

Factores que afectan la toxicidad

Forma y actividad química innata

Fases de Exposición, ADME y Mecanismos de Acción

Edad, Sexo, Especie

Presencia de otros agentes químicos (interacciones)

Dosis: en especial relación dosis-tiempo de exposición

Factores que afectan la toxicidad

Dosis: en especial relación dosis-tiempo de exposición
y dosis-respuesta

La dosis es crítica para determinar si el tóxico producirá efectos crónicos o agudos.

Generalmente, a mayor dosis, más severa es la respuesta y está condicionada por la concentración del tóxico en el blanco

Cualquier sustancia química puede ser nociva si se introduce en cantidad suficiente

Dosis de exposición

Cantidad de sustancia a la que se expone el organismo y el tiempo durante el que estuvo expuesto.

La dosis determina el tipo y magnitud de la respuesta biológica y éste es un concepto central de la toxicología.

La toxicidad depende de

- La DOSIS (ej: mg/kg de peso del organismo)
- De las condiciones de exposición (vía de ingreso, duración y frecuencia de las exposiciones, tasa de contacto con el medio contaminado, etc.).

Tasas de toxicidad - Dosis humana oral

Clase	Dosis	
Prácticamente no-tóxico	>15 g/kg	
Levemente tóxico	5-15 g/kg	
Moderadamente tóxico	0.5-5 g/kg	
Muy tóxico	50-500 mg/kg	
Extremadamente tóxico	5-50 mg/kg	
Supertóxico	<5 mg/kg	

Hay dosis que no producen efectos tóxicos, pero si la dosis aumenta los efectos crecen hasta que se vuelven adversos y hasta letales.

Algunos ejemplos que ilustran este concepto

Substance	Non-Toxic or Beneficial Dose	Toxic Dose	Lethal Dose
Alcohol <i>ETHANOL BLOOD LEVELS</i>	0.05 %	0.1 %	0.5 %
Carbon Monoxide <i>% HEMOGLOBIN BOUND</i>	< 10 %	20 - 30 %	> 60 %
Secobarbital (<i>sleep aid</i>) <i>BLOOD LEVELS</i>	0.1 mg/dL	0.7 mg/dL	> 1 mg/dL
Aspirin	0.65 gm <i>(2 tablets)</i>	9.75 gm <i>(30 tablets)</i>	34 gm <i>(105 tablets)</i>
Ibuprofen <i>E. G., ADVIL & MOTRIN</i>	400 mg <i>(2 tablets)</i>	1,400 mg <i>(7 tablets)</i>	12,000 mg <i>(60 tablets)</i>

Principles of Clinical Toxicology (*T. Gossel and J. Bricker, eds*)

Cuantificación de la DOSIS

- La unidad standard es el gramo (g) pero el mg es típico de la mayoría de las exposiciones en toxicología.
- Las exposiciones ambientales se cuantifican en relación al medio (cantidad de xenobiótico por unidad de medio)
 - mg/l en agua
 - mg/kg en sólidos (suelo).
 - mg/m³ en aire.
- Unidades en relación a la concentración

ng/kg, pg/g	ng/l, pg/ml	ppt
μg/kg, ng/g	μg/l, ng/ml	ppb
mg/kg, μg/g	mg/ml, μg/ml	ppm

Dosis- Respuesta

La relación dosis-respuesta es un concepto fundamental y esencial en toxicología.

La relación dosis-respuesta está basada en datos observados de estudios tanto clínicos, en animales de experimentación, o estudios celulares.

Factores a considerar cuando se quiere determinar la relación " dosis- respuesta" de un determinado xenobiótico sobre un organismo definido :

- a) Selección del tipo de respuesta para ser monitoreada en términos cuantitativos.
- b) Definición del organismo de prueba (sistema biológico).
- c) Período de experimentación o duración del ensayo.
- d) Serie de dosis a probar: dosis simple (lo que generalmente implica un estudio de toxicidad aguda); dosis repetitiva a corto plazo (toxicidad subaguda); dosis repetitiva a largo plazo (toxicidad crónica).
- e) Vía de administración.

El conocimiento de la relación dosis - efecto permite:

- 1. Establecer causalidad: es decir que el químico ha inducido los efectos observados**
- 2. Establecer la dosis más baja con la cual ocurre un efecto inducido.**

Curvas Dosis-Respuesta

Si se obtiene una respuesta de una magnitud definida para cada dosis, dentro de un rango de dosis, se dice que la respuesta es "gradual".

Es decir que a diferentes dosis, D_1, D_2, \dots, D_n , se observan los efectos, E_1, E_2, \dots, E_i , que varían en forma continua y tienen un valor único para cada dosis (dentro de la variabilidad normal que siempre se observa cuando se hacen bioensayos).

Lo importante es que el efecto sea medible con el tóxico bajo estudio y tener un valor "0" cuando la dosis es 0.

Curvas Dosis-Efecto: efectos definidos. Ej : tejidos o células expuestas

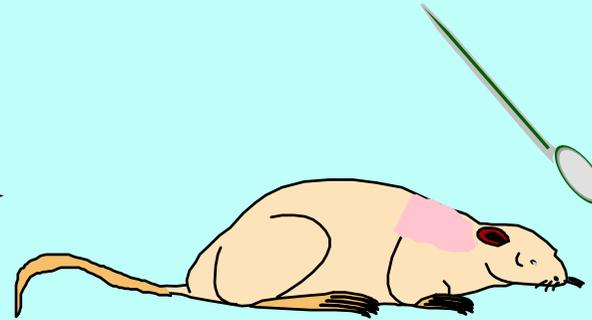


La curva dosis-efecto se construye graficando en las ordenadas los Efectos (E) causados en el organismo expuesto a un tóxico y en las abscisas las Dosis (D) o Concentraciones (C) a las que fue expuesto.

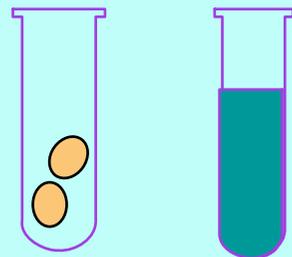
TRATAMIENTO CON LINDANO “ IN VIVO “



rata macho adulta
250 gr aprox.

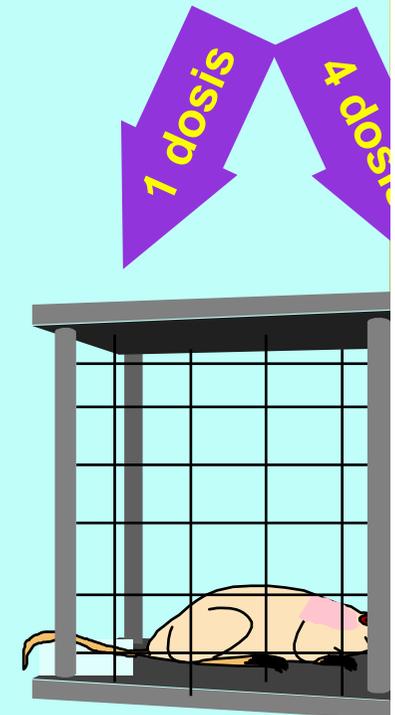
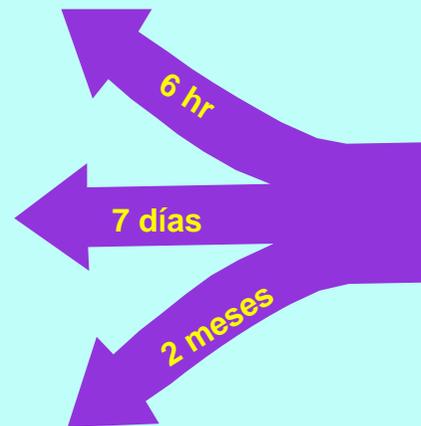


60 mg/kg de peso

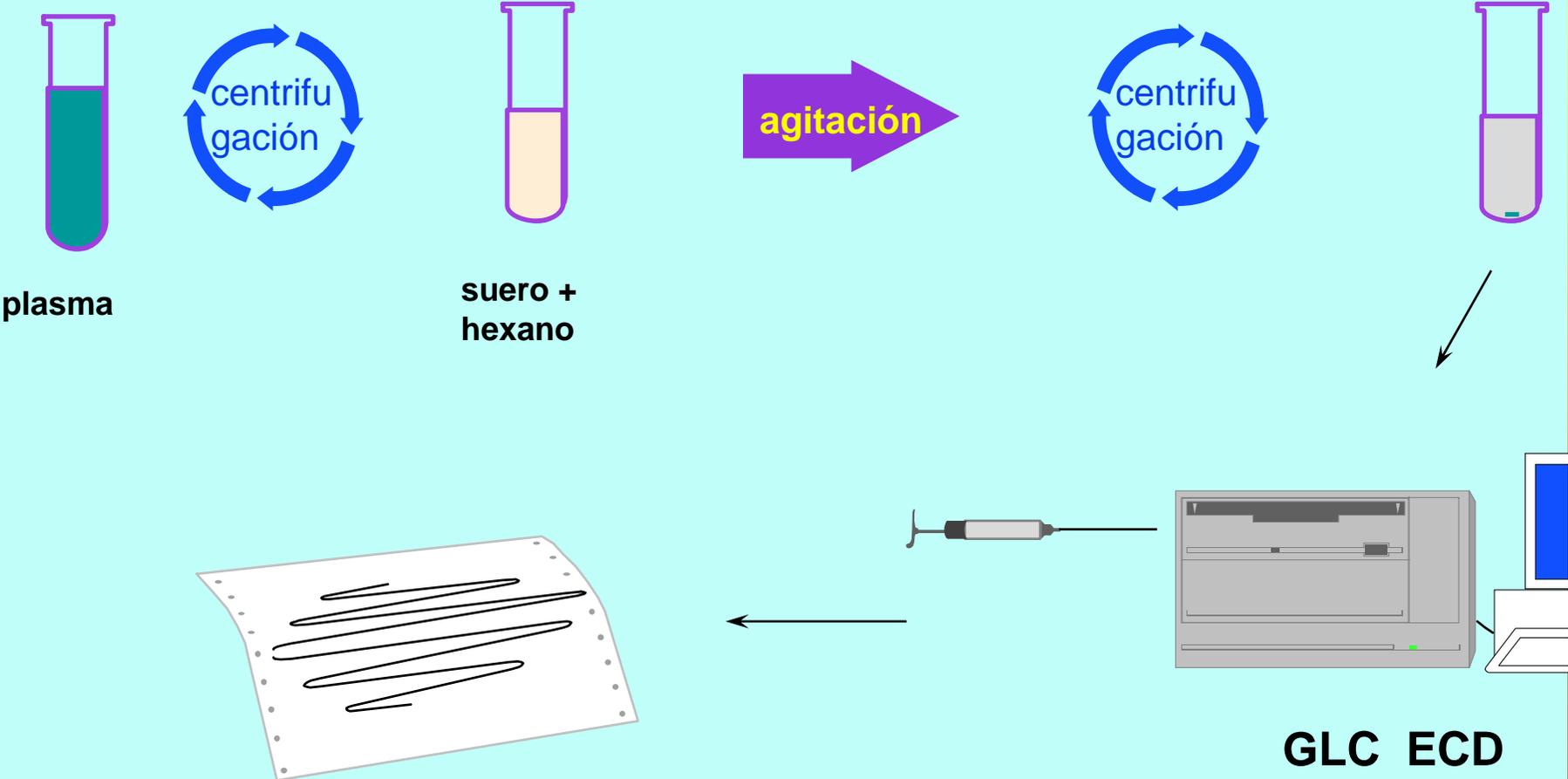


testículos plasma

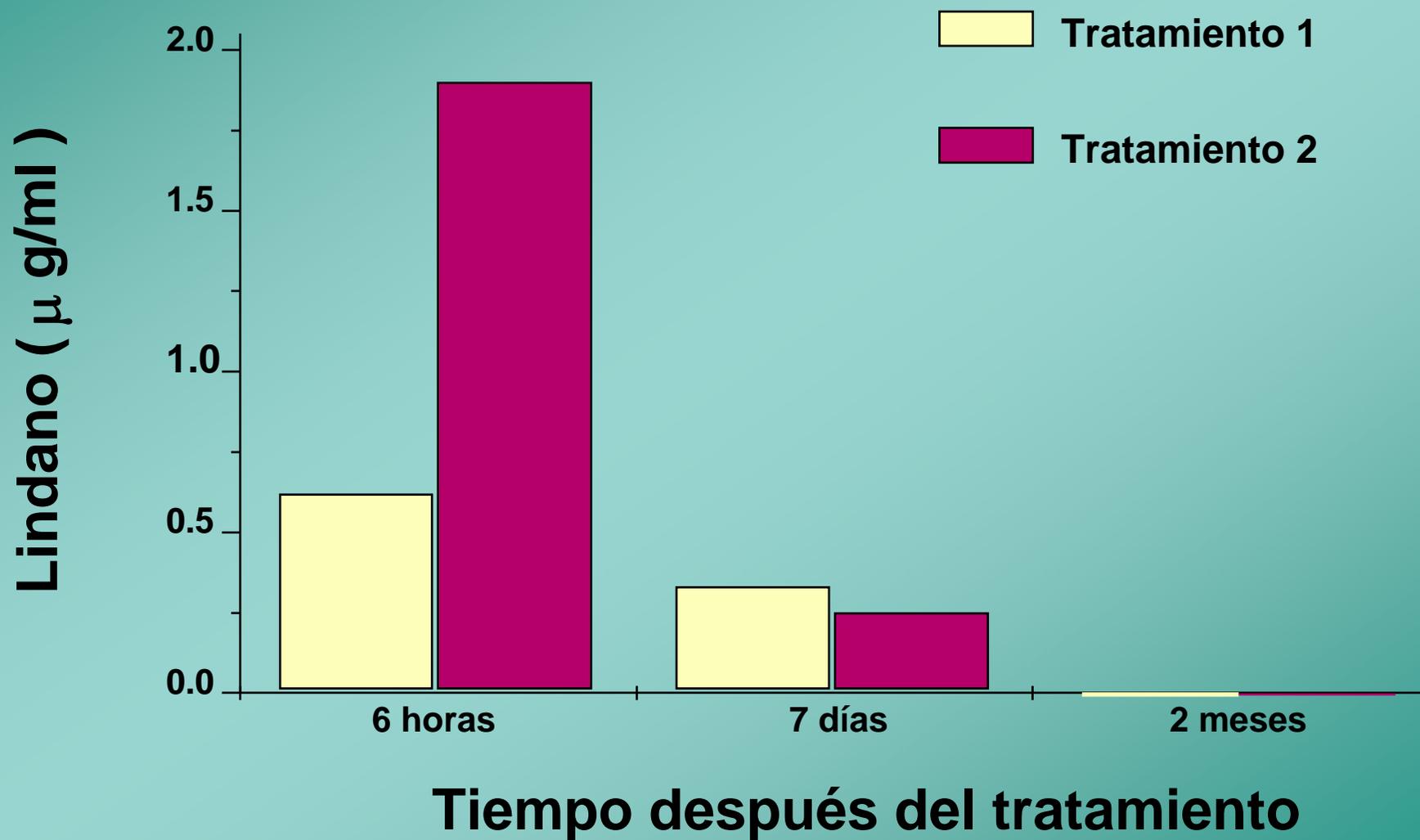
Cuantificación de lindano



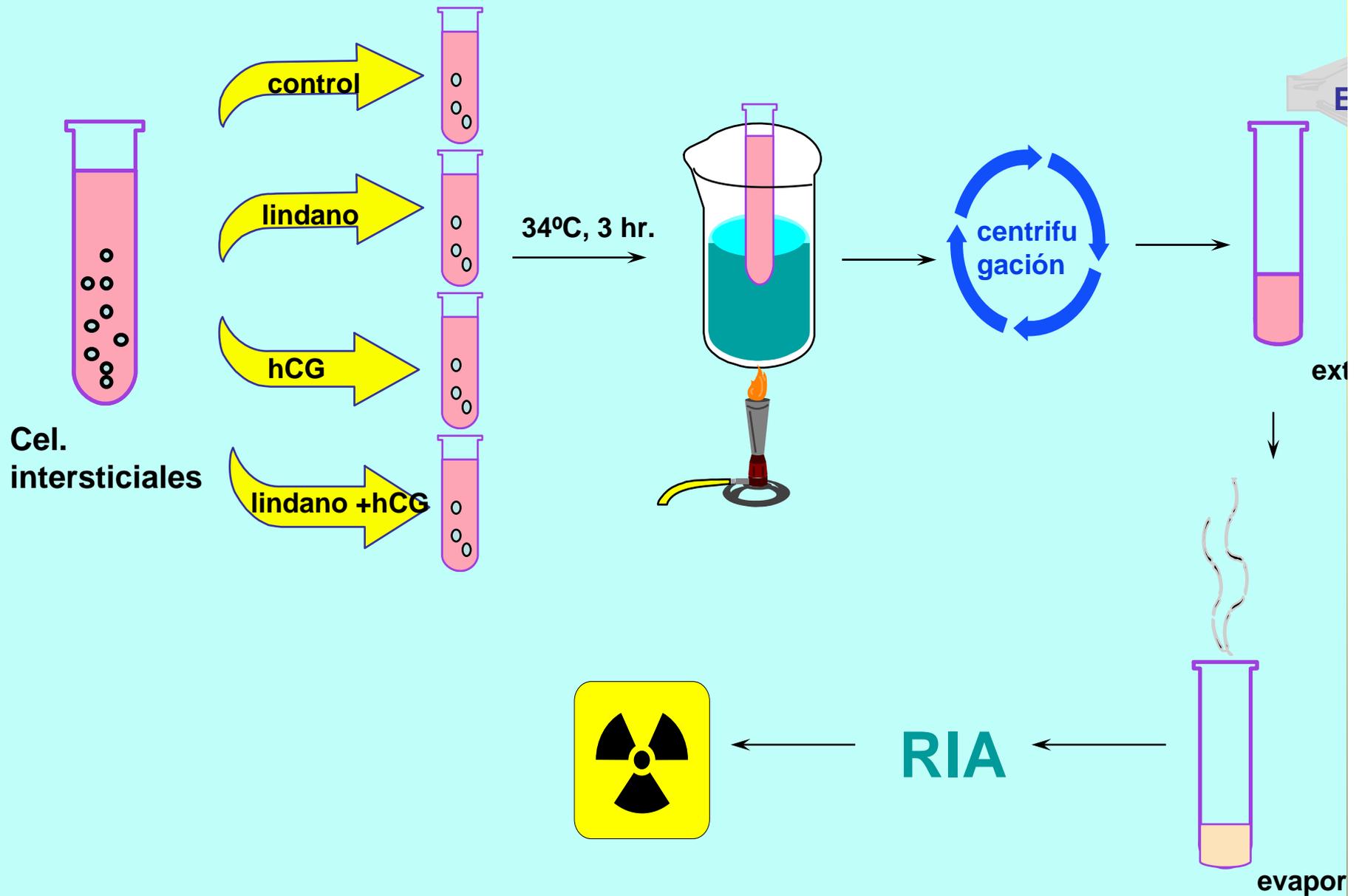
DETERMINACION DE LINDANO PLASMÁTICO



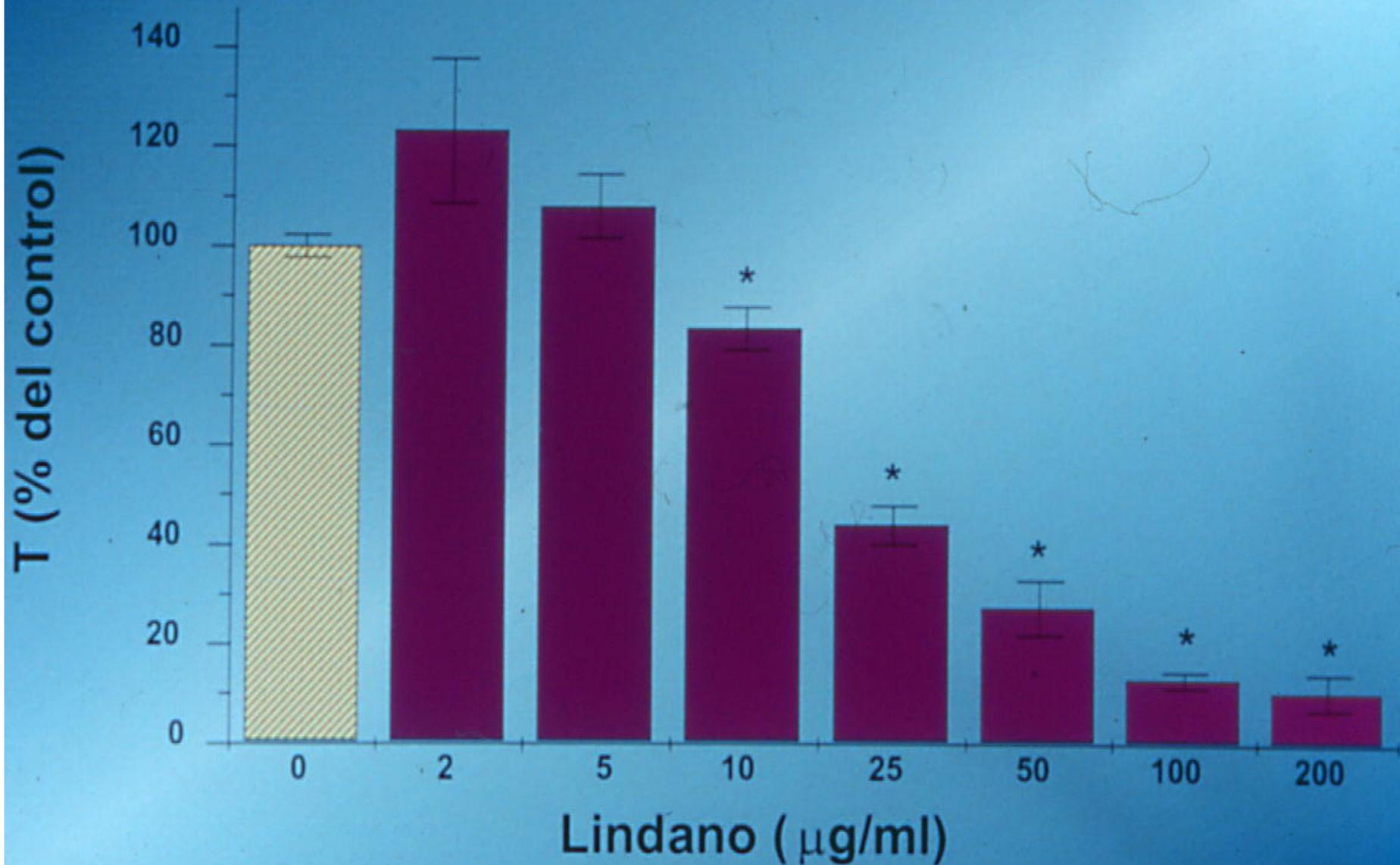
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE LINDANO



SÍNTESIS DE TESTOSTERONA "in vitro"



EFFECTO DE LINDANO SOBRE LA SINTESIS DE TESTOSTERONA



Curvas Dosis-Efecto: efectos no definidos

Ej: organismo expuesto. Dentro de una población se observa una distribución de respuestas para cada dosis.

En este caso no se mide el efecto sino que el % de población expuesta que presenta una respuesta determinada. Este efecto se llama "cuantal".

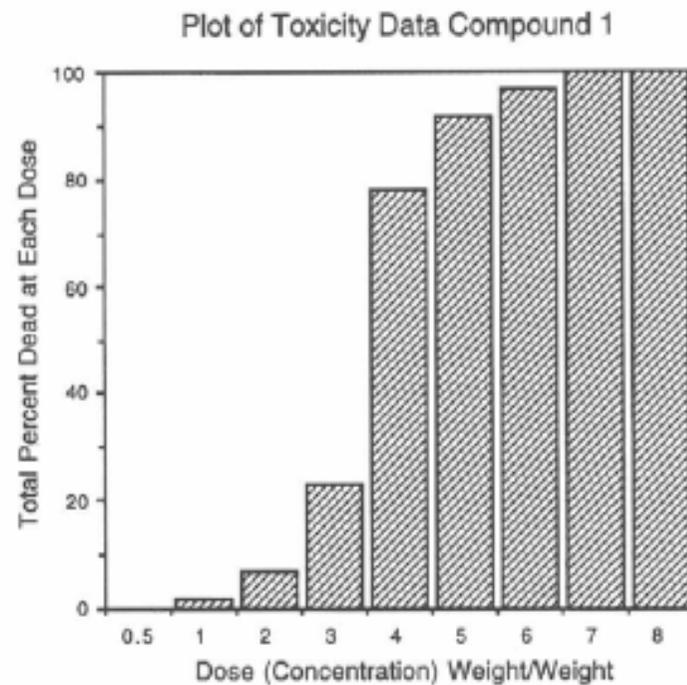
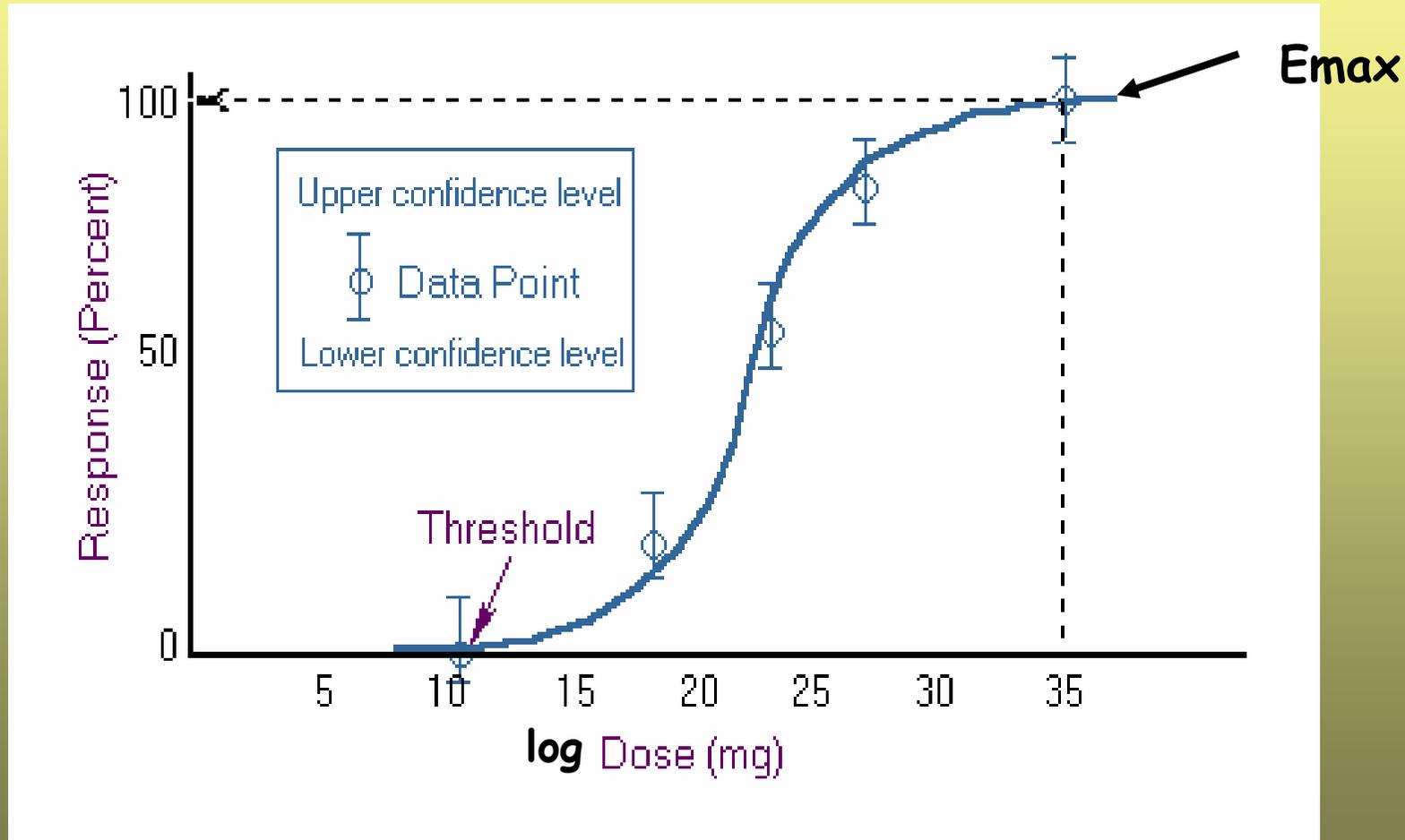


Figure 3.1 Plot of cumulative mortality vs. environmental concentration or dose. The data are plotted as cumulative number of dead by each dose using the data presented in Table 3.1. The x-axis is in units of weight to volume (concentration) or weight of toxicant per unit weight of animal (dose).

En general los efectos cuantales se representan por curvas dosis-respuesta que son curvas sigmoideas porque resultan de la transformación del eje X a log.

En la mayoría de los casos, las dosis pequeñas no son tóxicas.



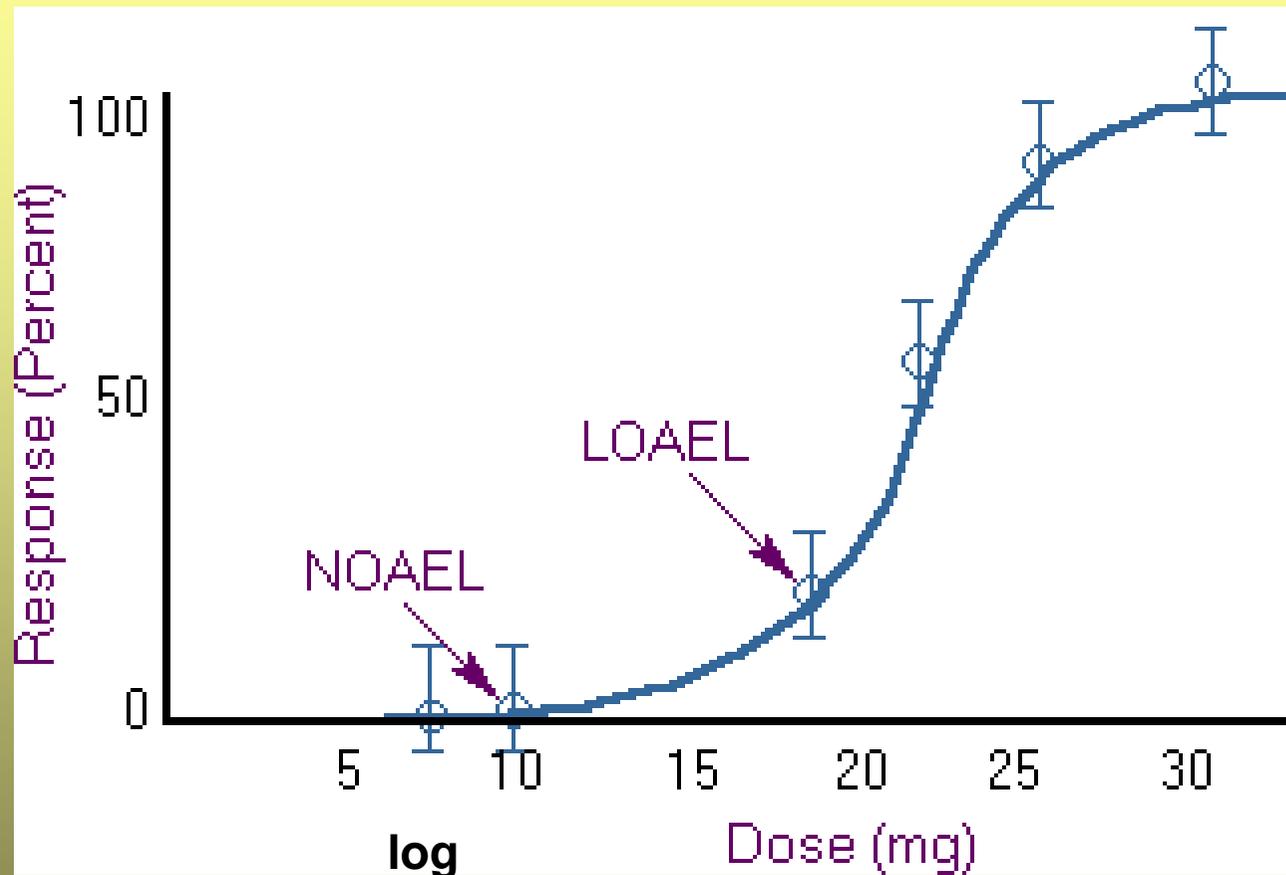
Primera dosis en la cual aparece toxicidad se conoce como dosis "umbral".

El umbral para los efectos tóxicos ocurre en el punto donde la capacidad del organismo para detoxificar al xenobiótico o reparar la injuria tóxica se ha excedido.

Para la mayoría de los órganos hay una capacidad de reserva de modo que la pérdida de una función orgánica no causa un efecto deletéreo.

Por ej el desarrollo de cirrosis hepática sólo produce un efecto clínico cuando sobre el 50% del hígado ha sido reemplazado por tejido fibroso.

Dosis - Respuesta



- NOAEL:No observed adverse effect level.
- LOAEL:Lowest observed adverse effect level.

Parámetros Toxicológicos

Para representar numéricamente las curvas dosis-efecto se acostumbra utilizar la dosis que produce una respuesta igual a la mitad de E_{max} .

ED50 :

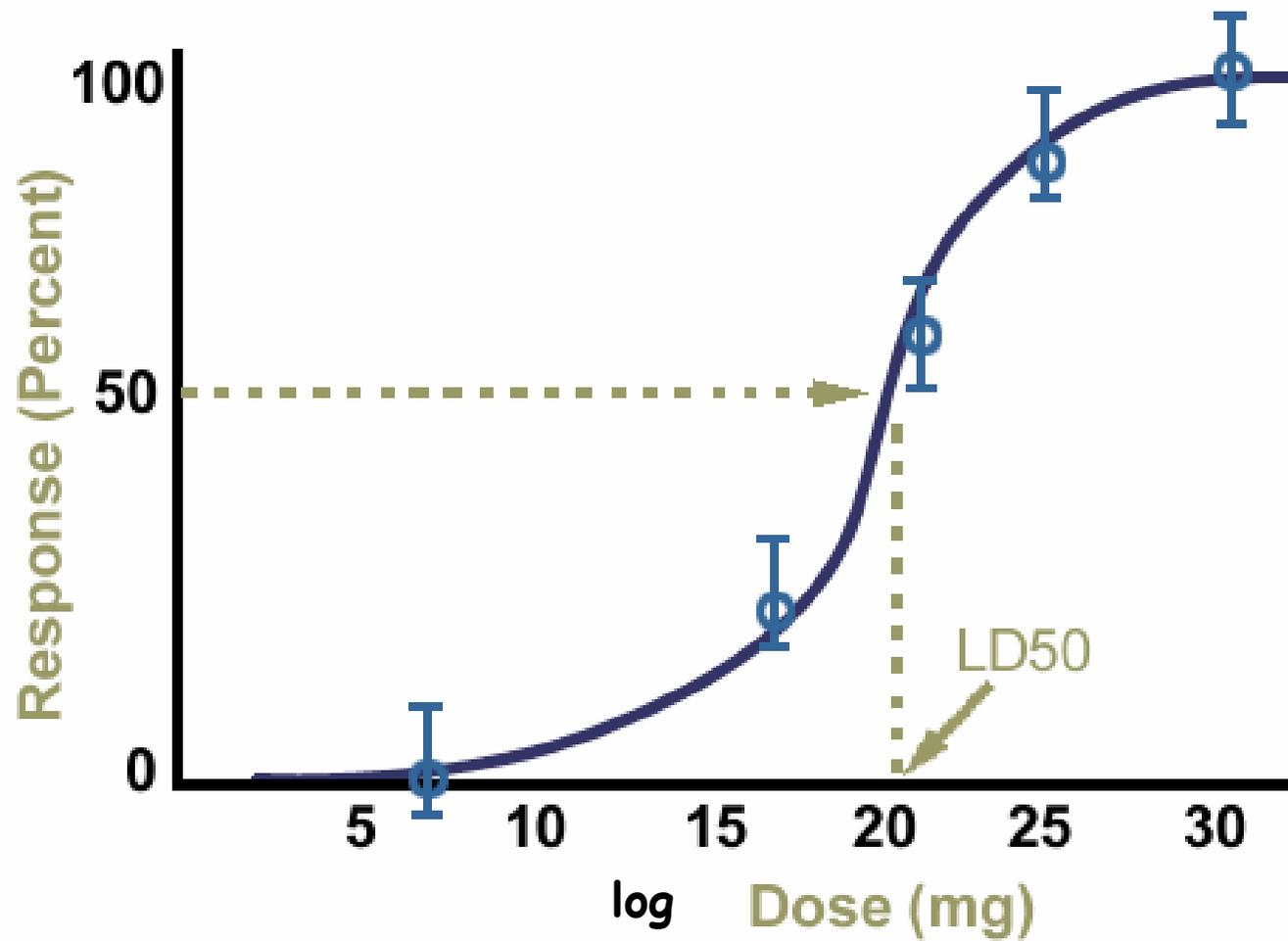
Si se miden efectos graduales la ED50 es la concentración de tóxico que produce una respuesta igual a la mitad de la respuesta máxima.

Si se miden efectos cuantales, la ED50 es la concentración que produce el efecto en el 50% de la población.

Esta se aplica normalmente a los casos donde la dosis no es conocida, pero sí la exposición. Por ej un pez expuesto en agua a una concentración conocida de un tóxico

LD50: Concentración de la sustancia que matará a un 50% de los organismos

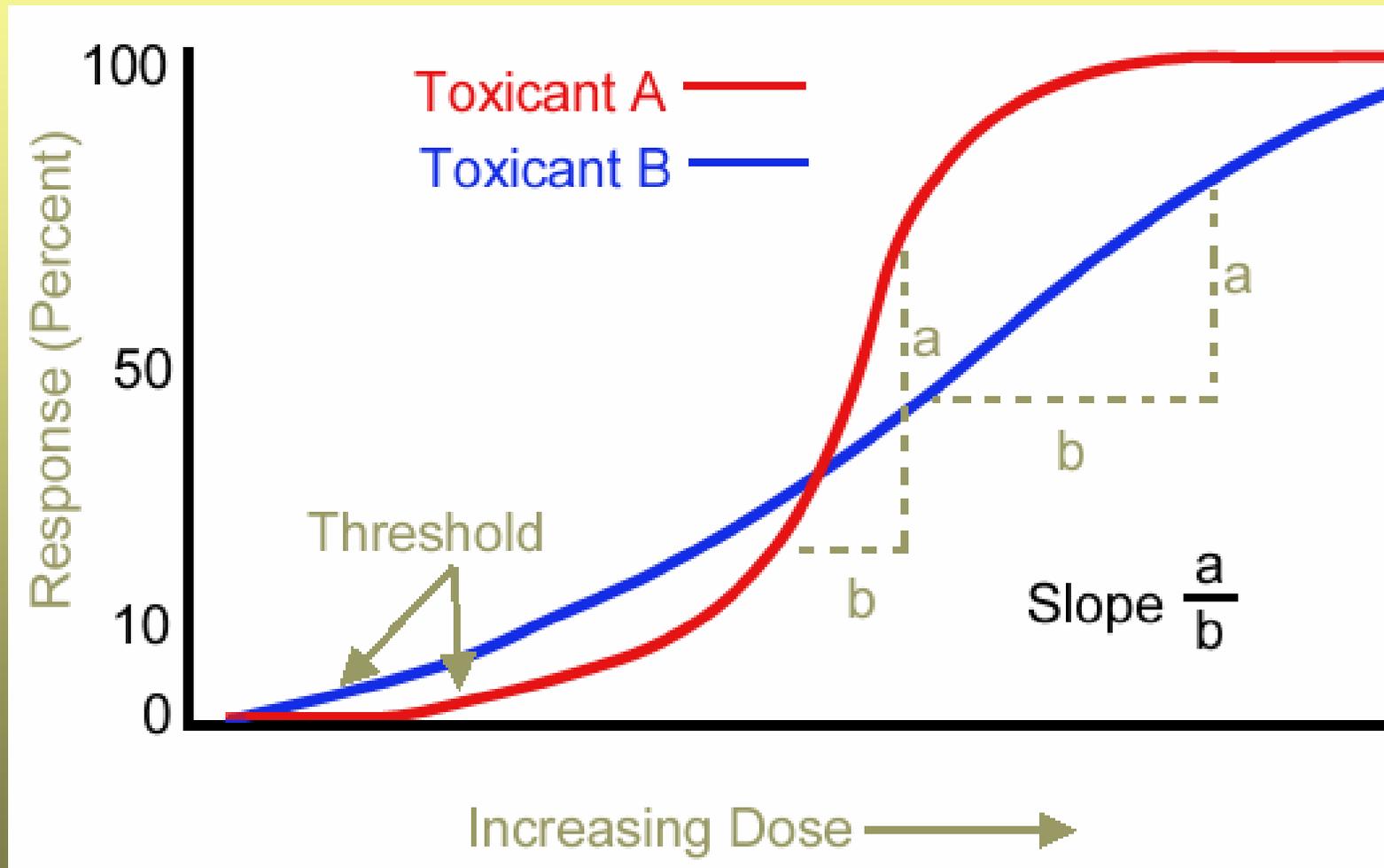
Dosis-Respuesta



Espectro de Dosis tóxicas

Agente	ED50	LD ₅₀ mg/Kg
Etanol	700 g	10000
NaCl	280	4000
Sulfato Ferroso	105	1500
Sulfato morfina	63	900
Fenobarbitol	10.5	150
DDT	7	100
Picrotoxina	0.35	5
Estricnina sulfato	0.14	2
Nicotina	0.07	1
d-Tubocurarine	35mg	0.5
Tetrodotoxina	7mg	0.1
Dioxina (TCDD)	70µg	0.001
Toxina botulínica	0.7µg	0.00001

La forma y pendiente de la curva dosis-respuesta es extremadamente importante en predecir la toxicidad de una sustancia a dosis específicas.

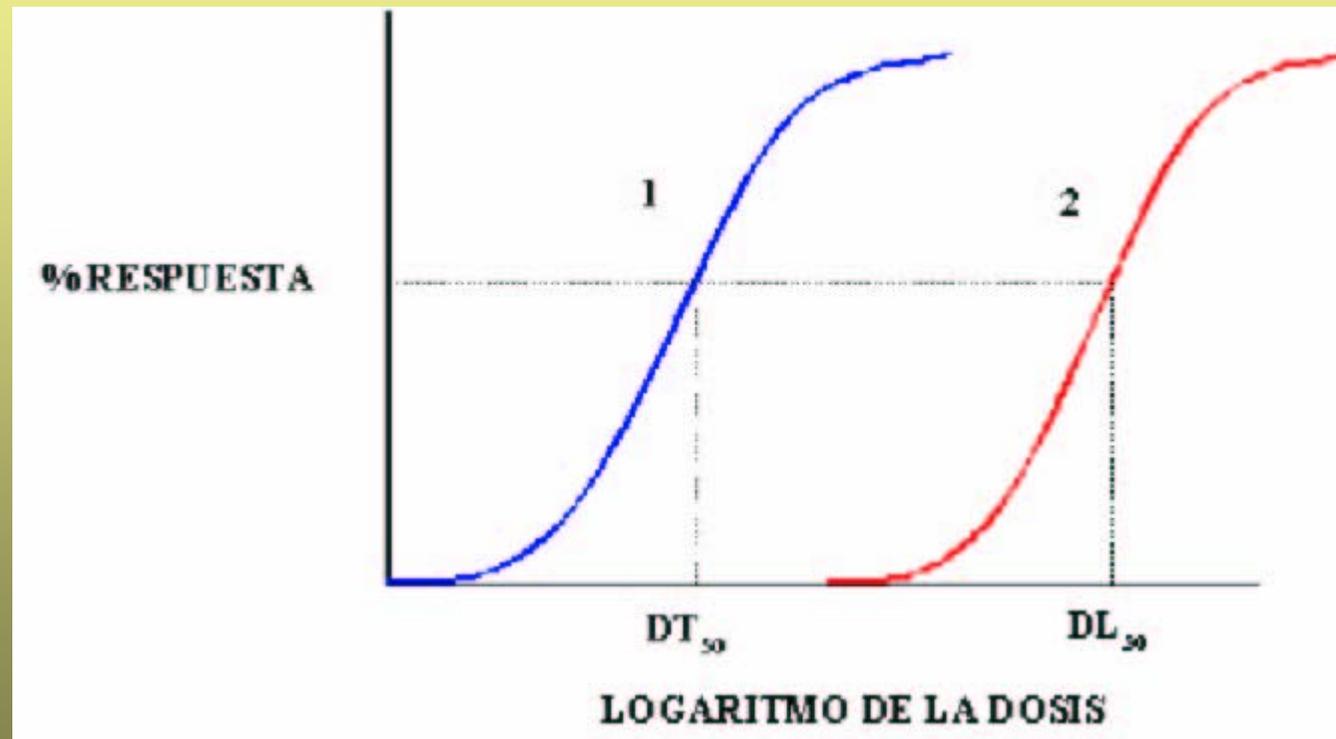


En este caso el tóxico A tiene mayor umbral que el B pero tiene una pendiente más aguda

Hay compuestos peligrosos que presentan 2 curvas dosis-efecto.

Curva 1: Efectos tóxicos

Curva 2: Efectos letales



Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis-efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales.

Potencia de un tóxico

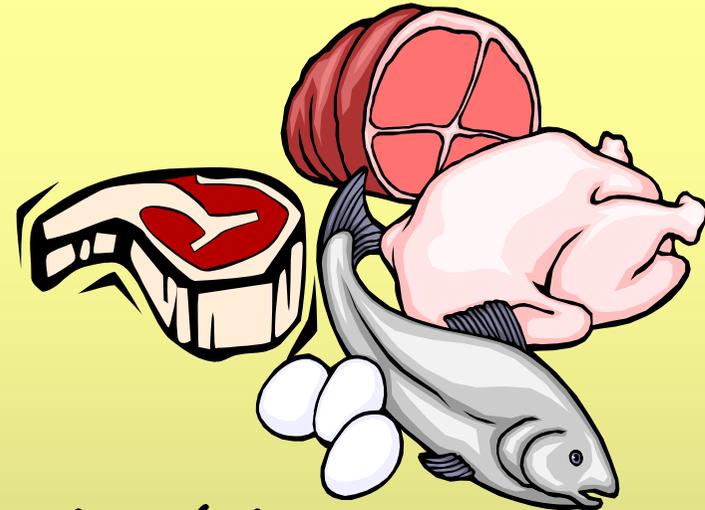
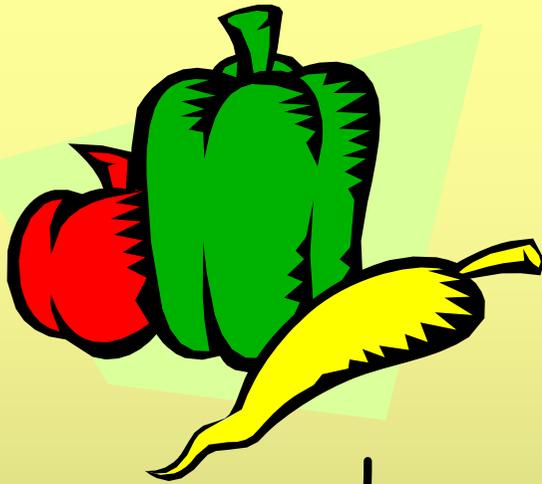
Potencia se refiere al rango de dosis dentro del cual una sustancia produce respuestas crecientes.



Potencia de 3 tóxicos.

La potencia está influenciada por factores tales como absorción, metabolismo, etc

La curva del tóxico más potente aparece más cercana al origen.



La cantidad de una sustancia química expresada en mg/Kg de peso corporal, que puede ser ingerida diariamente por una persona, durante toda la vida, sin riesgo para la salud según los hechos conocidos hasta el momento de su establecimiento.

↓
INGESTA DIARIA ADMISIBLE

Se obtiene experimentalmente en animales en base al valor NOAEL (No Adverse Observed Effect Limit)

IDA = NOAEL /FACTOR DE SEGURIDAD

LIMITE DE TOLERANCIA O LIMITE MAXIMO DE RESIDUOS

Es la cantidad máxima de una sustancia química expresada en mg/kg de alimento que éste puede contener sin que implique un riesgo para la salud, sobre la base de los hechos conocidos hasta el momento de su recomendación o establecimiento.

$$\text{LMR} = \text{IDA} \times \text{Peso corporal} / \text{Peso alimento}$$



Tipos de Respuestas Tóxicas

- Local.

- Efecto en el sitio de contacto.

- Inmediata.

- Minutos a horas después de una exposición única.

- Reversible

Sistémica.

Efecto distante del sitio de exposición

Retardada

Días -años después de la exposición.

Irreversible

Efecto tóxico

Se define como efecto tóxico o respuesta tóxica, cualquier desviación del funcionamiento normal del organismo que ha sido producida por la exposición a sustancias tóxicas.

Sólo se consideran como desviaciones significativas los cambios irreversibles o los cambios que permanecen por un período prolongado después de que la exposición ha cesado. Por ejemplo: la variación en la relación de masa hepática/ masa corporal es una respuesta tóxica, porque persiste varios días o semanas después de que la exposición terminó.

Efectos Tóxicos

- **Inflamación.**
 - Respuesta local o sistémica.
- **Necrosis.**
 - Muerte celular o tisular
- **Inhibición enzimática**
 - Interrupción de una vía bioquímica.
- **Desacoplamiento bioquímico.**

Peroxidación Lipídica.

- Oxidación de radicales libres de ácidos grasos que conducen a muerte celular

Efectos Tóxicos

- Reacciones inmunes de hipersensibilidad.
Químicos antigénicos que resultan de reacciones alérgicas
- Inmuno-supresión.
 - Neoplasia.
 - División celular aberrante y crecimiento de tejidos
- Toxicidad reproductiva y en el desarrollo.
- Interacción genotóxicas.
 - Interacción química con DNA que conducen posiblemente a un cambio hereditario.
 - Efectos Clastogénicos (cromosomales)
 - Efectos Mutagénicos (pares de bases)

Biomarcadores

Los marcadores biológicos o biomarcadores son los cambios medibles, ya sean estos bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a la exposición a un tóxico.

Por ejemplo; el nivel de acetilcolinesterasa en sangre se modifica por la exposición a plaguicidas. Un nivel anormalmente bajo de acetilcolinesterasa es un biomarcador de la exposición a plaguicidas organofosforados.

Los biomarcadores se utilizan para:

- detectar la presencia de una exposición
- determinar las consecuencias biológicas de la exposición
- detectar los estados iniciales e intermedios de un proceso patológico
- identificar a los individuos sensibles de una población
- fundamentar la decisión de intervenir, tanto a nivel individual como ambiental

En la elección de un biomarcador es necesario considerar lo siguiente:

- especificidad y sensibilidad del biomarcador
- dificultad de muestreo
- cinética de la formación del biomarcador y
- estabilidad del biomarcador