

TEMA 1

TOXICOLOGÍA INDUSTRIAL. CONCEPTO Y RAMAS DE LA TOXICOLOGÍA. CLASIFICACIÓN DE LOS CONTAMINANTES. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS TÓXICOS. TOXICOCINÉTICA: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, DEPÓSITO, METABOLIZACIÓN Y ELIMINACIÓN. TOXICODINÁMICA. RELACIÓN DOSIS-EFECTO Y DOSIS-RESPUESTA

INTRODUCCIÓN

Es frecuente que en el ambiente de trabajo estén presentes *contaminantes* a los que pueden estar expuestos los/las trabajadores/as. Dicha exposición puede dar lugar a la entrada del agente externo en el organismo por diferentes vías, desencadenándose posteriormente una serie de *fases toxicocinéticas*, entre las cuales se distingue: inicialmente una fase de absorción seguida de la distribución del tóxico, con su posible depósito o acumulación en tejidos y su consiguiente metabolización y excreción. En general, todo ello implica un conjunto de mecanismos de interacción entre los tóxicos con lugares de acción en el organismo, alcanzando así la *fase toxicodinámica*. Como consecuencia de esta interacción, puede aparecer una lesión, que puede ir acompañada o no de efectos tóxicos, y que a su vez puede tener lugar a diferentes niveles, según se produzca la afectación de la integridad de la estructura celular o bien la alteración de la función celular.

Por lo tanto, es fundamental conocer cuáles son los aspectos toxicológicos de los contaminantes y las alteraciones biológicas que éstos pueden ejercer en el organismo, con objeto de evitar sus riesgos y, consecuentemente, preservar la salud de la población trabajadora.

1. TOXICOLOGÍA INDUSTRIAL. CONCEPTO Y RAMAS DE LA TOXICOLOGÍA

En primer lugar, para abordar este epígrafe es conveniente conocer qué se entiende por *Toxicología*. En un sentido amplio, se puede definir la *Toxicología* como la ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto son capaces de producir alteraciones patológicas a los seres vivos, a la par que estudia los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes y valorar su grado de toxicidad.

Dicho de otra manera, es la ciencia que estudia los tóxicos y sus interacciones con los seres vivos, entendiéndose por *tóxico*, con carácter general, como toda sustancia que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, capaz de alterar alguno de los equilibrios vitales. De acuerdo con esto, cualquier sustancia puede actuar como tóxico, ya que tanto los productos exógenos como los propios constituyentes del organismo, cuando se encuentran en él excesivas proporciones, pueden producir trastornos tóxicos. Dichos compuestos exógenos se denominan *xenobióticos*.

Con fines prácticos las ramas más características de la Toxicología son:

- **Toxicología Farmacéutica:** Es un área dedicada al estudio de las cualidades tóxicas de los medicamentos, márgenes de seguridad, riesgos que comporta su uso, reacciones adversas, etc., tanto de forma inmediata como a largo plazo.
- **Toxicología Alimentaria o Bromatológica:** Es aquella que estudia las intoxicaciones

causadas por alimentos que han sufrido alteraciones que los hacen perjudiciales para el organismo. Tales alteraciones pueden deberse a:

- Por un lado, la contaminación de los alimentos por sustancias químicas voluntariamente añadidas por el fabricante (aditivos). Entre estas sustancias se encuentran los agentes conservadores, acondicionadores organolépticos, colorantes, hormonas, antisépticos, etc., que pueden producir fenómenos tóxicos a corto o a largo plazo.
- O, por contaminación ambiental, producida por residuos de insecticidas, especialmente organoclorados, que por su persistencia se encuentran en los alimentos de procedencia vegetal y animal (p.ej. leche) y que se acumulan en tejidos grasos.
- **Toxicología Forense o Judicial:** Se centra en el estudio de los envenenamientos, es decir, en la penetración de un compuesto tóxico o agente externo en el organismo de forma accidental o intencionada. Para investigar su etiología se requiere un análisis toxicológico de los órganos o residuos de tóxicos presentes en los organismos.
- **Toxicología Ambiental:** Se centra en el estudio de las intoxicaciones causadas por sustancias químicas presentes en el ambiente que nos rodea (aire, agua, suelo) y que penetran en el organismo por distintas vías.
- **Toxicología Industrial o Laboral:** Se puede definir como aquella rama de la Toxicología dedicada al estudio de las alteraciones generadas en el organismo por el contacto con los distintos agentes tóxicos presentes en el puesto de trabajo. Se ocupa, por tanto, de las intoxicaciones de origen laboral y del análisis de los mecanismos de acción de los tóxicos dentro del organismo, así como de la prevención de sus efectos, a fin de eliminar, o al menos disminuir, las acciones perjudiciales que pueden provocar, evitando así que se manifieste una alteración, a veces irreversible en los procesos vitales de la población trabajadora, que pueden conducir al deterioro de su salud.

Por tanto, la finalidad de la Toxicología Industrial es obtener los conocimientos e informaciones necesarias sobre las alteraciones biológicas y toxicidad que las sustancias químicas ejercen sobre el organismo, con objeto de evitar sus riesgos y consecuentemente conseguir un estado óptimo de salud entre los/as trabajadores/as expuestos. De modo que, se utiliza como un medio eficaz para evitar el deterioro de la salud que puede verse dañada como consecuencia del trabajo.

Por consiguiente, para evitar que se generen daños en la salud de los/as trabajadores/as, esta rama de la toxicología estudia los efectos tóxicos, la peligrosidad y las propiedades fisicoquímicas de las sustancias utilizadas en los diversos procesos industriales. Fundamentalmente, son tres los procedimientos utilizados en Toxicología para llegar a conocer cuáles son los efectos adversos que una determinada sustancia puede causar en el ser humano:

- Experimentación animal y posterior extrapolación de los resultados a los individuos.
- Encuestas epidemiológicas y,
- Analogía química.
- A veces, con las precauciones necesarias y una vez conocidos los resultados dados por estos medios, se procede a la experimentación humana con voluntarios, en aquellos casos en los que se tiene la certeza de que no se va a desencadenar en el sujeto una alteración irreversible.

Pero, además, para poder definir *medidas de control de contaminantes en los lugares de trabajo*, se requiere en primer lugar conocer las concentraciones de tóxicos que no presenten riesgos para el ser humano, tanto en el medio laboral, como en el organismo, para lo cual se utilizan técnicas experimentales distintas.

- El primer procedimiento consiste en un control de contaminantes en el medio de trabajo. Para ello se requiere fijar unos límites tolerables de exposición a contaminantes en el aire que respira el/la trabajador/a, de tal forma que, si no se sobrepasan, se presupone que no existe riesgo de sufrir efectos adversos en sujetos con unas condiciones normales de salud. Esto requiere un control analítico del aire y admitir que el tóxico penetra en el organismo sólo por vía respiratoria.
- Un segundo método es analizar la cantidad del xenobiótico, o de su producto metabolizado por el organismo, en los fluidos biológicos de las personas trabajadoras. También aquí se hace necesario fijar unos límites máximos de concentraciones en los distintos fluidos de tal forma que no deben alcanzarse, y por debajo de ellos se presupone igualmente, que una persona en condiciones normales de salud no sufre una alteración irreversible que conduzca a la enfermedad. En este caso se evalúa todo el contaminante, sea cualquiera su vía de penetración y su origen. De aquí que para su utilización como medio de control de una enfermedad profesional requiera tomar precauciones especiales.

Una vez conocidos los niveles de concentraciones, en el medio y en el organismo, si se consideran excesivos, deberán tomarse las medidas de control apropiadas para disminuirlos, campo del que se ocupa la *Higiene Industrial Operativa*.

2. CLASIFICACIÓN DE LOS CONTAMINANTES

Desde un punto de vista extenso, se entiende por *contaminante* a un producto químico, una energía o un ser vivo que, en cantidad o concentración suficiente puede alterar la salud de las personas que entran en relación o contacto con él.

Dicho esto, hay que considerar que no existe una clasificación que con carácter general permita agrupar a todas las sustancias que posean algún tipo de actividad tóxica. Sin embargo, se pueden citar diversos criterios que han servido para clasificarlos, tales como:

- *Su naturaleza, estructura química y estado físico* en que se presentan en el ambiente, teniendo en cuenta que estos factores, entre otros, determinan la forma en que actúan en el organismo.

Así, según su estado físico se pueden distinguir:

- Gases y vapores: se encuentran en el ambiente en forma de partículas aisladas.
- Polvos: son partículas sólidas de tamaño variable que pasan al ambiente a consecuencia de un proceso mecánico.
- Humos: son partículas sólidas dispersas en el ambiente a consecuencia de un proceso térmico.
- Nieblas: son partículas líquidas que se encuentran en el ambiente como consecuencia de un proceso mecánico o de la condensación de un vapor.

Las partículas sólidas y líquidas tienden a formar sistemas dispersos en el aire, más o menos estables, conocidos con el nombre de aerosoles. Por el contrario, los gases y

vapores constituyen disoluciones verdaderas. Esta es una cuestión fundamental puesto que esta diferencia es determinante de su absorción por parte del sujeto expuesto.

- *Usos y aplicaciones u objeto de su estudio:* medicamentos, productos industriales, productos domésticos, productos de uso agrícola, etc.
- *Acción fisiopatológica,* según: el lugar donde ejerzan su acción o los efectos que causen.
- *Mecanismos de acción celular y subcelular* (toxicología molecular).
- *Métodos para su análisis y determinación,* etc.

No obstante, la Higiene Industrial clasifica los contaminantes que se pueden presentar en el ambiente de los puestos de trabajo atendiendo a su naturaleza en *químicos, físicos y biológicos.*

- **Contaminantes químicos:** son los constituidos por materia inerte (orgánica, inorgánica, natural o sintética), en cualquiera de sus estados de agregación (sólido, líquido o gas), cuya presencia en la atmósfera de los lugares de trabajo puede desencadenar alteraciones en la salud de las personas expuestas debido a sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas y a la forma en que se utiliza o se presenta en el lugar de trabajo.

Pueden clasificarse, de acuerdo con el **Reglamento (CE) nº 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (Reglamento CLP)**, en tres categorías de peligro: peligros físicos (debidos a sus propiedades fisicoquímicas), peligros para la salud (debidos a sus propiedades toxicológicas) y peligros para el medio ambiente, quedando distribuidas de la siguiente manera:

Peligros físicos:

- Explosivos.
- Sustancias inflamables y muy inflamables: gases, líquidos, sólidos, aerosoles.
- Sustancias comburentes: gases, líquidos, sólidos.
- Sustancias que liberan gases tóxicos.
- Gases a presión.
- Sustancias o mezclas autorreactivas.
- Líquidos y sólidos pirofóricos.
- Sustancias y mezclas que experimentan calentamiento espontáneo.
- Sustancias y mezclas que, en contacto con el agua, desprenden gases inflamables.
- Peróxidos orgánicos.
- Corrosivos para metales.

Peligros para la salud:

- Toxicidad aguda.
- Corrosión/irritación cutánea.
- Lesiones oculares graves/irritación ocular.
- Sensibilización respiratoria y cutánea.

- Mutagenicidad.
- Carcinogenicidad.
- Toxicidad para la reproducción o con efectos sobre la lactancia o a través de ella.
- Toxicidad específica en determinados órganos tras una exposición única.
- Toxicidad específica en determinados órganos tras exposiciones repetidas.
- Peligro por aspiración.
- Alteración endocrina para la salud humana*

*El Reglamento (UE) 2023/707 de la Comisión, de 19 de diciembre de 2022, modifica el Reglamento CLP en lo relativo a las clases de peligro y a los criterios para la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas. Para la aplicación e introducción de estas modificaciones, establece un ámbito de aplicación temporal (uno para sustancias y otro para mezclas) determinado.

En este sentido, una de las clases de peligro que introduce este Reglamento es la de "alteración endocrina para la salud humana".

Peligros para el medioambiente:

- Peligrosos para el medioambiente acuático.
- Peligrosos para la capa de ozono.
- Alteración endocrina para el medio ambiente*
- Persistente, bioacumulable y tóxica (PBT) o muy persistente y muy bioacumulable (mPmB)*
- Persistente, móvil y tóxico (PMT) o muy persistente y muy móvil (mPmM)*

*Igualmente, el Reglamento (UE) 2023/707, introduce las siguientes clases de peligro para el medioambiente: "alteración endocrina para el medio ambiente; persistente, bioacumulable y tóxica o muy persistente y muy bioacumulable; y, persistente, móvil y tóxico o muy persistente y muy móvil".

- **Contaminantes físicos:** son distintos estados o formas de energía, que tienen la capacidad de causar daños en la salud y seguridad de los/as trabajadores/as. Entre ellos se incluyen:
 - El ruido.
 - Las vibraciones.
 - Las radiaciones ionizantes y no ionizantes, etc.
- **Contaminantes biológicos:** son microorganismos, incluyendo los genéticamente modificados, los cultivos celulares y los endoparásitos humanos, susceptibles de originar cualquier tipo de infección, alergia o toxicidad. Entre los contaminantes biológicos se encuentran:
 - Virus.
 - Bacterias.

- Endoparásitos humanos (protozoos y helmintos).
- Hongos.
- Productos o sustancias secretadas o liberadas por algunos agentes biológicos con capacidad patógena para humanos, como, por ejemplo: endotoxinas, micotoxinas, exotoxinas, glucanos, etc., siempre que su presencia en el ambiente laboral se deba a la presencia del agente biológico que la produce.

3. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LOS EFECTOS TÓXICOS

Concepto de efectos tóxicos

En un sentido amplio, se puede definir *efecto* como la manifestación o conjunto de manifestaciones observables en el individuo, producidas por modificaciones de las funciones del organismo a nivel celular, bioquímico o molecular, ejercidas por la acción tóxica.

De modo que, se entiende por *efectos tóxicos* a aquellos resultados nocivos consecuentes a la acción del tóxico, que se manifiestan por una alteración del equilibrio fisiológico del organismo. Esta alteración puede conllevar una reducción de la capacidad funcional, una reducción de la posibilidad de adaptación a tensiones complementarias o de la homeostasis, así como una susceptibilidad aumentada a otros factores del ambiente. Dicho de otra manera, tales *efectos tóxicos* son un conjunto de manifestaciones observables en un individuo, que pueden ser causadas por distintos tipos de contaminantes como consecuencia de las alteraciones o cambios perjudiciales que producen en el organismo. Estos efectos pueden ser enormemente variados en cuanto a su naturaleza, intensidad, agentes que los producen, mecanismos bioquímicos subyacentes, como también lo pueden ser los tipos de organismos afectados.

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, metabolismo 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.

En este sentido y para finalizar, también se puede definir el *efecto tóxico crítico*, como el cambio biológico más sensible y específico más allá de la variación fisiológica aceptable; empleándose aquí el término crítico con sentido de cambio producido hacia una situación adversa.

Clasificación de efectos tóxicos

Al igual que ocurre con los agentes tóxicos, los efectos que provocan pueden ser clasificados en diferentes grupos de acuerdo con los criterios que se sigan para calificarlos: magnitud de las características de los síntomas clínicos observados, tiempo de aparición de los síntomas, origen de ellos...

- En relación con la magnitud de los síntomas en los individuos afectados, pueden clasificarse según tres grados de intensidad: **leves**, **moderados** y **severos**.
- De acuerdo con el momento de su aparición tras la administración de la dosis (entendiéndose por *dosis* la cantidad de tóxico absorbida por el organismo) y del patrón de exposición, los efectos se clasifican en **inmediatos** y **retardados**. Algunas sustancias producen efectos tóxicos en pocos minutos, mientras que otras muestran una acción

nociva más retardada, manifestada después de un cierto periodo de tiempo.

- Por otro lado, las alteraciones producidas en el organismo como consecuencia de la penetración de un xenobiótico suelen ofrecer un cuadro clínico cuyos síntomas están normalmente relacionados con el tiempo de acción del tóxico, distinguiéndose así **efectos agudos, subagudos y crónicos**.
 - Los **efectos agudos** se manifiestan cuando ha tenido lugar una alteración grave en el organismo, y se manifiesta en un corto período de tiempo, pudiendo evolucionar a un estado irreversible e incluso la muerte del sujeto.
 - **Efectos subagudos**: la intoxicación sigue su curso subclínico, es decir, sin que sus síntomas se presenten de inmediato de un modo aparente, aunque sí se producen alteraciones a distintos niveles bioquímicos.
 - Los **efectos crónicos** tienen lugar cuando el tóxico penetra en pequeñas dosis repetidas durante un largo período de tiempo de la vida del sujeto. Esta manifestación tardía se debe fundamentalmente a dos causas: a la acumulación del tóxico en ciertas partes del organismo, o a la exposición repetida al tóxico.
- Según la capacidad del órgano o tejido lesionado para regenerarse o recuperar su estado normal después de la exposición, se puede hablar de **efectos reversibles e irreversibles**. En el primer caso, se restituye la situación normal cuando el tóxico desaparece, mientras que, en el segundo el daño producido resulta irreparable.
- En relación con los órganos afectados, se puede hablar de **efectos tóxicos locales y sistémicos**. Los tóxicos locales son aquellos que ejercen su acción en el punto o zona de contacto con el organismo (por ejemplo, las sustancias irritantes), mientras que los tóxicos sistémicos son aquellos agentes que para ejercer su acción requieren previamente un proceso de absorción y distribución hasta un punto o zona distante del organismo donde ejerce su acción (órganos diana). Aunque muchos agentes pueden presentar ambos tipos de acción.

No obstante, para aquellos tipos de efectos que están formalmente establecidos, hay que basarse en la clasificación actual recogida en el Reglamento CLP sobre sustancias químicas peligrosas, en función de los efectos causados sobre la salud, distinguiendo entre:

- Toxicidad aguda.
- Corrosión/ Irritación cutánea.
- Lesiones oculares graves/irritación ocular.
- Sensibilización respiratoria/cutánea.
- Mutagenicidad (en células germinales).
- Carcinogenicidad.
- Toxicidad para la reproducción o con efectos sobre la lactancia o a través de ella.
- Toxicidad sistémica específica en órganos diana después de una exposición única.
- Toxicidad sistémica específica en órganos diana después de exposiciones repetidas.
- Peligro por aspiración.
- Alteración endocrina para la salud humana.

Por último, hay que tener en cuenta que en el medio ambiente profesional y/o general, la población trabajadora puede estar expuesta simultánea o consecutivamente a diversos agentes físicos y químicos. A su vez, hay otros factores individuales que pueden hacer más frecuente que tenga lugar una exposición múltiple o combinada a distintos agentes, tales como: la ingesta de fármacos, el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, la ingesta de alimentos con aditivos, etc.

Los agentes físicos y químicos pueden interactuar entre sí en cada fase de los procesos toxicocinéticos y/o toxicodinámicos, con el resultado de tres posibles efectos:

- **Independientes:** Cada agente produce un efecto distinto debido a que sus mecanismos de acción son distintos.
- **Sinérgicos:** El efecto combinado es mayor que el de cada agente por separado. Aquí se pueden distinguir dos tipos:
 - a) *Aditivo*, cuando el efecto combinado es igual a la suma de los efectos producidos por separado por cada agente, y
 - b) *Potenciador*, cuando el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos individuales.
- **Antagónicos.** El efecto combinado es menor que la suma de los efectos individuales.

De manera que cuando los/as trabajadores/as están expuestos de manera simultánea o consecutiva a dos o más tóxicos es necesario considerar la posibilidad de que existan algunos efectos combinados, que pueden estimular o atenuar los procesos toxicocinéticos.

4. TOXICOCINÉTICA: ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, DEPÓSITO, METABOLIZACIÓN Y ELIMINACIÓN

La **toxicocinética** estudia todos los procesos y factores involucrados desde que el contaminante (xenobiótico) alcanza la circulación sistémica hasta que él mismo o algunos de sus metabolitos se elimina.

Así, se puede decir que tiene como objetivo la cuantificación de los procesos de **absorción, distribución, metabolismo y eliminación**, mediante el uso de modelos matemáticos, que permiten establecer relaciones entre las concentraciones del xenobiótico o sus metabolitos en determinados órganos o tejidos del organismo, y las concentraciones o cantidades de xenobiótico a las que ha estado expuesto el/la trabajador/a y el tiempo transcurrido desde la exposición.

De manera que, para una determinada vía de entrada en el organismo y un xenobiótico concreto, las variables que se interrelacionan en los estudios toxicocinéticos son la dosis o concentración (según el tipo de estudio), la zona orgánica considerada (órgano, tejido o líquido biológico) y el tiempo.

A continuación, se tratarán los distintos procesos que intervienen en la toxicocinética, teniendo en cuenta que la forma en que actúa el organismo sobre cada agente es característica para cada uno de ellos. En determinados casos, cuando los compuestos tienen propiedades fisicoquímicas parecidas, puede haber ciertas similitudes, aunque también puede actuar de forma muy distinta.

- **Absorción:**

Es el proceso por el que un agente tóxico o xenobiótico atraviesa las membranas que recubren el cuerpo, accediendo en el organismo al sistema circulatorio.

Principalmente, se pueden distinguir tres vías de entrada: la **digestiva**, la **respiratoria** o **inhalatoria** y la **cutánea**, dependiendo del lugar donde se produzca la entrada al organismo, siendo respectivamente, el tracto digestivo, las vías respiratorias, o la piel. Las vías de entrada más frecuentes en el ámbito laboral son la inhalatoria y la dérmica.

- a) La *vía inhalatoria* constituye la ruta de absorción más frecuente y de mayor transcendencia en *Toxicología Laboral*. Es también la vía más rápida, al menos para gases, vapores de líquidos volátiles y aerosoles líquidos, puesto que el epitelio alveolar es muy fino, la superficie absorbente grande y está muy vascularizada. Los factores que afectan a la entrada por vía respiratoria son la cantidad de sustancia presente en el aire y la forma física de la sustancia.
- b) La *vía digestiva o gastrointestinal* como vía de incorporación de sustancias tóxicas al medio interno, generalmente se considera de escasa importancia en el ámbito laboral. Sin embargo, en ciertos casos de exposición a determinados tipos de polvos tóxicos (p.ej. Pb) la absorción por esta vía puede tener gran relevancia.

En estos supuestos, se puede producir la ingestión del agente por penetración accidental en la boca o bien por la ingestión de partículas insolubles inhaladas, que alcanzan la boca por acción del aparato mucociliar que arrastra el moco con las partículas y pueden acabar siendo deglutidas.

Principalmente, hay que tener en cuenta esta vía de entrada cuando existen conductas de trabajo inadecuadas (comer, beber o fumar en el puesto de trabajo) y no se mantiene una buena higiene personal.

- c) La *vía dérmica o cutánea*. El tóxico que penetra por esta vía necesita atravesar la barrera multicelular que constituye la piel hasta alcanzar el torrente sanguíneo. Algunos de los factores que influyen en la absorción por esta vía son:
 - Factores propios del tóxico: la solubilidad en agua y en lípidos es un factor determinante, siendo principalmente los tóxicos liposolubles mejor absorbidos, ya que penetran con mayor facilidad la barrera de la piel; el tamaño del tóxico y el grado de ionización; el uso, laboral o extralaboral, de algunas sustancias químicas puede variar la permeabilidad cutánea; etc.
 - Factores fisio-anatómicos: como la morfología de la piel (espesor, vello...), la integridad y condición de la piel, la hidratación, la temperatura/humedad, etc.
- d) Finalmente, cabe hacer una breve mención a la **vía parenteral**, que es poco frecuente, y tiene lugar por la penetración de los contaminantes a través de algún tipo de discontinuidad existente en la piel producida por una lesión traumática como puede ser una herida o pinchazo.

- **Distribución:**

Cuando el agente tóxico ha sido absorbido y por tanto se encuentra ya en la sangre, puede ser transportado a todo el organismo. La facilidad con la que un agente llega a un órgano o tejido está determinada por su riego sanguíneo, y la facilidad con que penetre

en su interior depende de su capacidad para atravesar las paredes de las células que lo constituyen.

Las sustancias se distribuyen de forma homogénea o de forma selectiva, ya que pueden existir tejidos con afinidad distinta por el tóxico. Los tóxicos pueden acumularse en los tejidos por los que tengan mayor afinidad, que pueden o no coincidir con el lugar donde ejercen su acción tóxica.

- **Depósito:**

La acumulación del tóxico en los tejidos de depósito es capaz de prolongar sus efectos tras cesar la exposición debido a la liberación progresiva del producto acumulado, ya que el tóxico acumulado está en equilibrio con el tóxico del plasma y se va liberando a medida que se metaboliza o se elimina.

Esta acumulación aumenta el tiempo de permanencia del tóxico en el organismo, el cual se estima a partir de su vida media biológica, entendiéndose ésta como el tiempo necesario para que la cantidad de tóxico en el organismo se reduzca a la mitad.

Hay que tener en cuenta que diferentes metabolitos del mismo tóxico pueden tener diferentes vidas medias, porque la velocidad de eliminación no sea igual para todos ellos.

Conociendo la vida media de un tóxico se puede saber el tiempo necesario para que se elimine del organismo un determinado porcentaje del mismo.

Así los tóxicos se clasifican según el valor de la vida media en:

- Acumulativos: despreciable o nula velocidad de eliminación, pudiéndose acumular en un compartimento interno (p.ej. los plaguicidas organoclorados en tejido adiposo) o en uno externo (p.ej. sílice en los pulmones).
- No acumulativos: tienen una velocidad de eliminación alta (p.ej. metanol).
- Parcialmente acumulativos: se eliminan lentamente (p.ej. algunos metales).

- **Metabolización/Metabolismo:**

Hace referencia a la biotransformación de los tóxicos que han penetrado en el organismo. Aunque algunas sustancias son eliminadas sin sufrir transformación alguna (es decir, de forma inalterada), lo habitual es que sufran transformaciones a fin de disminuir su toxicidad y aumentar su solubilidad en agua, facilitando así su eliminación. Aunque en algunas ocasiones sucede lo contrario y el xenobiótico se transforma en una sustancia más activa que la que ha sido absorbida.

Además, hay que tener en cuenta que un compuesto puede tener diferentes rutas metabólicas y no necesariamente la ruta mayoritaria tiene por qué ser la principal desde el punto de vista tóxico.

- **Eliminación:**

Los tóxicos o sus metabolitos pueden ser eliminados del organismo por diversas vías:

- Renal.
- Respiratoria: exhalación, expectoración.
- Biliar.
- Secreción glandular: sudor, saliva, leche.
- Pelo y uñas.
- Heces.

La mayoría de los compuestos se eliminan en gran proporción por la orina. Los productos volátiles son eliminados en parte por vía respiratoria, en un proceso contrario al de su absorción. Algunos son eliminados por la bilis, en cuyo caso pueden ser reabsorbidos por el intestino, prolongándose así la permanencia en el organismo.

No obstante, un compuesto puede eliminarse por más de una vía.

Como consecuencia de todos los procesos implicados en la *fase toxicocinética*, puede afirmarse que en la sangre circulante puede encontrarse el xenobiótico bajo formas activas, adecuadas para su biodisponibilidad, distribuyéndose hasta alcanzar el lugar de acción, teniendo así lugar la **fase toxicodinámica**.

5. TOXICODINÁMICA

La **fase toxicodinámica** es la última de las implicadas en el desarrollo del fenómeno tóxico como respuesta a las interacciones entre las formas biodisponibles de los xenobióticos, o de sus metabolitos y los sistemas biológicos.

Son muchos los factores que influyen en los procesos toxicocinéticos y toxicodinámicos que se producen a nivel molecular-celular, y que cabe dividir en dos grupos básicos:

- a) La constitución química y las propiedades fisicoquímicas de los tóxicos.
- b) La estructura de la célula, especialmente las propiedades y función de las membranas que la rodean y sus orgánulos interiores.

En esta fase se integran diversos mecanismos de interacción entre los tóxicos con lugares de acción específicos en las células o dentro de ellas (unión a receptores, que pueden ser ácidos nucleicos (ADN, ARN); proteínas estructurales, libres o formando parte de las membranas; enzimas; lípidos, etc.), que son las vías a través de las cuales se induce el efecto tóxico.

Como consecuencia de esta interacción aparece una lesión, que puede tener lugar a diferentes niveles, según se produzca la **afectación de la integridad de la estructura celular** o bien la **alteración de la función celular**. En este sentido, hay que tener en cuenta que una afectación puede conducir a la otra y viceversa, puesto que una lesión celular ocasionará por norma general un déficit funcional, en tanto que una alteración funcional podrá acabar afectando a la integridad estructural.

Por tanto, de manera simplificada se puede afirmar que las acciones tóxicas de los xenobióticos en el organismo se pueden resumir en dos grupos:

- Las que afectan a la **estructura celular**: alteración de órganos subcelulares (retículo endoplasmático, mitocondrias, ribosomas, lisosomas), alteración de las membranas,

etc. En estos casos los efectos nocivos son irreversibles, y normalmente letales para las células.

- Las que afectan a la **función de las células** de un órgano, incidiendo en el funcionamiento del mismo, y, en algunos casos, desencadenando síntomas clínicos. Generalmente los efectos causados a nivel funcional son potencialmente reversibles, y pueden darse por alteración de la permeabilidad de las membranas, por modificación de la actividad enzimática, por cambios en la reproducción celular, etc.

Existen diversas razones por las que los efectos tóxicos resultan ser específicos de un órgano determinado:

- Por reacción específica del tóxico con los receptores de ese órgano.
- Por una distribución desigual en el organismo.
- Porque el metabolito tóxico se forma en ese órgano y no en otro.

En cambio, existen sustancias capaces de afectar a varios órganos.

En resumen, se pueden distinguir tres posibilidades cuando un xenobiótico entra en contacto con el organismo:

- Que se elimine rápidamente, sin que se afecten las funciones del organismo.
- Que se fije y acumule en un tejido por el que tenga mayor afinidad. La acumulación es capaz de prolongar los efectos del tóxico ya que el tóxico acumulado está en equilibrio con el tóxico del plasma y tras cesar la exposición se libera de forma progresiva.
- Que produzca un efecto nocivo o tóxico, bien por su naturaleza química, bien porque la biotransformación le ha convertido en una estructura tóxica. En cualquier caso, el efecto que aparece puede ser provocado por la asociación entre el tóxico y el receptor, que unas veces puede ser reversible y entonces permanece solamente mientras exista tal asociación, o bien se trata de una asociación irreversible que hace irreparable el daño ocasionado.

Desde luego, existen muchos modos por los que un organismo vivo puede responder a la acción de un xenobiótico, pero también el tipo de respuesta va a depender de numerosos factores.

Se puede concluir, por tanto, que la **toxicodinámica** tiene como objetivo de estudio los propios efectos producidos según las diversas formas y condiciones de exposición. Por procedimientos adecuados se pueden obtener conjuntos de curvas que expresen la relación dosis-efecto y, puesto que ésta concierne a distintos aspectos, tales curvas pueden representar:

- a) Diferentes tipos de efectos en la exposición a un agente determinado.
- b) Efectos similares causados por agentes distintos.
- c) Un efecto causado por un determinado agente en distintas especies animales o (grupos de) personas, y
- d) Un efecto causado por un agente determinado en diferentes períodos de la vida (edad, embarazo, enfermedad...).

Más concretamente, en el siguiente epígrafe se tratarán las curvas que expresan la relación dosis-efecto y dosis-respuesta.

6. RELACIÓN DOSIS-EFECTO Y DOSIS-RESPUESTA

En primer lugar, hay que hacer una distinción entre los términos **efecto** y **respuesta**, ya que a veces se utilizan como sinónimos, pero no lo son. Se entiende como **efecto** cualquier cambio producido por una sustancia química sobre un sistema biológico concreto. Una misma sustancia puede dar lugar a efectos muy diversos siempre en función de las dosis a las que actúe. En cambio, el término **respuesta** debe ser interpretado como la proporción de individuos de una población que manifiestan los efectos nocivos.

Sin duda, tanto los efectos como las respuestas son una consecuencia de la actividad de una sustancia química dentro del organismo.

Considerando las relaciones entre la dosis y la reacción resultante, se pueden distinguir dos posibilidades:

- a) La relación dosis-efecto.
- b) La relación dosis-respuesta.

Ambas relaciones pueden representarse gráficamente, constituyendo las denominadas curvas de dosis-efecto y dosis-respuesta.

Por otro lado, el término **dosis** suele definirse como la cantidad de un xenobiótico que entra en un organismo. En este caso, la dosis se expresa como **dosis de exposición**, que es la concentración en el aire del contaminante que se inhala durante un determinado período de tiempo.

- a) **Relación dosis-efecto:** es la correspondiente entre la dosis de exposición y la magnitud de un efecto específico resultante en un individuo determinado. La curva dosis-efecto de una sustancia para un individuo proporciona una medida de la reacción de dicho individuo. Las características de estas curvas se explican basándose en la interacción entre el tóxico y los lugares de acción, los receptores.

En este sentido, se pueden distinguir dos parámetros:

- La concentración en los receptores, que viene determinada por la dosis a la que se produce un cierto efecto, y
- La magnitud del efecto máximo que se puede alcanzar con una sustancia.

En principio, una sustancia debe tener una cierta afinidad por los receptores específicos para ser capaz de producir un efecto. La afinidad se puede estimar a partir de la dosis necesaria para producir un efecto determinado. Cuando la dosis es alta, la afinidad es pequeña y viceversa. Además, es necesario que la sustancia sea capaz de producir cierto cambio en los receptores que desencadenen una serie de reacciones cuyo resultado sea el efecto. Esto último se conoce como la actividad intrínseca de la sustancia y determina la magnitud del efecto máximo que se puede obtener con un determinado compuesto.

- b) **Relación dosis-respuesta:** es la correspondiente entre la dosis de exposición y la proporción de individuos, dentro de un grupo de sujetos definido, que presentan un efecto específico con una magnitud determinada. Así, se determina qué porcentaje de la población expuesta presenta el efecto definido con una cierta dosis de la sustancia.

Los resultados se pueden expresar como una curva dosis-respuesta representando el número total de individuos que han reaccionado como porcentaje del número total frente a la dosis.

En dicha curva, la dosis a la que reaccionan el 50% de los individuos (la media) se puede utilizar como una medida de la actividad (Dosis Efectiva 50, DE50), la toxicidad (Dosis tóxica 50, TD50) o la mortalidad (Dosis Letal 50, DL50) de la sustancia investigada.

Así, con el fin de fijar el potencial tóxico de una sustancia, se determina la toxicidad aguda, para lo cual se calcula, según la respuesta a estudiar, las llamadas DE50 y DL50, sea cualquiera la vía de entrada del tóxico en el organismo, excepto para la vía respiratoria, para la que se utiliza la concentración efectiva 50 (CE50) o concentración letal 50 (CL50).

En general, para la mayoría de los agentes químicos, el conocimiento completo de estas relaciones permite la determinación de la dosis máxima con la que no se observa respuesta en condiciones definidas, es decir, el **nivel umbral de respuesta**.

Desde el punto de vista de la prevención de los riesgos higiénicos, los índices de toxicidad DL50, e incluso los índices CL50, no son de gran utilidad práctica, ya que no permiten deducir unos niveles admisibles de exposición.

Para establecer unas adecuadas medidas preventivas sería preciso conocer las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta de cada posible contaminante, principalmente en el punto referente a valores umbral de respuesta, para poder deducir los niveles máximos de concentración ambiental que no producen efectos nocivos ni desagradables bajo una exposición crónica. El conocimiento de estas relaciones no es fácil, ni es siempre posible la determinación de los umbrales de respuesta, dado el amplio margen de la sensibilidad del organismo humano. Por estos motivos, los indicados niveles deben establecerse en función de toda la información alternativa disponible, sea toxicológica, epidemiológica o clínica.

De este modo se han elaborado varias listas de niveles ambientales admisibles, tales como los **Valores límites umbral** o "*Threshold Limit Values*" (TLV) elaborada por la "*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*" (ACGIH) de EE.UU, o los **valores MAK** (Concentraciones máximas admisibles) alemanes, entre otros.

Finalmente, cabe mencionar que otro modo de realizar una valoración específica de la exposición, con finalidad preventiva, se basa en el establecimiento de los denominados Valores límite biológicos (VLB). Estos valores representan cantidades máximas de contaminantes (o sus efectos) a los que el/la trabajador/a puede estar expuesto sin peligro para su salud o bienestar, estimadas mediante determinaciones efectuadas en sus tejidos, fluidos biológicos o aire exhalado. Estas determinaciones biológicas pueden proporcionar dos tipos de información útil para el control de la exposición de la población trabajadora: una estimación de la exposición interna al tóxico, cuya correlación con los efectos es mejor que la que presenta la exposición externa, o una medida de la respuesta individual del/de la trabajador/a. El primer caso corresponde a las determinaciones del contaminante o sus metabolitos, y el segundo a las determinaciones de algún tipo de efecto.

Por lo que, tanto los VLB como los procedimientos para determinar la conformidad con los mismos, pueden ser considerados como una herramienta muy útil para la evaluación por exposición a agentes químicos.