo lo que nos rodea



AIRE



HOMBRE  
(Desechos)



SUELO  
AGUA



# Tres Fases de la Toxicología

- Fase exposición
- Fase toxicocinética
- Fase toxicodinámica



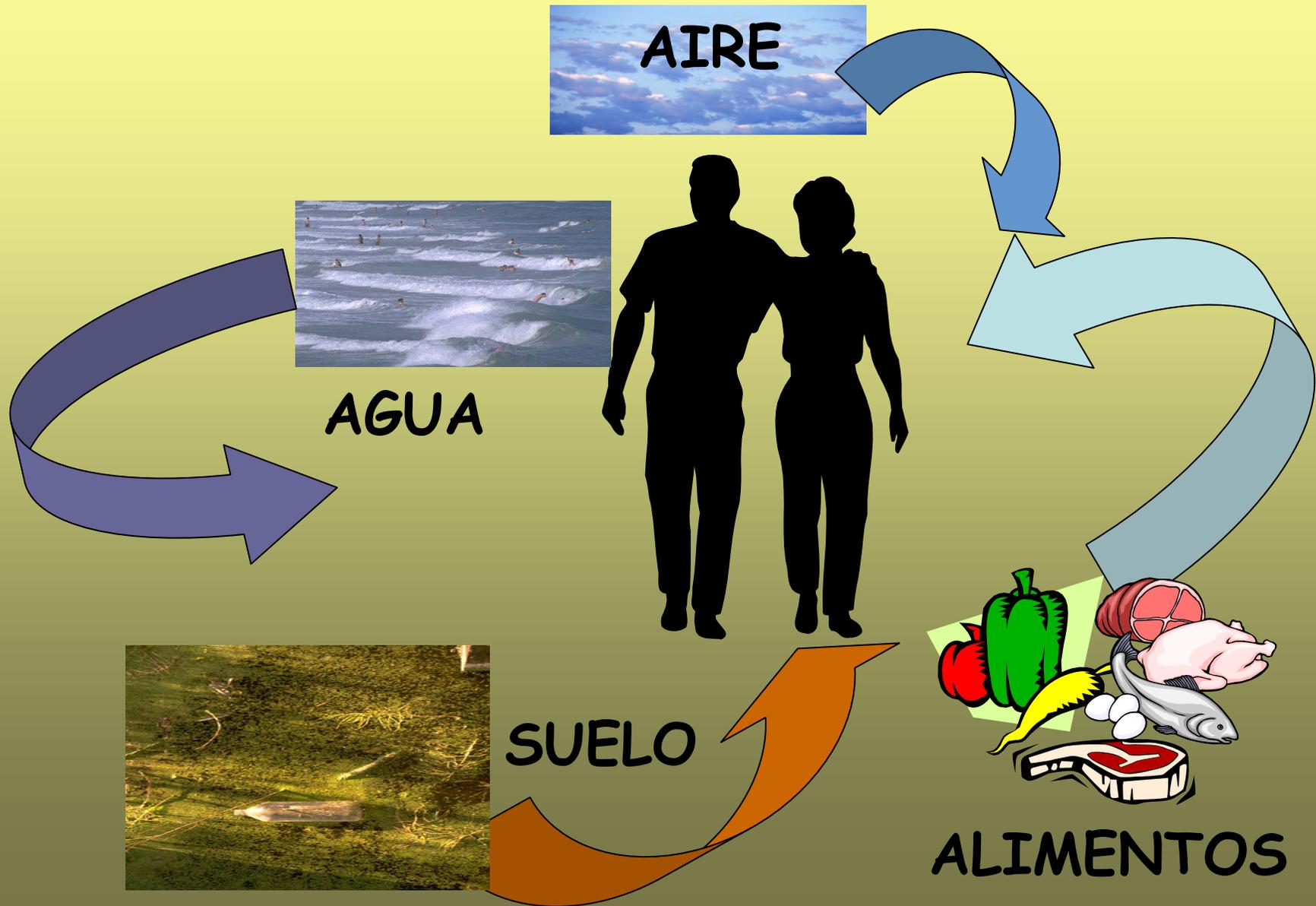
# FASE DE EXPOSICIÓN

Vías de exposición

Rutas de Exposición

Tiempo y Frecuencia de Exposición

# VIAS DE EXPOSICIÓN



# CONTAMINACIÓN DEL AIRE



## Fuentes comunes:

- Gases de combustión por tráfico vehicular
- Carbón, madera, kerosen o estufas de gas
- Humo del tabaco
- Fundiciones, hornos de coque y refinerías
- Fabricación de papel
- Industrias químicas
- Agricultura (uso de pesticidas por aire)



El aire carece de flora microbiana propia. Los gérmenes que allí se encuentran se hallan sobre partículas sólidas en suspensión o pequeñas gotas de agua.

# CONTAMINACION DE SUELOS

- Actividad minera e industrial
- Actividad Agrícola ( plaguicidas, fertilizantes )
- Contaminación natural (minero)

En los suelos se encuentran microorganismos y esporas, además de la contaminación fecal provenientes de aves, insectos o roedores.

En Chile hay una contaminación natural por Arsénico en los suelos de la II Región.



# CONTAMINACION DEL AGUA

- Polución de las aguas por escurrimiento y erosión de los suelos
- Descarga de desechos líquidos urbanos y contaminación microbiológica de los mismos
- Relaves de la minería
- Aguas negras de la plantas de celulosa
- Actividades agrícolas:

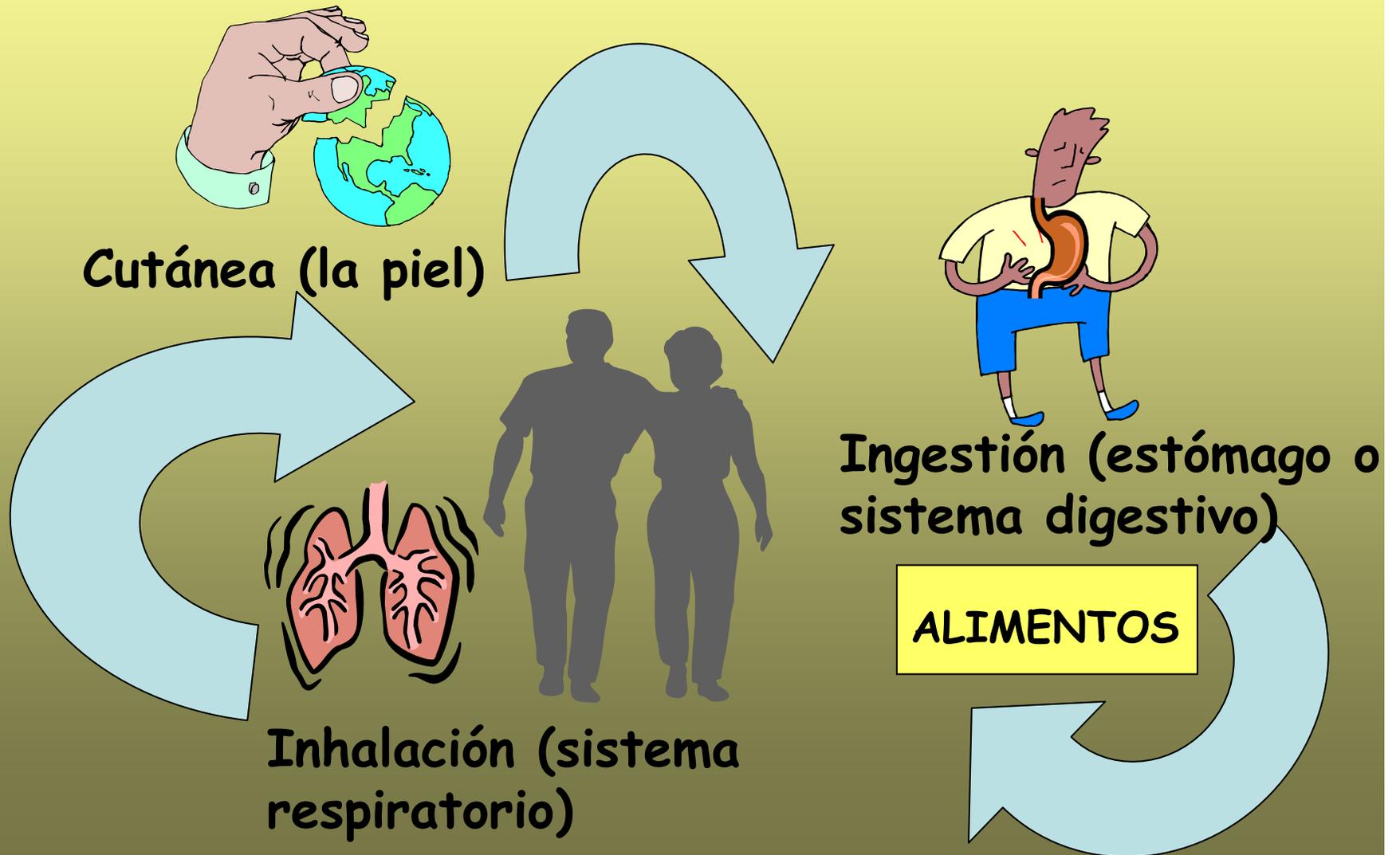
Caída de plaguicidas desde el aire

Lavado de equipos utilizados en fumigaciones

Descarga de restos de formulaciones después de las aplicaciones.



# Rutas de exposición



# Tiempo y frecuencia de exposición

Las exposiciones se clasifican de acuerdo a la magnitud del período de exposición en:

- Exposiciones crónicas.- Son las exposiciones que duran entre 10% y el 100% del período de vida.
- Exposiciones subcrónicas.- Son exposiciones de corta duración, menores que el 10% del período vital
- Exposiciones agudas.- Son exposiciones de un día más o menos y que suceden en un solo evento. Toxicidad que resulta de una exposición de muy corto plazo a una sustancia química (24, 48, 96 h)

Exposiciones sub-agudas: Toxicidad que resulta de una exposición de corto plazo a una sustancia química ( 3 - 6 meses)

# FASE TOXICOCINÉTICA

## ADME

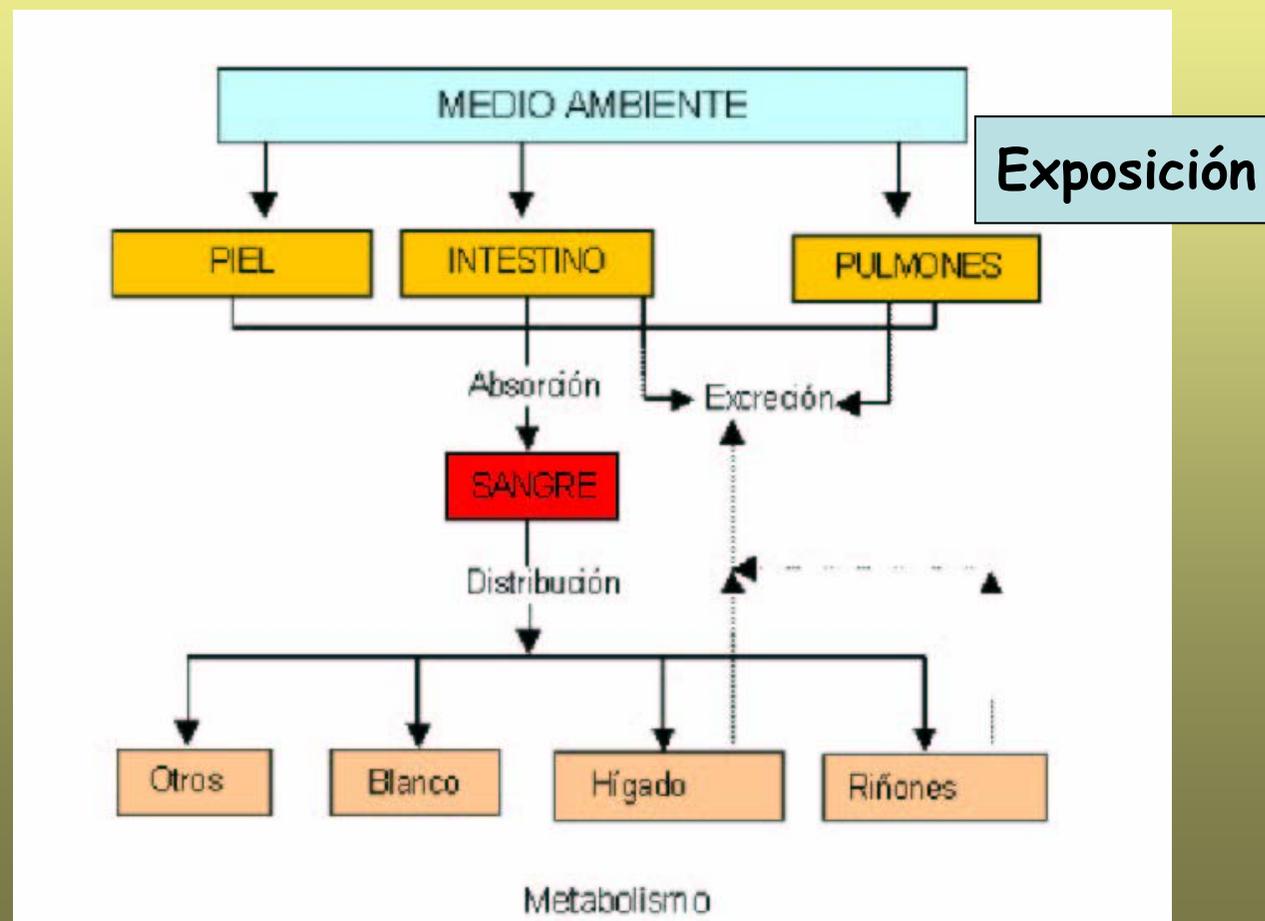
Absorción

Distribución

Metabolismo

Excreción

Estudia la velocidad de cambio de la concentración del tóxico dentro del organismo



# ABSORCION

La absorción de un tóxico se define como el proceso por medio del cual éste atraviesa membranas y capas de células hasta llegar al torrente sanguíneo. El mecanismo de ingreso del tóxico al organismo usa los mismos mecanismos de transporte diseñados para movilizar compuestos de estructura similar

La capacidad de ser absorbidos es esencial para que ocurra la toxicidad sistémica

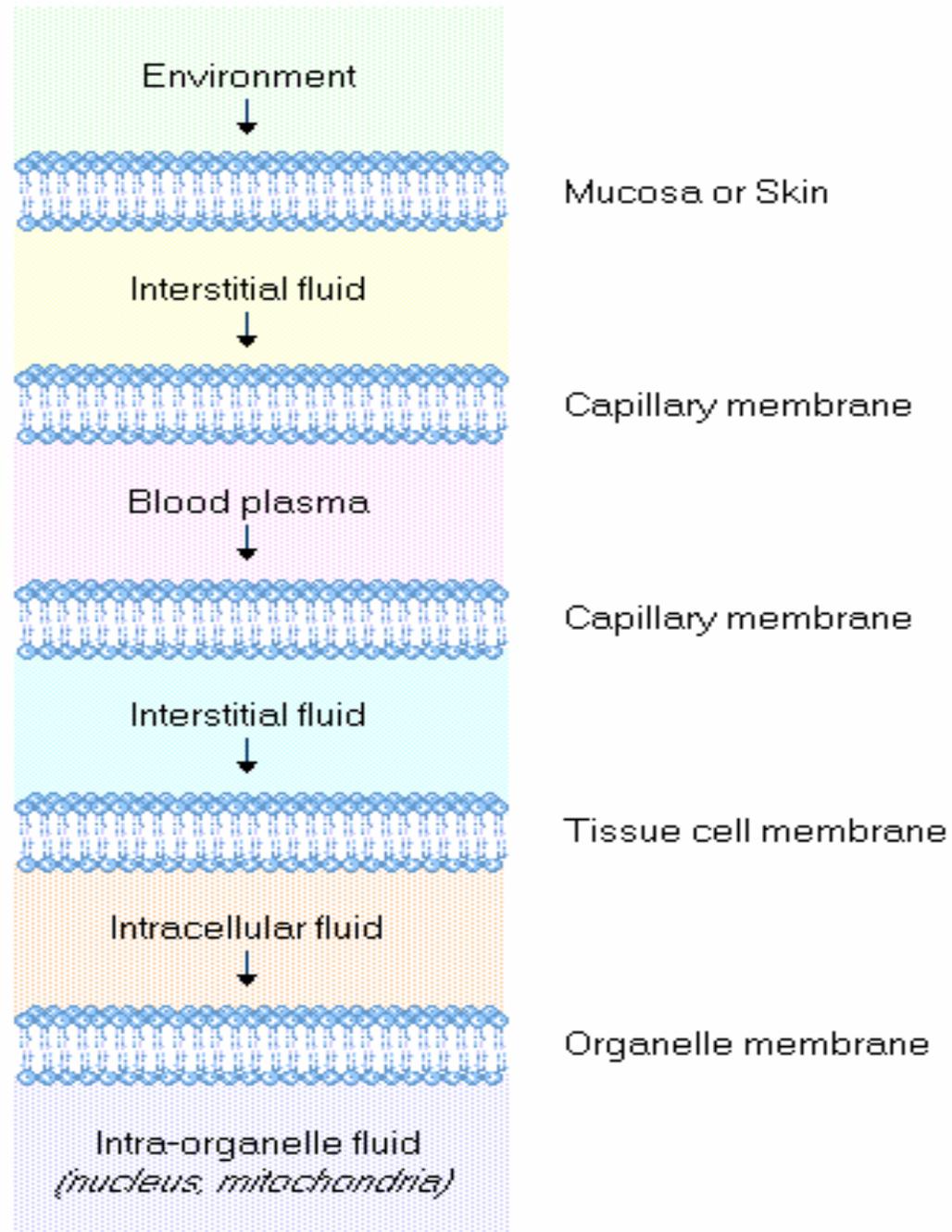
Algunos químicos son más absorbidos que otros.  
Ej: casi todos los alcoholes son absorbidos después de ingeridos, mientras casi no hay absorción de polímeros.

La cantidad y velocidad de la absorción puede variar según la forma del químico y ruta de absorción.

Ej: etanol es rápidamente absorbido en el TGI pero pobremente absorbido a través de la piel.

El mercurio orgánico es rápidamente absorbido en el TGI pero el plomo inorgánico (sulfato) es pobremente absorbido.

# Etapas de ingreso del tóxico a la célula



# Distribución

Se entiende por distribución de un tóxico y sus metabolitos su localización y concentración en los diferentes tejidos.

Un aspecto importante es la solubilidad en lípidos. Si un tóxico es liposoluble penetra rápidamente a través de las membranas celulares. Muchos tóxicos se almacenan en el cuerpo.

El tejido graso, hígado, riñón y hueso son el sitio más común de almacenamiento. La sangre sirve como vehículo de distribución, también la linfa

## Factores que afectan la distribución.

Afinidad de los tejidos por los xenobióticos.

Flujo sanguíneo, unión a proteínas.

Ruta de administración, velocidad de Metabolismo

# Metabolismo

Se entiende por metabolismo o biotransformación de un tóxico las reacciones químicas que un tóxico sufre en un organismo y es uno de los factores más importante en determinar toxicidad. El producto del metabolismo se conoce como metabolito

Hay 2 tipos de metabolismos:

**Detoxificación** : proceso por el cual un xenobiótico es convertido a una forma menos tóxica. Generalmente la detoxificación convierte compuestos liposolubles en polares.

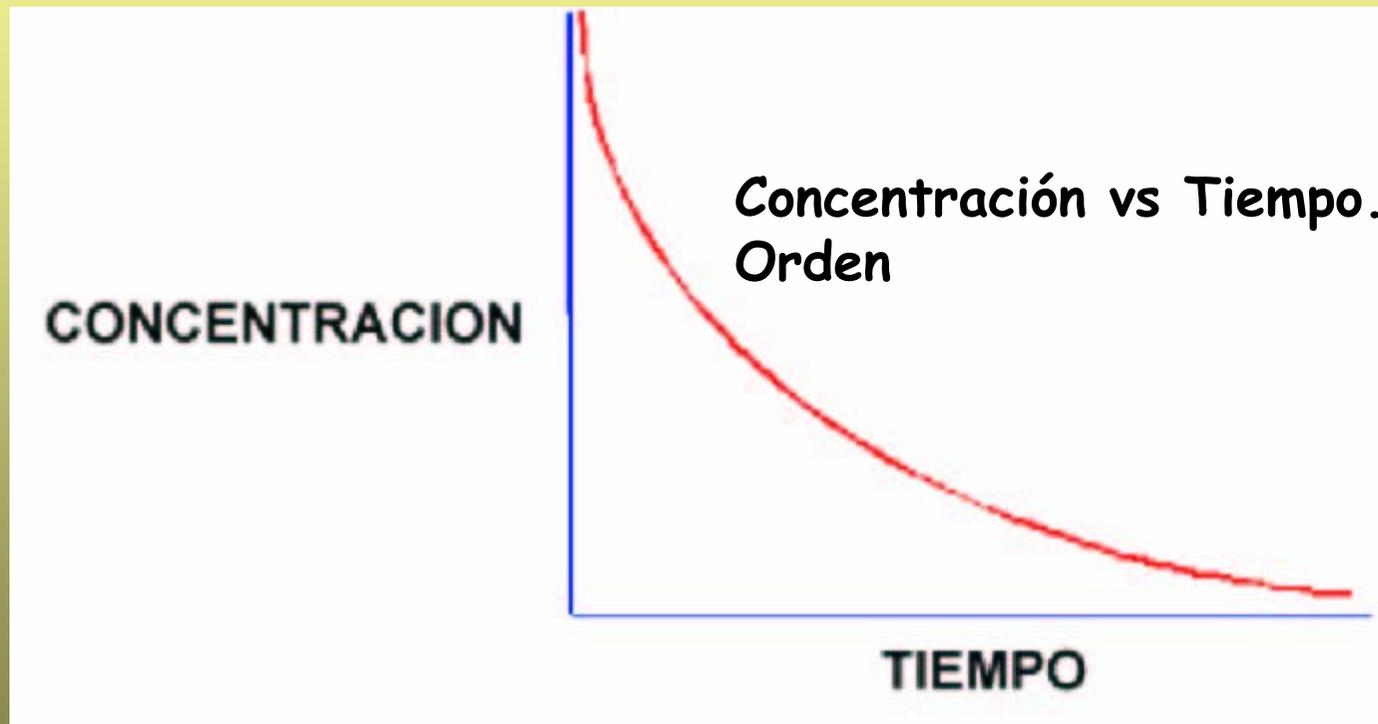
**Bioactivación**: proceso mediante el cual un xenobiótico puede ser convertido a una forma más reactiva o tóxica

# Excreción

El sitio y velocidad de Excreción es otro factor importante que afecta la toxicidad de un xenobiótico. El riñón es el principal órgano excretor, seguido por el TGI y pulmones (para los gases). También puede haber excreción por lágrimas, leche y transpiración.



La interacción dinámica de todos los procesos que constituyen el ADME, determina el tiempo que permanecerá un agente dentro del organismo después de que éste ha sido expuesto a una dosis determinada.



Cinética de Primer Orden

# FASE TOXICODINÁMICA

Comprende los procesos involucrados en la interacción entre el tóxico y su sitio molecular de acción y la secuencia resultante de eventos bioquímicos y biofísicos que finalmente resultan en los efectos tóxicos observados.

El mecanismo de acción y las características de la fase toxicodinámica son la base para la clasificación de los agentes tóxicos

# Factores que afectan la toxicidad

## Forma y actividad química innata

Por ej la toxicidad de los vapores de Hg difieren de la toxicidad del metil Hg. El  $\text{Cr}^{3+}$  no es muy tóxico mientras el  $\text{Cr}^{6+}$  causa corrosión nasal o de la piel y cáncer pulmonar

Dosis: en especial relación dosis-tiempo de exposición

Fases de Exposición, ADME y Mecanismos de Acción

## Edad, Sexo, Especie

Ej: el paration (organofosforado) es más tóxico en animales jóvenes  
Las nitrosaminas son más carcinogénicas en recién nacidos y en jóvenes

Ej: ratas macho son 10 veces mas sensibles que las hembras al daño hepático por DDT

Ratas hembra son 2 veces más sensibles al paration que ratas macho.

# Factores que afectan la toxicidad

Las respuestas tóxicas varían según la **Especie** debido a las diferencias en el metabolismo, anatómicas o fisiológicas. Por ej las ratas no pueden expeler el tóxico antes de ser absorbido o causar irritación, mientras que los humanos y perros pueden vomitar.

## Toxicidad selectiva

Esta es la base para la efectividad de pesticidas y drogas.  
Ej: un insecticida es letal para insectos pero relativamente no tóxica para animales.  
Antibióticos son selectivamente tóxicos para microorganismos pero no para humanos.

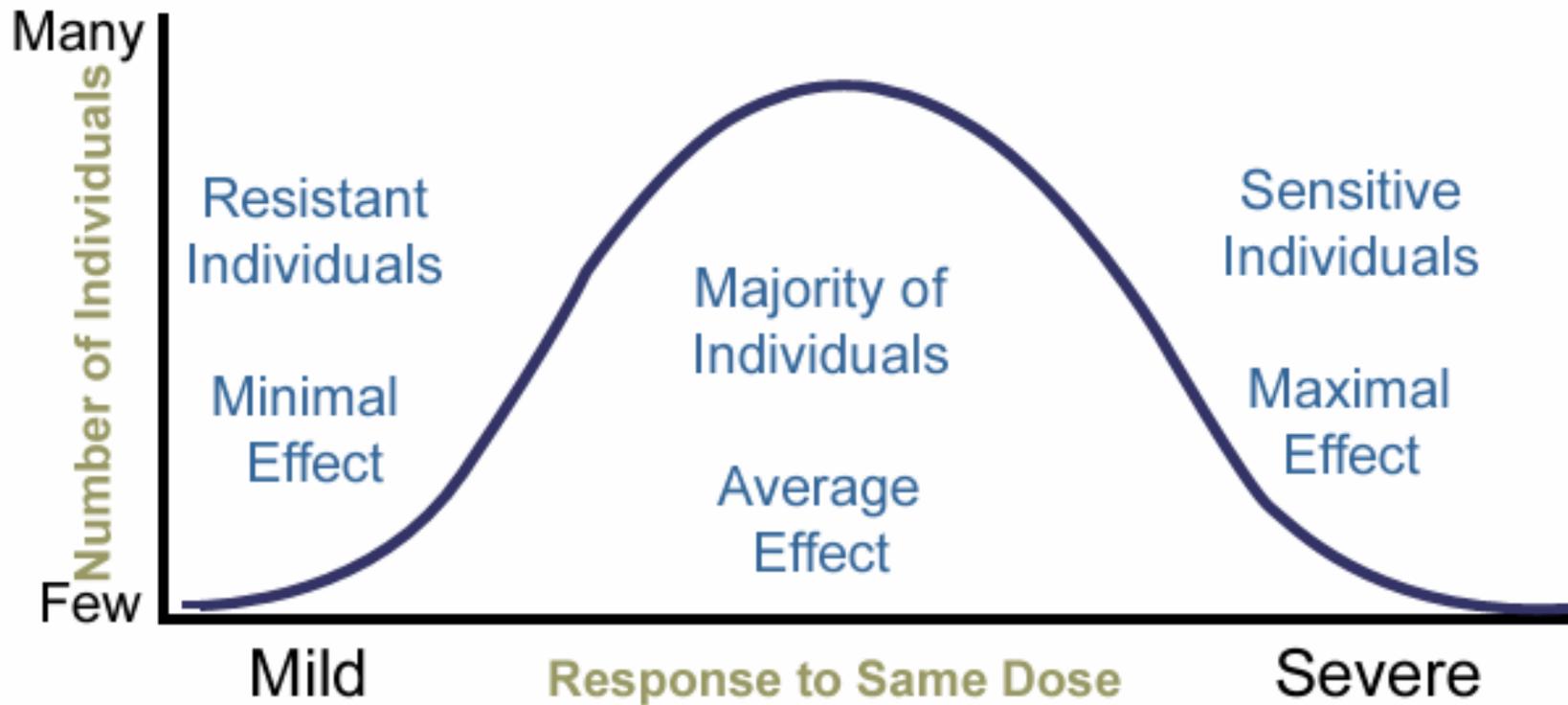
# Factores que afectan la toxicidad

Dentro de una especie existe **Susceptibilidad Individual**, es decir variabilidad de la respuesta biológica en función de la susceptibilidad de cada organismo.

Ej dos compañeros de trabajo que desempeñaron funciones idénticas durante 30 años y que por lo tanto estuvieron expuestos al mismo ambiente, uno desarrolla una enfermedad inducida por las exposiciones a los tóxicos presentes en el ambiente de trabajo y el otro no.

Nadie es idéntico a otro y las respuestas tóxicas pueden variar de un individuo a otro.

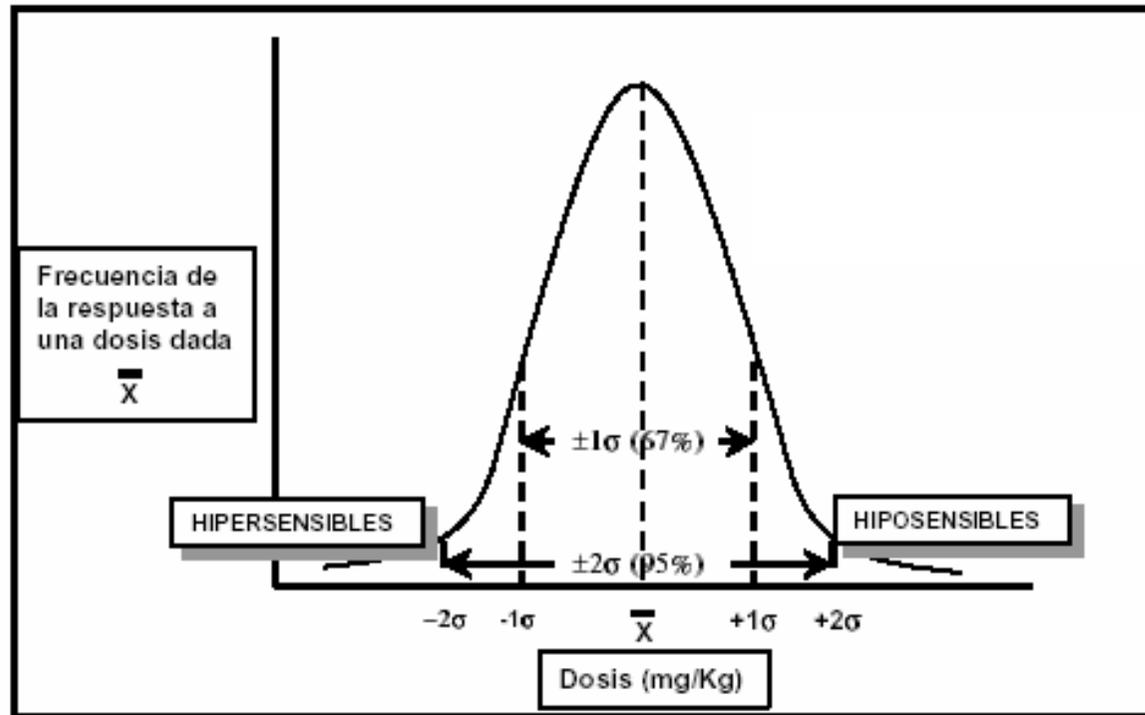
# Distribución Normal (Gausiana)



- Representación de la variabilidad de la población.

Gráfico de las respuestas individuales: curva de distribución standard  
Dentro de una población, la mayoría de las respuestas a un tóxico son similares, sin embargo se puede encontrar una amplia variedad de ellas. Algunos individuos son susceptibles y otros resistentes.

## Curva de frecuencia dosis- respuesta (variación intraespecie)



Las colas de la curva indican casos extremos y particulares de respuesta a un xenobiótico y que corresponden a los individuos hipo e hipersensibles

Hay factores que hacen que a exposiciones iguales se observen respuestas iguales, pero hay otros factores que las hacen diferentes.

Para acomodar esa variabilidad, lo que hace la toxicología ambiental es evaluar riesgos o sea; determina la probabilidad de que se desarrolle un daño cuando se está expuesto a una dosis determinada durante un período especificado.

# Factores que afectan la toxicidad

## Presencia de otros agentes químicos

La presencia de otros químicos a la vez genera interacciones entre los químicos que pueden disminuir o aumentar la toxicidad de un químico individual:

### Interacciones

Hay 4 tipos de interacciones básicas. Cada una está basada en los efectos esperados causados por un químico individual

<b>Antagonismo</b>	La exposición a un químico resulta en la reducción del efecto del otro químico Ej: atropina antagoniza la acción de los organofosforados
<b>Aditividad</b>	Suma de las respuestas individuales esperadas cuando interactúan más de 2 químicos Ej: dos insecticidas organofosforados producen una inhibición aditiva de la colinesterasa.
<b>Potenciación</b>	La exposición a un químico hace que el otro químico produzca un efecto mayor al que se hubiera producido al darse solo. Ej el isopropanol no es tóxico para el hígado pero cuando se administra junto con tetracloruro de carbono, incrementa la actividad hepatotóxica de este último compuesto.
<b>Sinergismo</b>	La exposición a un químico causa un dramático aumento en el efecto del otro químico, la respuesta es mayor que la esperada por la adición de las respuestas individuales, Ej: el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotóxicos que producen una lesión hepática mucho mayor cuando son administrados juntos que la suma de las respuestas que cada uno produce cuando se administran por separado.

Esta tabla ilustra el % de población afectada y el tipo específico de interacción por exposición individual al químico A y B y a la combinación de ambos

Type of Interaction	Toxic Effect Chemical A	Toxic Effect Chemical B	Combined Effect Chemicals A+B
Additivity	20 %	30 %	50 %
Antagonism	20 %	30 %	5 %
Potentiation	0 %	20 %	50 %
Synergism	5 %	10 %	100 %

**Aditividad**

$$2 + 2 = 4$$

**Sinergismo**

$$2 + 2 = 10$$

**Potenciación**

$$2 + 0 = 6$$

**Antagonismo**

$$2 + 2 = 0$$