

# CONCEPTOS BÁSICOS DE TOXICOLOGÍA

## Introducción

Para facilitar la comprensión de los aspectos toxicológicos de los distintos grupos de plaguicidas que se discutirán posteriormente, se presentan brevemente algunos conceptos básicos de toxicología. No es el objetivo de este apartado presentar ejemplos específicos, sino proporcionar una base para que se comprenda con mayor facilidad la información toxicológica que se presentará correspondientemente a las clases específicas de plaguicidas y la importancia de estos datos para la salud de los trabajadores y de la comunidad en general. La importancia de los conceptos que se tratarán aquí es evidente, al igual que la necesidad de estudiar las propiedades toxicológicas de estos compuestos.

## Plaguicida y toxicología

Los plaguicidas son sustancias tóxicas por definición y los efectos que tienen en los seres vivos dependen de su estructura química, su estado físico y las características del receptor; la mayoría son productos sintéticos. Entre los grupos que tienen mayor importancia toxicológica para el hombre están: los insecticidas organofosforados, los insecticidas organoclorados y algunos grupos de herbicidas y fungicidas que tienen graves efectos adversos sobre el ser humano y sobre el equilibrio ecológico en general.

En el caso de las exposiciones ocupacionales a plaguicidas, con frecuencia la vía dérmica es la más importante, ya que muchos de ellos no causan efectos locales y pueden ser absorbidos en grandes dosis a pesar de que no provoquen quemaduras ni irritaciones en la piel. La vía respiratoria también puede ser importante en los casos de intoxicación laboral, pues de esta manera se absorben dosis considerables de plaguicidas durante las aplicaciones que se realizan sin el equipo adecuado.

## Definiciones

La toxicología se puede definir como el estudio de los efectos adversos de las sustancias en los organismos. En un principio, tenía como objetivo el estudio de los efectos evidentes que aparecen poco después de que una persona ha estado expuesta a una sustancia, es decir, de los efectos de las intoxicaciones agudas; por ello se limitaba al estudio de caso en los que el resultado era una enfermedad grave o la muerte. Ahora la toxicología ha ampliado mucho sus objetivos; por ejemplo se da cada vez más importancia a los efectos que no se aprecian a simple vista, sino que son funcionales –incluso bioquímicos– y a aquéllos que ocurren a largo plazo, entre ellos, los transgeneracionales. Este nuevo enfoque requiere de un vasto conocimiento y del apoyo de otras ciencias: biología, fisiología, química, anatomía, bioquímica, etc. Además, la diversidad de causas, efectos, enfoques y aplicaciones de los conocimientos toxicológicos ha motivado el surgimiento de nuevas disciplinas relacionadas como la toxicología ambiental, la alimentaria, la ocupacional, etc. Para el estudio de esta ciencia se requiere la comprensión de algunos conceptos básicos, entre ellos los siguientes:

### **Tóxico**

Cualquier agente capaz de producir una respuesta adversa en un sistema biológico. Estos agentes pueden ser formas de energía como calor y radiaciones, toxinas y vegetales como algunos alcaloides, o productos sintéticos (xenobióticos) como medicamentos y plaguicidas.

Pueden clasificarse de diversas maneras: **a)** por su origen: en naturales y sintético; y los naturales, a su vez, en minerales, animales y vegetales; **b)** por sus efectos: en corrosivos, irritantes, neurotóxicos, etc; **c)** por su estado físico: en sólidos, gases y líquidos. También pueden clasificarse por su naturaleza química, por su uso, por el órgano que afectan, por su mecanismo de acción, etc. Cada tóxico puede pertenecer simultáneamente a dos o más clasificaciones.

Paracelso estableció que cualquier sustancia puede ser tóxica ( *Dosis facit venenum* ) y que el efecto depende de la dosis a la que el sistema biológico esté expuesto.

## **Toxicidad**

Capacidad de una sustancia para causar efectos adversos en un ser vivo. Generalmente, se relaciona con **la dosis letal media** (DL 50), que es la dosis, con la cual muere el 50% de los organismos de una población expuesta experimentalmente.

## **Dosis**

Cantidad de una sustancia que se administra a un organismo o a la que está expuesto; suele expresarse en unidades de peso del agente por kilogramos de peso al organismo expuesto.

## **Efectos tóxicos**

Son los cambios indeseables, de naturaleza metabólica o bioquímica, que sufre un organismo a causa de la exposición a una o varias dosis de una sustancia. Una vez que el agente y el sistema biológico han estado en contacto, se presentarán estos efectos. Con respecto al tiempo, pueden ser inmediatos o mediatos y, con respecto al sitio del organismo en que se presentan, pueden ser locales (en piel, aparato respiratorio, etc.) directos (sangre), o sistémicos. El efecto tóxico local se manifiesta en el sitio en que entran en contacto la sustancia tóxica y el objeto biológico, mientras que el efecto sistémico es el que causa un agente tóxico cuando, después de penetrar y distribuirse en un organismo, genera una reacción adversa en un sitio remoto al del contacto inicial.

Cuando un organismo entra en contacto con un agente tóxico, la aparición de los efectos y su magnitud depende básicamente de los siguientes factores: 1) los relacionados con el agente tóxico: características químicas, físicas, presencia de impurezas o contaminantes; estabilidad y afinidad; solubilidad en fluidos biológicos y presencia de excipientes, 2) los dependientes de la exposición: dosis, concentración; volumen y tiempo de administración; tipo y sitio de exposición; duración y frecuencia de exposición, 3) los dependientes del organismo: especie, edad, sexo, peso y madurez, características genéticas, estado inmunológico, nutricional, hormonal del sistema nervioso central, tensión (stress) y presencia de lesiones o enfermedades, 4) los relacionados con el ambiente: temperatura y humedad, presión barométrica, influencias geográficas, diversas formas de radiación, ruido factores químicos ambientales y sociales o de comportamiento.

Los **efectos inmediatos** que pueden tener un agente tóxico en un organismo son diversos e incluyen: irritación cutánea o de las mucosas gástrica o respiratoria, efectos en el sistema nervioso central o periférico, inhibición de enzimas que intervienen en los procesos nerviosos, alteraciones en la permeabilidad de la pared celular, daño en los tejidos de órganos internos como hígado, riñón, etc. Estos daños, así como los signos y síntomas que se presentan durante las intoxicaciones agudas, son característicos para cada grupo de compuestos. En el siguiente cuadro, W.F. Almeida resume los principales tipos de efectos y se dan ejemplos de algunas sustancias que los causan.

CUADRO 5  
CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS TÓXICOS

EXPOSICIÓN			
EFECTOS  TOXICOS	INMEDIATOS	UNICA INTOXICACIÓN AGUDA Paration Cianuros	REPETIDA HIPERSENSIBILIDAD  Lindano Penicilina
	MEDIATOS	EFFECTOS RETARDADOS Paraquat Fosvel	INTOXICACIONES CRONICAS Metales  EFFECTOS CITOTOXICOS Dioxinas

En el cuadro 6 se presenta la clasificación de los plaguicidas conforme a su peligrosidad según la Organización Mundial de la Salud. Como ya se dijo, esta clasificación se basa en la toxicidad aguda de cada sustancia y, en algunos casos, en otros riesgos.

CUADRO 6  
CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS CONFORME A SU PELIGROSIDAD,  
SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

DL 50 PARA RATA (mg7Kg DE PESO CORPORAL)				
VIA ORAL VIA DERMICA				
CLASE	Sólidos	Líquidos	Sólidos	Líquidos
Ia Extremadamente Peligrosos	5 o menos	20 o menos	10 o menos	40 o menos
Ib Altamente Peligrosos	5-50	20-200	10-100	40-400
II Moderadamente Peligrosos	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
III Ligeramente Peligrosos	mas de 500	más de 2000	mas de 1000	mas de 4000

**NOTA:** Se considera que los productos cuya DL 50 excede a las correspondientes de la Clase III no presentan riesgo de intoxicación aguda en el uso normal

La toxicidad aguda de una sustancia se relaciona con la DL 50 e indica la gravedad y magnitud de los efectos tóxicos inmediatos; debe enfatizarse que la DL 50 no da ninguna información acerca de la toxicidad a largo plazo de la sustancia. La toxicidad crónica es la capacidad de una sustancia para producir efectos adversos en un organismo debido a una exposición continua o repetida a cantidades relativamente bajas de la misma, durante un periodo prolongado. Las exposiciones repetidas pueden provocar una acumulación del agente tóxico en el organismo, lo cual a su vez puede causar la aparición de efectos crónicos. Estas exposiciones también pueden causar una acumulación de daño que puede originar efectos crónicos. Algunos de los efectos crónicos más importantes son el desarrollo de tumores, lesiones en órganos blancos, anemia aplásica, alteraciones del sistema nervioso central, etc. La fibrosis pulmonar causada por el paraquat y la polineuropatía periférica causada por el fosvel se encuentran entre los efectos retardados más conocidos de los plaguicidas. Los efectos sutiles y/o a largo plazo que las sustancias ocasionan sobre mecanismos de información genética de las células se denominan efectos citotóxicos. Actualmente estos efectos revisten gran interés; los más estudiados son los que producen las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas.

La presencia simultánea de dos o más sustancias xenobióticas en un organismo puede dar como resultado distintos efectos. Los que se presentan con mayor frecuencia son:

**Efecto aditivo:** en el efecto de las sustancias simplemente se suman.

**Efecto sinérgico:** se observa cuando la presencia de una sustancia –que tiene efecto por sí mismo– aumenta de manera muy importante los efectos de otra sustancia –también activa– que es administrada simultáneamente.

**Efecto de potenciación:** se observa en presencia de una sustancia que normalmente no tiene efecto en el objeto biológico, pero que incrementa el efecto de otra que si lo tiene.

**Efecto antagónico:** es la disminución o eliminación del efecto de una sustancia a causa de la presencia de otra cuyo efecto es contrario al de la primera.

#### Vías de entrada

Las vías de entrada más importantes de una sustancia a un organismo son la respiratoria, la oral y la dérmica. A la naturaleza química y el estado físico de los tóxicos se deben las diferencias en la

importancia relativa de cada una de estas vías para cada sustancia. En algunos casos es importante la vía placentaria.

### ***Biotransformación***

Una vez que los agentes tóxicos han entrado en el organismo, éste activa diversos mecanismos de desintoxicación. Cada sustancia se distribuye de una manera característica y tiende a acumularse en un tejido determinado; por ejemplo, los plaguicidas organoclorados tienden a acumularse en el tejido adiposo, en el cual permanecen durante períodos prolongados; otras sustancias pueden ligarse a las proteínas sanguíneas y depositarse en un órgano específico. Todos los mecanismos que el organismo desencadena en respuesta a la presencia de un tóxico forman parte del proceso de intoxicación y, en algunos casos, también del proceso de desintoxicación; este consiste en diversas reacciones bioquímicas cuyo objeto es transformar los tóxicos en compuestos que el organismo puede eliminar con mayor facilidad. Las reacciones de desintoxicación se llevan a cabo principalmente en el hígado, a través de las enzimas microsomales, e incluyen reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis, esterificación, conjugación, etc. Los tóxicos suelen transformarse en compuestos más polares que pueden eliminarse por vía renal, pero también hay casos en que el producto de biotransformación es más estable o menos hidrosoluble que la sustancia que le dio origen, y por tanto no puede eliminarse por esa vía, lo cual provoca su acumulación en el organismo.

### ***Eliminación***

La eliminación de las sustancias tóxicas puede realizarse por varias vías. Así, los compuestos polares – tanto los agentes tóxicos mismos como sus productos de biotransformación- se eliminan a través de los riñones. Para su eliminación por esta vía, los tóxicos liposolubles deben ser previamente biotransformados a compuestos polares. La eliminación de un tóxico por vía gástrica da por resultado la presencia del compuesto original en las heces y puede deberse a que el compuesto no se absorbió durante la digestión o bien a que fue eliminado a través de las secreciones que intervienen en ella. Los sistemas biliar y hepático pueden actuar como vía de eliminación para algunos compuestos y están relacionados con la eliminación por vía gástrica, en la que intervienen las secreciones biliares. Los compuestos muy volátiles se eliminan principalmente a través de la respiración.

Uno de los resultados de las reacciones que el organismo efectúa sobre el agente tóxico puede ser su eliminación del organismo por la vía renal. Puede suceder también que el tóxico no se elimine, pero que se biotransforme y disminuya su toxicidad; o bien, como sucede con frecuencia en los compuestos xenobióticos, que la toxicidad aumente después de la biotransformación.

En condiciones naturales, el daño biológico está equilibrado por la reparación biológica; sin embargo, cuando la capacidad de reparación de un organismo es rebasada por el daño que este recibe, los efectos nocivos aparecerán eventualmente, aunque tarden varios años, o aun generaciones en manifestarse. Las barreras biológicas que protegen a los seres humanos de la acción de los tóxicos son resultado de la evolución y del contacto del hombre con las sustancias químicas naturales; por lo tanto, no funcionan con eficacia para las sustancias sintéticas como los plaguicidas. Los mecanismos de biotransformación de las sustancias que se ingieren o se absorben por cualquier vía también son resultado de la evolución y están diseñados para metabolizar alimentos y eliminar gases y otros productos del metabolismo. Por lo tanto, cuando el organismo está en contacto con plaguicidas o con cualquier otra sustancia sintética, el resultado más común de la activación de estos mecanismos naturales es que se formen sustancias más tóxicas, o más persistentes que la sustancia original.

Aunque es mucho lo que se conoce actualmente acerca de los efectos tóxicos de las sustancias en el organismo humano, son mucho más lo que se ignoran o que se conocen parcialmente. Las actividades humanas generan día tras día mayores necesidades de conocimiento e investigación en este campo, ya que hay un constante aumento en el número de sustancias potencialmente tóxicas a las que está expuesto el hombre y cuyos efectos a corto y largo plazo en su salud generalmente se desconocen.