



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Conceptos Generales Toxicología.



Dr. Orlando Negrón Hékima
Toxicología Ambiental y Laboral
Universidad de la República - Uruguay
Diplomado en Toxicología CITUC
Red de Toxicología de Latinoamérica y el Caribe
Médico Departamento de Salud Ambiental
División de Políticas Públicas Saludables y Promoción
Ministerio de Salud
Concepción, 09 de diciembre de 2015



Toxicología.





Toxicología.

- ❖ Papiro de Ebers (1500 AC) registra referencias y recetas de “venenos”.
- ❖ Egipcios destilaban ácido prúsico (cianhídrico) a partir de granos de durazno.
- ❖ En India, el Vedas describe ya desde el año 900 AC, el arsénico y el opio.
- ❖ Hipócrates registró en sus escritos que los antiguos griegos ya tenían conocimiento acerca de venenos y principios en toxicología.



Toxicología.

- Estudia las interacciones nocivas entre las sustancias químicas y los seres vivos e intenta establecer las probabilidades de que ellas hayan ocurrido o vayan a ocurrir.
- Conceptos empíricos y “mágicos” en sus orígenes.
- Finalidad inicial: Cacería, asesinato, suicidio.
- ***Toxicología Ambiental:*** Ciencia de los efectos adversos de los contaminantes químicos ambientales en la biosfera y ecosistemas, incluido el ser humano” (Sullivan).



Toxicología.

- ❖ Paracelso (1493-1541).

“No es el veneno lo que me matará, sino la dosis!”





Campos de Acción de la Toxicología.

| | |
|--------------------------------|---|
| Toxicología Descriptiva | comprende los ensayos de toxicidad , para proveer la información necesaria para las evaluaciones de seguridad y regulación. |
| Toxicología Mecanística | estudia los mecanismos por los cuales los tóxicos ejercen su acción sobre los organismos vivos. |
| Toxicología Regulatoria | sobre la base de datos provistos por la toxicología descriptiva tiene que caracterizar el riesgo que supone la exposición a una sustancia y sobre esa base establecer las condiciones y alcances de su uso . |





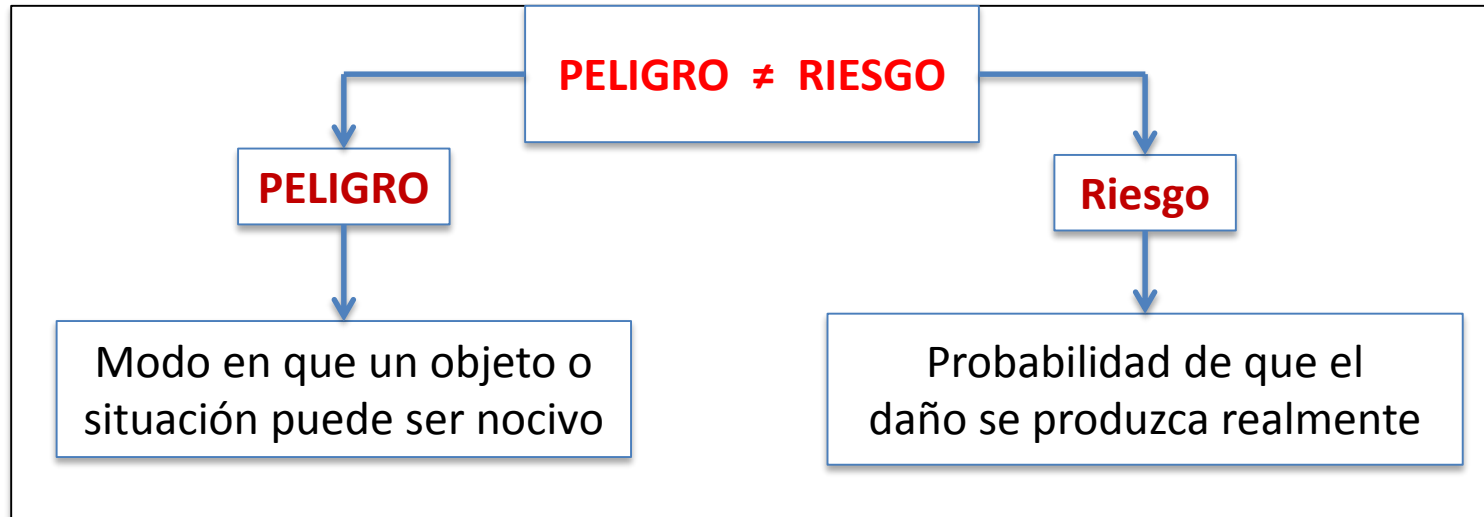
Conceptos Generales en Toxicología.

- ❖ **TOXICO:** Es toda sustancia capaz de producir interacciones nocivas con organismos vivos.
- ❖ **XENOBIOTICO:** Sustancia extraña a un organismo. En general, se aplica a toda sustancia que ingresa al organismo desde el medio exterior.
- ❖ **PELIGRO:** Capacidad intrínseca de una acción, situación, objeto o sustancia para generar una acción o efecto deletéreo (en la salud, en los bienes de las personas o en el medioambiente).
- ❖ **RIESGO:** Probabilidad de que se presente un daño como resultado de la exposición a un agente químico, físico o biológico





Conceptos Generales en Toxicología.



The Two Elements of Risk

Risk = Exposure × Toxicity

1 in 1,000,000 1 in 10,000

Risk Criteria of lifetime incremental risks Exposure factors; drinking water, soil ingestion, etc. Chemical specific properties

Riesgo = peligro + exposición





Conceptos Generales en Toxicología.

- ❖ **EXPOSICION:** Contacto de un organismo o una población, con un agente tóxico (Peña, Carter & Ayala-Fierro, 2001), considerándose como el estado inicial de la manifestación de la toxicidad.
 - Los tipos de exposición se clasifican de acuerdo a: (1) la concentración del tóxico asociada a la dosis, (2) al tiempo de exposición y (3) a la aparición de los efectos, obteniendo tres categorías principales (Vallejo, 1997):
 - Aguda o instantánea
 - Subaguda o repetida por periodos cortos
 - Crónica o continua por periodos largos

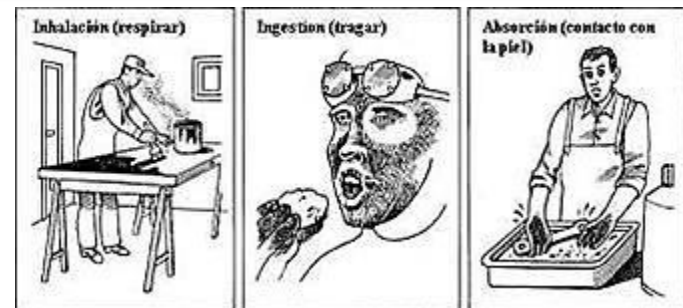




Conceptos Generales en Toxicología.

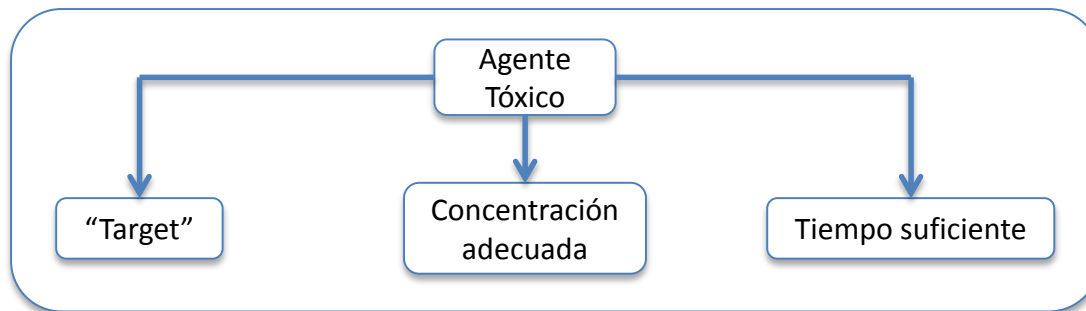
❖ RUTA DE EXPOSICION.

- Traslado del tóxico desde el lugar de emisión hasta el contacto con el individuo o población.
- Consta de cuatro principales elementos
 - 1) La fuente de liberación
 - 2) El mecanismo de transporte
 - 3) El punto de contacto con el individuo o población
 - 4) La vía de ingreso o de exposición al organismo
 - a) Oral
 - b) Respiratoria
 - c) Transdérmica



Características de la Exposición.

Para que se verifiquen efectos adversos sobre un sistema biológico es necesario:



La ocurrencia de una respuesta tóxica depende de:

- a) Propiedades físico-químicas del agente
- b) La situación de exposición
- c) Susceptibilidad del sujeto o sistema biológico



Características de la Exposición.

ORGANO BLANCO (TARGET): Sitio en el organismo donde el tóxico ejerce su acción dañina.

TOXICIDAD: Capacidad de una sustancia para producir efectos tóxicos. La toxicidad depende de:

- Las características físico-químicas de las sustancias
- La dosis y la frecuencia de exposición
- La duración de la exposición
- La ruta de exposición
- Genética.
- De las circunstancias: edad, sexo, estado nutricional, temperatura, ciclo circadiano, etapas de la toxicocinética y de la toxicodinamia.





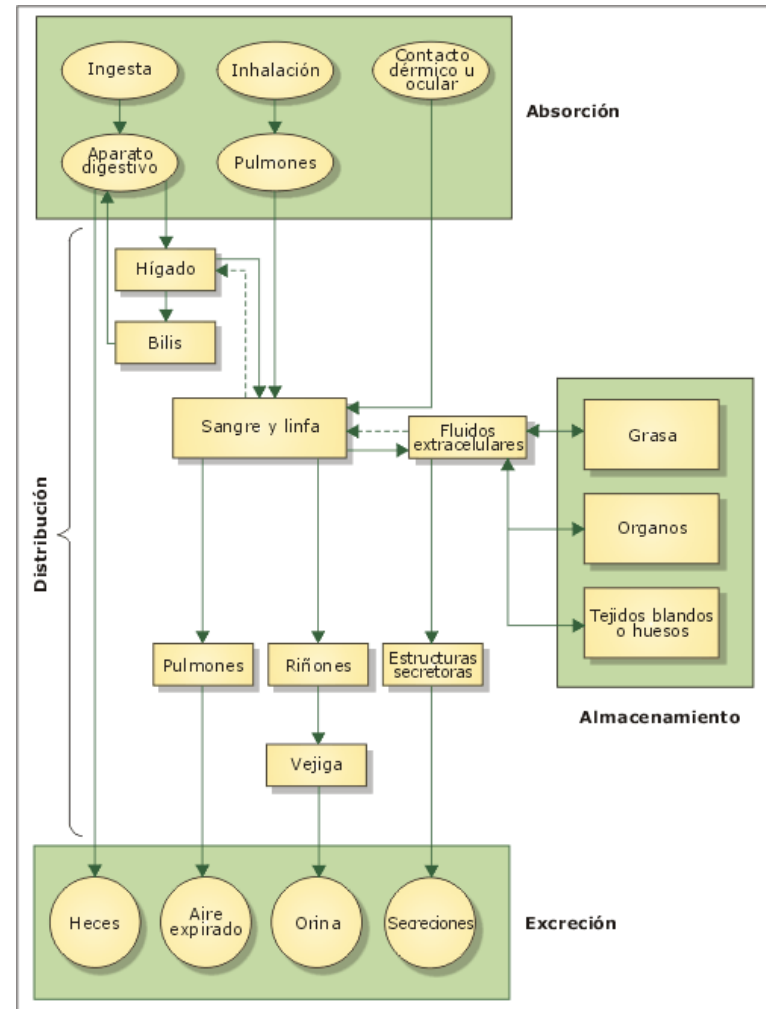
Fases y características del proceso tóxico:



Toxicocinética

❖ Es el recorrido que hace el tóxico dentro del organismo y estudia los cambios que ocurren a través del tiempo, por lo tanto es un proceso dinámico y consta de cuatro fases:

- Absorción
- Distribución
- Biotransformación
- Excreción



Importancia de la Toxicocinética

- ❖ Permite entender parte de las fases de la intoxicación con un agente tóxico.
- ❖ Permite una evaluación confiable de la peligrosidad de los productos químicos para el hombre.
- ❖ Facilita la selección de la intervención terapéutica.
- ❖ Anticipa el principio y duración de los efectos tóxicos.



Importancia de la Toxicocinética



Vías de exposición

- Ingestión
- Inhalatoria
- Contacto cutáneo,
- Las vías de ingreso clínicas
 - la intravenosa
 - intraperitoneal
 - intramuscular
 - subcutánea

- **Exposición** es la manera cómo el organismo se pone en contacto con los tóxicos.
- A mayor exposición y tiempo de exposición aumenta el riesgo.
- **El Riesgo:** Es la probabilidad de que aparezca un efecto nocivo debido a la exposición a una sustancia química





Importancia de la Toxicocinética

Exposición

Vías de exposición

- Inhalación
- Ingestión
- Cutánea
- otras

INGRESO DE LOS TÓXICOS AL ORGANISMO:

Requiere contacto con el tóxico a través de las vías de exposición, lo que permitirá la absorción del tóxico.

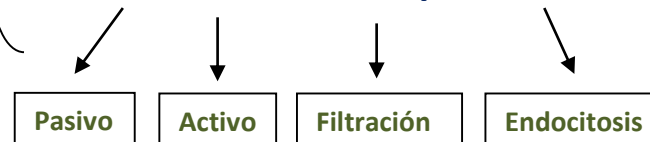
Absorción:

Depende de propiedades fisicoquímicas del tóxico y los mecanismos de transporte a través de las membranas del organismo

•Propiedades fisicoquímicas del tóxico

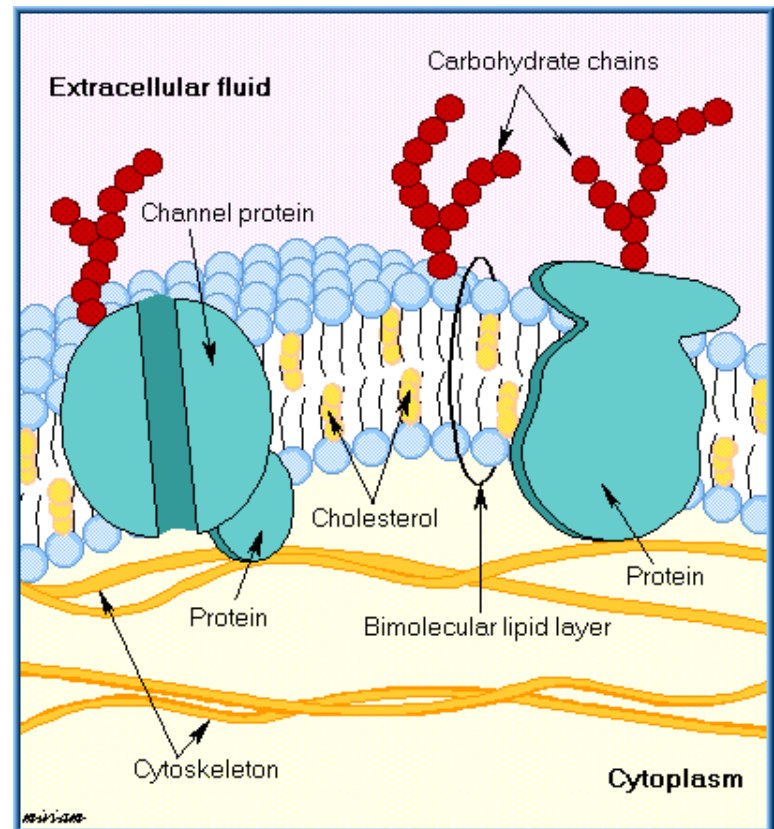
| |
|---------------------------|
| Grado de ionización |
| Coefficiente de partición |
| pKa |
| Tamaño |
| Lipofilidad |
| Solubilidad |

•Mecanismos de transporte



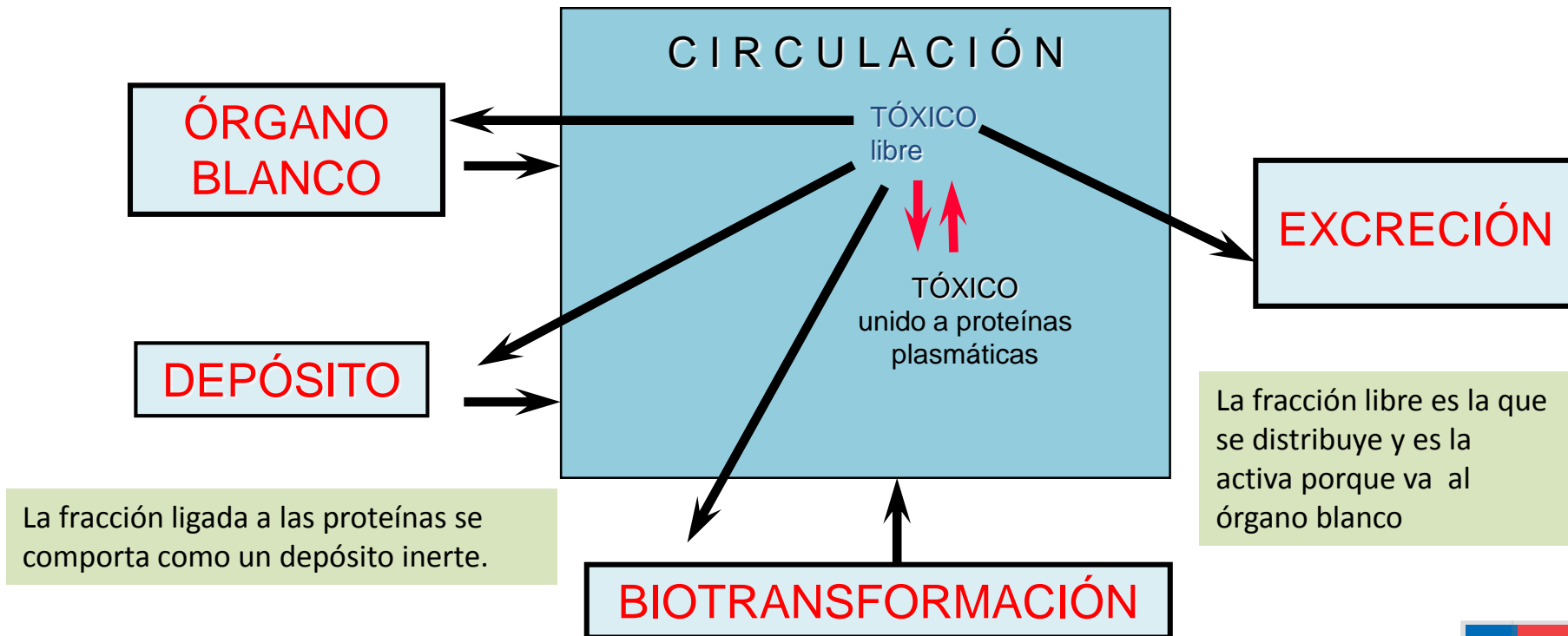
Absorción.

- Proceso en el cual los tóxicos atraviesan las membranas para llegar a la sangre.
- Toda absorción biológica requiere el paso a través de una membrana.
- Mecanismos:
 1. Transporte Pasivo
 - a) Difusión simple
 - b) Difusión facilitada
 2. Filtración a través de poros de la membrana
 3. Transporte Activo
 4. Endocitosis



Distribución.

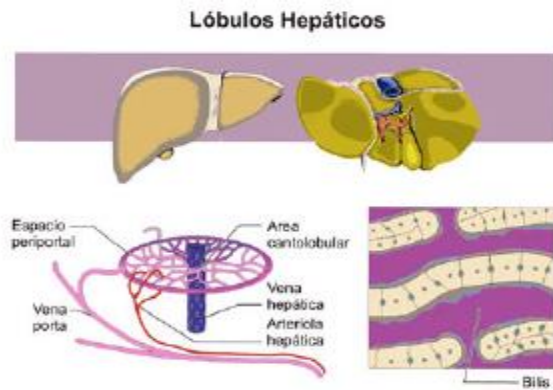
El tóxico es distribuido por la sangre a los distintos tejidos. Este proceso de movimiento del tóxico es reversible.



Biotransformación.

Transformación metabólica que convierte a una sustancia química exógena en un metabolito.

Se produce principalmente en Hígado



Otros sitios: Riñón, tracto gastrointestinal, pulmón, placenta y en sangre

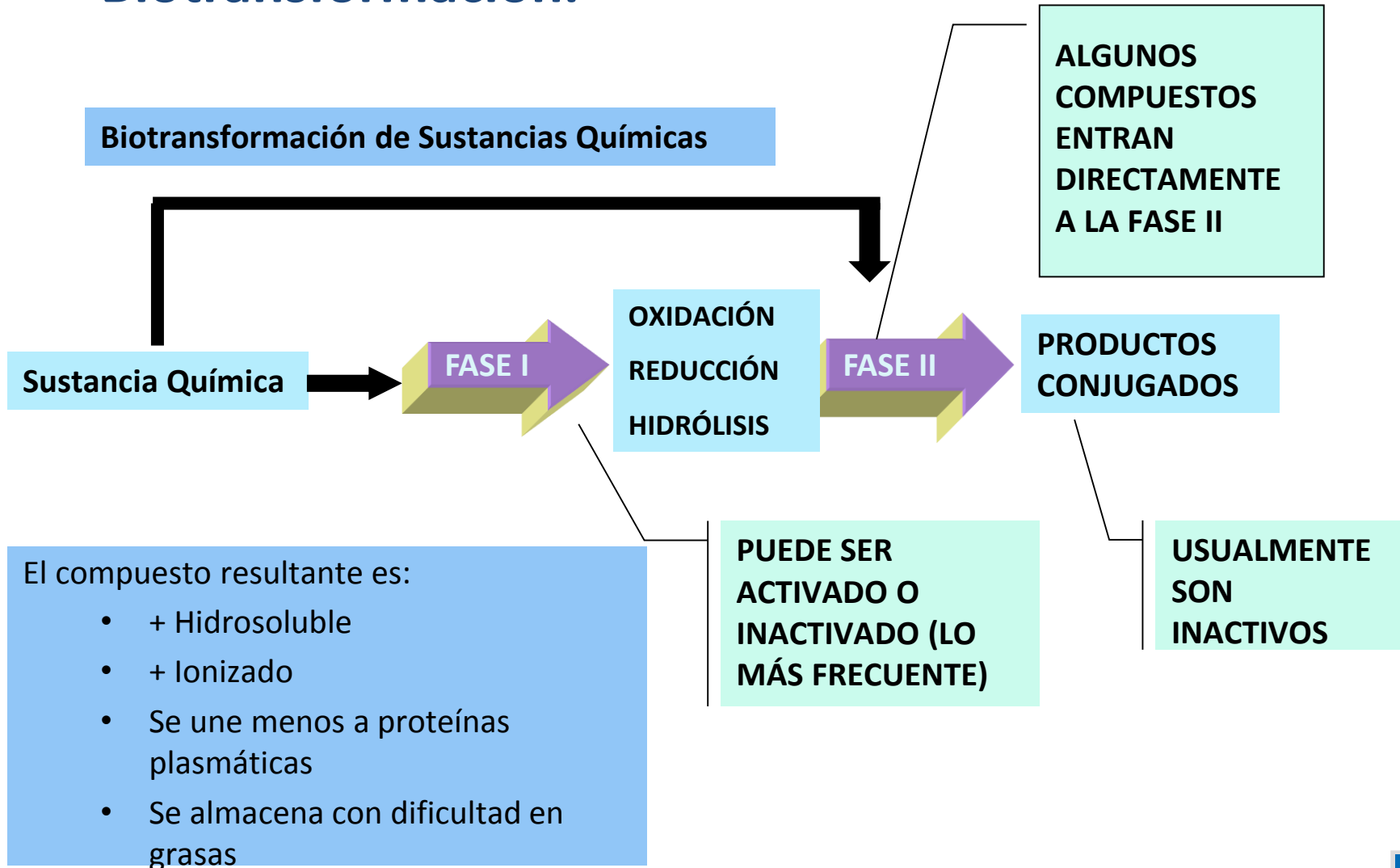
Funciones de la biotransformación

Reducir la toxicidad del agente químico

Transformar el producto original en compuestos más activos o menos activos

Favorecer la eliminación por formación de compuestos más polares (hidrosolubles).

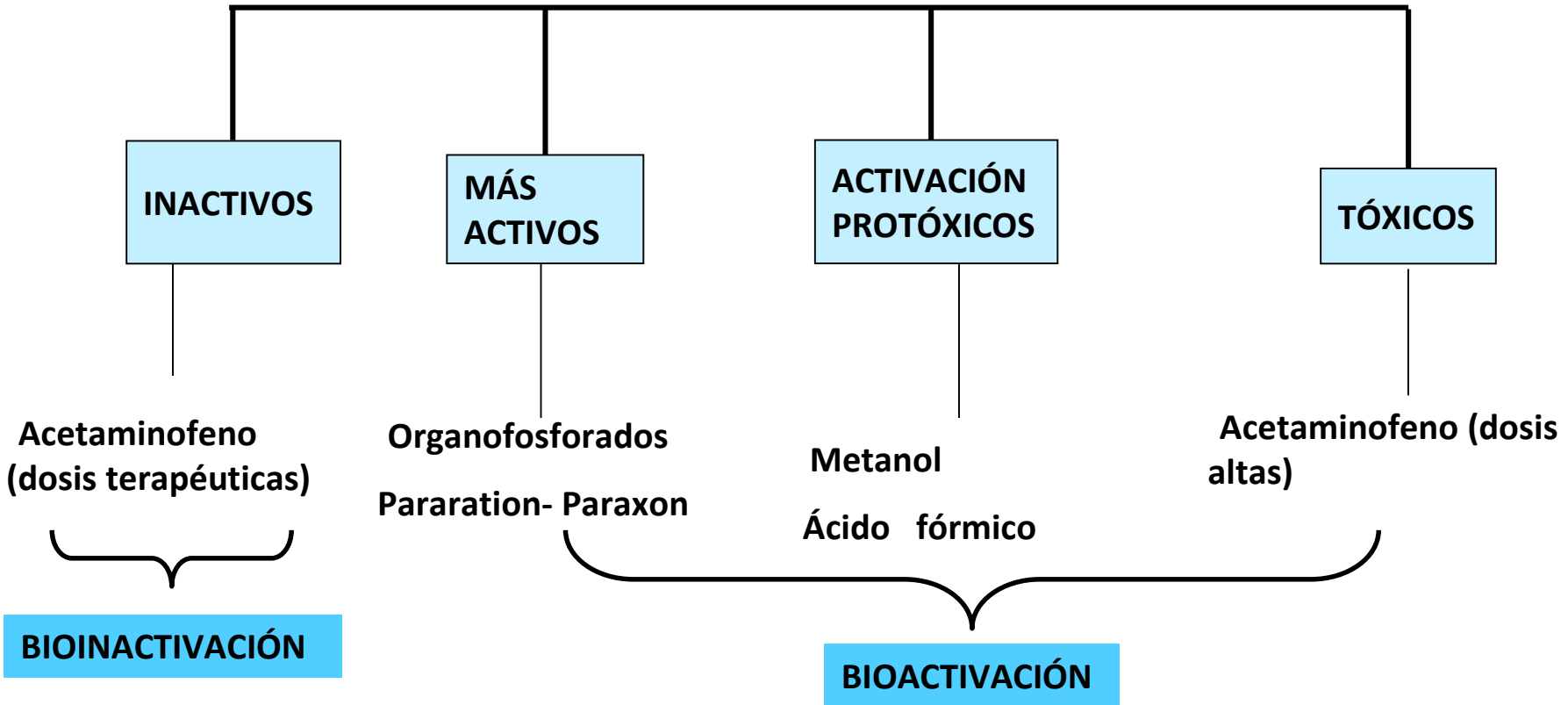
Biotransformación.





Biotransformación.

Productos de la Biotransformación de Sustancias Químicas



Excreción.

- **Pulmones:** gases y líquidos volátiles.
- **Bilis:** sustancias liposolubles, aminas aromáticas.
- **Leche materna:** sustancias liposolubles, alcohol, aflatoxinas, plaguicidas, nicotina, DDT, plomo y bifenilos polibromados.
- **Orina, sudor, lágrimas:** sustancias hidrosolubles: sales y alcohol.
- **Sudor:** metales (cadmio, cobre, hierro, plomo, nickel, y zinc).

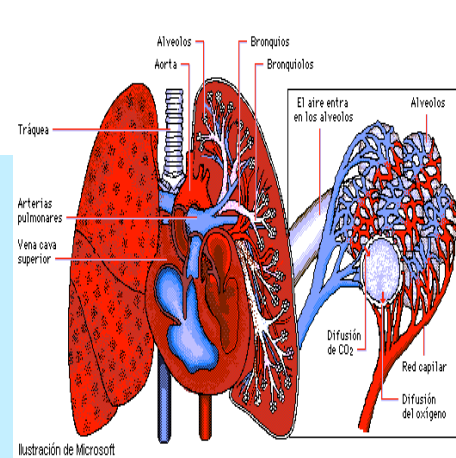


Ilustración de Microsoft

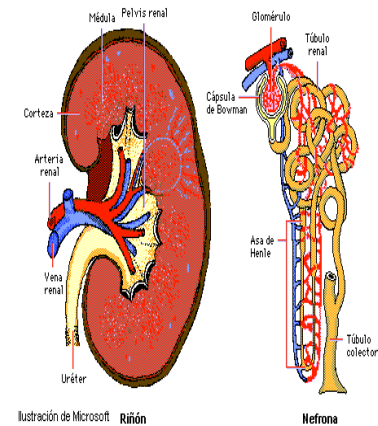
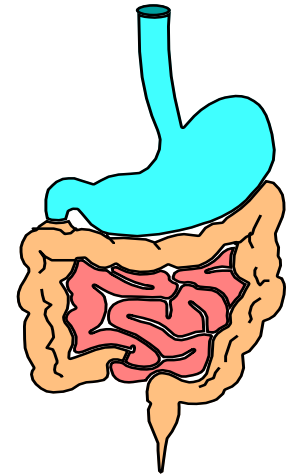


Ilustración de Microsoft Riñón

Nefrona

Toxicodinamica.

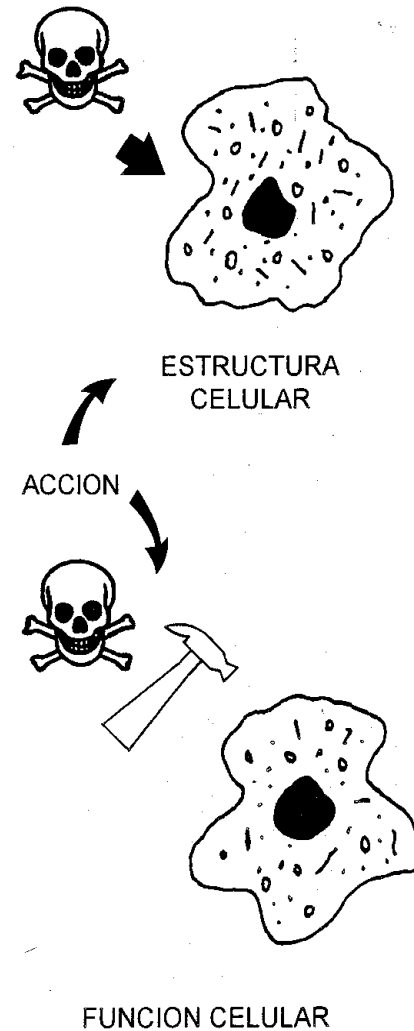
Estudio de la forma en que los agentes químicos xenobióticos ejercen sus efectos en los organismos vivos, y permite:



- Comprender las alteraciones que se producen a nivel bioquímico.
- Aplicar pruebas diagnósticas.
- Proponer un tratamiento adecuado en casos de intoxicación.
- Estudiar el desarrollo y uso de un antídoto

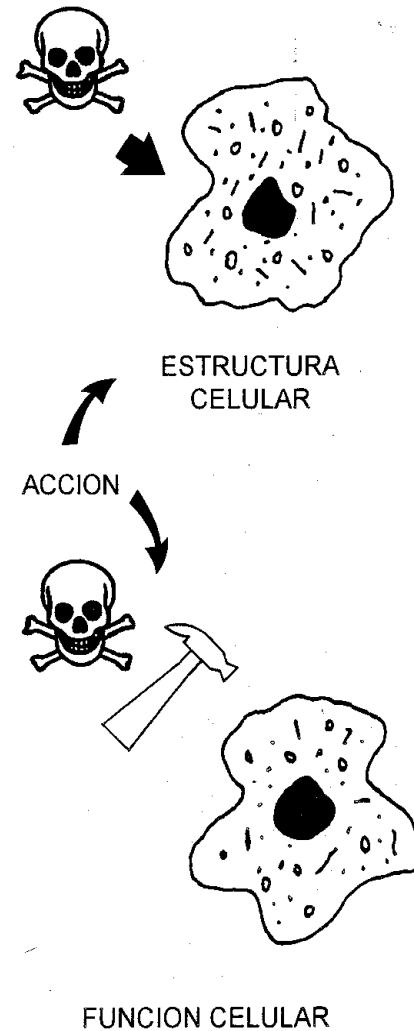
Toxicodinamia.

- ❖ Todos los procesos profundos de acción tóxica pueden resumirse en dos grupos principales
 1. Afectación de la integridad de la estructura celular (acción inespecífica)
 2. Alteración de la función celular (acción específica)



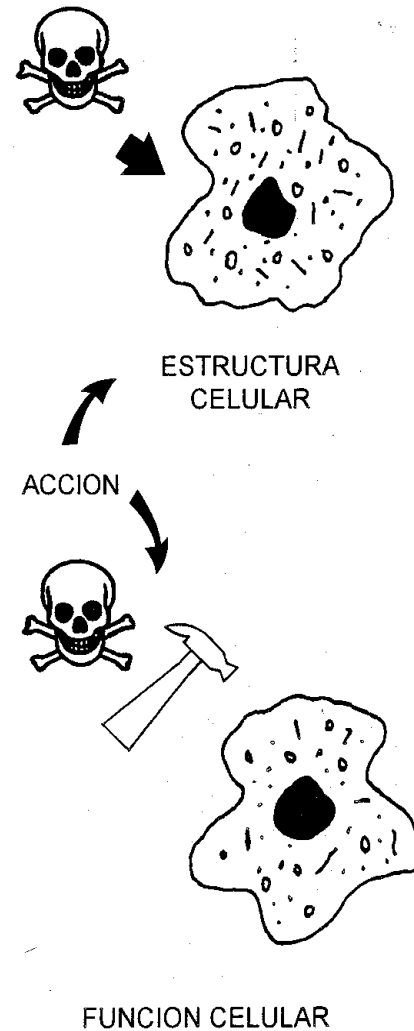
Toxicodinamia.

1. Afectación de la integridad de la estructura celular (acción inespecífica)
 - a) Destrucción celular total
 - b) Alteración de la membrana
 - c) Alteración de los órganos subcelulares



Toxicodinamia.

2. Alteración de la función celular (acción específica)
 - a) Modificación actividad enzimática
 - b) Interacción con receptores endógenos
 - c) Reducción de complejos protectores
 - d) Desacoplamiento de proteínas transportadoras
 - e) Trastornos de los procesos regulatorios de membrana
 - f) Modificaciones de la reproducción celular





Clasificación de la Respuesta Tóxica.

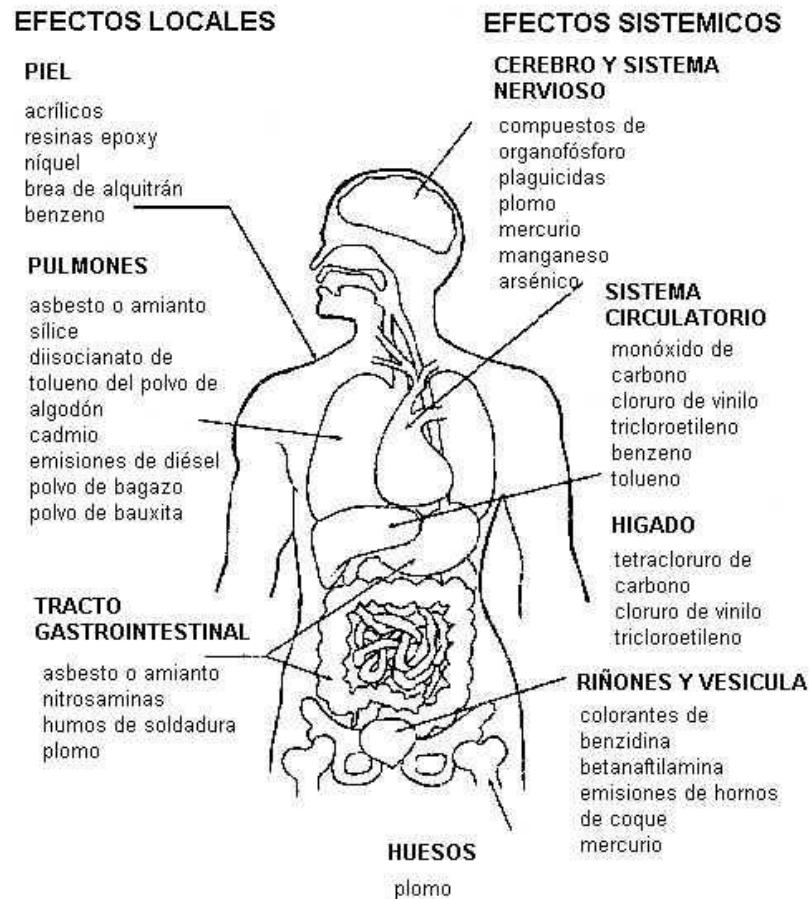
INTOXICACION: Es la alteración del estado fisiológico normal o de salud, provocado por la interacción nociva entre una sustancia química y un organismo vivo.

| | |
|------------------------------|---|
| Intoxicación Aguda | Efecto luego de una sola dosis del tóxico, a las pocas horas de su administración |
| Intoxicación Subaguda | Efecto aparece en un tiempo corto (días o semanas) de una única dosis o de subdosis administradas en pocos días. |
| Intoxicación Crónica | absorción repetida de un tóxico en dosis que no producen por sí efectos tóxicos agudos (efectos subclínicos). Puede demorar meses o años en expresarse. |





Clasificación de la Respuesta Tóxica:





Dosis Tóxicas:

DOSIS: es la cantidad absoluta de sustancia que ingresa al organismo (mg, g, ml).

| | |
|----------------------------|---|
| Dosis de Exposición | Cantidad del xenobiótico encontrado en el ambiente |
| Dosis Absorbida | Cantidad de la dosis de exposición que efectivamente entra al organismo |
| Dosis Administrada | La cantidad de la sustancia administrada por cualquier vía |
| Dosis Total | Suma de todas las dosis individuales |





Dosis Tóxicas:

Parámetros toxicométricos.

| Parámetro | Definición |
|-------------------------------|--|
| LD50 (dosis letal 50) | Cantidad de tóxico por peso corporal que mata al 50% de la población expuesta. |
| LC50 (concentración letal 50) | Cantidad del tóxico en el medio (agua, aire, alimento, etc.) que mata al 50% de la población expuesta. |
| TD50 (dosis tóxica 50) | Es la dosis que provoca el efecto tóxico en el 50% de la población en estudio. |
| ED50 (dosis efectiva 50) | Es la dosis que causa el efecto buscado en el 50% de la población en estudio. |



Dosis Tóxicas:

De la Dosis No Tóxica a la Dosis Letal.

| Sustancia | Dosis No Tóxica (o beneficiosa) | Dosis Tóxica | Dosis Letal |
|---------------------|------------------------------------|--------------|-------------|
| Alcohol | 0,05% | 0,1% | 0,5% |
| Monóxido de Carbono | <10% | 20-30% | >60% |
| Aspirina | 0,65 gr | 9,75 gr | 34 gr |



Conceptos en Evaluación de Riesgos:

- ❖ NO(A)EL (no observable (adverse) effect level): Dosis máxima de una sustancia que no causa un efecto adverso distinguible en animales de experimentación durante estudios de toxicidad aguda, subaguda o crónica.
- ❖ LO(A)EL (lowest observed (adverse) effect level): Es la menor concentración o cantidad de sustancia que causa cualquier cambio (adverso) en un organismo bajo estudio, que es distinguible de un organismo normal (control) de la misma especie, en condiciones definidas de exposición.





Conceptos en Evaluación de Riesgos:

- ❖ MAC (maximum allowable concentration): Es la concentración a que puede estar expuesta una persona por inhalación sin que aparentemente se produzca un daño apreciable, cualquiera sea la exposición durante su vida laboral o toda su vida. Es un valor regulatorio.
- ❖ IDA = ingesta diaria admisible (mg/kg/día). Cantidad inocua que se puede ingerir por día durante toda la vida.
- ❖ Interacciones de tóxicos: la exposición simultanea a dos tóxicos puede producir una respuesta aditiva de sus respuestas individuales, o puede ser mayor o menor que la esperada como adición de sus respuestas individuales.





Conceptos en Evaluación de Riesgos:

1. Adición: Los efectos combinados de dos sustancias químicas son iguales a la suma de los efectos que cada agente por separado ($3+1=4$).
2. Sinergismo: La combinación de efectos de dos sustancias químicas es mayor a la suma de los efectos de cada una por separado ($3+1=9$).
3. Potenciación: La sustancia no tiene efectos tóxicos sobre un órgano o sistema, pero cuando se adiciona con otra sustancia esta se hace más tóxica que cuando se administra sola ($0+3=12$).





Conceptos en Evaluación de Riesgos:

4. Antagonismo: Dos sustancias químicas administradas juntas interfieren su acción una con la otra o una interfiere la acción de otra.
5. Tolerancia: es el estado de disminución de la sensibilidad al efecto tóxico de una sustancia como resultado de la exposición previa a esa sustancia o a otra de estructura química relacionada.



Relación Dosis - Respuesta

- Desde el punto de vista práctico existen dos tipos de dosis-respuesta:
 - Dosis-respuesta individual o graduada: es aquella que describe la respuesta de un individuo a las variaciones en la dosis del tóxico, es decir una respuesta graduada, porque el efecto medido es continuo sobre un rango de dosis.

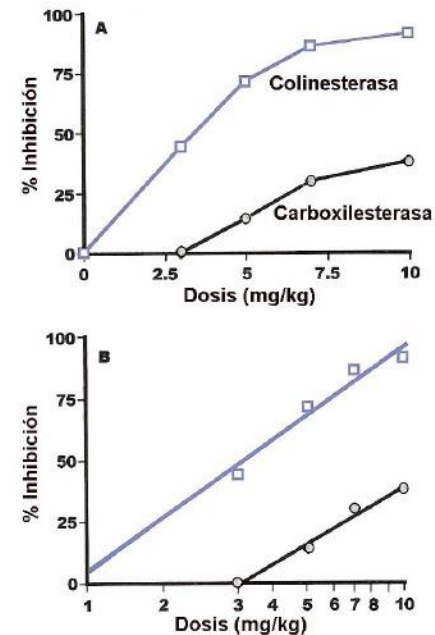


FIG I. Relación dosis-respuesta entre diferentes dosis del insecticida órganofosforado clorpirifos y la inhibición de la enzima esterasa en el cerebro. Los cuadraditos y las líneas azules representan la actividad acetilcolinesterasa y los circulos representan la actividad carboxilesterasa en el cerebro de ratas Long-Evans preñadas a las cuales se les suministraron 5 dosis de diarias de clorpirifos.
A.- Gráfico de la curva dosis-respuesta en escala aritmética.
B.- Los mismos datos pero graficados en escala semilogarítmica.

Relación Dosis - Respuesta

2. Dosis-respuesta cuantil: caracteriza la distribución de respuestas de una población a diferentes dosis, para un determinado efecto.

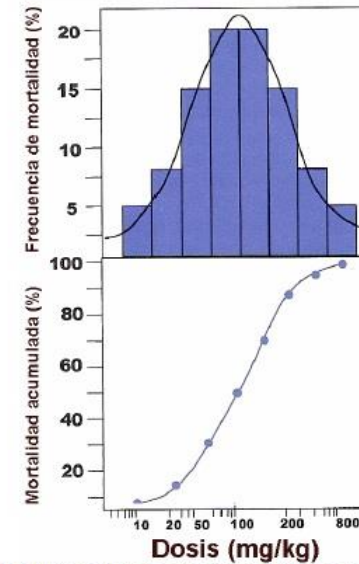


FIG II. Diagrama de la relación dosis respuesta cuantil. La abscisa es el logaritmo de la dosis de una sustancia. En el panel superior la ordenada es la frecuencia de mortalidad y en el inferior la ordenada es el porcentaje de mortalidad.



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

**TODOS
XCHILE!**