

TOXICOLOGIA GENERAL
APUNTES BASICOS

DR. ALEJANDRO GARCIA HERRERA

Servicio de Medicina del Trabajo
Hospital del Trabajador de Santiago ACHS

INTRODUCCION

Las intoxicaciones y envenenamientos son tan antiguas como el hombre, ya el hombre primitivo envenenaba sus flechas con el objeto de hacerlas más eficaces y así acelerar o asegurar la muerte de sus víctimas.

La historia está cargada de hechos violentos entre los cuales contamos aquellos por los cuales las personas se asesinaban unas a otras en las antiguas cortes, para obtener la corona o los beneficios que ésta otorgaba o simplemente correspondían a actos personales de venganza u otros motivos igualmente injustificables.

Es conocido por todos el caso de Sócrates, quien fue acusado frente a un tribunal ateniense de corromper a los jóvenes, desconocer los Dioses de la ciudad e introducir divinidades nuevas, motivo por el cual fue condenado a beber un extracto de cicuta, cuya sustancia activa es la conina, de gran toxicidad aguda sobre el sistema nervioso central, capaz de provocar compromiso de conciencia, convulsiones y muerte.

Al terminar la edad media nace un personaje capital para la Toxicología: el suizo-alemán Teofrasto Von Hohenheim, conocido como Paracelso (1491-1541) alquimista y médico cuyos preceptos, especialmente la idea de que "sólo la dosis es lo que hace que una sustancia sea medicamento o veneno", sigue siendo clave para la toxicología.

Al iniciarse la Edad Contemporánea, con el siglo XIX, aparece otro personaje clave, reconocido como fundador de la Toxicología científica, el español Mateo José Buenaventura Orfila (1787-1853), quien licenciado en Medicina en España, fue a Francia a estudiar química con Vauquelin, discípulo de Lavoisier, llegando a ser Catedrático de Química, de Medicina Legal y de Toxicología en la Sorbona (París), y Presidente de la Academia Francesa de Medicina. No sólo reestructuró los conocimientos que existían sobre tóxicos e intoxicaciones, sino que experimentó con un número, asombroso para la época, de animales a los que administraba sustancias químicas, estudiaba los efectos y analizaba sus vísceras, descubriendo que cada sustancia posee especial tropismo y hace efecto y se acumula preferentemente en distintos tejidos.

Sin embargo las intoxicaciones han sido vistas a través de la historia como hechos poco frecuentes, aislados, fortuitos, en algunas ocasiones de carácter epidémico, en este último caso casi siempre producto de ingesta de alimentos contaminados o exposición a un tóxico presente en el aire; pero a contar de la segunda mitad del siglo XVIII con el advenimiento de la Revolución Industrial, el desarrollo de ciencias tales como la química, bioquímica, física, farmacología y la industria, aparecieron

División Difusión y Comunicaciones

una cantidad no despreciable de nuevas sustancias de síntesis, las cuales en forma gradual se han ido poniendo en contacto no sólo con el hombre en su medio laboral, sino también en su vida diaria a través de la polución ambiental, y productos químicos de uso habitual en el hogar, como detergentes, plaguicidas, preservantes, aditivos o colorantes incorporados a los alimentos, etc. Estas sustancias no se encuentran exentas de riesgo para el ser humano, riesgo que en muchos casos no se conoce o no ha sido lo suficientemente estudiado.

Frente a este desenfadado y exponencial aumento del número de sustancias químicas aparecidas durante el último tiempo, la toxicología se ha visto obligada a responder adecuadamente con un importante desarrollo de sí misma buscando nuevas técnicas de estudio de las sustancias químicas y sus efectos sobre el organismo, lo que la ha llevado no solamente a separarse de sus ciencias madres, a definir su campo y a delimitar sus fronteras, sino también a crear ramas de especialización tales como la toxicología clínica, toxicología industrial, toxicología prospectiva, ecotoxicología, analítica, etc.

Por otro lado el estudio de la toxicología en nuestro medio no ha sido programada ni sistemática, en la práctica no existe una formación toxicológica formal de pre ni de postgrado y quienes se dedican a esta disciplina en nuestro país se han iniciado en ella como una respuesta a sus necesidades de trabajo y se han formado en base a su experiencia y estudios realizados en el extranjero.

El estudio de la toxicología adquiere una nueva dimensión para quienes se desempeñan en el campo de la Salud Ocupacional, por la sencilla razón entre otras, que el grupo humano al que van destinadas las acciones de salud, dada su estrecha relación con sustancias tóxicas en el ambiente laboral que se desempeñan, constituye sin lugar a dudas un grupo de alto riesgo en cuanto a intoxicaciones se refiere.

Por lo tanto la posibilidad que tiene un médico del trabajo, de enfrentarse a un intoxicado es mucho mayor que el de un médico general cuando éste se encuentra resolviendo problemas de salud en la población general. Por lo anterior es que no podemos dejar de referirnos a esta disciplina cuando se realiza un curso de Salud Ocupacional, sea cual fueren los objetivos del cursos en cuestión.

Además la toxicología laboral se diferencia de las demás ramas de esta ciencia en que su perspectiva predominante es la de la prevención, por lo que involucra todo lo concerniente a la Vigilancia Epidemiológica de los trabajadores que se exponen crónicamente a sustancias tóxicas con el propósito de la pesquisa precoz de las poblaciones sobreexpuestas o con daño inicial, con el objeto de ejercer acciones preventivas en el ámbito de la higiene industrial y médicas, tendientes a prevenir el potencial daño a la salud de los trabajadores.

CONCEPTOS BASICOS

Tóxico:

Un agente tóxico es cualquier sustancia capaz de producir un efecto nocivo en un organismo vivo, este amplio concepto fue dado por primera vez por Paracelso, eminente médico y alquimista suizo nacido en el año 1493 quien sostenía que: "Toda sustancia es tóxica, no hay nada que no sea tóxico. Sólo la dosis diferencia un tóxico de un medicamento".

Xenobiótico:

En sentido estricto, cualquier sustancia exógena que interactúa con un organismo y que no es uno de sus componentes naturales.

Toxicología:

Toxicología es la ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas en los seres vivos, a la par que estudia los mecanismos de producción de dichas alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y cuantificar tales agentes y evaluar su grado de toxicidad (Repetto, 1981 y 1997).

Toxicología Industrial

Rama de la toxicología que se refiere a los productos químicos utilizados en la industria y que involucra la identificación, el análisis, el mecanismo de acción, el metabolismo, interacciones, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de los efectos tóxicos que pueden generar.

Exposición.

1. Situación en la cual una sustancia puede incidir, por cualquier vía, sobre una población, organismo, órgano, tejido o célula diana
2. Concentración, cantidad o intensidad de un determinado agente físico, químico o biológico, que incide sobre una población, organismo, órgano o célula diana; usualmente se expresa en términos cuantitativos de concentración, duración y frecuencia (para agentes químicos y microbiológicos) o de intensidad (para agentes físicos).

Dosis:

Cantidad de sustancia administrada o absorbida por un individuo en proporción a su peso o volumen corporal, ordinariamente en 24 horas. Se suele expresar en mg/Kg.

Riesgo.

Probabilidad de que se produzcan efectos adversos o daños por exposición a un agente tóxico, a causa de las propiedades inherentes del mismo y a las circunstancias o grados de la exposición.

Absorción

Proceso de entrada o transporte, activo o pasivo, de una sustancia al interior de un organismo; puede tener lugar a través de diferentes vías. Conlleva el concepto de atravesar membranas celulares.

Distribución.

Fase del tránsito de una sustancia en el organismo, desde la absorción hasta alcanzar el equilibrio de concentraciones; si se produce almacenamiento, puede suceder una redistribución antes de la eliminación.

Toxicocinética.

Expresión en términos matemáticos de los procesos que experimenta una sustancia tóxica en su tránsito por el cuerpo (captación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación). Considera la velocidad de los procesos y las variaciones de las concentraciones de las sustancias originales y de sus metabolitos en los distintos compartimientos.

Biotransformación.

Cualquier transformación química de un xenobiótico producida por un organismo vivo, cuyo propósito es reducir la toxicidad de éste o facilitar su excreción.

Biodisponibilidad.

Proporción de la dosis que una sustancia absorbida por cualquier vía alcanza en la circulación sistémica.

Toxicodinámica.

Proceso de interacción de una sustancia tóxica con los lugares diana, y las consecuencias bioquímicas y fisiopatológicas que conducen a los efectos tóxicos

Eliminación.

Resultado global de los procesos de biotransformación y de excreción por los que el organismo se libera de las sustancias.

Toxicidad:

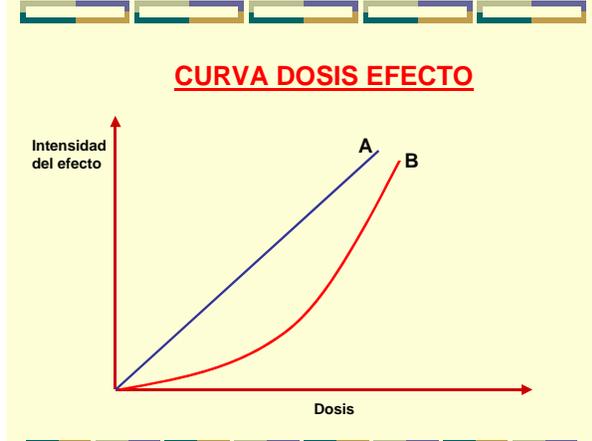
Se define como toxicidad a la capacidad potencial de una sustancia de producir un efecto nocivo sobre un organismo vivo. Así existen sustancias de diferente toxicidad.

Con el objeto de comparar la toxicidad aguda de diversas sustancias e intentar cuantificarla, se ha creado un exponente numérico llamado Dosis Letal Cincuenta (DL50), que corresponde a la estimación estadística de la cantidad de una sustancia tóxica determinada, necesaria para matar al 50% de una población de animales de experimentación.

La DL50 para cada una de las sustancias se establece mediante estudios experimentales en animales, generalmente ratas, conejos, etc. y se expresa en mg/kg. de peso. El tóxico es administrado a los animales de experimentación a través de vía oral, respiratoria, dérmica o parenteral, de tal manera que la toxicidad de una sustancia podrá ser expresada de diferentes formas según hayan sido las condiciones de experimentación (ej. 13 mg/kg. oral ratas - 234 mg/kg. dermal conejos, etc.).

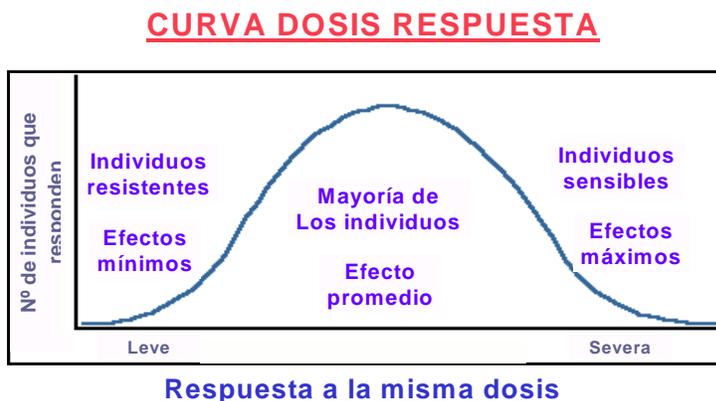
El valor de este exponente numérico es inversamente proporcional a la toxicidad de la sustancia correspondiente **CONCEPTO DE CURVA DOSIS EFECTO Y DOSIS RESPUESTA**

Las curvas de dosis-efectos muestran la relación entre la dosis y la magnitud de un efecto dado y pueden adoptar formas muy distintas.



Las curvas dosis-respuestas muestran la relación entre la dosis y la cantidad de individuos que responden con un determinado efecto.

A una dosis determinada de un tóxico existe un porcentaje de animales que responden mayoritariamente, los que también se distribuyen en forma de una curva normal, obteniéndose entonces un grupo de individuos resistentes y otro en el otro extremo de la curva que corresponde a los individuos sensibles.



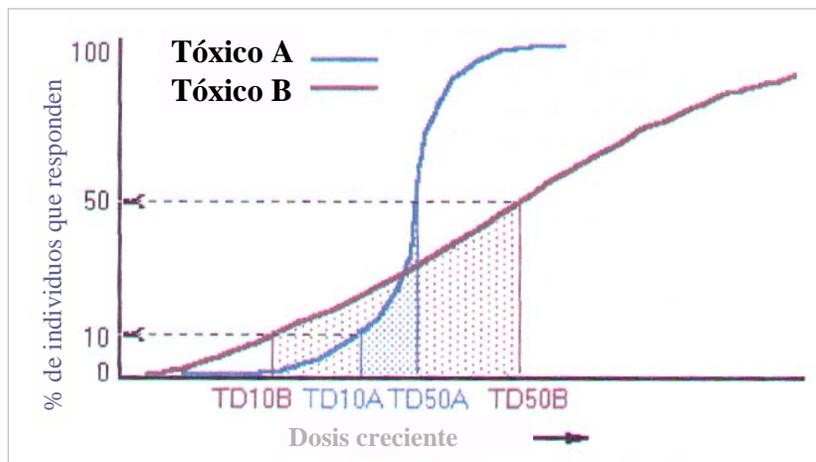
Al graficar dosis creciente del tóxico versus intensidad de la respuesta, se obtiene una curva hiperbólica.

Si en el eje de las abscisas en vez de colocar la dosis usamos el logaritmo de la dosis, transformaremos la curva hiperbólica anterior en una curva sigmoidea, lo que la hace más funcional en el sentido de hacer más fácil la visualización de puntos intermedios.

División Difusión y Comunicaciones

Si en una curva dosis respuesta graficamos efecto tóxico, correspondiendo éste a la muerte de los individuos versus logaritmo de la dosis, en donde el efecto esperado es la muerte de los animales de experimentación y superponemos dos sustancias tóxicas A y B, podemos, comparando sus DT50 (Dosis tóxica 50) determinar cual de ellas es la de mayor toxicidad.

DOSIS TÓXICA



La DL50 es un exponente numérico que nos ayuda a objetivar y comparar la toxicidad aguda de diferentes sustancias y tiene todos los inconvenientes que significa la extrapolación de valores para animales de experimentación, al hombre.

Como otro elemento de importancia a considerar es aquel que dice relación con la forma de la curva dosis-respuesta de los diversos tóxicos. Como vemos en la curva anterior, la toxicidad de un tóxico puede variar en relación a otro dependiendo de la dosis

El mismo concepto de DL50 se aplica cuando el tóxico se encuentra en el aire, en forma de gas, vapor o aerosol, condición en la que la vía de penetración corresponde a la vía aérea. El exponente numérico a usar en este caso corresponde a la concentración letal 50 (CL50).

La OMS en base a la DL50 ha creado una clasificación de los plaguicidas según su toxicidad aguda separándolos en cuatro clases:

Clase 1: Extremadamente peligrosos.

Clase 2: Altamente peligrosos.

Clase 3: Moderadamente peligrosos.**Clase 4: Ligeramente peligrosos.**

Los mismos grupos son válidos para clasificar los tóxicos gaseosos o en forma de vapores.

Después de haber revisado en alguna forma el concepto de toxicidad es bueno hacer notar que no siempre frente a una sustancia tóxica esperaremos tener una intoxicación.

El riesgo de intoxicarse depende de varios factores, entre los que destacan:

- Toxicidad de la sustancia.
- Exposición.

Siendo el riesgo un concepto probabilístico, éste es susceptible de ser minimizado anulado o actuando sobre alguno o todos los factores del cual depende dicho riesgo.

El riesgo de intoxicación se hace igual a cero, cuando alguno de los dos factores es igual a cero. A pesar de esto, esta fórmula matemática NO opera como tal con excepción de lo anteriormente dicho.

El riesgo disminuye:

1. Cuando usamos una sustancia de baja toxicidad.
2. Se minimiza la exposición mediante la educación, el uso de protección personal adecuado, realizando una buena práctica de trabajo.
3. Cuando se reduce el tiempo de exposición, disminuyendo el tiempo de trabajo mediante turnos de corta duración y rotación de individuos expuestos

Podemos distinguir a lo menos tres tipos de intoxicación según su forma de presentación y su relación con la exposición:

Intoxicación Aguda

Es aquella secundaria a una exposición aguda, vale decir a una exposición única o a exposiciones repetidas frente a un tóxico, ocurridas en un lapso no superior a 24 horas; este tipo de intoxicación se caracteriza generalmente por una gran riqueza de síntomas y signos, mucha de las veces alarmantes y que pueden poner en peligro la vida del afectado. El comienzo de la sintomatología aparece habitualmente durante o a poco tiempo de haber finalizado la exposición, por lo cual no es difícil establecer una relación causa efecto entre la exposición a la sustancia y el cuadro clínico.

Intoxicación Crónica

Es aquella que resulta de la exposición repetida a lo largo del tiempo, generalmente a bajas dosis de una sustancia determinada; generalmente se expresa como un cuadro clínico insidioso, con sintomatología inespecífica como: Cefaleas, sensación de debilidad, mareos, etc. síntomas que pueden ser mal interpretados si no se cuenta con el antecedente de exposición y por lo general se hace difícil establecer la relación causa-efecto.

Este tipo de intoxicación es frecuente en Salud Ocupacional.

Intoxicación Diferida

Es aquella cuyas manifestaciones aparecen semanas o meses después que ha finalizado la exposición que ha sido aguda por lo general (neuropatía por órgano fosforados y síndrome intermedio).

Además de estos tres tipos de intoxicación cabe hacer notar que existen sustancias que pueden provocar efectos nocivos y muy importantes a largo plazo como son las sustancias cancerígenas, mutagénicas y sustancias tóxicas para la reproducción, entre las cuales se encuentran innumerables sustancias de uso industrial como el arsénico, el asbesto, benceno, óxido de etileno, cloruro de vinilo, etc. por nombrar algunas.

Las sustancias tóxicas pueden ser clasificadas desde distintos puntos de vista:

- a) Según su estado físico:
En sólidos, líquidos y gaseosos.

División Difusión y Comunicaciones

- b) Según su composición química:
Ej. fosforados, clorados, aromáticos, alcoholes, etc.
- c) Según el órgano afectado:
Ej. hepatotóxico, ototóxico, nefrotóxico, neurotóxico, etc.
- d) Según su efecto:
Ej. cancerígeno, teratogénico, mutagénico, etc.
- e) Según su mecanismo de acción:
Ej. metahemoglobinizante, inhibidor de enzimas, bloqueador del transporte de oxígeno, etc.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS TOXICOS

Los tóxicos pueden provocar daño al organismo mediante variados mecanismos

- a) **Desplazamiento del oxígeno** : Este mecanismo de toxicidad es propio de algunos gases como metano, propano y butano.
- b) **Interferencia en el transporte del oxígeno o acción sobre la hemoglobina**: Es el caso del monóxido de carbono que tiene una afinidad por la hemoglobina de 210 veces más que el oxígeno. La unión del monóxido a la hemoglobina da lugar a la molécula de carboxihemoglobina que es incapaz de fijar oxígeno. La determinación de la tasa de carboxihemoglobina en sangre se usa como herramienta de diagnóstico precoz de sobreexposición a monóxido de carbono.
- c) **Interferencia con la utilización del oxígeno y almacenamiento de energía**: Algunos tóxicos como el cianuro y el ácido sulfhídrico bloquean el paso de electrones en diferentes lugares de la cadena respiratoria. Otras sustancias como el dinitrofenol no bloquean el paso de electrones al oxígeno, pero impiden el almacenamiento de la energía liberada en forma de ATP.
- d) **Acción sobre las enzimas**: Los tóxicos pueden inhibir o activar enzimas produciendo una alteración del funcionamiento de diversos sistemas.
 - a. Ejemplos de tóxicos que producen inhibición enzimática son los plaguicidas organofosforados y carbamatos, cuyo mecanismo de acción reside fundamentalmente en la inhibición irreversible de la acetilcolinesterasa en el primer caso y la inhibición reversible de esa misma enzima en el segundo. Otro ejemplo de acción por inhibición enzimática es la que produce el plomo

División Difusión y Comunicaciones

inorgánico a nivel de la cadena de síntesis de la hemoglobina inhibiendo a la ferroquelatasa, lo que se traduce en un alza de la Zincprotoporfirina eritrocitaria y anemia.

- b. Algunos tóxicos pueden producir estimulación enzimática como es el caso del hexaclorobenceno que produce una activación de la delta-ala-sintetasa, lo que se traduce en un aumento de la concentración hepática del ácido delta aminolevulínico. Otro ejemplo lo constituye el DDT capaz de estimular las enzimas microsomales.
- e) **Toxicidad por generación de radicales libres:** Los radicales libres son especies químicas que poseen un electrón no aparejado en una órbita externa, poseen una gran actividad química y por esta razón tienen una vida o una duración limitada. El ozono, el fosgeno y el paraquat, son ejemplos de tóxicos cuyo mecanismo de acción principal es la generación de radicales libres.
- f) **Acción directa sobre receptores:** La muscarina presente en algunos hongos actúa directamente sobre receptores colinérgicos

VIAS DE ABSORCION

Las sustancias tóxicas pueden ser absorbidas por el organismo por cuatro vías: La vía respiratoria, dérmica, digestiva y mucosas, siendo las dos primeras de mucho mayor importancia en Salud Ocupacional.

Vía aérea:

El sistema respiratorio, mirado exclusivamente como una vía de ingreso de sustancias al organismo y en forma muy general podríamos decir que se encuentra formado por dos aéreas que cumplen funciones diferentes.

La primera, que va desde las fosas nasales hasta los bronquiólos respiratorios y que corresponde a un sistema de conducción de lumen decreciente, encargado de filtrar entibiar y conducir el aire y todos sus componentes hacia el área de absorción.

La primera barrera que encuentran las partículas al ingresar al aparato respiratorio es la de los vellos de las fosas nasales que hacen de filtro. El aire que penetra por esta vía se encuentra con una mucosa nasal húmeda y de alta temperatura lo que permite humidificar y entibiar el aire. Los cornetes, estructuras tubulares por el cual penetra el aire, le imprimen a éste, un flujo rotatorio que “centrifuga “ las partículas, haciendo que aquellas más pesadas se impacten en las paredes de la vía aérea superior.

División Difusión y Comunicaciones

La segunda área que corresponde a la suma de los bronquiólos respiratorios más los sacos alveolares es la encargada de realizar el intercambio entre las sustancias provenientes del medio externo y aquellas que deben ser eliminadas desde la sangre.

La vía aérea es una de las más importantes en cuanto a ingreso de tóxicos se refiere, dada la cantidad de sustancias tóxicas gaseosas, líquidos volátiles o aerosoles que se encuentran presentes en la industria y que son susceptibles de ser inhalados; a esto se agrega la gran superficie de absorción con que cuenta el aparato respiratorio que puede medir entre 74 y 100 metros cuadrados lo que explica la gran velocidad con que un tóxico es capaz de ser absorbido por esta vía.

Existen varios factores que regulan la absorción de un tóxico por vía respiratoria:

Tamaño de la partícula:

Las partículas mientras más pequeñas sean tendrán una mayor posibilidad de llegar al área de absorción e ingresar al organismo.

Aquellas partículas cuyo tamaño es de 10 micrones o más quedan retenidas en la vía aérea superior por mecanismo de filtración y por centrifugación debido al movimiento rotatorio que los Cornetes le imprimen al aire inhalado durante su paso por la nariz.

Las partículas cuyo diámetro es cercano a los 5 micrones se depositan en los bronquios intermedios sin poder alcanzar los alvéolos.

Sólo aquellas partículas cuyo diámetro es inferior a los dos micrones tienen la posibilidad de ingresar a la zona de absorción.

En el caso que el tóxico sea un vapor o un gas, el lugar de acción del tóxico está determinado fundamentalmente por su solubilidad en agua. Al penetrar un xenobiótico hidrosoluble por vía aérea, dado que la mucosa de ésta es húmeda, el tóxico se solubilizará rápidamente al contacto con ellas lo que dificulta que alcance la vía aérea inferior, por lo tanto ese tóxico actuará fundamentalmente en vía aérea superior.

Al contrario, si el vapor o el gas que penetra por vía aérea es muy liposoluble, éste no se solubilizará en la vía aérea superior y alcanzará con mayor facilidad la vía aérea inferior pudiendo provocar daño a nivel alveolar.

Concentración ambiental:

A mayor concentración hay un mayor ingreso del tóxico por vía aéreas.

A mayor tiempo de exposición mayor absorción.

La carga de trabajo físico también es un factor que incide en forma importante en la cantidad de tóxico absorbido por vía respiratoria.

Un trabajador sometido a sobreesfuerzo físico durante su trabajo aumenta sus requerimientos tisulares de oxígeno; con el propósito de cubrir la nueva demanda de oxígeno impuesta por esta mayor carga de trabajo, el organismo hecha mano de diversos mecanismos de compensación que le permiten satisfacer dicha demanda, siendo los primeros el aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, de tal manera que un trabajador que realiza un trabajo pesado moverá un volumen minuto mayor que otro en reposo, lo que se traduce en que la cantidad de aire que penetra en los pulmones del sujeto en ejercicio es mayor por unidad de tiempo comparado con el que aquel que realiza un trabajo sedentario, por lo tanto la cantidad de tóxicos en el aire que penetran en su organismo por vía respiratoria será también mayor.

Frente a la inhalación de un elemento extremadamente irritante de la vía aérea como el amoníaco, es posible que se produzca un reflejo de apnea inducido por el mismo irritante en receptores traqueales lo que impide la llegada de la sustancia irritante al área alveolar.

La otra vía de entrada de gran importancia en Salud Ocupacional es la vía cutánea.

La piel es un órgano que cumple múltiples funciones entre las que podemos destacar:

1. Protección a agentes químicos, físicos y biológicos.
2. Interviene en la regulación de la temperatura corporal mediante los mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción.
3. Interviene en la inmunidad celular mediante las células de Langherans ubicadas en la epidermis cerca de los melanocitos.

División Difusión y Comunicaciones

4. Posee poder de biotransformación alcanzando mas o menos al 6% del potencial de biotransformación que posee el hígado.
5. Constituye una importante vía de excreción para sustancias como el agua, electrolitos y algunos tóxicos endógenos o exógenos.
6. Por último constituye una gran vía de entrada de sustancias al organismo.

Aquellas sustancias capaces de alterar sólo la capa hidrolipídica de la superficie de la piel junto con aquellas que sólo pueden penetrar hasta la epidermis tendrán un efecto local, (excepto las sustancias sensibilizantes). Y que sólo aquellas sustancias capaces de alcanzar la dermis, donde se encuentran situados los vasos sanguíneos de la piel junto con muchas otras estructuras de importancia serán las que pueden provocar efectos sistémicos.

Los factores principales de los cuales depende la absorción cutánea son:

1. Concentración de la sustancia al ponerse en contacto con la piel.
2. tiempo de exposición.
3. Liposolubilidad: como veremos más adelante las sustancias liposolubles se absorben más fácilmente.
4. PH cutáneo: en líneas generales los tóxicos en PH neutro disminuyen su absorción cutánea, pero esto depende fundamentalmente del tóxico y el grado de ionización.
5. Area cutánea involucrada en la absorción.
6. Temperatura: a mayor temperatura mayor absorción cutánea.
7. Características anatómicas de la piel expuesta.

Existen zonas de la piel donde la absorción de un tóxico se hace particularmente fácil y éstas corresponden a aquellas zonas delgada y/o con abundantes folículos pilosos como el cuero cabelludo, escroto, zonas axilares, inguinales, abdomen, antebrazos, etc. Son aquellas zonas de piel en las que el paso de la sustancia se facilita por la delgadez de la capa cornea o por que el tóxico penetra por el lecho folicular alcanzando inmediatamente la dermis y por ende el torrente circulatorio.

División Difusión y Comunicaciones

La vía digestiva es una vía de absorción de innegable importancia dado que está estructurada con ese propósito para la absorción alimentaria, sin embargo es de poca trascendencia en el campo ocupacional y está reservada fundamentalmente a la ingestión de tóxicos en forma accidental o con fines suicidas. Pero ésta cobra importancia cuando existen malos hábitos de higiene laboral como son la mala práctica de fumar o comer en los lugares de trabajo, donde las manos y el cigarro junto con los alimentos son los vehículos del tóxico hacia el organismo.

La boca y el esófago a pesar de tener una mucosa que no facilita la absorción son lugares donde si se produce cierto grado de absorción, la que se ve gravemente dificultada por el tiempo de contacto del contenido alimentario con boca y esófago (recordemos la absorción de medicamentos por vía sublingual) son zonas cuya función principal no es la de absorción.

El estómago y el intestino si cuentan con características de mucosa, superficie, irrigación, motilidad y PH que facilitan la absorción.

Así sabemos que las sustancias ácidas se absorben mejor en el estómago y que las sustancias básicas lo hacen más fácilmente en el duodeno.

La otra vía mediante la cual puede ser absorbido una sustancia química es por la de las mucosas, usada frecuentemente en medicina para administrar medicamentos de los cuales se espera una acción rápida como es el caso de los antipiréticos administrados por vía rectal en forma de supositorios. Las mucosas si bien es cierto no tienen gran superficie de absorción son muy bien irrigadas lo que facilita la absorción de cualquier sustancia. En el caso de la vía rectal a esto se agrega la presencia de las venas hemorroidales inferiores que drenan directamente en la vena cava inferior sin pasar por el filtro hepático lo que hace que la droga se presente rápidamente en la circulación general y muchas veces sin sufrir cambio de biotransformación ninguno. En Salud Ocupacional no es infrecuente constatar la absorción de tóxicos por conjuntivas oculares y palpebrales en obreros agrícolas dedicados al raleo de uva de exportación.

MECANISMOS DE ABSORCION

Las sustancias tóxicas para penetrar al organismo por cualquiera de las vías mencionadas anteriormente, inevitablemente tiene que atravesar membranas celulares; los mecanismos mediante los cuales un agente químico puede atravesar una membrana biológica pueden ser variados pero podemos agruparlos en dos grandes mecanismos:

División Difusión y Comunicaciones

1. Difusión o transporte pasivo, en el cual la célula no desempeña un papel activo en la transferencia.
2. Transporte especializado, en el cual la célula cumple un rol activo en el transporte.

Recordemos brevemente y a grosso modo la estructura molecular de una membrana celular. Esta está fundamentalmente estructurada en base a una capa doble bimolecular de lípidos, recubierta a cada lado por una capa de proteínas; la capa lipídica se encuentra formada principalmente por lecitina, cefalina y colesterol.

Esta membrana es porosa y cada cierta distancia existe en ella una solución de continuidad (poros o canales). Existen dos mecanismos mediante los cuales las sustancias pueden atravesar la membrana en forma pasiva:

1. **Filtración:**

Cuando el agua fluye a través de los poros de la membrana celular, algunos solutos de moléculas pequeñas pasan con ella, o pasan a favor de un gradiente de concentración; este pasaje se denomina filtración.

La principal diferencia entre las membranas celulares de los diferentes tejidos de un ser vivo o entre diferentes especies de animales, reside entre otras cosas en el tamaño de los poros que perforan la membrana y que comunican el intra con el extracelular. Los poros de mayor tamaño en el hombre se encuentran en la cápsula de Bowman del Riñón, los cuales sólo pueden ser atravesados por moléculas de menor tamaño que las albúminas (PM=60000).

El segundo mecanismo pasivo mediante el cual una sustancia pueda atravesar una membrana celular se denomina difusión.

2. **Difusión**

Este mecanismo consiste en el paso a través de la membrana celular de moléculas orgánicas grandes y liposolubles las cuales difunden a través de los lípidos de dicha membrana.

Existen varios factores que regulan la difusión de una sustancia.

1. **Liposolubilidad:**

Mientras más liposoluble sea la sustancia mayor será el grado de difusión que se obtenga.

2. Gradiente de concentración:

Las sustancias se mueven de un compartimento de mayor concentración a otro de menor concentración y mientras mayor sea la gradiente mayor será la velocidad de difusión.

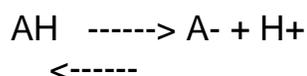
3. Estado de ionización:

Los ácidos y bases débiles se encuentran en equilibrio con sus formas ionizadas, dependiendo éste de la constante de disociación.

4. PH:

La forma no ionizada se absorbe en muchísimo mayor grado que la ionizada.

Así tenemos que los ácidos débiles como el ácido acetilsalicílico o el ácido benzoico se absorben bastante mejor en un medio ácido ya que por la gran cantidad de protones del medio la ecuación:



se desplaza hacia la izquierda aumentando la cantidad de sustancia en su forma no ionizada, con lo que aumenta la absorción de la misma. Lo contrario ocurre con la absorción de sustancias básicas débiles que se absorben en buena forma en un medio básico o de PH elevado.

Existen otros tres mecanismos mediante los cuales una sustancia puede atravesar membranas en los que la célula juega un rol activo:

1. Transporte activo: mecanismo caracterizado por:

- a) Las sustancias químicas se movilizan contra una gradiente de concentración.
- b) Las sustancias que son transportadas a través de la membrana pasan al interior de la célula formando un complejo con una macromolécula (transportador). El complejo difunde al otro lado de la membrana, donde la sustancia es liberada y el transportador vuelve al lugar de origen para repetir el proceso.

División Difusión y Comunicaciones

- c) Cuando existe alta concentración de la sustancia a transportar, el sistema de transporte se satura por lo que se observa un transporte máximo.
- d) Existen ciertos requerimientos estructurales básicos para el transporte de agentes químicos por un mismo mecanismo y siendo este selectivo puede ocurrir inhibición competitiva entre las sustancias.
- e) El sistema requiere liberación de energía, por lo que inhibidores metabólicos pueden bloquear los procesos de transporte.

2. Difusión Facilitada

Este mecanismo tiene las mismas características del transporte activo a excepción que no se realiza en contra de una gradiente de concentración. El transporte de glucosa desde el tracto gastrointestinal a la sangre ocurre de esta forma.

3. Transporte Adicional

Se refiere fundamentalmente a la capacidad que poseen ciertas células de ingresar sustancias sólidas o líquidas desde el exterior al intracelular emitiendo pseudópodos y englobándolas. Cuando la partícula es sólida se habla de fagocitosis y cuando es líquida al proceso se le denomina pinocitosis.

BIOTRANSFORMACION

Se llama biotransformación a los cambios metabólicos que sufre una sustancia extraña al organismo (xenobiótico) que ocurren con el objeto de deshacerse de ella, transformándola en una sustancia menos tóxica o facilitando su eliminación.

Este proceso de biotransformación ocurre en el hombre principalmente en el hígado, órgano que se encuentra ubicado estratégicamente en el aparato circulatorio con este efecto.

Aquellas sustancias hidrofílicas o solubles fácilmente en agua son también fácilmente eliminadas por el organismo, fundamentalmente por vía urinaria, aquellas que son polares, habitualmente necesitan para ser eliminadas vía urinaria, de un proceso previo de conjugación con otra sustancia que generalmente corresponde a la unión con ácido glucorónico o grupos sulfatos.

División Difusión y Comunicaciones

Los xenobióticos liposolubles son eliminados por otras vías, vía pulmonar o biliar sin embargo frecuentemente son eliminados también por vía urinaria cumpliendo previamente una o dos fases diferentes en la biotransformación para hacerse en hidrosolubles. La fase I corresponde a cambios inducidos en el xenobiótico mismo, tales como oxidación, reducción, hidrólisis, etc., la segunda fase corresponde a conjugación con otras sustancias. Las sustancias fuertemente lipofílicas se eliminan con gran dificultad dada su afinidad y su acumulación en tejidos ricos en grasas.

Los principales cambios que ocurren en xenobiótico durante el proceso de biotransformación son debidos a:

- Oxidación.
- Reducción.
- Hidrólisis.
- Acetilación.
- Metilación.
- Conjugación.

El proceso de biotransformación puede tener diversos resultados; el más importante y el que uno espera que ocurra es que el cambio producido se traduzca en una facilitación para eliminar el xenobiótico del organismo.

Sin embargo el resultado de la biotransformación puede ser adverso y el metabolito resultante del proceso puede ser aún más tóxico que la sustancia original como es lo que ocurre con el alcohol metílico.

El alcohol metílico se biotransforma pasando por formaldehído y ácido fórmico, en el ojo el proceso desacopla la fosforilación oxidativa en la retina originando floculación de proteínas con necrosis del nervio óptico y la consiguiente ceguera.

La biotransformación puede también resultar en una disminución del grado de toxicidad de las sustancias resultante de la misma (detoxificación).

En la biotransformación del Parathión que es un plaguicida órganofosforado de gran toxicidad aguda (DL50 = 13 mg/k) hay al comienzo una etapa de oxidación en la cual se produce una molécula cuya toxicidad es mucho mayor que la inicial, pues su poder para inhibir la colinesterasa es mucho mayor que la molécula original su nombre es el de Paraoxón, es la fase de toxicación. Luego se produce mediante hidrólisis la ruptura del Paraoxón transformándolo en dos sustancias de toxicidad mucho menor (etapa de detoxificación).

Vías de eliminación

La eliminación de sustancias tóxicas depende de numerosos factores, así por ejemplo es importante en algunos casos la vía de absorción, la eliminación de vapores, gases y sustancias volátiles inhaladas por vía respiratoria comienza en forma inmediata y algunas sustancias se eliminan igual como ingresaron, sin sufrir ningún cambio estructural y por vía aérea; son absorbidas y luego casi inmediatamente excretadas. En la medida que la sangre se satura la excreción vía pulmonar aumenta, alcanzando un equilibrio dinámico con la absorción.

Sustancias que han ingresado por otras vías comienzan su eliminación más tardíamente después que se han distribuido en los diferentes compartimentos del organismo.

Entre los factores que influyen en la eliminación de los tóxicos podemos nombrar los siguientes:

1. Propiedad física-químicas del tóxico Como polaridad, peso molecular, etc.
2. Distribución en los diferentes compartimentos del organismo:

Que depende de factores tales como afinidad del tóxico por glóbulos rojos, proteínas, tejido graso o algún órgano en especial.

3. Tasa de biotransformación en metabolitos hidrosolubles
4. Condición y funcionamiento del órgano excretor

Los diversos tóxicos pueden ser eliminados por:

- Vía aérea
- Vía urinaria
- Tracto gastrointestinal y bilis
- Saliva
- Vía cutánea
- Leche
- Pelos y uñas

La vía de eliminación más importante la constituye la vía urinaria mediante los riñones. Cada riñón cuenta con alrededor de un millón de nefrones que son las unidades funcionales básicas de este órgano.

La sangre penetra a una red de capilares llamada glomérulo que se encuentra rodeada por la cápsula de Bowman a la cual pasa el filtrado mediante un proceso de filtración y es llevado luego hasta el túbulo contorneado proximal, desde donde pasa al asa de Henle para luego continuar al túbulo contorneado distal y luego a los túbulos colectores.

Si uno piensa que la frecuencia cardíaca promedio de un adulto sano es aproximadamente de 70 latidos por minuto y que en cada latido el corazón expulsa 74 cc. de sangre entonces podemos inferir que por cada minuto el corazón mueve 5180 cc. de sangre, la cuarta parte del débito minuto pasa por los riñones es decir 1295 cc. de sangre pasan por los riñones por minuto, por lo tanto pasan y son depurados 1864 litros de sangre en el riñón diariamente. El porcentaje de filtración es de alrededor de un 10%, por lo que el volumen de orina que se forma diariamente es de 186 litros, de los cuales es reabsorbidos alrededor del 99%, por lo cual el volumen de orina emitido diariamente corresponde aproximadamente a 2 litros diarios.

En el túbulo contorneado proximal se produce reabsorción mediante transporte activo de sustancias vitales tales como aminoácidos, iones y proteínas pequeñas de bajo peso molecular; en este mismo túbulo se produce la reabsorción pasiva del 87% del agua que fue filtrada en el glomérulo.

Los xenobióticos que han sido excretados también pueden ser reabsorbidos y así pueden demorar su eliminación y por ende aumentar su toxicidad sobre el organismo, como ocurre con aquellos que son liposolubles, no polares o no disociados.

Por otro lado aquellos xenobióticos disociados, hidrosolubles, polares, son fácilmente eliminados siendo su tasa de reabsorción mucho menor que la de los anteriormente mencionados. La eliminación también depende del PH urinario.

Algunas sustancias pueden aparecer en la orina una concentración mayor que la filtrada, lo que se explica por una secreción activa del túbulo proximal.

El daño renal por exposición a nefrotóxicos puede reducir significativamente la excreción urinaria.

Otra de las vías importantes de eliminación de xenobióticos corresponde al tracto gastrointestinal y la excreción de la mayor parte de los xenobióticos que se excretan por esta vía se realiza por excreción biliar.

División Difusión y Comunicaciones

Las sustancias tóxicas llegan a los hepatocitos por intermedio de la vena porta o mediante la vía de la circulación general por la arteria hepática; las sustancias tóxicas a su vez pueden abandonar el hígado de dos formas:

1. Vía sinusoide para luego ingresar a la sangre y ser excretadas por los riñones.
2. Vía biliar para ser transportadas al duodeno y excretadas por las heces.

Son excretadas por vía biliar preferentemente aquellas sustancias que poseen en su estructura un grupo fuertemente polar, de peso molecular sobre 300. La mayoría de estas sustancias son eliminadas en forma conjugada y pueden ser hidrolizadas por enzimas presentes en la bilis, el intestino o por la flora intestinal. Algunos compuestos no conjugados, como el metilmercurio son excretados en la bilis y reabsorbidos en el intestino realizando de esta forma una circulación enterohepática lo que retrasa y dificulta su eliminación. El bloqueo de la circulación enterohepática por lo tanto disminuye su toxicidad por que aumenta la eliminación intestinal por las heces.

La vía aérea es la principal vía de eliminación para sustancias con un bajo punto de ebullición y alta volatilidad; los gases de baja solubilidad en sangre, son igualmente eliminados por los pulmones, mientras que aquellos de alta solubilidad sanguínea, son llevados rápidamente a otros tejidos, biotransformados y eliminados por una vía diferente. Compuestos volátiles como los solventes orgánicos, independientemente de la puerta de entrada pueden ser eliminados en el aire espirado.

Sustancias como el gas radón producido por la desintegración del radio acumulado en los huesos, es transportado por la sangre a los pulmones donde es eliminado. La determinación de Radón en aire espirado es incluso usado como índice de exposición al Radio.

Algunos ejemplos de sustancias de eliminación pulmonar son las siguientes:

Sustancia	Porcentaje de eliminación Pulmonar.
-----------	-------------------------------------

- Tetracloroetano	98%
- Hidrocarburos alifáticos	92%
- Eter	90%
- Cloroformo	90%

División Difusión y Comunicaciones

- Benceno	40%
- Tetracloroetileno	19%
- Tolueno	18%
- Acetona	5%
- Ciclohexano	5%
- Estireno	2%
- Anilina	1%

Vía cutánea

Por el sudor se eliminan sustancias tales como el etanol, acetonas, fenoles, y el disulfuro de carbono que puede incluso exceder tres veces la cantidad eliminada por vía urinaria.

BIBLIOGRAFIA

- World-Health Organization
OMS
Molecular-Cellular Aspects of Occupational
Exposure to Toxic Chemicals (1987)
- Nociones Básicas de Toxicología
Nilda AGG de Fernícola
Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud
OMS (1985)
- The Medicals Clinics of North América
Enviromental Medicine Mayo 1990
- Toxicología Fundamental
Manual Repetto (1981)
- Toxicología Industrial
S. Quer-Brossa
1983
- The Health and Safety Factbook
Professional Publishing Ltd.
Supplement 4 april 1990.
- Prevención Diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones por insecticidas
R. Plestina

División Difusión y Comunicaciones

Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud.
OMS. 1986

- Toxicología Industrial e intoxicaciones Profesionales.
R. Lauwerys
Masson 1994

- Human Toxicology
present problems and future approaches Speakers notes
Course 724 10-22 may 1987
Guilford, surrey.

P.Gervais C. Chabaux
Encyclopedie Médico-Chirurgicale 1981

- Industrial Toxicology
Safety and Health Applications in the Workplace
Edited by Phillip L. Williams. James L. Burson
1985.

AGH/apm