



GOBIERNO DEL
ESTADO DE MÉXICO

TES OEM

**TECNOLÓGICO DE ESTUDIOS SUPERIORES
ORIENTE DEL ESTADO DE MÉXICO**

TECNOLÓGICO DE ESTUDIOS SUPERIORES DEL ORIENTE DEL
ESTADO DE MÉXICO

DIVISIÓN DE INGENIERÍA AMBIENTAL



CUADERNILLO DE APOYO PARA LA ASIGNATURA DE
TOXICOLOGÍA

DOCENTE: BIÓLOGO LUIS ISRAEL GUERRERO LUCIO

CICLO ESCOLAR: 2010-2011/2

La Paz, Estado de México a 10 de Junio de 2011

INDICE

| | |
|--|----------|
| Introducción | 1 |
| | |
| 1.- PRINCIPIOS DE LA TOXICOLOGIA | |
| 1.1 Introducción | 2 |
| 1.2 Clasificación de los agentes tóxicos | 5 |
| 1.3 Tipos de exposición | 6 |
| 1.4 Interacción de compuestos tóxicos | 7 |
| 1.5 Curva dosis-respuesta | 7 |
| 1.6 Variabilidad de los efectos tóxicos | 10 |
| | |
| 2. FARMACOCINETICA | |
| 2.1 Introducción | 14 |
| 2.2 Transporte a través de las membranas celulares | 15 |
| 2.3 Absorción | 18 |
| 2.4 Distribución | 22 |
| 2.5 Excreción | 23 |
| 2.6 Metabolismo | 24 |
| | |
| 3. EFECTOS TÓXICOS | |
| 3.1 Concepto de afinidad estructural | 27 |
| 3.2 Mecanismos de acción tóxica y manifestación de las consecuencias | 27 |
| 3.3 Clasificación de las acciones tóxicas y sus efectos | 34 |
| 3.4 Efectos no cancerígenos | 37 |
| 3.5 Efectos cancerígenos | 41 |

4. EVALUACION DE RIESGO TOXICOLOGICO

| | |
|---|----|
| 4.1 Introducción | 44 |
| 4.2 Identificación de los peligros | 46 |
| 4.3 Evaluación de la exposición | 49 |
| 4.4 Caracterización del escenario de exposición | 50 |
| 4.5 Identificación de las rutas de exposición | 51 |
| 4.6 Cálculo de la concentración en el punto de contacto y de la dosis externa | 52 |

CONTAMINANTES TÓXICOS

| | |
|------------------------------|----|
| 5.1 Contaminantes físicos | 55 |
| 5.2 Contaminantes químicos | 63 |
| 5.3 Contaminantes biológicos | 70 |

| | |
|-----------------|-----------|
| GLOSARIO | 75 |
|-----------------|-----------|

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 77 |
|-----------------------------------|-----------|

Introducción

La toxicología es el estudio de los venenos o, en una definición más precisa, la identificación y cuantificación de los efectos adversos asociados a la exposición a agentes físicos, sustancias químicas y otras situaciones. En ese sentido, la toxicología es tributaria, en materia de información, diseños de la investigación y métodos, de la mayoría de las ciencias biológicas básicas y disciplinas médicas, de la epidemiología y de determinadas esferas de la química y la física.

La toxicología abarca desde estudios de investigación básica sobre el mecanismo de acción de los agentes tóxicos hasta la elaboración e interpretación de pruebas normalizadas para determinar las propiedades tóxicas de los agentes.

Aporta una importante información tanto a la medicina como a la epidemiología de cara a comprender la etiología de las enfermedades, así como sobre la plausibilidad de las asociaciones que se observan entre éstas y las exposiciones, incluidas las exposiciones profesionales.

Los métodos de la toxicología son asimismo muy utilizados por la industria en el desarrollo de productos, pues permiten obtener una información valiosa para el diseño de determinadas moléculas o formulaciones.

Bastantes de estos latentes riesgos para el hombre y su ambiente, han sido revelados, pero otros pueden producirse hasta después de un importante lapso de tiempo.

Por esta razón, es de trascendental interés que si los riesgos y peligros para el hombre superan los beneficios que puedan otorgarnos estas sustancias químicas, entonces su uso debe ser examinado e imparcialmente valorado y reglamentado. Lo que hace a la toxicología un componente crucial de las estrategias de prevención, pues proporciona información sobre peligros potenciales en los casos en que no hay una exposición humana amplia.

Por todo esto, el presente cuadernillo proporciona los conocimientos básicos para identificar los efectos y mecanismos de los contaminantes tóxicos, lo que permitirá implementar sistemas de prevención y control, con el fin de concienciar a la sociedad sobre el uso y manejo de sustancias tóxicas.

UNIDAD I

PRINCIPIOS DE TOXICOLOGÍA

Objetivo de aprendizaje:

- **Que los estudiantes conozcan la definición, generalidades y áreas afines a la toxicología.**
- **Identificar los diferentes tipos de agentes tóxicos, su exposición, las formas de medición y los efectos causados.**

1.1 Introducción

La toxicología puede ser definida como la ciencia de los venenos o de las sustancias tóxicas, sus efectos, antídotos y detección; o bien como señala la Organización Mundial de la Salud (OMS):

"Disciplina que estudia los efectos nocivos de los agentes químicos y de los agentes físicos (agentes tóxicos) en los sistemas biológicos y que establece además, la magnitud del daño en función de la exposición de los organismos vivos a dichos agentes. Se ocupa de la naturaleza y de los mecanismos de las lesiones y de la evaluación de los diversos cambios biológicos producidos por los agentes nocivos".

La toxicología se divide en varios campos de acción, como son:

- **Descriptiva:** estudia las pruebas de toxicidad.
- **Mecanística:** estudia los mecanismos por los cuales los compuestos ejercen efectos tóxicos.
- **Regulatoria:** tiene la responsabilidad de decidir si un compuesto es de bajo nivel de riesgo.
- **Especializada:** ambiental, forense, clínica y ecológica.

El fenómeno de incremento en el uso de sustancias químicas para muchos propósitos, y en lo que concierne, a la presencia de contaminantes químicos y tóxicos en el aire, agua, alimentos y otras partes del ambiente, han motivado que esta rama del conocimiento pueda ser subdividida dentro de las siguientes áreas:

Toxicología forense

Esta área se especializa en el conocimiento de la toxicología que apoya al rubro de la patología y medicina forense para establecer las causas de muerte, para propósitos medico legales en incidentes en los cuales se sospecha que un crimen haya ocurrido.

Toxicología clínica

Estudia los efectos esperados o inusuales de una droga terapéutica que se aplica en pacientes; donde se observa la condición de estos y el progreso que tienen estas sustancias en el tratamiento de padecimientos o enfermedades.

Toxicología ocupacional

En la última mitad del siglo diecinueve y durante el siglo pasado, el conocimiento de los efectos de la actividad laboral en ciertas industrias incurrieron en la manifestación de serias enfermedades y decesos ocasionados por la exposición a químicos peligrosos y agentes tóxicos bajo condiciones inseguras de trabajo; este es el campo de acción de la toxicología ocupacional, cuya disciplina aborda el estudio de los efectos nocivos sobre la salud del trabajador producidos por los contaminantes del ambiente de laboral.

Toxicología ambiental

La toxicología ambiental es aquella que concierne con el efectos dañinos de las sustancias químicas o agentes tóxicos que están presentes en el aire, agua, suelo, alimentos u otros factores ambientales y a los cuales están expuestos el hombre, animales domésticos, peces, vida silvestre y otros elementos de la biota. Es decir se aboca al estudio de los efectos adversos de los agentes ambientales sobre los organismos vivos.

En la sociedad moderna, la toxicología es ya un elemento importante de la salud ambiental y de la salud en el trabajo. Ello es así porque muchas organizaciones, tanto gubernamentales como no gubernamentales, utilizan la información

toxicológica para evaluar y regular los peligros presentes tanto en el lugar de trabajo como en el medio ambiente general.

En la terminología moderna, con “exposición” se hace referencia a las concentraciones o cantidad de una sustancia con que están en contacto los individuos o las poblaciones las cantidades presentes en un determinado volumen de aire o de agua, o en una determinada masa de suelo. El término “dosis” se refiere a la concentración o cantidad de una sustancia que hay en el interior de una persona u organismo expuesto.

La descripción de esos procesos tiene por objetivo principal entender las causas de la gran variabilidad que existe en la respuesta de los diferentes individuos y especies a la agresión química. La variabilidad de las respuestas tóxicas obliga, en el estudio de la toxicología, a apoyarse en otras ramas de la ciencia como química, física o biología (fig. 1), entre otras; con el fin de estimar mas acertadamente las posibilidades de daño, la estimación del lugar del daño mismo y hasta el tratamiento a seguir.



Figura 1.- Relación de la toxicología con otras áreas.

1.2.. Clasificación de los Agentes Tóxicos

No existe una clasificación que con carácter general permita reunir de modo perfecto a todas las sustancias poseedoras de algún tipo de actividad toxica. Sin embargo, se pueden citar diversos tipos de sistematización de acuerdo con los diversos criterios que han servido para agruparlos:

- Estado Físico: sólidos, líquidos y gaseosos
- Constitución química: inorgánicos y orgánicos; metales, aminas aromáticas, hidrocarburos halogenuros, etc.
- Origen: animal, vegetal, bacteriano, mineral.
- Sistemática analítica: fijos (metálicos, orgánicos) y volátiles (gaseosos arrestables por vapor)
- Modo de actuación: locales(irritantes y corrosivos) y sistémicos (ejercen su efecto en puntos distantes al de contacto)
- Órgano diana: hepáticos, renales, musculares nerviosos (inhibidores de la función motora, exaltación de reflejos, etc.), he máticos (proteínas plasmáticas, glóbulos rojos).
- Efectos específicos: mutagénicos, teratogénicos, cancerígenos, etc.
- Uso: aditivos alimentarios, pesticidas, disolventes, medicamentos, etc.
- Mecanismo bioquímico de acción: inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, productores de metahemoglobina, bloqueadores de grupos sulfhídricos, etc.
- Potencial toxico: extremadamente toxico, muy toxico, ligeramente toxico, etc.

Resulta evidente que ninguna de estas clasificaciones simplificadas puede ser aplicable al espectro completo de los agentes tóxicos. Lo más apropiado es manejar una combinación de algunas de ellas en función de los propósitos especiales para los que son destinados.

Por otra parte, conviene señalar que aquellos sistemas que se basan a la vez en las propiedades químicas y biológicas de los agentes tóxicos y las características inherentes a la exposición a las mismas, son los más adecuados para ser aplicados con fines legislativos o de control.

1.3 Tipos de Exposición

La ruta por la cual el elemento tóxico irrumpe en contacto con el individuo es un factor que más influye sobre los efectos tóxicos de una sustancia. Las rutas de exposición más comunes se citan a continuación.

Inhalación

Las partículas muy finas, los gases y los vapores se mezclan con el aire, penetran en el sistema respiratorio, siendo capaces de llegar hasta los alvéolos pulmonares y de allí pasar a la sangre. Según su naturaleza química provocarán efectos de mayor a menor gravedad atacando a los órganos cerebro, hígado, riñones, etc.) Y por eso es imprescindible protegerse. Las partículas de mayor tamaño pueden ser filtradas por los pelos y el moco nasal, donde quedarán retenidas. Algunos de los gases tóxicos que actúan por absorción inhaladora:

- Monóxido de carbono
- Ácido cianhídrico
- Sulfuro de hidrógeno
- Vapores de mercurio

Otras intoxicaciones pueden ser producidas por absorción de vapores procedentes de disolventes como:

- Benceno
- Metanol
- Nitrobenceno

Absorción cutánea

El contacto prolongado de la piel con el tóxico, puede producir intoxicación por absorción cutánea, ya que el tóxico puede atravesar la barrera defensiva y ser distribuido por todo el organismo una vez ingresado al mismo. Son especialmente peligrosos los tóxicos liposolubles como los insecticidas y otros pesticidas.

Ingestión

La sustancia ingerida conlleva un riesgo específico dependiendo de su naturaleza, siendo diferente la gravedad del accidente y la urgencia de su atención, la cual nunca es menor. Algunas sustancias muestran su efecto tóxico de forma inmediata, especialmente aquellos de acción mecánica (como los corrosivos), pero otros no lo hacen hasta después de su absorción en el tubo digestivo, distribución y metabolización, por lo cual pueden aparentar ser inocuos en un primer momento.

1.4.- Interacción de Compuestos Tóxicos.

Normalmente un individuo se ve expuesto simultánea y/o secuencialmente a un grupo de sustancias. Esto puede alterar las velocidades de absorción, el grado de unión a proteínas o los grados de biotransformación o excreción de uno o varios de los compuestos que interaccionan. Así que, para analizar el riesgo de este tipo de exposición habrá que considerar las posibles interacciones fisicoquímicas entre las sustancias, la duración, el momento, la vía y las condiciones (concentración, temperatura, etc..) de la exposición, y el efecto que un xenobiótico puede tener sobre la exposición del otro.

Ante una exposición mixta de dos o más compuestos a un sistema biológico pueden darse estos efectos:

- Adición, cuando el efecto combinado de dos compuestos es igual a la suma del efecto de cada agente dado por separado.
- Sinergismo, cuando el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos de los agentes por separado.
- Potenciación, cuando un agente no tóxico aumenta el efecto de un agente tóxico.
- Antagonismo, que es la interferencia de un compuesto con la acción de otro disminuyendo su efecto.

Los mecanismos de estas interacciones se agrupan en:

- Interacciones químicas: cuando dos compuestos reaccionan entre sí para dar otro que puede ser más o menos tóxico.
- Interacciones toxicocinéticas: cuando un compuesto altera la disposición y con ella la cantidad de xenobiótico y metabolitos reactivos que llegan al sitio activo.
- Interacciones toxicodinámicas: cuando la presencia de un compuesto influye sobre la respuesta celular del otro por competición en un mismo centro activo.

1.5 Curva 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_i , 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).

La curva dosis-efecto se construye graficando en las ordenadas los Efectos (E) causados en el organismo expuesto a una sustancia química y en las abscisas las Dosis (D) a las que fue expuesto. Si la experimentación se hizo con el tejido blanco aislado expuesto directamente a la sustancia, la respuesta observada normalmente es una función hiperbólica de la dosis de una forma similar a la ecuación Michaelis-Menten para expresar la velocidad inicial de una reacción enzimática. La curva pasa por el origen del sistema de coordenadas cartesianas y la pendiente máxima se presenta en el origen.

La pendiente permanece aproximadamente constante durante un rango amplio de la dosis (cinética de primer orden), después la pendiente disminuye con la dosis hasta que se vuelve cero (cinética de orden cero) y la respuesta adquiere su valor máximo. A este valor máximo se le denomina efecto máximo (E_{max}) y es una medida de la eficacia del tóxico.

En algunas ocasiones, la relación dosis-efecto no es tan definida y dentro de una población se observa una distribución de respuestas para cada dosis. En este caso el efecto que se mide no es la magnitud, se mide el porcentaje de la población en estudio que presenta una determinada respuesta para cada dosis suministrada. Este tipo de efecto se le denomina cuanta.

En estos casos se acostumbra graficar, en la ordenada, el por ciento de la población que presenta un determinado valor de la respuesta y en la abscisa, el logaritmo de la dosis suministrada. Esta curva tiene forma sigmoidea.

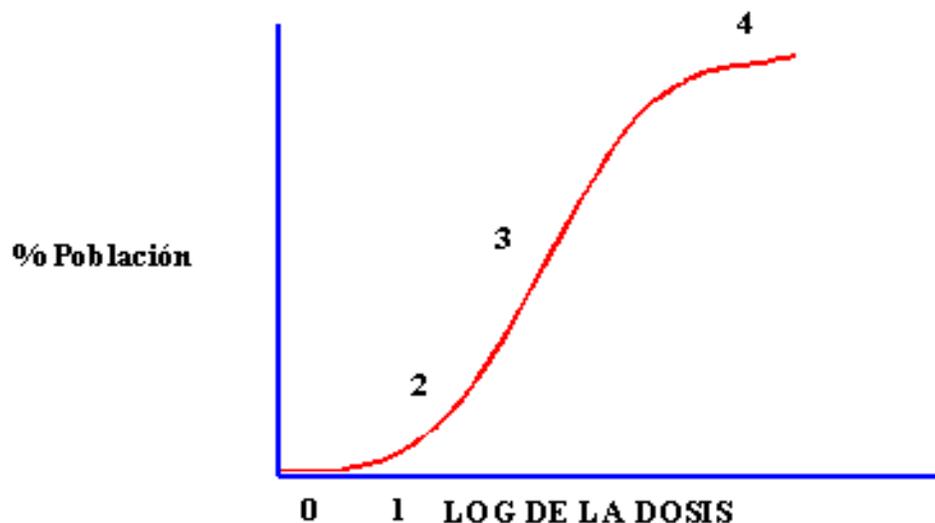


Figura 2.- Curva Dosis-Respuesta.

(0 a 1.-Región NOAEL; 2.-LOAEL; 3.-Región Lineal; y 4.-Respuesta Máxima.)

La curva pasa por el origen (cuando la dosis es cero, la respuesta es cero) y a valores muy bajos de la dosis, la curva es horizontal con un valor del efecto igual a cero (la curva va sobre el eje de las dosis). La respuesta empieza a tener un valor mayor que cero cuando la dosis llega al nivel límite. De allí en adelante la pendiente de la curva crece con la dosis, hasta que se llega a una pendiente máxima. Esta pendiente se mantiene por un amplio rango de dosis en el que la respuesta es directamente proporcional a la dosis (línea recta). A dosis mayores la pendiente empieza a decrecer hasta que la curva se vuelve asintótica a un valor máximo de la respuesta (E_{max}).

A la región de la curva donde los efectos no son medibles, se le conoce como región NOAEL (por sus siglas en inglés No Observed Adverse Effects Level).

La región lineal de la curva abarca aproximadamente del 16 al 84% de la respuesta máxima. El valor de E_{max} es una medida de la eficacia del tóxico o la droga (Figura 2). Algunas sustancias presentan relaciones dosis-respuesta diferentes a la descrita y la curva no tiene la forma de S.

Hay compuestos peligrosos que presentan dos curvas dosis-efecto, una curva que representa efectos tóxicos y otra los efectos letales. Cuando se aumenta el nivel de la dosis, se pasa de una área de la curva en la que no se observan efectos dañinos a otra donde se observan efectos tóxicos crecientes. Cuando se aumenta aún más la dosis se presentan los efectos letales crecientes que también se relacionan con la dosis en la misma forma que los efectos anteriores. Las dos curvas son paralelas (Figura 3).

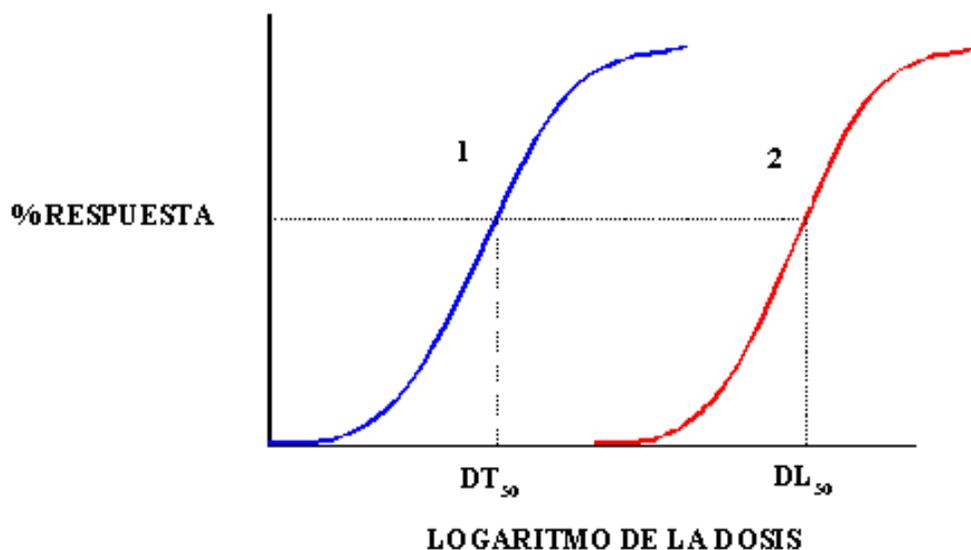


Figura 3. Curva Dosis-Respuesta. Compuesto que presenta las dos curvas. 1= curva de dosis-efectos tóxicos; y 2= curva de dosis-efectos letales.

1.6 Variabilidad de los Efectos Tóxicos

La Toxicidad es una medida usada para medir el grado tóxico ó venenoso de algunos elementos. Toxicidad es la propiedad de una molécula química o compuesto que es capaz de producir una lesión o efecto nocivo sobre los organismos vivos.

Hay generalmente tres tipos de entidades tóxicas; sustancias químicas, biológicas, y físicas.

- Las sustancias toxicas incluyen tanto sustancias inorgánicas como orgánicas. Entre estas últimas encontramos Etanol, la mayor parte de los medicamentos y venenos de origen animal. Entre las inorgánicas podemos considerar el plomo, los metales pesados, ácido fluorhídrico y gas de cloro.
- La toxicidad biológica puede ser más complicada para identificar la " *dosis umbral* ", puesto que muchas toxinas se producen a causa de virus y bacterias las que se reproducen para desarrollar la infección. Sin embargo, en un anfitrión con un sistema inmunológico intacto o en buen estado la toxicidad inherente del organismo es equilibrada por la capacidad del anfitrión de defenderse; entonces la toxicidad biológica depende de una combinación de los factores de ambas partes.
- Las entidades físicamente tóxicas incluyen cosas que por lo general no son pensadas como tal. Ejemplo: golpes, conmoción cerebral, sonidos y vibraciones, calor y frío, no radiación electromagnética no ionizada como la luz infrarroja y la luz visible, Radiación ionizante como los rayos X y rayos gamma, y la radiación de partículas como rayos alfa, rayos beta, y los rayos cósmicos.

La toxicidad de una sustancia puede ser afectada por muchos factores diferentes, como la vía de administración (por ejemplo si es aplicada en la piel, ingerida, inhalada, inyectada), el tiempo de exposición, el número de exposiciones (sólo una dosis sola o múltiples dosis con el tiempo), la forma física de la toxina (sólida, líquida o gaseosa), la salud total de un individuo (el estado de salud, y muchos otros).

Estos daños pueden ser causados por las circunstancias particulares de exposición. Por lo tanto una subdivisión de la toxicidad puede ser hecha sobre la base de la duración a la exposición.

Exposición aguda

Se produce por una exposición de corta duración en el cual el agente químico o físico es absorbido rápidamente, ya sea en una o varias dosis, en un período no mayor de 24 horas; los efectos aparecen de manera inmediata.

Exposición subaguda

Se produce ante exposiciones frecuentes o repetidas durante varios días o semanas; los efectos aparecen en forma relativamente retardada.

Exposición crónica

Se produce con exposiciones repetidas a bajas dosis durante largo tiempo. Los efectos se manifiestan porque el agente tóxico se acumula en el organismo, es decir, la cantidad eliminada es menor que la absorbida; o bien, porque los efectos producidos por la exposiciones repetidas se suman.

Además la toxicidad también puede seccionarse sobre el contexto del sitio de acción en el que actúa:

Efectos locales

Refiere a la acción que toma lugar en el punto o área de contacto. El sitio puede ser la piel, membranas mucosas de los ojos, nariz, boca, o cualquier otra parte del sistema respiratorio o gastrointestinal. Una particularidad al respecto puntualiza que la absorción de la sustancia tóxica no necesariamente ocurre en el organismo.

Efectos sistémicos

Este término refiere a un sitio de acción que puede estar muy ajeno al lugar de contacto y se asume que la absorción se ha llevado a cabo. Es decir, tras la absorción y distribución de la sustancia tóxica, a través de la sangre, se aloja en un órgano blanco o bien es manifiesta su acción en todo el organismo

“Todas las cosas son un veneno y nada existe sin veneno, apenas una dosis y razón para que una cosa no sea un veneno” (Paracelso (1493-1541).

Una excepción a esta regla son los agentes cancerígenos, ya que unas pocas moléculas son suficientes para dañar una célula e incluso provocar un tumor.

Muchas sustancias consideradas venenosas son tóxicas de forma indirecta. Un ejemplo es el metanol que no es venenoso en sí mismo, sino cuando se convierte en formaldehído tóxico en el hígado. Muchas moléculas narcóticas se vuelven tóxicas en el hígado, como por ejemplo el acetaminofeno o paracetamol, especialmente en presencia de alcohol.

POR LO QUE DEBEMOS DE SABER, QUE:

- **El concepto central de la toxicología es que los efectos dependen de la dosis.**
- **Cualquier químico puede ser tóxico si se come, ingiere o absorbe en exceso.**
- **La exposición a un químico puede ser a través de la comida, agua, aire u otras fuentes.**
- **Las especies pueden responder a los químicos tóxicos en diferentes maneras.**
- **Algunos individuos son más sensibles a un químico específico.**
- **Algunos químicos son particularmente peligrosos en cantidades extremadamente bajas.**

REPASO DE LA UNIDAD I

- 1.- ¿Defina toxicología y las áreas en las que está dividida?
- 2.- ¿Mencioné cuales son lo órganos afectados al inhalar compuestos químicos?
- 3.- ¿Con que criterios se pueden clasificar a los agentes tóxicos?
- 4.- ¿Menciona los distintos tipos de exposición y en qué consisten?
- 5.- ¿Define el termino Toxicidad?
- 6.- A que nos referimos con efectos locales y sistémicos?
- 7.- ¿Realiza una curva dosis-efecto y explícala?
- 8.- ¿Cuáles son los tres tipos de entidades toxicas, explique?
- 9.- ¿Mencioné que sustancias venenosas son toxicas de forma indirecta?
- 10.- ¿Diferencias entre una exposición aguda y una crónica?

UNIDAD II

FARMACOCINÉTICA (TOXICOCINÉTICA)

OBJETIVO DE APRENDIZAJE:

- **Comprender los diversos mecanismos de ingreso, distribución, transformación y eliminación de las sustancias tóxicas.**

2.1 Introducción

La mayor parte de los compuestos químicos, potencialmente tóxicos, se encuentran en el ambiente general y donde los humanos llevan a cabo sus actividades cotidianas: el lugar de trabajo, el hogar y aún los sitios de recreo. Por esta razón a estos compuestos se les ha llamado **xenobióticos**. Para que el proceso de intoxicación ocurra, es necesario que penetren en el organismo y que interactúen, a nivel molecular, con los sistemas biológicos. Los pasos que en general sigue este proceso están bien definidos y su conocimiento da al médico las bases racionales para el estudio de las intoxicaciones. Dos hechos son fundamentales:

- La forma como el organismo actúa sobre éstos compuestos (Toxicocinética)
- La forma como ellos actúan sobre el organismo (Toxicodinámica).

Las personas están expuestas a las sustancias tóxicas por diferentes vías. Sin embargo, algunas formas características de exposición, como la ingesta de alimentos y bebidas, son irrelevantes para ser tratadas en una explicación sobre los contaminantes tóxicos del aire.

Generalmente, el primer punto de contacto entre el cuerpo humano y los contaminantes tóxicos del aire es la piel. Sin embargo, a diferencia de las vías respiratorias y el aparato digestivo, esta no está diseñada para la absorción.

La farmacocinética estudia los cambios que ocurren a través del tiempo en la absorción, distribución y eliminación de toda sustancia extraña al organismo. De manera genérica cuando las sustancias xenobioticas es además un toxico al estudio de su cinética en el organismo se le denomina toxicocinética.

En un estudio farmacocinética se supone al organismo como un sistema de comportamiento interconectados entre sí a través de la sangre circulante, de tal manera que los cambios temporales en la concentración sanguínea o plasmática de la sustancia permiten inferir las variaciones correspondientes en los tejidos y excretas.

La farmacocinética busca relacionar los datos cinéticos con los efectos producidos por la sustancia.

El conocimiento de la cinética de una sustancia en un organismo permite comparar, explorar y predecir su comportamiento en el organismo; además, en la toxicología clínica este conocimiento es útil en el diagnóstico de una intoxicación.

2.2 Transporte a través de Membranas Celulares

El proceso de paso a través de las membranas celulares recibe el nombre genérico de Permeación y puede estar o no mediado por el uso de energía, a través de la ruptura hidrolítica del Trifosfato Adenosina (ATP). En el primer caso, se habla de procesos de transporte activo, mientras que, en el segundo los procesos se denominan de transporte pasivo (ver figura 4). En general, pueden describirse los siguientes procesos:

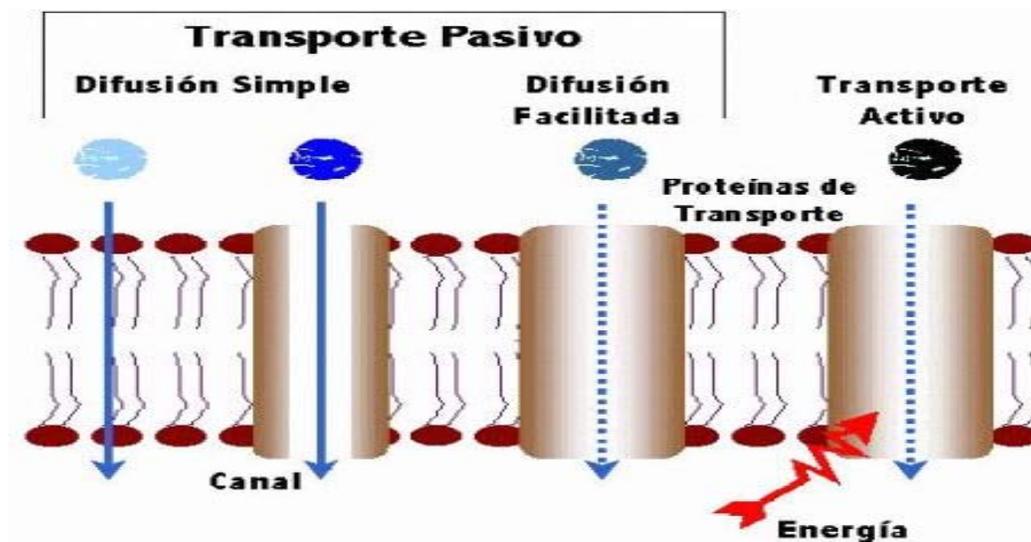


Figura 4 Transporte pasivo en la membrana celular.

Transporte Pasivo

Llamado así porque el paso de la sustancia implicada se produce sin gasto de energía, *a favor de gradientes de concentración*. Puede producirse a través de la membrana propiamente dicha o a través de ciertas proteínas que forman poros. Las formas más comunes son:

Difusión Simple:

Este mecanismo depende mucho del tamaño molecular (las moléculas grandes no difunden de esta manera) y puede ocurrir a través de una fase acuosa o una fase lipídica. La primera ocurre a través de poros acuosos formados por proteínas que atraviesan la membrana, además de las uniones estrechas de ciertos epitelios. La difusión lipídica ocurre por movimiento simple de sustancias relativamente hidrofóbicas a través de la capa formada por los fosfolípidos; este paso depende del coeficiente de partición lípido: agua. En el caso de ácidos y bases débiles, los cuales pueden asumir formas cargadas (“iones”) o no, son las formas no ionizadas las que tienen mayor capacidad de atravesar las membranas.

Difusión Facilitada:

Existen moléculas portadoras especiales para ciertas sustancias que no poseen la suficiente liposolubilidad y/o no son de un peso molecular lo suficientemente pequeño para atravesar la membrana con facilidad. Este tipo de transportador es también dependiente del gradiente de concentración (lo cual explica el hecho de que no se requiera suministro de energía).

Transporte Activo

El transporte activo requiere energía para transportar la molécula de un lado al otro de la membrana, siendo por tal razón el único que puede transportar moléculas contra un gradiente de concentración. El gasto energético de la transferencia está dado por uso del ATP.

En términos generales, se da la contribución de proteínas similares a las descritas para la difusión facilitada, pero el proceso no depende de gradientes de concentración, ya que la energía que lo dirige proviene de la hidrólisis de moléculas de alta energía (ATP).

Procesos de Endocitosis: Es el proceso mediante el cual la sustancia es transportada al interior de la célula a través de la membrana, lo cual implica un transporte más o menos “masivo”, pero con gran gasto de energía.

ADME

El factor crucial para determinar los efectos adversos en la salud que resultan de la exposición a una sustancia química tóxica es la cantidad de esta que llega hasta un tejido diana (afectado). Esta dosis efectiva depende, en parte, de cuatro factores, comúnmente resumidos por las siglas ADME (figura 5):

- Absorción.
- Distribución (por determinados lugares de almacenamiento).
- Metabolismo (biotransformación).
- Excreción.

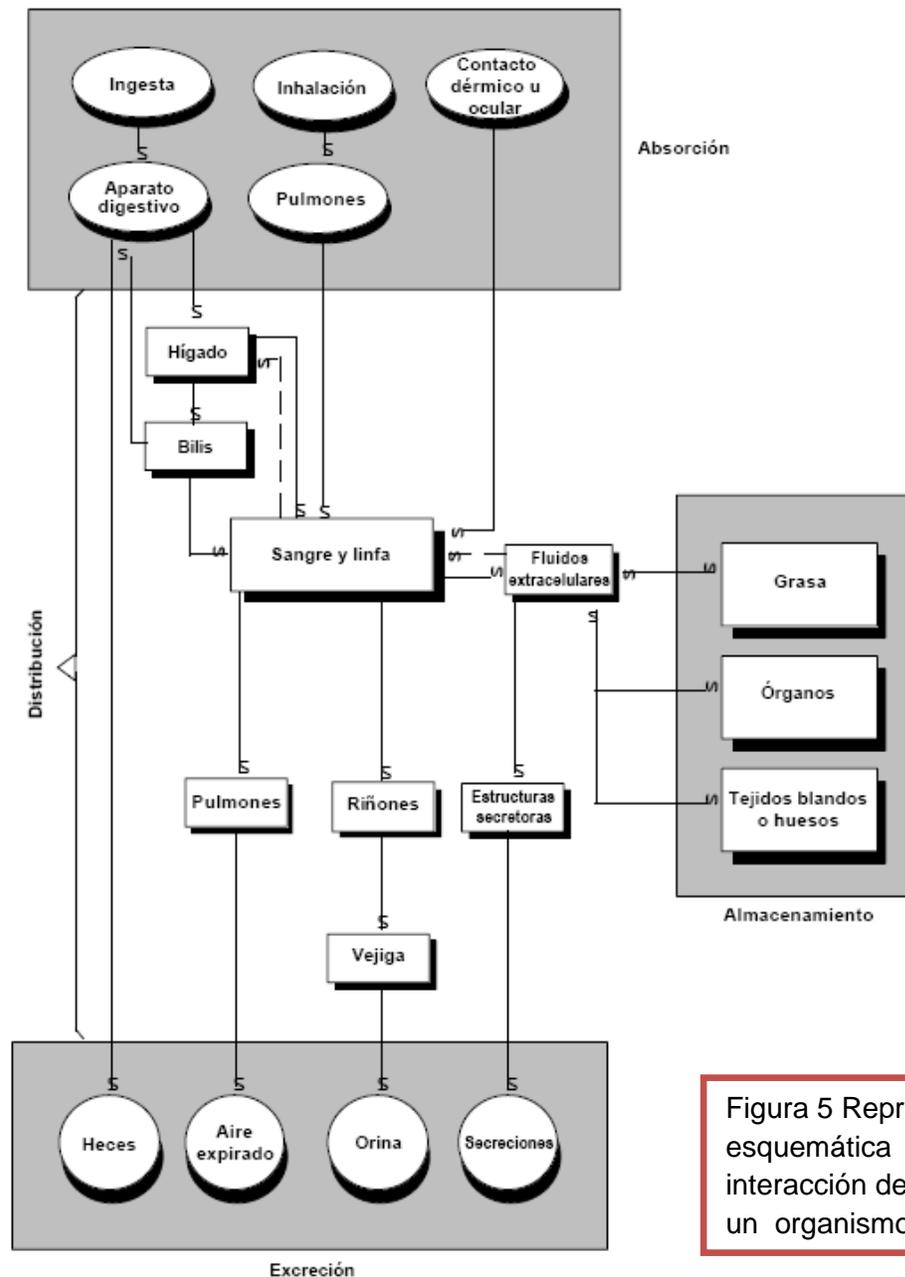


Figura 5 Representación esquemática de la interacción de un tóxico en un organismo animal.

La absorción es el mecanismo natural por el cual las sustancias pasan a través de los recubrimientos del cuerpo para entrar en este. Una vez que son absorbidas, se distribuyen por todo el cuerpo a todas las células o bien a uno o varios lugares de almacenamiento específicos.

Toda sustancia absorbida puede experimentar también una transformación metabólica en diversas partes del cuerpo. La excreción es el proceso opuesto a la absorción; es el traslado de sustancias fuera del cuerpo y los seres humanos tienen varios mecanismos para hacerlo.

La acción biológica de una sustancia tóxica puede terminar en el almacenamiento, la transformación metabólica o la excreción.

2.3 Absorción

Estudia el paso de los tóxicos a través de las membranas biológicas hasta llegar a la circulación general para su distribución. Las superficies del organismo están cubiertas por células epiteliales y éstas por membranas formadas por una doble capa de fosfolípidos y proteínas que les confieren sus propiedades químicas. El paso de los xenobióticos a su vez depende de sus propiedades fisicoquímicas y de la facilidad que tengan para combinarse con los componentes moleculares de las membranas, particularmente con la fracción lipídica.

Factores que influyen en la absorción:

- ✓ *Vía de administración*
- ✓ *Alimentos o fluidos*
- ✓ *Formulación de la dosificación*
- ✓ *Superficie de absorción, irrigación*
- ✓ *Acidez del estómago*
- ✓ *motilidad gastrointestinal.*

MECANISMOS DE ABSORCIÓN

Absorción respiratoria:

El aparato respiratorio está en contacto directo con el aire ambiental y sus contaminantes permanentes u ocasionales. Por esta vía se pueden absorber una gran cantidad de compuestos en estado gaseoso (O, N₂), vapores (benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, "thineres"), humos (productos orgánicos e inorgánicos) y aerosoles (plomo en las emisiones de los motores automotrices). La absorción en estas condiciones es por lo general rápida y completa y se ve favorecida por el gran tamaño de la superficie alveolar (50 a 100 m²), su rica red vascular: la corta distancia (1 a 1.511) que deben atravesar las moléculas de la superficie alveolar al inferior de los capilares, (Figura 6).

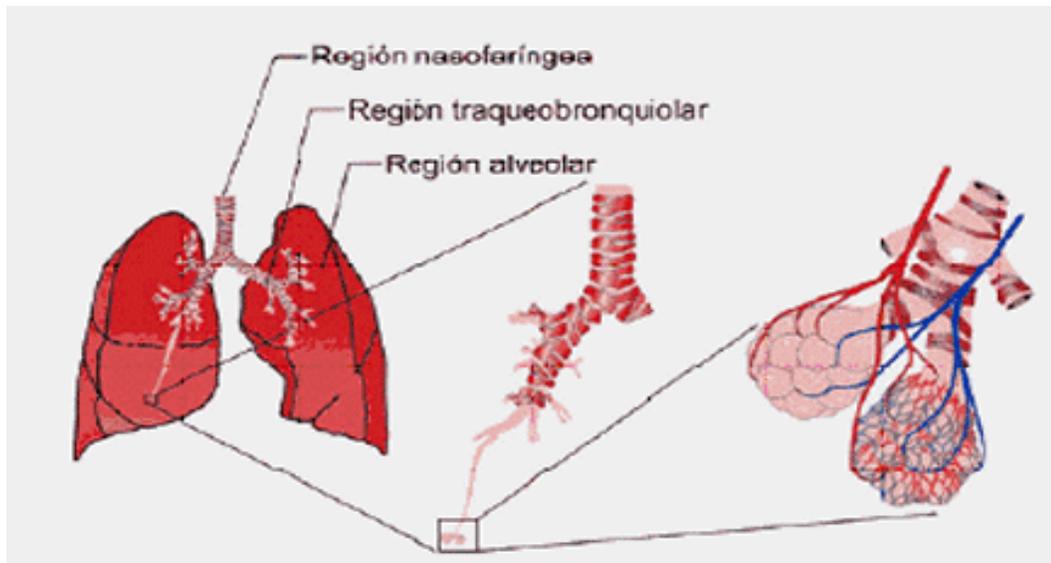


Figura 6 Representación del aparato respiratorio y la forma en que entra un xenobiótico.

Los mecanismos fisiológicos de eliminación de partículas extrañas por lo general son útiles sólo cuando éstas son muy grandes y pueden ser fagocitadas o eliminadas con la secreción mucosa a través de la tos, o bien cuando son muy pequeños en cuyo caso permanecen suspendidos sin llegar al alveolo o si lo hacen, su absorción es muy lenta lo que permite su eliminación vía el sistema linfático. Las partículas que miden entre 1 a 5μ , son las más aptas para llegar al alveolo.

Las partículas menores a los 10μ pueden llegar hasta la región alveolar y permanecer meses y hasta años. El máximo depósito alveolar ocurre para las partículas con tamaño entre 2μ a 5μ .

Las partículas insolubles que llegan hasta los alveolos pueden ser expedidas muy lentamente hacia el tracto bronquial, ingeridas por macrófagos alveolares o drenadas por vía linfática.

Absorción cutánea:

La piel es un tejido complejo, con una superficie de 1.8 m^2 en el adulto. Está protegida por varias capas dentro de las que destacan el estrado córneo y la película hidro-oleosa que resulta de las secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas y que en conjunto le confieren propiedades de una excelente barrera

contra la acción de los compuestos químicos, por lo general numerosos, con los que constantemente están en contacto (ver figura 7). Es relativamente impermeable a las soluciones acuosas puede ser permeable en grado variable a un gran número de xenobióticos en estado sólido, líquido o gaseoso. La absorción puede ocurrir en la piel intacta sobre todo a través del folículo pilo sebáceo, pero se facilita con los traumatismos que rompen el estrato córneo, cuando la capa hidro-oleosa se elimina por acción de los disolventes (alcohol, por ejemplo) o los detergentes de uso común, cuando se incrementa la temperatura cutánea o bien con las variaciones de la piel motivadas por la edad.

La velocidad de absorción va a depender de las propiedades de los tóxicos: su tamaño, solubilidad y grado de ionización. Esta absorción no es la misma en toda la piel ya que hay variación en las regiones del cuerpo.

Por esta vía pueden absorberse tóxicos tan potentes como son los insecticidas orgánico fosforados (paratión, malatión), anilinas (tintas, "marcadores"), disolventes orgánicos (benceno, tolueno), compuestos orgánicos de los metales (tetraetilo de plomo, etc.

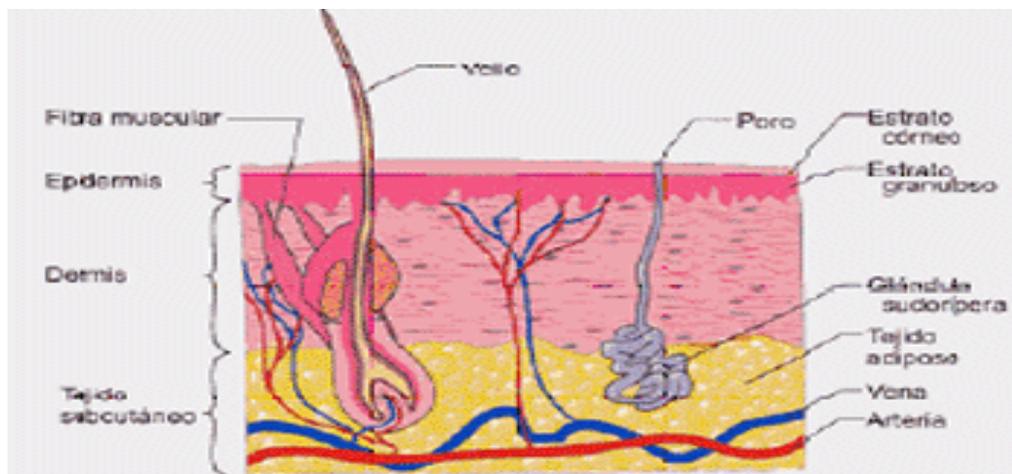


Figura 7. Estructura de la Piel

Tóxicos que pueden absorberse por piel y causar intoxicación aguda:

- Organofosforados
- Anilinas
- Derivados halogenuros de los hidrocarburos.
- Derivados nitratos del benceno
- Sales de talio

Absorción gastrointestinal:

Por el aparato digestivo se absorben los tóxicos presentes en el agua y los alimentos, y es la ruta más frecuente en las intoxicaciones accidentales (en los niños) o con fines suicidas o criminales. La absorción puede ocurrir y a la mayoría de los iones, en cambio por las mucosas bucal y rectal, pero en la mayor parte de los casos es a través de la mucosa gastrointestinal. Esta tiene una superficie amplia, incrementa absorción por el enorme número de microvellosidades y se ha calculado en 120 m².(Fig. 8)

La absorción se facilita por los pequeños ausencia de alimentos (con algunas excepciones), la presencia de enzimas en la luz y paredes intestinales así como la gran cantidad de secreciones glandulares que se producen durante la digestión.

La distancia a recorrer por los tóxicos para llegar a la circulación general es de 30 a 50 μ . Un proceso que debe tenerse presente es la circulación enterohepática que permite la reabsorción de tóxicos o sus metabolitos después que son excretados por la bilis. Como en los casos precedentes, la velocidad y grado de absorción dependen en gran parte de las propiedades de los compuestos.

El pH gástrico (1 a 3) permite que los compuestos ácidos no se disocien y esto facilita su absorción, lo mismo sucede con el pH intestinal (6) pero con las sustancias básicas.

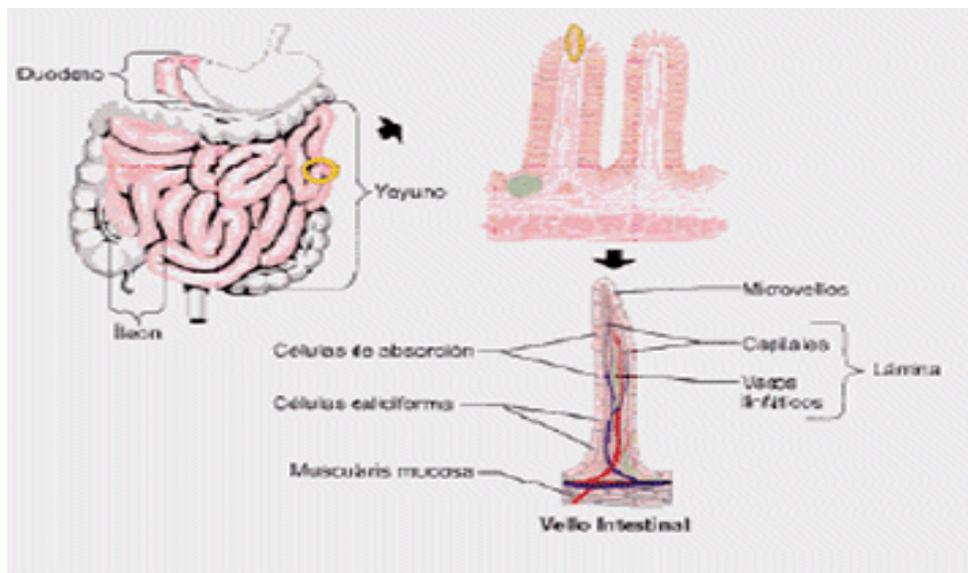


Figura 8.- Absorción gastrointestinal

Otras vías de absorción:

La placenta no constituye una verdadera barrera como frecuentemente se ha pretendido ya que las membranas celulares que separan la sangre materna de la fetal no constituyen un obstáculo distinto al de las otras membranas biológicas en cuanto al paso de químicos a través de ellas.

Sin embargo, el mayor interés de esta vía de absorción es durante la fase de embriogénesis ya que el feto puede sufrir numerosos efectos por parte de los tóxicos.

Numerosas sustancias químicas se pueden eliminar por la leche materna; en algunos casos los químicos alcanzan concentraciones mayores en la leche que en el plasma. Aun cuando las concentraciones en estos especímenes biológicos causen efectos en la madre, al ser ingeridos por el lactante pueden alcanzar concentraciones importantes, lo que aunado a la inmadurez fisiológica del hígado en esa edad, pueden ser causa de intoxicaciones graves y aun mortales. Por esta vía se excretan numerosos medicamentos, metales (plomo) y plaguicidas.

2.4 Distribución.

Una vez que una sustancia es absorbida dentro del torrente sanguíneo, puede alcanzar virtualmente cualquier parte del cuerpo como órganos o tejidos en donde van a almacenarse transitoriamente o permanentemente (órganos "blanco") o en aquéllos donde van ejercer sus efectos adversos (órganos "críticos"). Unas cuantas lo hacen por simple disolución en el componente acuoso de la sangre, pero la mayoría se une en forma reversible a las proteínas plasmáticas en particular la albúmina, ya que ésta posee un número considerable de sitios de unión y una gran cantidad de sustancias pueden fijarse a ella. (Fig. 9).

Algunos componentes celulares de la sangre pueden a su vez transportar moléculas extrañas, por ejemplo, el plomo unido a la membrana de los eritrocitos. Una parte de estas moléculas no se une a ningún componente sanguíneo y constituye lo que se llama la fracción libre, que es la única que puede unirse a los receptores en los sitios de acción y es por tanto la responsable de los efectos tóxicos.

Es el paso del fármaco a los diferentes compartimentos celulares (intracelular, extracelular, intersticial).

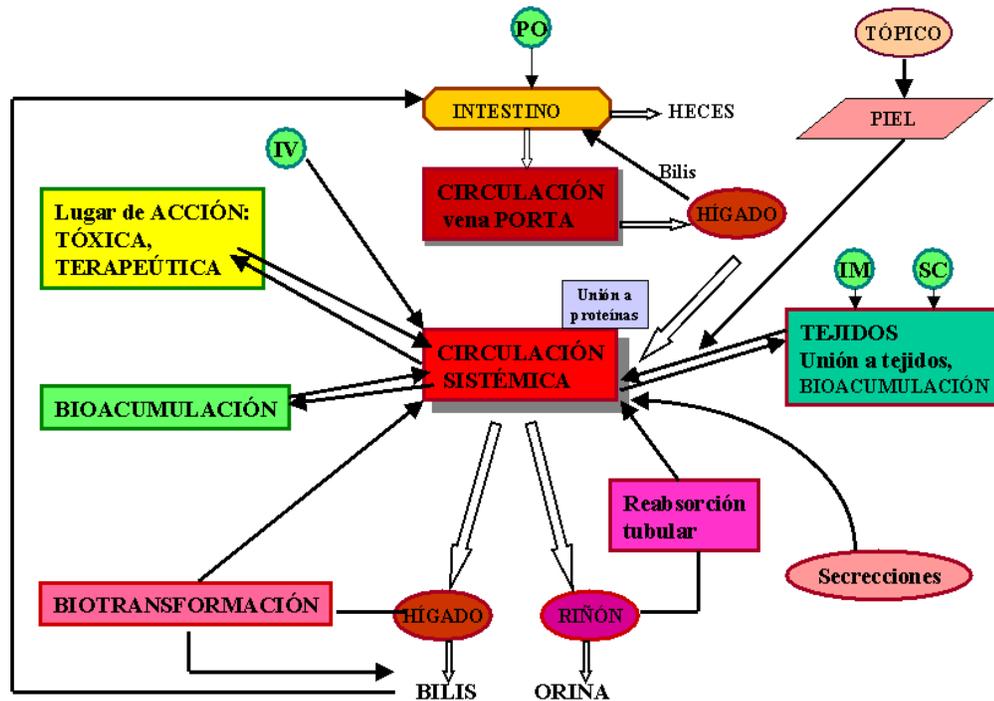


Figura 9 Representación esquemática de la distribución de un xenobiótico dentro del organismo

2.5 Excreción

La fase final del proceso toxicológico es la excreción de los compuestos originales y los metabolitos productos de la biotransformación. Los fenómenos generales del paso a través de las membranas se aplican igualmente para la eliminación, únicamente que estos intercambios se realizan en sentido contrario: de los tejidos a la sangre y de ésta al exterior.

La ruta más importante de excreción es el riñón. Otras vías como la bilis, pulmones, saliva, sudor y leche son importantes sólo en casos especiales. Los riñones son los órganos diseñados precisamente para la excreción. A través de ellos se eliminan la mayoría de los subproductos del metabolismo normal y la mayoría de los xenobióticos, (Fig. 9).

El riñón elimina fundamentalmente de dos formas:

- ✓ Filtración: por canales acuosos de glomérulos hasta orina.
- ✓ Secreción tubular: por transporte activo forzado, se produce cuando tiene carga eléctrica.

Características del fármaco para que se pueda eliminar;

- ✓ Poco liposoluble
- ✓ Coeficiente de partición lípido-agua bajo

Dependiendo del pH de la orina se determina la eliminación del fármaco:

- pH ácido: se absorbe
- pH básico: se elimina

Vida media: La vida media de un fármaco es el tiempo que el organismo tarda en eliminar la mitad del mismo circulante en plasma. Normalmente tras 5VM de un fármaco se considera que está eliminado.

Estado estable: El estado estable de un fármaco es cuando conseguimos que la absorción y la eliminación sea la misma.

2.6 Metabolismo (Biotransformación)

El tercer proceso de la secuencia ADME, el metabolismo, también es conocido como *biotransformación*: comprende la suma de los procesos por los cuales un organismo vivo somete a una sustancia extraña a un cambio químico.

La biotransformación de sustancias tóxicas en el cuerpo busca que las sustancias lipofílicas sean más hidrofílicas o solubles en agua (figura 10). Los seres humanos cuentan con un arsenal variado de procesos enzimáticos que promueven esta conversión beneficiosa, que ayuda a la excreción de las sustancias nocivas.

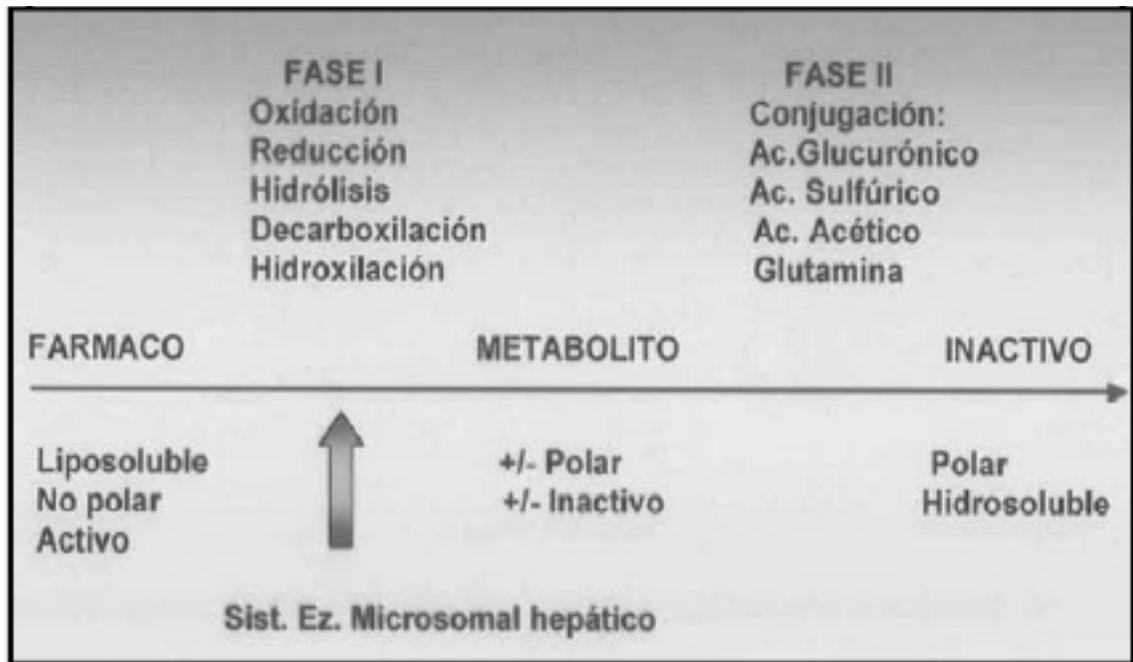


Figura 10.- Representación de la biotransformación dentro del organismo, hasta llegar a la eliminación.

Los órganos encargados de metabolizar son fundamentalmente el hígado (laboratorio del cuerpo por excelencia), riñón, pulmones, plasma e intestino. Estos procesos metabólicos se realizan mediante reacciones químicas: oxidoreducción e hidrólisis.

Factores que afectan la biotransformación.

Un compuesto extraño se biotransforma por reacciones químicas. La velocidad y grado de reacciones puede afectarse por varios factores:

- 1) **Edad y desarrollo.** Al nacimiento hay un marcado incremento en la actividad de muchas enzimas localizadas en el hígado de los mamíferos.
- 2) **Sexo.** Hay diferencias en la actividad enzimática relacionadas al sexo. En general se inician en la pubertad y se mantienen a lo largo de la edad adulta en la mayoría de los mamíferos. Tales diferencias dependen de la influencia de las hormonas sexuales en la transformación enzimática.
- 3) **Embarazo y hormonas.** Un buen número de enzimas disminuyen su actividad durante el embarazo. El incremento de progesterona y pregnandiol reduce la glucuroconjugación ya que ambas hormonas inhiben la glucuroniltransferasa.

4) Inhibición química de la biotransformación. Diversos compuestos pueden competir con el sistema microsomal llegando a causar la inhibición de otros compuestos. Esto adquiere particular importancia si recordamos que el ser humano está expuesto constantemente a la acción de múltiples xenobióticos que pueden interactuar entre sí, inhibiendo o estimulando sus mecanismos de transformación. La inhibición enzimática puede causar un incremento o un decremento de la toxicidad.

5) Inducción. El tratamiento previo con algunos compuestos como el fenobarbital, etanol, algunos insecticidas (DDT), hidrocarburos poli cíclicos y otros muchos más, trae como consecuencia la proliferación del sistema retículo endoplásmico y consecuentemente la inducción del contenido microsomal.

REPASO DE LA UNIDAD II

- 1.- ¿Como se le llama al proceso de paso a través de las membranas celulares?
- 2.- ¿De que depende la difusión simple?
- 3.- ¿Qué factores influyen la absorción de un toxico?
- 4.- ¿Cuáles son los mecanismos de absorción?
- 5.- ¿De que depende la distribución del toxico?
- 6.- ¿Cuál es la ruta más importante de la excreción, explica?
- 7.- ¿Por qué un fármaco acido-débil se eliminaría mejor en un medio básico?
- 8.- ¿Cuáles son los órganos encargados de metabolizar?
- 9.- ¿Menciona cuales son los procesos metabólicos que se realizan mediante reacciones químicas?
- 10.- ¿Cuáles son los factores que afectan a la biotransformación?

UNIDAD III

EFFECTOS TÓXICOS

OBJETIVO DE APRENDIZAJE:

- **Conocerá el concepto de afinidad estructural que servirá como base para el entendimiento cualitativo de los efectos tóxicos.**

3.1 Concepto de Afinidad Estructural

El toxico tiene dos propiedades, la afinidad, que es la capacidad del medicamento de establecer una unión estable, y la actividad intrínseca, que es la eficacia biológica del complejo droga: receptor en producir una mayor o menor respuesta celular. De modo que algunos tóxicos pueden tener la misma afinidad estructural por un receptor, más uno puede tener una gran eficacia en la unión, mientras que el otro mucho menor. Un agonista y un antagonista pueden tener la misma afinidad por el receptor, pero el antagonista no tiene eficacia en producir actividad intrínseca en la célula como consecuencia de su unión con el receptor.

3.2 Mecanismos de Acción Toxica y Manifestación de las Consecuencias

La toxicología mecanicista estudia cómo interactúan los agentes químicos o físicos con los organismos vivos para producir la toxicidad.

Conocer el mecanismo de la toxicidad de una sustancia permite prevenirla mejor y diseñar sustancias químicas más deseables; es la base de la terapia en los casos de sobre exposición, y muchas veces permite comprender mejor procesos biológicos fundamentales.

La toxicología puede subdividirse en toxicología mecanicista, descriptiva, reguladora, forense y ambiental (Klaassen, Amdur y Doull 1991). Y en todas ellas es conveniente comprender los mecanismos fundamentales de la toxicidad.

Ventajas de comprender los mecanismos de la toxicidad

Comprender el mecanismo por el que una sustancia produce toxicidad ayuda de diversas maneras a las varias subdisciplinas de la toxicología. La información mecanicista ayuda a los organismos oficiales responsables de la regulación a establecer límites de seguridad de la exposición humana jurídicamente vinculantes. Ayuda a los toxicólogos a recomendar líneas de acción para limpiar o corregir lugares contaminados y, junto con las propiedades físicas y químicas de la sustancia o combinación de sustancias, puede utilizarse para determinar el equipo de protección específico que se precisa. Los conocimientos mecanicistas son útiles también para establecer la base de la terapia y diseñar nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades humanas. En la toxicología forense, el mecanismo de la toxicidad explica muchas veces la forma en que un agente químico o físico puede producir la muerte o la incapacidad.

Si se comprende el mecanismo de la toxicidad, la toxicología descriptiva puede ser un instrumento útil para predecir los efectos tóxicos de sustancias químicas relacionadas. Es importante entender, no obstante, que la falta de información mecanicista no disuade a los profesionales de la salud de sus esfuerzos por proteger la salud humana. Para establecer unos niveles de exposición seguros se utilizan decisiones prudentes basadas en estudios con animales y en la experiencia humana.

Tradicionalmente se ha venido estableciendo un margen de seguridad utilizando el “nivel sin efecto adverso” o un “nivel más bajo con efecto adverso” obtenidos en los estudios con animales (mediante modelos de exposiciones repetidas) y dividiendo ese nivel por un factor de 100 en la exposición profesional y de 1.000 en otros tipos de exposición ambiental humana. El éxito de este procedimiento se puede comprobar en los pocos casos de efectos adversos sobre la salud de los trabajadores que pueden atribuirse a la exposición química allí donde en el pasado se establecieron y respetaron unos límites de exposición adecuados. Además, la esperanza de vida humana sigue aumentando, y también la calidad de vida.

En general, el empleo de datos sobre toxicidad ha permitido establecer controles obligatorios y voluntarios eficaces. El conocimiento pormenorizado de los mecanismos tóxicos mejorará la predictibilidad de los nuevos modelos de riesgo que se están elaborando en la actualidad y tendrá como resultado un perfeccionamiento continuo.

Comprender los mecanismos ambientales es una cuestión compleja, y es necesario conocer previamente los fenómenos de perturbación y homeostasis (equilibrio) del ecosistema.

Una mejor comprensión de los mecanismos tóxicos y sus consecuencias últimas en un ecosistema ayudaría a los científicos a adoptar decisiones prudentes sobre el manejo de los materiales de desecho municipales e industriales. La gestión de los desechos es un ámbito de investigación cada vez más amplio, y seguirá teniendo mucha importancia en el futuro.

Técnicas para estudiar los mecanismos de la toxicidad

La mayoría de los estudios mecanicistas se inicia con una descripción toxicológica referida a animales o a observaciones clínicas en humanos. Idealmente, los estudios con animales comprenden cuidadosas observaciones clínicas y de comportamiento, un minucioso examen bioquímico de los elementos de la sangre y la orina en busca de signos de deterioro funcional en los principales sistemas biológicos del cuerpo, y una evaluación post-mortem de todos los sistemas orgánicos, mediante examen microscópico, para comprobar la lesión. En los humanos, y con la excepción del examen post-mortem, todo ello equivale a un concienzudo examen físico que se realiza en un hospital a lo largo de dos o tres días.

Comprender los mecanismos de la toxicidad es el arte y la ciencia de la observación, de la creatividad en la selección de técnicas para ensayar diversas hipótesis y de la integración innovadora de signos y síntomas en una relación causal. Los estudios mecanicistas se inician con la exposición, hacen un seguimiento de la distribución temporal y el destino en el organismo (farmacocinética) y miden el efecto tóxico resultante a algún nivel del sistema y a algún nivel de dosis. Al provocar la toxicidad, sustancias diferentes pueden actuar a niveles diferentes del sistema biológico.

Exposición

En los estudios mecanicistas, la ruta de exposición suele ser la misma que en la exposición humana. La ruta es importante porque puede haber efectos locales en el lugar de la exposición y además efectos sistémicos una vez que la sustancia ha sido absorbida en la sangre y distribuida por todo el cuerpo. Un ejemplo sencillo pero revelador de un efecto local sería la irritación y eventual corrosión de la piel

tras la aplicación de soluciones ácidas o alcalinas fuertes como las que se emplean para limpiar superficies duras. Análogamente, puede producirse irritación y muerte celular en las células que revisten los orificios nasales y/o el pulmón tras la exposición a vapores o gases irritantes, como óxidos de nitrógeno u ozono. Tras la absorción de una sustancia química en la sangre a través de la piel, el pulmón o el tracto gastrointestinal, la concentración en cualquier órgano o tejido está controlada por muchos factores que determinan la farmacocinética de esa sustancia en el cuerpo

Farmacocinética y toxicidad

La farmacocinética describe el marco temporal de la absorción, distribución, metabolismo (transformaciones bioquímicas en el organismo) y eliminación o excreción de las sustancias químicas. Estas variables farmacocinéticas pueden tener mucha importancia en relación con los mecanismos de toxicidad, y en algunos casos pueden determinar si se produce o no toxicidad. Por ejemplo, si un material no se absorbe en cantidad suficiente no habrá toxicidad sistémica (en el interior del cuerpo).

A la inversa, es posible que una sustancia química muy reactiva que va perdiendo su poder tóxico rápidamente (en segundos o minutos) por la acción de enzimas digestivas o hepáticas no tenga tiempo para provocar toxicidad. Algunas sustancias y mezclas halogenadas poli cíclicas, y también algunos metales como el plomo, no producirían una toxicidad significativa si su excreción fuera rápida; pero su acumulación hasta llegar a niveles suficientemente altos determina su toxicidad, pues la excreción no es rápida (a veces se mide en años).

Afortunadamente, son muy pocas las sustancias químicas que se retienen durante tanto tiempo en el cuerpo. La acumulación de un material inocuo tampoco induce toxicidad.

La velocidad con que una sustancia química se elimina del cuerpo y va perdiendo su toxicidad es lo que suele expresarse como su vida media, que es el tiempo que se necesita para que el 50 % de ella sea excretado o convertido en una forma no tóxica.

No obstante, si una sustancia química se acumula en una determinada célula u órgano, ello puede ser motivo para examinar más a fondo su toxicidad potencial en ese órgano. Más recientemente se han elaborado modelos matemáticos para

extrapolar de los animales a los humanos variables farmacocinéticas. Tales modelos farmacocinéticos son sumamente útiles para generar hipótesis y determinar si el animal de experimentación puede ser un buen representante del ser humano. Sobre esta cuestión hay una amplia bibliografía (Gehring y cols. 1976; Reitz y cols. 1987; Nolan y cols. 1995).

Posible afectación severa de distintos niveles y sistemas

La toxicidad puede describirse a diferentes niveles biológicos.

La lesión puede evaluarse en la totalidad de la persona (o animal), en los sistemas orgánicos, en las células o en las moléculas.

Los sistemas orgánicos son los siguientes: inmunitario, respiratorio, cardiovascular, renal, endocrino, digestivo, músculo esquelético, sanguíneo, reproductivo y nervioso central. Son órganos decisivos el hígado, el riñón, el pulmón, el cerebro, la piel, los ojos, el corazón, los testículos u ovarios y otros órganos principales.

Entre los efectos adversos a nivel celular/bioquímico se encuentran: la interferencia de la función proteínica normal y de la función de los receptores endocrinos, la inhibición del metabolismo energético y la inhibición o inducción de enzimas por xenobióticos (sustancias extrañas).

Entre los efectos adversos a nivel molecular figuran las alteraciones de la función normal de la transcripción ADN-ARN, de la unión de receptores específicos citoplasmáticos y nucleares, y de los genes o productos génicos.

En última instancia, el deterioro funcional de un sistema orgánico importante suele deberse a alteraciones moleculares en determinadas células diana de ese órgano. Sin embargo, no siempre es posible, ni tampoco necesario, determinar en el nivel molecular el origen de un mecanismo.

Conocer el mecanismo concreto de toxicidad incrementa el valor predicativo y la fiabilidad de las extrapolaciones a otras sustancias.

Ejemplos de mecanismos de la toxicidad

Hay mecanismos de la toxicidad que son directos y sencillos, pero también otros que son muy complejos. Son frecuentes las diferencias de tipo y mecanismo de la toxicidad y de nivel de efecto en función de que los efectos adversos se deban a una dosis única, alta y aguda (como una intoxicación accidental) o a la exposición repetida a una dosis más baja (exposición profesional o ambiental).

En la interacción entre las moléculas tóxicas y los organismos receptivos que son capaces de producir un efecto ya sea farmacológico o toxicológico, es muy importante que logremos identificar el ciclo receptivo en el cual se estimula el daño.

Los mecanismos de daño pueden ser causados por cualquier tóxico no difieren de aquellos por los cuales los fármacos en general logran sus efectos, tales mecanismos pueden ser:

Tóxico + Sustancia Receptiva → *Estímulo* → *Daño*

Como ya se ha indicado, los mecanismos de daño que pueden ser causados por un tóxico no difieren de aquellos por los cuales los fármacos en general logran sus efectos, por lo que solamente se hará una mención somera a tales mecanismos.

- Inhibición enzimática:

Es uno de los mecanismos más frecuentes de toxicidad, ya que los xenobióticos y/o sus metabolitos pueden inhibir ciertas enzimas en su sitio de acción, bien sea de manera reversible o no reversible.

Un xenobiótico puede definirse como cualquier químico no sintetizado por el organismo afectado, bien sean compuestos naturales o artificiales, incluyendo tanto a los medicamentos como a los tóxicos.

- Remoción de metales esenciales para la acción enzimática:

Esta remoción, dada generalmente por agentes quelantes, afecta básicamente la función de las enzimas, que generalmente requieren de algún cofactor de tipo metálico.

- Síntesis letal:

La molécula del tóxico es un falso sustrato y/o interviene con la participación de los sustratos convencionales para generar productos anormales potencialmente dañinos.

-Inhibición de la transferencia de oxígeno:

La clave no es el proceso de hematosis como tal, sino el posible “envenenamiento” de la respiración celular, alterando la cadena de transporte electrónico.

- *En general, un veneno es un tóxico que causa daño o muerte cuando se administra en dosis relativamente pequeñas; en otras palabras, un veneno es un tóxico potente.*

- Antagonismo/Agonismo de la “Sustancia Receptiva”:

Independientemente de que dicha sustancia sea o no un receptor propiamente dicho, diversas moléculas pueden presentar una identidad estructural suficiente para ocupar tal sitio, impidiendo la función normal si son “antagonistas” y exacerbándola, si son “agonistas”.

- Interferencia con los ácidos nucleicos:

Lo que puede generar muta génesis, embriogénesis y/o carcinogénesis.

- Reacciones *Redox*:

Especialmente peligrosas cuando se trata de sustancias que aumentan la concentración de radicales libres de oxígeno, ya que estos, a pesar de su corta vida media, pueden reaccionar con compuestos no radicales para formar más radicales libres, generando reacciones en cadena que pueden ocasionar efectos biológicos lejos del sistema que originó el primer radical.

Aunque muchas veces no se conoce el mecanismo exacto de la acción de todas las sustancias tóxicas, hay buenas razones para pensar que el uso de las nuevas técnicas de biología molecular contribuirá a solucionar ese problema, permitiendo incluso la predicción de sustancias tóxicas que no se conozcan aún.

Clasificación de las Sustancias Tóxicas

- **Por su Origen:**

Toxinas (vegetales o animales), venenos, sustancias de uso industrial, etc. Con respecto a este particular, debe enfatizarse en el hecho de que las sustancias tóxicas de origen natural siempre están contenidas en una mezcla de químicos, que pueden también ser tóxicos o no.

La "Intoxicación Alimentaria" proviene generalmente de la presencia de microorganismos (usualmente bacterias) capaces de generar y/o liberar sustancias tóxicas.

- **Por su mecanismo de acción:**

Agonistas y antagonistas, quelantes, inhibidores o inductores enzimáticos, etc.

- **Por sistema orgánico afectado:**

Cardíaco, neurológico, inmune, pulmonar, renal, etc.; también hay sustancias tóxicas con efecto multiorgánico o incluso sistémico (esto último es raro, aunque ciertos órganos pueden fallar de manera secundaria a los daños producidos en el tejido blanco).

- **Por su estructura química:**

Hidrocarburos, metales pesados, organofosforados, etc.; los tóxicos también podrían ser categorizados simplemente como sustancias orgánicas o inorgánicas.

3.3 Clasificación de Acción Tóxica o Toxicidad y Efectos.

La toxicidad y su clasificación se ve acomodada en 4 categorías principales que se explicaran enseguida, además de que se explicara los distintos efectos ambientales y en el cuerpo humano que causan estos, como la toxicidad ambiental en el entorno humano.

Las 4 clasificaciones de acción toxica son:

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a

representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales.

La observación de los animales se lleva a cabo después de la administración de la sustancia y dura hasta 14 días, después de los cuales los animales son sacrificados y autopsiados. En general, el test se realiza con 5 grupos de 10 animales de cada sexo, aunque existen algunos métodos abreviados que intentan reducir el número de animales a sacrificar.

Toxicidad subaguda

En estos test, la administración del fármaco se lleva a cabo diariamente durante periodos que oscilan entre 15 días y 4 semanas. Las principales Administraciones Sanitarias requieren, antes de autorizar la administración de una dosis única de la sustancia al ser humano, que se hayan realizado estudios de toxicidad subaguda en dos especies animales, una de las cuales deberá ser no roedora. En ambas especies, se suelen utilizar entre 4 y 5 dosis de sustancia (vehículo, dosis baja, media - dosis alta o vehículo - dosis baja -dosis media baja - dosis media alta - dosis alta).

Toxicidad subcrónica y crónica

Básicamente, estos estudios tienen características similares a los anteriores en cuanto al número de animales, número de dosis, observaciones, etc. Los estudios de toxicidad subcrónica suelen durar 3 meses, mientras que los de toxicidad crónica suelen durar 6 meses o un año, según el uso terapéutico que vaya a tener la sustancia.

La información sobre toxicidad es crítica en el proceso de evaluación de riesgos, sin embargo, la cantidad de datos sobre toxicidad es muy limitada y no es fácil estimarla. La derivación e interpretación de los índices de toxicidad requiere de experiencia.

La EPA acumula información sobre la potencialidad de que un determinado compuesto sea un tóxico (cancerígeno o no-cancerígeno). Puede provenir de estudios epidemiológicos controlados, estudios clínicos, estudios fármaco-toxicológicos con animales experimentales, así como, información de apoyo proveniente de estudios *in vitro* y estudios comparativos entre estructura y actividad.

Las bases de datos sobre toxicidad contienen muy poca información de efectos tóxicos observados en humanos, porque normalmente las exposiciones no son intencionales y por lo tanto no son estudios controlados.

Si no se cuenta con información proveniente de estudios con humanos, lo que se hace es inferir el potencial de una sustancia para producir efectos adversos en el hombre, a partir de información obtenida con mamíferos experimentales (ratas, ratones, conejos, cerdos, perros o monos).

Hay ocasiones en que las observaciones con animales son de relevancia incierta para humanos. Se considera más probable que un agente tendrá efectos adversos en el hombre, si éstos se observan en diversos experimentos con animales de diferente especie, cepa, en ambos sexos, y por diferentes rutas de exposición. Se le da más credibilidad a los resultados, si se tiene información proveniente de estudios de metabolismo comparado, que demuestren que la sustancia experimenta biotransformaciones similares en el animal de laboratorio y en el hombre.

El primer paso en la evaluación de la toxicidad es obtener la información sobre los daños que pueden producir los tóxicos presentes en el sitio. Se obtiene la información sobre peso de la evidencia de que el compuesto es cancerígeno humano o tóxico para el desarrollo, así como los índices que corresponden a los distintos modos de acción de la sustancia (cancerígena, no-cancerígenos, tóxica para el desarrollo) correspondientes a los distintos períodos de exposición y vías de exposición.

La mayoría de los índices de toxicidad publicados se calcularon en base a los niveles de efectos críticos observados experimentalmente, en donde se midieron las dosis suministradas y no las dosis absorbidas. Cuando se obtienen valores calculados usando dosis absorbidas, es necesario transformarlos a valores equivalentes en dosis suministradas.

3.4 Efectos No-Cancerígenos

Concepto de tolerancia. Como ya se presentó anteriormente, para que el tóxico llegue en forma activa a su blanco y cause un efecto permanente tiene que vencer una serie de obstáculos que le impone el organismo. Existe un nivel de dosis suministrada abajo del cual no se manifiestan los efectos tóxicos no-cancerígenos. Como resultado de esto, existe un rango de valores de exposición, desde cero hasta un valor finito determinado, en el que el organismo puede tolerar la exposición sin manifestar ningún daño. El dato importante, en este caso, es el límite superior del rango de tolerancia para poblaciones sensibles.

Dosis de Referencia (DdR)

DdR es el índice de toxicidad que más se utiliza en la evaluación de riesgos por exposición a sustancias no-cancerígenas. Es el **nivel de exposición diaria que no produce un riesgo apreciable de daño en poblaciones humanas, incluyendo las subpoblaciones sensibles.**

Derivación de DdR.- La DdR se calcula en base al NOAEL.

El primer paso es obtener el valor de NOAEL de la sustancia para la vía de exposición, tipo de efecto y período de exposición para la cual se desea calcular la DdR.

Se selecciona el NOAEL como base para calcular la dosis de referencia bajo el supuesto de que si se evita el efecto tóxico crítico, entonces se previenen todos los efectos tóxicos. Si no se ha determinado el NOAEL se usa el LOAEL. En algunas ocasiones, en los estudios dosis-respuesta se observan efectos que no son de significancia toxicológica. Estos datos no se toman en cuenta para determinar el NOAEL.

Se pueden calcular varios valores de DdR para una sustancia. Se calculan diferentes DdR dependiendo de la vía de entrada del tóxico, período de exposición evaluado y de tipo de efecto agudo observado. Es decir se puede obtener el valor de la dosis de referencia para exposiciones crónicas orales(DdRco), de la dosis de referencia para exposiciones crónicas por inhalación(DdRci), de la dosis de referencia para exposiciones subcrónicas orales(DdRso), de la Dosis de Referencia para efectos sobre el desarrollo (DdRd), etc.

El nivel de incertidumbre puede ser muy alto, y este índice no se puede tomar como una línea de demarcación entre una concentración tóxica y una no tóxica.

La DdR se deriva a partir del NOAEL o LOAEL aplicando en forma consistente una serie de **Factores de Incertidumbre (FI)** y un **Factor Modificador (FM)**.

Cada uno de los FI representan una área de incertidumbre inherente a la extrapolación de los datos disponibles. Las bases para la aplicación de los FI son las siguientes:

- Se usa un FI de 10 cuando el NOAEL se obtuvo de experimentos con animales y se quiere extrapolar los resultados para determinar los niveles protectores para el hombre. Este factor tiene por objeto tomar en cuenta las diferencias interespecies entre el hombre y los animales de estudio,
- Se usa un FI de 10 para tomar en cuenta la variabilidad en la población general. Tiene por objeto proteger a las subpoblaciones más sensibles (niños, ancianos)
- Se usa un FI de 10 cuando el NOAEL se obtuvo de un estudio subcrónico y se desea estimar la DdRc
- Se usa un FI de 10 cuando se usa el LOAEL en lugar del NOAEL. Este factor intenta considerar la incertidumbre asociada con la extrapolación de LOAEL a NOAEL

El FM se aplica como sigue:

- Se aplica un FM entre 0 y 10 para reflejar una evaluación cualitativa profesional de las incertidumbres adicionales en el estudio crítico y en la base de datos que no se hayan mencionado entre los FI precedentes. El valor normal del FM es 1.

Para calcular la DdR se divide el NOAEL (o LOAEL) por el producto de todos los FIs y FM.

$$\text{DdR} = \text{NOAEL} / \text{FIs} \times \text{FM}$$

Donde FIs es el producto de todos los FI, FM es el factor modificador

Consideraciones sobre el tiempo de exposición. Las DdR crónicas (DdRc) se calculan para proteger de las exposiciones continuas durante todo el período vital. Como una guía general, este índice se utiliza para evaluar efectos no-cancerígenos por exposiciones por períodos mayores de 7 años (10% de la expectativa de vida).

Las DdR subcrónicas (DdRs) son útiles para caracterizar efectos no-cancerígenos en exposiciones de corta duración, entre dos semanas y siete años. Las exposiciones de corta duración suceden cuando una actividad determinada se lleva a cabo por un número limitado de años o cuando la sustancia se degrada hasta alcanzar niveles insignificantes en un lapso relativamente corto. Hay muy pocos valores de DdRs homologados como índices de toxicidad verificados.

En el cálculo de DdR de desarrollo (DdRd) se obtiene evidencia referente a la potencialidad de una sustancia para causar efectos adversos en organismos en desarrollo, como resultado de la exposición de cualquiera de los padres antes de la concepción, de la madre durante el período de gestación o del individuo desde el período postnatal hasta la maduración sexual. Los efectos adversos pueden incluir la muerte, anormalidades estructurales, crecimiento alterado y deficiencias funcionales.

La evidencia se pondera y se le asigna a la sustancia una designación de peso-de-evidencia. Se establecen tres niveles que indican el grado de confiabilidad en la información: evidencia definitiva, evidencia adecuada y evidencia inadecuada. Las categorías de evidencias definitivas y adecuadas se subdividen para indicar si la evidencia demostró que sí se producen o que no se producen efectos adversos. Después de asignar la clasificación por peso de la evidencia, se selecciona un estudio para la identificación del NOAEL. El NOAEL se transforma, si es necesario, en dosis equivalente humana y se divide por FI similares a los descritos anteriormente.

Las DdR de desarrollo están basadas en exposiciones de corta duración, porque aún una exposición única en períodos críticos (v.g., durante la gestación) puede ser suficiente para producir efectos adversos de desarrollo.

Consideraciones sobre la vía de exposición. La filosofía detrás del cálculo de la DdR es la misma, independientemente de cual sea la vía de exposición, sin embargo, la forma de calcularla es diferente.

Si en los estudios experimentales la exposición fue intermitente, la DdR se calcula ajustando los valores observados de tal manera que reflejen exposiciones continuas.

El procedimiento de cálculo de las dosis de referencia orales es el descrito anteriormente.

Los valores tabulados de las DdRco están expresados en mg de sustancia por Kg de masa corporal por día.

Cuando la vía de exposición es el aparato respiratorio, la extrapolación de datos obtenidos con animales debe de considerar:

- las diferencias anatómicas entre el animal de estudio y el hombre. Estas diferencias pueden afectar el patrón de deposición, salida y redistribución de los contaminantes. Consecuentemente, las diferentes especies, no recibirán la misma dosis de contaminante en los mismos lugares del aparato respiratorio, aunque hayan estado expuestos a las mismas concentraciones de partículas o gases.
- Las dosis calculadas en animales se convierten a dosis equivalentes en humanos sobre las bases de consideraciones de fisiología comparada, v.g., parámetros de ventilación y superficie de las diferentes regiones pulmonares.

Las diferencias en las características físicoquímicas de los contaminantes, tales como tamaño y forma de las partículas, o si el contaminante es un aerosol o un gas, también influyen en los patrones de deposición, salida y redistribución.

Los valores de DdRci tabulados se expresan en función de la concentración del tóxico en el aire en mg por metro cúbico para una exposición continua de 24 horas por día.

Otros índices. Además de las DdR se han calculado y publicado otros índices de toxicidad que se denominan HA₁ y HA₁₀ para exposiciones de corta duración. Son concentraciones de contaminantes en agua potable, a las cuales no se presentan efectos adversos si la exposición es de una duración especificada, un día o 10 días respectivamente. Estos índices de toxicidad no-cancerígena se obtienen dividiendo el NOAEL por los FI y FM adecuados. Se basan en que un niño de 10 Kg. ingiere 1 litro de agua por día y se incluye un margen de seguridad para proteger a los miembros más sensibles de la población. Los HAs no incluyen ningún riesgo cancerígeno aún si la sustancia es un cancerígeno potencial.

3.5 Efectos Cancerígenos

La mayoría de los estudios experimentales para determinar la capacidad de una sustancia para inducir cáncer, se hace con animales de laboratorio a concentraciones del cancerígeno mucho más altas de las que se podrían presentar en las exposiciones a tóxicos ambientales. Esto se hace porque, a concentraciones bajas se necesitan lotes experimentales muy grandes en experimentos de larga duración. Se han hecho experimentos con decenas de miles de roedores con duración de varios años. Para obtener datos a más corto plazo y con un número más reducido de animales se tienen que hacer experimentos en los que la concentración del tóxico sea varias órdenes de magnitud mayores que las que el hombre pueden encontrar en el medio ambiente.

En los estudios de carcinogénesis experimental se utilizan dosis similares a la máxima dosis tolerable, que es la dosis que el animal de laboratorio puede tolerar sin que presente síntomas de intoxicación que induzcan estados de enfermedad diferentes al cáncer.

Concepto de no-tolerancia. La carcinogénesis es un fenómeno para el cual no se considera apropiado el concepto de tolerancia. Se supone que un número reducido de eventos a nivel molecular puede producir cambios en una célula que pueden conducir a una proliferación descontrolada y eventualmente a un estado clínico de enfermedad. Por lo tanto, no existe un nivel de exposición en el que un cancerígeno no presente una probabilidad, no importa que tan pequeña, de originar un cáncer. Esto quiere decir que no hay dosis que se considere libre de riesgo.

Lo anterior, se aplica a los cánceres formados por el mecanismo de genotoxicidad. Los cánceres inducidos por mecanismos diferentes al anterior, como podría ser la elevación de la incidencia de cáncer debido a que el tóxico acelera la reproducción celular sin afectar la integridad del ADN, presentan un comportamiento similar al de los tóxicos no cancerígenos y el índice de toxicidad más adecuado en este caso es la dosis de referencia DdR.

Peso de la evidencia. Es una evaluación de la información existente para determinar si un compuesto se puede considerar como cancerígeno para humanos. La información se caracteriza en forma separada, la proveniente de estudios humanos y animales, como suficiente, limitada, inadecuada, inexistente o

evidencia de no efecto. En base a esta información la sustancia se asigna a uno de los grupos que aparecen en la Tabla que sigue:

Tabla 2.5.2.A. Clasificación de la Cancerogenicidad por Peso de la Evidencia.

| GRUPO | DESCRIPCION |
|--------------|--|
| A | Cancerígeno para Humanos |
| B | Probable cancerígeno para Humanos |
| B1 | Hay información limitada con humanos |
| B2 | Hay información suficiente en animales pero no con humanos |
| C | Posible cancerígeno humano |
| D | No clasificable como cancerígeno para humanos |
| E | Evidencia de no-carcinogenicidad para humanos |

La clasificación de peso de la evidencia que se presenta en esta tabla, se basa fundamentalmente en la demostración experimental de que la sustancia produce tumores.

En la actualidad se ha propuesto una alternativa diferente para clasificar los cancerígenos en función de la información experimental disponible.

En esta clasificación las sustancias se agrupan en tres grandes categorías:

- 1.-Cancerígeno Comprobado/Probable.
- 2.-No se ha probado que sea cancerígeno y
- 3.- No es probable que sea cancerígeno.

Se propone que se le de peso a los resultados obtenidos en estudios de genotoxicidad *in vitro* y que no se dependa exclusivamente de los resultados de estudios de tumorogénesis. Después de asignar la sustancia a cualquiera de los 3 grupos, se hace una descripción resumida de la base experimental para clasificar la sustancia en esa categoría.

REPASO DE LA UNIDAD III

- 1.- ¿Cuáles son las propiedades en la interacción del toxico?
- 2.- ¿Qué describe la farmacocinética?
- 3.- ¿Cuáles son las alteraciones entre los efectos adversos a nivel molecular?
- 4.- ¿Qué es la inhibición enzimática?
- 5.- ¿Cómo se clasifican las sustancias toxicas?
- 6.- ¿Qué es la dosis de referencia (DdR)?
- 7.- ¿Cuáles son las bases para la aplicación de los factores de incertidumbre FI?
- 8.- ¿Cuáles son los tres niveles que indican el grado de confiabilidad en la información?
- 9.- ¿Cuáles son los índices de toxicidad para cancerígenos que se encuentran publicadas?
- 10.- ¿Cuáles la clasificación actual para que las sustancias se agrupen en tres categorías, para así poder ayudar a clasificar a los efectos cancerígeno?

UNIDAD IV

EVALUACIÓN DE RIESGO TOXICOLÓGICO

OBJETIVO DE APRENDIZAJE:

- Que los estudiantes conozcan los conceptos de afinidad estructural que servirán como base para el entendimiento cualitativo de los efectos tóxicos.

4.1 Introducción

La evaluación de riesgo toxicológico (ER) es un proceso cuyo objetivo final es estimar la probabilidad de que una sustancia “x” produzca efectos tóxicos en el organismo. La ER es una herramienta de predicción cuantitativa de los efectos adversos sobre la salud humana causados por compuestos químicos presentes en el medio ambiente.

Es un proceso largo y difícil estructurado en etapas para alcanzar conclusiones válidas. Ya que a medida que se incrementan los datos registrados, va disminuyendo la incertidumbre. Esta metodología se desarrolló en EEUU en la década de los 70, debido a la necesidad de una metodología estandarizada (dado que las nuevas técnicas analíticas alcanzaban límites de resolución más bajos).

Como base para llevar a cabo una ER, es necesario delimitar las diferencias entre los términos peligroso y riesgo; Por lo que el término “**peligroso**” define la capacidad de una sustancia de producir efectos adversos en los organismos, y el término “**riesgo**” describe la probabilidad de que, en una situación dada, una sustancia peligrosa produzca un daño. Por tal motivo se deduce que la toxicidad es una medida del peligro inherente de la sustancia.

La magnitud del riesgo es una función de la peligrosidad de la sustancia y de la magnitud de la exposición. Se necesitan tanto el peligro como la exposición, si alguno de ellos es igual a cero entonces no hay riesgo.

RIESGO = f (EXPOSICION, PELIGRO)

La toxicología ambiental: EVALUACION DE RIESGOS (ER): determina la probabilidad de que se desarrolle un daño cuando se está expuesto a una dosis determinada durante un período especificado.

PERCEPCIÓN DEL RIESGO de la ER: Determina si es tolerable el riesgo al que se enfrenta una población por estar expuesto a tóxicos en el ambiente de un sitio contaminado.

Establecer el límite máximo de exposición que aunque puede representar un riesgo para la población, es todavía socialmente aceptable.

“La toxicología ambiental nunca especifica que una dosis sea inofensiva”.

Metodología de la Evaluación Toxicológica de Riesgos esta estructurada en cuatro etapas:

1. Identificación de los Peligros o Identificación del Riesgo: Determinación de los efectos adversos.

2. Evaluación de la Exposición: Determinación de las concentraciones/dosis a las cuales la población está expuesta.

3. Valoración de la Toxicidad o Relación Dosis-Respuesta: Determinación de la relación entre la dosis o nivel de exposición y la severidad de los efectos.

4. Caracterización del Riesgo: Integración de los datos anteriores.
Las tres primeras se llevan a cabo simultáneamente mediante experimentación (animales, *in vitro*, epidemiológicos, clínicos...)
Caracterización: interpretación global de los resultados obtenidos

La Evaluación de la Toxicidad

Consiste en la selección de los valores adecuados de los parámetros que miden la peligrosidad de las sustancias tóxicas presentes en el sitio, acompañados por la calificación de la calidad de esa información. Los parámetros que se usan en evaluación de riesgos son los índices de toxicidad.

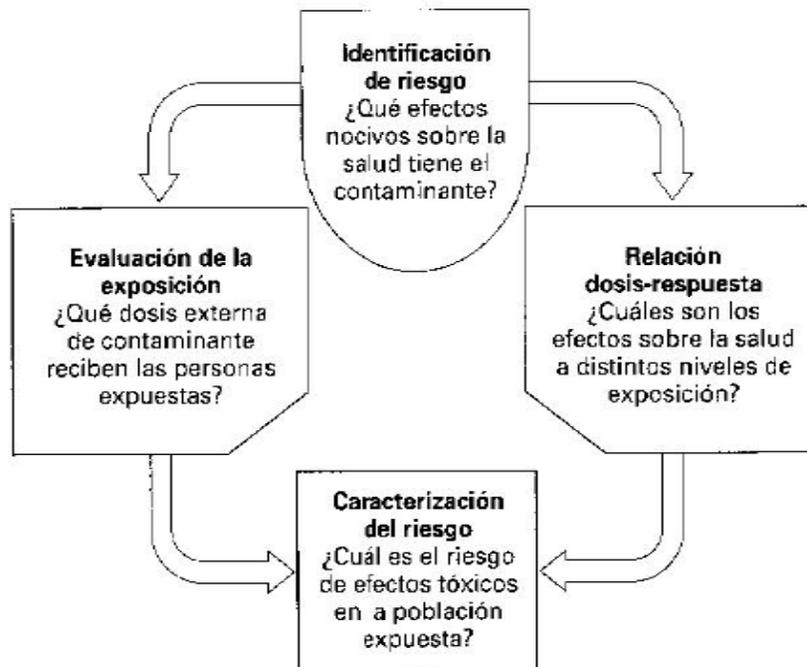


Figura 6.1. Etapas de la evaluación de riesgo para la salud humana. (Adaptado de US EPA, 1992.)

Figura 11.- Etapas de riesgo

4.2 Identificación de los Peligros

¿Existe un problema?

¿Hay algo en el ambiente que provoca o puede producir efectos adversos sobre la salud?

Se realiza mediante la recopilación y análisis de la información disponible sobre los efectos del X:

- efecto tóxico,
- propiedades físico-químicas
- Comportamiento en el Medio Ambiente

Se trata de precisar si el X es: agente carcinógeno genotóxico, no carcinógeno o teratógeno.

Las técnicas de identificación de peligros no se limitan sólo a la individualización de los accidentes mayores, sino también a la posibilidad de que se produzcan

otros incidentes relacionados con el funcionamiento del proceso. Las técnicas de identificación de peligros dan respuesta a las preguntas ¿Qué puede funcionar mal? y ¿por qué razón? La respuesta a otras cuestiones como ¿con qué frecuencia? y ¿qué efectos tiene? se resuelven con otras técnicas probabilísticas y determinantes del análisis del riesgo.

Antiguamente, el método más utilizado para responder a la pregunta ¿qué es lo que puede funcionar mal? consistía en construir, poner en marcha y mirar lo que sucedía. En la actualidad esta metodología resulta del todo inadecuada, sobre todo a causa de la rápida evolución tecnológica y el aumento paralelo de la magnitud de los accidentes. Para la identificación del peligro potencial de los procesos industriales, la tendencia de las últimas décadas ha sido desarrollar técnicas o métodos de análisis cada vez más racionales y sistemáticos.

El proceso racional de identificación se realiza en dos fases bien diferenciadas: la primera para detectar posibles accidentes, y la segunda para la caracterización de sus causas, o sea, los sucesos o cadenas de sucesos que provocan el incidente no deseado. La primera fase es relativamente sencilla, pero debe realizarse con mucha atención ya que define el desenlace de la segunda.

Factores de pendiente para efectos cancerígenos

En este paso de la evaluación de la toxicidad se identifican los índices apropiados para evaluar los riesgos de carcinogenicidad asociados con las exposiciones evaluadas. Primero, con base a los resultados de la evaluación de la exposición, se identifican las rutas de exposición a los cancerígenos potenciales. Se obtienen los Factores de Pendiente para los agentes identificados usando las jerarquías de fuentes presentadas anteriormente. Se deben encontrar los q_i^* para todos los agentes clasificados como cancerígenos humanos comprobados y probables que se hayan encontrado en el sitio.

Estimación de riesgos

Como se mencionó antes, el riesgo se calcula por separado para cancerígenos y no cancerígenos. Para este último caso se calculan los Cocientes de Peligro dividiendo el valor de la dosis suministrada por cada ruta entre el valor de la dosis de referencia. Se deben seleccionar las DdR para los mismos períodos y vías de exposición que se usaron en la estimación de las dosis suministradas/absorbidas. La dosis suministrada para el cálculo de riesgos de cáncer se debe estimar para exposiciones por todo el período vital (70 años).

Efectos cancerígenos

Para cancerígenos, los riesgos se estiman como el incremento en la probabilidad de que un individuo desarrolle cáncer durante su período vital como resultado de la dosis suministrada por la exposición a un agente cancerígeno. O sea lo que se calcula es el incremento del riesgo de desarrollar cáncer.

El Factor de Pendiente (FP) convierte directamente los insumos diarios estimados promediados para el período vital en el incremento del riesgo de que un individuo desarrolle cáncer. Debido a que las dosis a las que se exponen los individuos en el medio ambiente son generalmente muy pequeñas comparadas con las que se utilizan en experimentos con animales, se supone que la relación dosis-respuesta es lineal (la parte de dosis bajas en la curva dosis-respuesta obtenida por extrapolación a dosis cero usando el modelo multipasos del cáncer). Bajo esta suposición el factor de pendiente es una constante y el riesgo será directamente proporcional a la dosis.

Riesgo = $D_S \times FP$

Donde: Riesgo es la probabilidad adimensional de que un individuo desarrolle cáncer, D_S es el Insumo diario crónico promediado durante 70 años en mg/Kg. x día

FP es el factor de pendiente y tiene las unidades de $1/(mg/Kg. \times día)$.

La ecuación anterior es válida a niveles bajos de riesgos (por abajo de 0.01). Si los riesgos son mayores se tendrá que usar otra ecuación:

Riesgo = $1 - \exp(-D_S \times FP)$

Donde las variables se definen igual que en la ecuación anterior.

Debido a que los valores de FP son a menudo el límite superior de confianza al percentil 95 de la probabilidad de respuesta basado en datos de experimentación con animales utilizando el modelo de multipaso para extrapolar a dosis bajas, el riesgo de cáncer estimado será generalmente una estimación alta. Esto significa que se tiene confianza del que el riesgo real no excederá el riesgo estimado por este modelo y que lo más probable es que sea menor al que se predijo.

El incremento en el riesgo de cáncer que es permisible depende de la legislación de un país. El valor que se considera socialmente aceptable en los Estados Unidos es de una probabilidad de 10^{-4} a 10^{-7} y el nivel para cada sustancia es especificada por EPA.

4.3 Evaluación de la Exposición

Cálculo de la cantidad de "X" (sustancia toxica desconocida) recibida por la población.

Averiguar: el origen del "X", la vía de contacto, la magnitud y duración del contacto
La exposición medioambiental a "X" suele caracterizarse por concentraciones bajas pero sostenidas durante períodos prolongados de tiempo. Es el aspecto más difícil de la ER: el que genera mayor grado de incertidumbre.

Los tóxicos en el ambiente desde la fuente de emisión y cómo parte de esos tóxicos liberados llegan en estado activo a contactar a algunos miembros de las poblaciones en uno o más escenarios, y cómo se determina qué rutas son significativas.

También, cómo se define y calcula la dosis que reciben los individuos expuestos, al igual que los modelos matemáticos que normalmente se utilizan en estos cálculos pueden representar sobre-simplificaciones de la realidad.

Es muy frecuente que no se tenga información propia del sitio y/o de la población que se está estudiando y, que en ese caso se tienen que asignar valores a los parámetros de los modelos, basándose en estadísticas nacionales o en base a la experiencia de los encargados de hacer la evaluación de riesgos.

La presentación de toda esta información numérica y cualitativa acompañada de los juicios de valor sobre las suposiciones hechas en el proceso de obtenerla es lo que denominamos evaluación de la exposición. Es la información que se necesita para hacer la evaluación de riesgos.

La evaluación de la exposición consta de tres etapas:

- 1) Caracterización del Escenario de Exposición
- 2) Identificación de las Rutas de Exposición
- 3) Cuantificación de la Exposición

4.4 Caracterización del Escenario de Exposición

Al área física que comprende el lugar donde se derraman o emiten los tóxicos al ambiente, donde se transportan y donde las poblaciones entran en contacto con los medios contaminados.

Las características del sitio y de las poblaciones que interesan serán aquellas que son útiles para estimar las exposiciones.

Descripción del sitio.

Variables que puedan tener influencia sobre la movilidad de los tóxicos y los niveles de contaminación: para alimentar los modelos de transporte y destino y estimar las dosis suministradas: clima, vegetación, topografía, edafología (composición y estructura de suelos) y ge hidrología (estratos en el subsuelo, acuíferos subterráneos y corrientes superficiales).

En lo que se refiere al suelo y al subsuelo es conveniente describirlos en función de la humedad, pH, contenido de carbono orgánico y presencia de otros intercambiadores de iones.

Dentro del sitio y sus cercanías, así como los que pudieran quedar expuestos en el futuro. Las poblaciones se describen especificando aquellas características que influyen en la exposición y sus consecuencias:

1. Localización la información más importante es su posición relativa con respecto a la fuente de contaminación y a la dirección de los desplazamientos más probables de los tóxicos.

2. Subpoblaciones especiales son las más susceptibles de sufrir un daño al quedar expuestas a un determinado agente

3. Patrones de actividad de los individuos en el escenario; están determinados por el tipo de uso del escenario de exposición. Para caracterizar su efecto sobre la intensidad, frecuencia y duración de las exposiciones:

- Determinar el porcentaje del tiempo que los individuos pasan dentro del escenario de exposición.
- Clasificar las subpoblaciones de acuerdo a si realizan sus actividades a la intemperie, en el interior o en ambos ambientes
- Identificar los cambios estacionales de actividades
- Determinar si la población local tiene acceso restringido o ilimitado al sitio
- Identificar las características de la población que pudieran estar determinadas por el sitio.

4.5 Identificación de las Rutas de Exposición

Se considera ruta de exposición a la trayectoria que sigue un tóxico desde la fuente de emisión hasta el contacto con las poblaciones previamente seleccionadas como potencialmente expuestas (incluyendo la vía de ingreso del tóxico a los organismos expuestos)

Una ruta medioambiental completa incluye 4 elementos:

- Fuentes y mecanismos de emisión de tóxicos
- Medio de retención y transporte (o medios en el caso de que haya transferencias de un medio a otro): compartimentos medioambientales
- Punto de contacto potencial entre el medio contaminado y los individuos
- Vía de ingreso al organismo (vía de exposición).

1. Las fuentes son su localización y los mecanismos de emisión (ya explicados en unidades anteriores).

2. Transporte y destino del tóxico (Compartimentos medioambientales):

El análisis del proceso de transporte de tóxicos en el medio ambiente permite contestar las siguientes preguntas sobre los tóxicos:

- ¿Cuáles especies químicas están presentes en las fuentes dentro del sitio?
- ¿En qué medios, dentro y fuera del sitio, y en qué formas químicas se encuentran los tóxicos?

- ¿En qué medios y en qué localizaciones se podrán encontrar en el futuro?

Los X pueden:

- Acumularse en uno o más medios incluyendo el de recepción
- Transportarse por una corriente de agua, disuelto o suspendido en algún sedimento, o por los vientos, en estado gaseoso o en los polvos
- Transformarse físicamente (volatilización, precipitación), químicamente (fotólisis, hidrólisis, oxidación, reducción, etc.) o biológicamente (biodegradación).

Con los modelos se puede estudiar la cinética de los tóxicos en cualquier lugar de la ruta. Uno de los propósitos del análisis de destinos y transportes es predecir las exposiciones futuras y para servir de base en el diseño.

3. Punto de Exposición. Cualquier contacto potencial entre los pobladores con un medio contaminado es un punto de exposición. Son más importantes los puntos de exposición dónde la concentración que va a ser contactada sea la más alta y dónde la población expuesta se clasifique como de interés especial por pertenecer a un grupo sensible.

4. Vías de exposición. El mecanismo por medio del cual el tóxico entra al organismo. En el caso de exposiciones ambientales las vías de exposición son ingestión, inhalación y contacto cutáneo.

La selección de cuáles vías se debe de estudiar, depende de los medios en los que se encuentre el tóxico en el punto de contacto.

Identificación de las rutas significativas

Se consideran como significativas, y merecen ser evaluadas, las rutas completas de exposición que produzcan exposiciones efectivas.

4.6 Calculo de la Concentración en el Punto de Contacto y de la Dosis Externa

La cuantificación de la exposición consiste en determinar la magnitud, frecuencia y duración de las exposiciones de los individuos miembros de la población para cada una de las rutas significativas.

Si la exposición ocurre durante un determinado período, la exposición total se divide entre el tiempo de ocurrencia para calcular la tasa de exposición promedio por unidad de tiempo y frecuentemente esta tasa promedio de exposición se expresa por unidad de masa corporal.

La dosis externa o ingesta es la cantidad de contaminante con la que los receptores entran en contacto por unidad de tiempo y masa corporal (mg/kg/día)
La dosis absorbida es la parte de la dosis externa que penetra en el torrente sanguíneo para su distribución en el organismo.

En ER se suele utilizar la Dosis externa ó ingesta ó Dosis suministrada (ó ADD: dosis diaria promediada durante un período definido de exposición). Se expresa en términos de la cantidad de la sustancia (mg) en contacto con el cuerpo por unidad de masa corporal (Kg) por unidad de tiempo (día).

Cálculo de la dosis suministrada

La DS se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$D_s = (CTFD)/(MP)$$

Donde:

C = concentración promedio durante el período de exposición

T= tasa de contacto: la cantidad de medio contactado por unidad de tiempo. Sus unidades dependen del estado físico del medio; habitualmente: l/día (líquidos), mg/día (sólidos), m³/día (gases).

F = frecuencia de exposición (días/año)

D = duración de exposición (años)

M = masa corporal media durante la exposición (kg)

P = tiempo de pro mediación (días)

La Ds se puede encontrar también en la literatura calculada para dos supuestos de distinto grado de conservadurismo:

- Exposición más probable (MLE): la media de la tasa de exposición de la población.

- Exposición máxima razonable (RME): corresponde al percentil 95 de la tasa de exposición de la población.

-Incertidumbres. Las principales fuentes de incertidumbre en el cálculo de la DS son:

- La variabilidad en los datos analíticos
- Uso de modelos para estimar algunas variables
- Uso de valores supuestos para algunos parámetros.

REPASO DE LA UNIDAD IV

- 1.- ¿De que se trata la evaluación de riesgo toxicológico?
- 2.- ¿Cuándo es valida la ecuación **Riesgo = D_s x FP**?
- 3.- ¿Cuáles son las etapas para la evaluación de la exposición?
- 4.- ¿Cómo se describen a las poblaciones para el escenario de exposición?
- 5.- ¿Menciona los elementos de una ruta medioambiental completa?
- 6.- ¿En que consiste el punto de exposición?
- 7.- ¿Qué pasa cuando la exposición ocurre durante un determinado periodo?
- 8.- ¿En que consiste la cuantificación de la exposición?
- 9.- ¿Cuáles son lo cálculos para la dosis suministrada?

UNIDAD V

CONTAMINANTES TOXICOS

OBJETIVO DE APRENDIZAJE:

- **Identificar los diversos tipos de contaminantes ambientales y los efectos causados por éstos en el medio biótico y abiótico**

5.1 Contaminantes Físicos

Los contaminantes físicos son distintas formas de energía que pueden afectar a personas sometidas constantemente a ellas.

Estas energías pueden ser:

- ✓ Mecánicas
- ✓ Térmicas
- ✓ Electromagnéticas o radiales
- ✓ Ruido Vibraciones
- ✓ Frío
- ✓ Calor
- ✓ Ionizantes No ionizantes

1. RUIDO

Es el contaminante físico más común en los puestos de trabajo, independientemente de la actividad de que se trate, debido fundamentalmente a la mecanización de los procesos productivos.

El Ruido es definido por la Organización Mundial de la Salud como sonido no deseado cuyas consecuencias son molestas para el público, con riesgo para su salud física y mental. Es, por tanto, un sonido no deseado e intempestivo y por tanto, molesto, desagradable y perturbador.

(El sonido es toda sensación percibida por el órgano auditivo, debida a las diferencias de presión producidas por la vibración de un cuerpo.)

La exposición al ruido produce sobre las personas una serie de alteraciones de diferente naturaleza, que pueden clasificarse en tres grupos:

- ❖ **Efectos psicológicos:** el trabajo intelectual se ve dificultado en un ambiente ruidoso. En general, se ha detectado un entorpecimiento de muchas funciones psíquicas y motrices. El ruido aumenta la irritabilidad y la agresividad de las personas y produce alteraciones en el sueño de las mismas.
- ❖ **Interferencias conversacionales:** las interferencias en la comunicación dan lugar a errores en la transmisión de órdenes y a una disminución de la seguridad en el puesto de trabajo.
- ❖ **Efectos fisiológicos:** el ruido produce, entre otros efectos fisiológicos, un aumento de la presión sanguínea, acelera la actividad cardiaca, modifica la circulación periférica, eleva el metabolismo y produce trastornos digestivos. Aunque el daño más significativo, producido por el ruido es el daño auditivo.

Así, los defectos del ruido sobre la audición son básicamente:

- a) **Sordera temporal:**
- b) **Sordera permanente:**
- c) **Presbiacusia:**

Identificación y actuación

Existe una variada gama de aparatos para medir el ruido. El más utilizado es el sonómetro que analiza el ruido de un modo similar a como lo hace el oído humano.

MEDIDAS DE CONTROL

Desde el punto de vista de la prevención, lo prioritario es que el trabajador esté expuesto al menor ruido posible o que, al menos, éste se encuentre dentro de los límites establecidos por la legislación.

Estas medidas pueden tomarse:

En la fuente En el medio transmisor En el receptor Se trata de eliminar o reducir el ruido que emite la máquina, a través de:

- ❖ Diseño y compra de máquinas con baja nivel de ruido.
- ❖ Mantenimiento adecuado
- ❖ Sustitución de materiales de ruido.
- ❖ Eliminación de vibraciones que, en muchos casos, son fuente de ruido

- ❖ Cerramientos totales o parciales con materiales aislantes
- ❖ Nueva localización de las máquinas ruidosas
- ❖ Modificación de procesos.

2. VIBRACIONES

Puede definirse como oscilaciones de partículas alrededor de un punto, en un medio físico equilibrado cualquiera (aire, agua, etc.) cuando se le comunica una energía. Las vibraciones pueden producirse por efecto del propio funcionamiento de una máquina o equipo, por partes de máquinas desequilibradas movimiento, choques, etc.

Clasificación y efectos:

TIPOS: Según a la zona del cuerpo a la que afectan

Parciales: Según su frecuencia muy baja baja media alta

Las vibraciones se pueden clasificar también:

Según su origen:

- ❖ Producidas por procesos de transformación.
- ❖ Producidas por funcionamiento de máquinas o materiales.
- ❖ Producidas por fallos en las máquinas.

Según sus características:

- ❖ Vibraciones libres.
- ❖ Vibraciones periódicas.
- ❖ Vibraciones aleatorias.

Finalmente matizar que la transmisión de las vibraciones al cuerpo y sus efectos también dependerá de la postura y de la naturaleza del individuo.

Medidas de control.

Son medidas de carácter técnico que se pueden emplear:

En la fuente

Tendientes a evitar la generación o disminución del nivel de vibraciones de las máquinas:

- ❖ Sustitución de máquinas y herramientas.
- ❖ Elección del vehículo o maquinaria adecuada para el terreno o la tarea para que se va a emplear.

- ❖ Nivelar el terreno.
- ❖ Mantenimiento preventivo

En el medio

Tendientes a atenuar la transmisión de las vibraciones:

- ❖ Utilización de mecanismos de suspensión y amortiguación.
- ❖ Empleo de materiales aislantes y absorbentes.

En el receptor

- ❖ Tendientes a eliminar o reducir las consecuencias de las vibraciones.
- ❖ Informar y formar a los trabajadores.
- ❖ Disminuir el tiempo de exposición.
- ❖ Utilizar EPIs, como guantes anti vibratorios

3. RADIACIONES

Las radiaciones son formas de transmisión de energía electromagnética que se pueden producir tanto en forma de ondas, como de partículas subatómicas, y que al incidir sobre el organismo humano pueden producir daños para la salud de los trabajadores.

La influencia que ejercen sobre el cuerpo humano está en relación con tres aspectos fundamentales: En función de su longitud de onda, su frecuencia y tiempo de exposición.

Las radiaciones pueden ser:

a) ONIZANTES: una radiación es ionizante cuando, al interaccionar con la materia, origina partículas con carga eléctrica (iones). Tienen gran poder energético y, por tanto, capacidad para ionizar la materia.

Estas radiaciones pueden ser electromagnéticas (rayos X y Gamma) o corpusculares (partículas alfa, beta,...).

Este tipo de radiaciones presenta un grave problema y es que el organismo humano no es capaz de detectarlas, lo que incrementa desmesuradamente el riesgo. Por otra parte, las reacciones que produce en el cuerpo humano no queden exclusivamente en la ionización de las células, sino que esto lleva aparejados procesos posteriores, que aparecen mucho después de la exposición.

Según la dosis recibida pueden afectar a distintos órganos y tejidos (médula ósea, órganos genitales), provocando náuseas, vómitos, cefaleas, alteraciones cutáneas, e incluso, cáncer y malformaciones de índole genética.

Existen dos tipos de riesgos por exposición a este tipo de radiación:

i) Por contaminación radioactiva, al estar en contacto con la fuente, bien cuando se incorpore al organismo por cualquier vía de entrada (ingestión, respiración, absorción cutánea, inoculación, etc.), o bien, porque impregna la piel o a través del contacto con cualquier superficie.

ii) Por irradiación externa, estando sometido a la radiación pero sin entrar en contacto directo con la fuente, siendo ésta externa a la persona.

b) NO IONIZANTES: en este caso, la energía de las emisiones no es suficientemente fuerte como para producir efectos en los átomos de la materia sobre la que inciden, por tanto, los efectos que causan sobre el cuerpo humano son de diferente naturaleza que las anteriores, aunque no por ello dejan de ser peligrosas. Son radiaciones no ionizantes las microondas, ultravioletas, infrarrojas, en la actualidad no están suficientemente investigadas, ni reguladas. Pueden producir desde efectos térmicos o irritaciones de la piel, hasta conjuntivitis, quemaduras graves o cáncer de piel.

Infrarrojas: Son radiaciones prácticamente invisibles y con un importante aporte calorífico. Ejemplo: el sol, cualquier metal al rojo vivo o material próximo a la fusión. Los riesgos para la salud vienen determinados por ser una fuente de calor, de ahí que las quemaduras, las lesiones en los ojos y el estrés térmico son los problemas más característicos que presentan este tipo de radiaciones.

Microondas: son radiaciones con capacidad para actuar en las moléculas produciendo fenómenos térmicos por movimientos rotacionales.

Ejemplo: se usan para la realización de amplificadores, osciladores, antenas; en los medios de detección y de comunicación; y como fuentes de calor. En el organismo humano dan lugar a variaciones térmicas siempre ascendentes, incidiendo directamente sobre las moléculas de agua que están en la base de cualquier tejido. Aunque existen efectos aún no definidos con precisión, lo que sí parece evidente es que pueden producir quemaduras, hemorragias, ...

Ultravioletas: son radiaciones invisibles al ojo humano, y las encontramos entre la radiación X y la luz visible normal. Ejemplo: algunos metales sólidos a temperaturas muy elevadas, tubos fluorescentes, lámpara de descarga a baja presión y a alta presión, arcos eléctricos, fotocopiadoras, algunos aparatos de esterilización. Los efectos más importantes que pueden producir se refieren a la piel y los ojos, aunque también se ha apreciado la influencia en la formación de tres tipos de cáncer de piel: carcinoma baso celular, carcinoma espinoso celular y melanoma.

Láser: se trata de luz amplificada por emisión estimulada de radiación. Sus aplicaciones son innumerables y crecientes, sobre todo, en el mundo de la transmisión de información y en tareas de precisión de índole médica y técnica. Al igual que el resto de las radiaciones no ionizantes, sus efectos más negativos se aprecian en ojos y piel, si bien por el poder de concentrar gran cantidad de energía en una superficie muy definida y concreta, tiene un poder destructivo de los tejidos muy superior a las otras que hemos visto.

Luz visible: es la luz que consideramos normal, está entre las infrarrojas y las ultravioletas. Ejemplos: el Sol, las lámparas incandescentes, tubos fluorescentes, el fuego, etc. Sus efectos están relacionados, con la vista, especialmente con la retina. Son problemas relacionados con la iluminación.

Valoración y evaluación:

Para las radiaciones ionizantes existe normativa específica que establece unos límites de dosis máximas que puede recibir el trabajador en un determinado período de tiempo.

Para las radiaciones no ionizantes, al no existir normativa específica, se suele acudir a los valores TLV para evaluar o valorar sus efectos.

4. CONDICIONES TERMOHIGROMÉTRICAS

Son las condiciones físicas ambientales de temperatura, humedad y ventilación en las que se desarrolla el trabajo. El calor es el único contaminante que puede ser generado por el hombre.

Todo tipo de trabajo físico genera calor en el cuerpo. El ser humano necesita mantener una temperatura interna de, aproximadamente, 37° C para el desarrollo de la vida. Por ello, dispone de mecanismos de autorregulación (físicos y psicológicos) con el fin de mantener la temperatura constante entorno a los 37° C.

Estos mecanismos propician la eliminación del exceso de calor o impiden la pérdida de calor interna, según las necesidades. Por otra parte, el organismo está intercambiando constantemente calor con el medio ambiente. De manera que, la aportación a nuestro organismo puede ser interna (p.e. movimientos humanos) o externa (p.e. máquinas).

Las condiciones termohigrométricas pueden dar lugar a distintas situaciones:

- ❖ Estrés térmico: hay un exceso de calor que no se evacua.
- ❖ Disconfort por calor: hay un exceso de calor, menor que el anterior, que no se evacua.
- ❖ Confort: se mantiene el nivel de calor constante.
- ❖ Disconfort por frío: se evacua más calor del que se suministra.
- ❖ Peligro de hipotermia o congelación: situación similar a las anteriores pero más grave.

Esta escala tiene bien marcados sus límites, de modo que al superarlos en unos extremos u otro, puede producirse la muerte.

Las situaciones anteriores vienen determinadas por 6 variables que deben considerarse de forma global:

- ❖ Temperatura del aire
- ❖ Humedad del aire
- ❖ Temperatura
- ❖ Velocidad del aire
- ❖ Actividad física
- ❖ Clase de vestido

EFFECTOS

Unas malas condiciones termohigrométricas pueden ocasionar efectos negativos para la salud de los trabajadores:

- ❖ Directos: resfriados, deshidratación, calambres, desmayos, congelación de nariz, etc.
- ❖ Indirectos: alteraciones de la conducta, aumento de fatiga, etc.

Medidas de control. Se actuará:

- ❖ Sobre la fuente o foco, como apantallamiento, aislamiento de las fuentes de calor o frío, sustitución o modificación de los equipos o procesos, nuevo emplazamiento o ventilación localizada.
- ❖ Sobre el medio o ambiente térmico, como la ventilación general, la reducción de la transmisión de calor por partes opacas o transparentes de paredes y techos.
- ❖ Sobre el individuo, reducción del tiempo de exposición, régimen de bebidas y alimentos adecuados, formación e información, reducción de la carga física y de la actividad en caso de estrés por calor o evitar las tareas pasivas en caso de estrés por frío.



Figura 12. Cuadro de contaminantes físicos

5.2 Contaminantes Químicos

Clasificación de las sustancias

El número de sustancias capaces de mostrar algún efecto tóxico es muy elevado, pues incluye la mayor parte de los compuestos conocidos. Lógicamente, el grupo de sustancias tóxicas con importancia industrial es más reducido pero, no obstante, en la actualidad ya son muy numerosos los compuestos que tienen asignado un límite de concentración en ambientes laborales.

Las sustancias tóxicas pueden clasificarse de acuerdo con varios criterios. Uno de los criterios de clasificación es la estructura química responsable de la toxicidad, ya que ésta no siempre es debida a la composición global, sino que frecuentemente está originada por la presencia de la molécula de un elemento determinado o de un grupo funcional característico.

De este modo los tóxicos pueden clasificarse según elementos químicos, grupos funcionales o bien compuestos definidos, tal como se indica a continuación:

Elementos químicos: **Compuestos de Arsénico, Bario, Berilio, Cadmio, Cobre, Cromo, Fósforo, Manganeseo, Mercurio, Níquel, Plomo, etc.**

Grupos Funcionales: Compuestos con grupos aldehído, amido, amino, carboxilo, ester, éter, isocianato, nitrilo, nitro, etc.

Compuestos definidos: Ácido nítrico, cloroformo, dióxido de azufre, fenol, fosgeno, monóxido de carbono, sílice, etc.

Consecuencia de este hecho es que al establecer niveles máximos admisibles, las cantidades correspondientes se suelen referir a la entidad responsable de la acción nociva, sea elemento químico, grupo funcional o compuesto definido -por ejemplo concentración en mg/m^3 de benceno, grupo isocianato o plomo- sin que importe, cuando no se especifica, la composición complementaria del tóxico.

Otro criterio de clasificación son las propiedades físicas, particularmente el estado físico en condiciones normales, por su importancia sobre la vía y mecanismo de penetración del tóxico en el organismo. Siguiendo este criterio los tóxicos pueden clasificarse en los tres grupos clásicos:

Gases: Penetran fácilmente en el cuerpo por inhalación y suelen absorberse sin dificultad. Su penetración a través de la piel o por ingestión no suele ser frecuente.

Líquidos: Pueden ser ingeridos accidentalmente pero, en la práctica, el mayor riesgo se produce por inhalación de sus vapores, que se comportan como gases, y también de sus aerosoles. El contacto con la piel puede producir su absorción o efectos locales que pueden llegar a ser muy importantes, principalmente en zonas delicadas como los ojos.

Sólidos: Pueden ser inhalados en forma de polvo o aerosol, pero su penetración profunda en el aparato respiratorio sólo se produce cuando las partículas tienen un diámetro inferior a cinco micras. Su ingestión es muy infrecuente y la acción a través de la piel es menos importante que la de los líquidos. En el caso de los sólidos es particularmente importante la característica de su posible o imposible solubilización en los fluidos biológicos, ya que condiciona el tipo de efecto tóxico. También constituye un criterio de clasificación el uso o utilización industrial de las sustancias químicas.

Una utilización determinada puede incluir un amplio número de compuestos, pero suele presuponer unas características comunes que se traducen en una similitud del efecto tóxico y además también suele propiciar unas condiciones particulares de exposición que conllevan un riesgo específico. Tal es el caso, por ejemplo, de los abrasivos, disolventes, pesticidas, pigmentos inorgánicos, tintes, etc.

Exposición y dosis

La presencia de un contaminante en el medio ambiente en el que se halla un individuo origina la exposición de éste al contaminante en cuestión. La consecuencia de esta exposición -exposición externa- es que cierta cantidad M contaminante podrá alcanzar o incorporarse al organismo del individuo, produciendo determinados efectos sobre el mismo.

El concepto de exposición, como magnitud, integra dos factores variables diferentes; la concentración o nivel de presencia del contaminante en el medio y el tiempo o duración de la propia exposición. No obstante, ambos factores tienen interés propio, por lo cual se dice que la exposición es más o menos intensa según sea la magnitud de la concentración del contaminante, y se clasifican las exposiciones en agudas, subagudas y crónicas según su duración y frecuencia.

Cuando la exposición externa produce una incorporación de tóxico al organismo, se origina de hecho una efectiva exposición interna al mismo. En esta situación, la

cantidad del contaminante que incorpore el individuo constituye la dosis absorbida o dosis interna.

La cantidad de tóxico que, como consecuencia de aquella dosis, alcance un determinado compartimiento u órgano del cuerpo del individuo constituirá la dosis local recibida por el mismo y será la causante de los efectos del tóxico en dicho punto.

Efecto tóxico. Definición y clasificaciones

Como se ha dicho anteriormente, la capacidad de producir efectos biológicos adversos, característica de los tóxicos, se manifiesta una vez que éstos alcanzan un punto del cuerpo susceptible a su acción. Por tanto, la acción tóxica se producirá en algún momento durante el transcurso de la presencia del tóxico en el organismo, siguiendo las fases de exposición, absorción, distribución, biotransformación y eliminación.

El efecto adverso se concretará a nivel celular en forma de algún cambio biológico, que terminará por afectar al órgano al que pertenecen las células.

Se denomina **concentración crítica para una célula** aquella concentración local del tóxico a la cual se originan cambios funcionales adversos, reversibles o irreversibles, en la propia célula.

A su vez, la **concentración crítica para un órgano** es la concentración media en el órgano a la que el tipo de células más sensibles del mismo alcanza la concentración crítica.

De este modo, se denomina **órgano crítico** al órgano particular que es el primero en alcanzar la concentración crítica del tóxico, bajo unas circunstancias específicas de exposición.

En general suelen distinguirse varios tipos principales de efectos tóxicos:

Corrosivo: Efecto de destrucción de los tejidos sobre los que actúa el tóxico.

Irritativo: Efecto de irritación de la piel o las mucosas en los puntos en los que se produce el contacto con el tóxico.

Neumoconiótico: Efecto de fibrosis pulmonar producido por partículas sólidas de determinadas sustancias insolubles en los fluidos biológicos.

Asfixiante: Efecto de anoxia producido por desplazamiento del oxígeno del aire (asfixiantes físicos) o por alteración de los mecanismos oxidativas biológicos (asfixiantes químicos).

Sensibilizante: Efecto debido a una reacción de tipo alérgico del organismo ante la presencia del tóxico, que puede manifestarse de múltiples formas (asma, dermatitis).

Cancerígeno, mutágeno y teratógeno: Efecto de producción de cáncer, modificaciones hereditarias y malformaciones en la descendencia, respectivamente, debidas básicamente a la inducción de cambios en los cromosomas de las células.

Sistémico: Alteraciones en órganos y sistemas específicos debidas a la acción sobre los mismos del tóxico, una vez absorbido y distribuido por el cuerpo; incluye, por tanto, los efectos sobre el sistema nervioso, sistema hematopoyético, hígado, riñones, etc.

Frecuentemente se utiliza para clasificar a las sustancias tóxicas el tipo de efecto que producen. Así, el calificativo de "tóxico" se ha venido aplicando tradicionalmente, de modo restrictivo, a las sustancias que presentan efectos sistémicos, en tanto las restantes sustancias tóxicas se suelen calificar según su efecto principal (irritantes, neumoconióticos, asfixiantes, etc). No obstante, estos calificativos pueden originar confusiones, dado que muchos tóxicos son capaces de producir a la vez varios tipos de efectos.

Ejemplo de contaminantes químicos

| NOMBRE | ASPECTO | EMPLEO |
|---|--|---|
| Acenafteno 1,8-etilennafteno $C_{12}H_{10}$ | Agujas blancas insoluble en agua | Fabricación de colorantes y plásticos, también como insecticida y fungicida |
| Acroleína $CH_2=CHCHO$ | Líquido soluble en agua, alcohol y éter | Obtención de coloides metálicos, plásticos y perfumes |
| Acrilonitrilo $CH_2=CHCN$ | Líquido soluble en agua y miscible con solventes orgánicos | Fabricación del caucho, plásticos y síntesis orgánicas. |
| Difenilhidracina $C_6H_5NH.NHC_6H_5$ | Poco soluble en agua y soluble en alcohol y éter. | Solvente de grasas, ceras y aceites |
| Cloruro de metilo CH_3Cl | Gas incoloro soluble en agua y en alcohol | En refrigeración |
| Cloruro de metileno o diclorometano CH_2Cl_2 | Líquido incoloro, insoluble en agua y soluble en hidrocarburos. | Solvente de resinas, aceites, grasas y ceras |
| Cloruro de vinilo $CH_2=CHCl$ | Gas incoloro | Para obtener resinas |
| Clordano $C_{10}H_6C_{18}$ | Líquido viscoso, insoluble en agua y soluble en hidrocarburos | Poderoso insecticida |
| Clorobenceno C_6H_5Cl | Líquido soluble en alcohol, cloroformo, éter y benceno | Como solvente. |
| 2-Cloronafteno $C_{10}H_7Cl$ | Líquido inflamable, miscible con alcoholes, aminas y ácidos grasos | En la preparación del ácido adípico para el nylon |
| Acenaftileno $C_{12}H_{10}$ | Cristales insolubles en agua y solubles en alcohol. | |
| Antraceno $C_{14}H_{10}$ | Hojuelas amarillentas de fluorescencia azul, insoluble en agua y | Se usa en colorantes |

| | | |
|---|--|---|
| | soluble en benceno | |
| Benzo (a) pireno (3,4 Benzopireno) 1,2- Benzopireno $C_{20}H_{12}$ | Cristales amarillo, pálido, poco soluble en agua y soluble en alcohol y éter | Síntesis orgánica y medicina |
| Bromoformo $CHBr_3$ | Líquido poco soluble en agua y miscible en alcohol y éter | Combatir la tosferina Anestésico |
| Benzo (a) Antraceno (1,2 Benzoantraceno) Naftantraceno. $C_{18}H_{12}$ | Insoluble en agua, soluble en la mayoría de solventes orgánicos | |
| Diclorobencenos $C_6H_4Cl_2$ | Insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos. | Como insecticidas y en la fabricación de colorantes |
| Diclorodifluorometano Freón. Cl_2CF_2 | Gas incoloro e inodoro, soluble en alcohol y éter. | En refrigeración y como extintor de incendios |
| Dicloruro de propileno o 1,2 dicloropropano $CH_3CHClCH_2Cl$ | Líquido incoloro, poco soluble en agua y miscible en alcohol. | Solvente del caucho y para extraer grasas. |
| 2,4 Dinitrofenol $(NO_2)_2C_6H_3OH$ | Cristales solubles en agua, alcohol y éter. | Conservación de madera, indicador de pH y en síntesis de colorantes |
| Dinitrotoluenos $C_6H_3CH_3(NO)_2$ | Soluble en la mayoría de solventes orgánico | En colorantes y en síntesis de diiso-cianato de tolueno |
| Tetracloroetanos $C_2H_2Cl_4$ | Líquido incoloro, insoluble en agua, soluble en alcohol y éter | Solvente de grasas, aceites, resinas acetato de celulosa y azufre |
| Dicloroetilenos o Dicloroetanos $CH_2=CCl_2$ | Insolubles en agua, miscibles en hidrocarburos | Extracción de grasas, solvente del caucho y en síntesis del índigo |
| Fenol. Ácido carbólico o fénico C_6H_5OH | Soluble en agua, forma un sistema difásico | Preparación del ácido pícrico y co-lorantes azoicos. Desinfectante quirúrgico Produce quemaduras de piel, su antídoto es la esencia |

| | | |
|---|--|---|
| | | de eucalipto o cineol |
| Naftalenos $C_{10}H_8$ | Solubles en solventes orgánicos y solventes clorados | Como colorantes y fluidos de calibración |
| Fluoranteno $C_{15}H_{12}$ | Sólido soluble en alcohol y éter, insoluble en agua | Colorantes y plásticos |
| Etilbenceno. Homólogo de los xilenos. C_8H_{10} $CH_3CH_2-C_6H_5$ | Líquido | Como diluyente y es precursor del estireno |
| Cloroformo $CHCl_3$ | Líquido poco soluble en agua, miscible con solventes orgánicos y aceites | Como solvente de resinas, grasas, caucho y en extintores de fuego |
| Tetracloruro de carbono o Tetraclorometano CCl_4 | Líquido incoloro poco soluble en agua, soluble en alcohol y éter | Como solvente |
| Bencidina $C_{12}H_{12}N_2,$ $H_2N-C_6H_4-$ $C_6H_4-NH_2$ | Polvo cristalino soluble en agua, alcohol y éter | Fabricación de colorantes |
| Benceno C_6H_6 | Líquido incoloro, inflamable, insoluble en agua | Fabricación de medicamentos, plásticos (estireno), resinas fenólicas, nylon, colorantes (anilina), barnices, lacas y cuero sintético |
| Tolueno $C_6H_5CH_3$ | Líquido refrigerante, inflamable, insoluble en agua y soluble en alcohol y éter | Materia prima de la industria orgánica, de colorantes y explosivos. Solvente orgánico |
| Toxafeno Canfeno clorado. Mezcla de terpenos $C_{10}H_{10}Cl_8$ | Sólido céreo. Soluble en éter | Insecticida agrícola semejante al DDT |

5.3 Contaminantes Biológicos

Las condiciones de trabajo pueden resultar negativas si se realizan en presencia de contaminantes biológicos. Estos contaminantes son aquellos agentes biológicos que cuando se introducen en el cuerpo humano ocasionan enfermedades de tipo infeccioso o parasitario.

El concepto de agente biológico incluye, pero no está limitado, a bacterias, hongos, virus, protozoos, humanos, productos de recombinación, cultivos celulares humanos o de animales y los agentes biológicos potencialmente infecciosos que estas células puedan contener y otros agentes infecciosos.

Clasificación de los contaminantes biológicos

1.- Virus

Son las formas de vida más simples, están constituidas únicamente por material genético: ADN (Acido desoxirribonucleico) o ARN (Acido ribonucleico) y una cápside o cubierta proteica.

Son parásitos obligados, es decir, precisan de un huésped para poder reproducirse.

La infección la llevan a cabo inyectando su material genético en las células del huésped. Una vez en su interior se sirven de la maquinaria biológica del huésped para producir copias de sí mismos hasta lograr su total recomposición y en un número tal que rompe las membranas celulares pasando así a infectar nuevas células.

2.- Bacterias

Son organismos más complejos que los virus y a diferencia de ellos son capaces de vivir, en un medio adecuado, sin la necesidad de un huésped para completar su desarrollo. De todos modos un buen número de ellos son patógenos para el hombre.

Es de destacar la capacidad de elaborar esporas que presentan algunas bacterias. Las esporas no son más que formas de vida resistentes a condiciones adversas. Pueden resistir, durante años incluso, altas temperaturas, sequedad, falta de

nutrientes, etc. Recuperando su estado normal y capacidad infectiva al entrar en contacto con un medio adecuado para su desarrollo.

3.- Protozoos

Son organismos unicelulares siendo algunos de ellos parásitos de los vertebrados. Su ciclo vital es complejo, necesitando, en algunos casos, de varios huéspedes para completar su desarrollo. La transmisión de un huésped a otro la realizan habitualmente insectos.

4.- Hongos

Son formas complejas de vida que presentan una estructura vegetativa denominada micelio que está formada por hifas (estructuras filiformes por las que circula el citoplasma plurinucleado). Esta estructura vegetativa surge de la germinación de sus células reproductoras o esporas.

Su hábitat natural es el suelo, pero algunos componentes de este grupo son parásitos tanto de hombres y animales como de vegetales.

5.- Helmintos

Son organismos pluricelulares con ciclos vitales complejos y con diversas fases en su desarrollo.

Así, es frecuente que completen cada una de sus fases de desarrollo (huevo-larva-adulto) en diferentes huéspedes (animales/hombre), y que la transmisión de un huésped a otro sea realizada por diferentes vectores (agua/alimentos/insectos/roedores...).

6.- Artrópodos

Son organismos pluricelulares con ciclos vitales complejos y con diversas fases en su desarrollo, (huevo-larva-adulto) fases que pueden ser completadas en diversos huéspedes siendo transmitidas de unos a otros por varios vectores.

Algunas especies de artrópodos son endoparásitos, es decir, atraviesan la superficie del cuerpo.

Otras especies no penetran en el organismo sino que viven temporalmente sobre él, pudiendo causar el efecto adverso para la salud al inocular en el huésped toxinas que producen diversas modificaciones patológicas.

Vías de penetración en el organismo

Las principales vías de penetración en el cuerpo humano son:

- ❖ Vía respiratoria: a través de la inhalación. Las sustancias tóxicas que penetran por esta vía normalmente se encuentran en el ambiente difundidas o en suspensión (gases, vapores o aerosoles). Es la vía mayoritaria de penetración de sustancias tóxicas.
- ❖ Vía dérmica: por contacto con la piel, en muchas ocasiones sin causar erupciones ni alteraciones notables.
- ❖ Vía digestiva: a través de la boca, esófago, estómago y los intestinos, generalmente cuando existe el hábito de ingerir alimentos, bebidas o fumar en el puesto de trabajo.
- ❖ Vía parenteral: por contacto con heridas que no han sido protegidas debidamente.

Cuando la sustancia tóxica pasa a la sangre, ésta la difunde por todo el organismo con una rapidez que depende de la vía de entrada y de su incorporación a la sangre.

Cuando las condiciones de trabajo puedan ocasionar que se introduzcan en el cuerpo humano, los contaminantes biológicos pueden provocar en el mismo un daño de forma inmediata o a largo plazo generando una intoxicación aguda, o una enfermedad profesional al cabo de los años.

Las tres condiciones que deben cumplirse para favorecer la actividad de los contaminantes biológicos son la presencia de nutrientes, humedad y temperatura.

Clasificación

Los agentes biológicos se clasifican en grupos, según su diferente índice de riesgo de infección. Para protegerse de los agentes biológicos se utilizan sistemas de protección física para que imposibiliten el paso del agente biológico patógeno al organismo humano.

Según sea la virulencia del agente biológico patógeno que se encuentre en el puesto de trabajo existen varios niveles de contención que corresponden a los niveles de bioseguridad que se deben alcanzar en locales e instalaciones en las que se trabaje con agentes biológicos de los diferentes grupos de riesgo.

HIGIENE INDUSTRIAL

La higiene industrial clasifica los contaminantes que se pueden presentar en el ambiente de los puestos de trabajo en químicos, físicos y biológicos. Entendiendo por contaminantes biológicos los microorganismos, incluyendo los que han sufrido manipulaciones genéticas, los cultivos de células y los endoparásitos humanos multicelulares.

Es evidente el alto grado de conocimientos que sobre los contaminantes químicos y físicos se han ido acumulando a lo largo del tiempo, no pudiéndose afirmar lo mismo al hablar de los contaminantes biológicos ya que, aunque muchos de ellos están perfectamente definidos e incluidos en el Cuadro de Enfermedades Profesionales (Decreto 12-5-78 n.º 1995/78), la gran variabilidad de factores que condicionan su presencia, supervivencia y actuación sobre el hombre, hace difícil abordar los posibles problemas planteados por su presencia en un ambiente laboral.

El hecho de que los contaminantes biológicos sean seres vivos y por tanto capaces de reproducirse, que en una misma especie bacteriana existan cepas con distinto poder patógeno o que factores tales como la temperatura y la humedad ambientales puedan condicionar su presencia, no permite establecer unos "valores máximo permitidos" generalizados y válidos para cualquiera que sea la situación problema planteada.

REPASO DE LA UNIDAD V

- 1.- En la exposición de ruido ¿Cuáles son los efectos psicológicos?
- 2.- ¿Básicamente cuales son los efectos del ruido sobre la audición?
- 3.- ¿Cómo se pueden clasificar las vibraciones?
- 4.- ¿Para que sirve el acelerómetro?
- 5.- ¿Cuáles son los tipos de riesgo al exponerse a un tipo de radiación?
- 6.- ¿A que se le denomina concentración critica para una célula?
- 7.- ¿Cuáles son los principales efectos tóxicos?
- 8.- ¿Cuáles son las categorías de valores en la relación TLV americanos?
- 9.- ¿Qué son los valores limites biológicos?
- 10.- ¿De que forma están constituido los contaminantes biológicos?
- 11.- ¿de que tratan los niveles de riesgo?

GLOSARIO

BIOACUMULACION: es el proceso de acumulación de sustancias químicas en organismos vivos de forma que estos alcanzan concentraciones más elevadas que las concentraciones en el medio ambiente o en los alimentos.

BIOTRANSFORMACIÓN: es un proceso que luego de la interacción del medicamento con el receptor, se realizan acciones metabólicas por medio de los cuales se termina con la acción medicamentosa.

CITOTOXICA: Agente o proceso que es tóxico a las células lo cual significa que suprime las funciones de la célula o le provoca la muerte. Se refiere especialmente a células cancerosas o infectadas.

ESTOCÁSTICOS: La palabra proveniente del griego: στοχαστικός, ábil en conjeturar. Significa "perteneciente o relativo al azar" según el DRAE. Las leyes conocidas de causa-efecto no explican cómo actúa el sistema (y de modo reducido el fenómeno) de manera determinista, sino en función de probabilidades.

FENILBUTAZONA: auxiliar en el tratamiento del reumatismo. Fenilbutazona (Butazolidina) sólo debería administrarse cuando otros fármacos antiinflamatorios no esteroides no hayan dado resultado satisfactorio.

GLUCURONIDACION: la reacción consiste en agregar un grupo glucuronil en un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo del tóxico.

HIDRÓLISIS: es una reacción química entre agua y otra sustancia, como sales.

HIPERTIROIDISMO: es un tipo de tirotoxicosis caracterizado por un trastorno metabólico en el que el exceso de función de la glándula tiroides conlleva a una hipersecreción de hormonas tiroideas (tiroxina (T4) libre o de triyodotironina (T3) libre, o ambas) y niveles plasmáticos anormalmente elevados de dichas hormonas.

HIPOACUSIA: es la pérdida parcial de la capacidad auditiva.

HOMEOSTASIS: Es la característica de un sistema abierto o de un sistema cerrado, especialmente en un organismo vivo, mediante la cual se regula el ambiente interno para mantener una condición estable y constante.

HUESPED: hospedador, hospedero u hospedante a aquel organismo que alberga a otro en su interior o lo porta sobre sí, ya sea un parásito, un comensal o un mutualista.

NEUMOCONIÓTICOS: se le llama así a las enfermedades producidas por la deposición de partículas normalmente inorgánicas en las vías respiratorias.

PRECIPITACION: la reacción química en la cual se produce un sólido a partir de líquidos.

SINERGISMO: Interacción farmacológica o toxicológica en la cual el efecto biológico combinado de una o más sustancias químicas es mayor que la suma de los efectos de cada elemento solo.

TERMOHIGROMETRICAS: Son las condiciones físicas ambientales de temperatura, humedad y ventilación, en las que desarrollamos algún trabajo.

TOXICODIRIAMICA: mecanismo de Acción de los Contaminantes Ambientales.

TOXICOCINETICA: es el estudio de la velocidad de cambio de la concentración de las especies tóxicas dentro del organismo.

TUMOR: Alteración del tamaño de un órgano por la proliferación de células anormales.

VOLATILIZACION: es el proceso que consiste en el cambio de estado de la materia sólida al estado gaseoso sin pasar por el estado líquido.

XENOBIOTICO: un término general para designar cualquier compuesto orgánico ajeno al organismo que es administrado como medicamento o para ejercer algún otro efecto.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Andrés Capo M; (2007), “**Toxicología Ambiental**”, 1ª Edición, Ed. Diana, México, 320 P.
- 2.- Bateller Ramón, (2004), “**Toxicología Clínica**”, 4ª Edición, México, 260 P.
- 3.- Díaz Dolores M; (2004), “**Introducción a la Toxicología de Alimentos**”, 2ª Edición, Editorial Limusa Noriega, México, 381 P.
- 4.- Flores Jesús B; (2004), “**Farmacología Humana**”, 4ª Edición, Editorial Noriega, México, 1400 P.
- 5.- García Martín Tomas, (2008), “**Toxicología Fundamental**”, 3ª Edición, Editorial Diaz de Zantos, 968 P.
- 6.- Ine John; (2003), “**Toxicología Evaluación de Riesgos Ambientales**”, 2ª. Edición, Editorial Limusa, México 342 P.
- 7.- Lehman, And Simonis, (1978), “**Introducción a La Toxicología General**”, 3ª Edición, Editorial Aries P.A ,México, 1394 P.
- 8.- Repetto Manuel G; (2009,) “**Toxicología Fundamental**”, 2ª Edición, Editorial Doyma, México, 672 P.
- 9.-Sogorb Ángel, (2004), “**Técnicas Analíticas de Contaminantes Químicos**”, 3ª Edición, México, 320 P.
- 10.- Vásquez Botello A; (2005), “**Curso Básico de Toxicología Ambiental**”, 3ª Edición, Editorial Limusa, México, 695 P.