

Toxicología laboral

UNIDAD 2:
CONCEPTOS BÁSICOS DE LA TOXICOLOGÍA

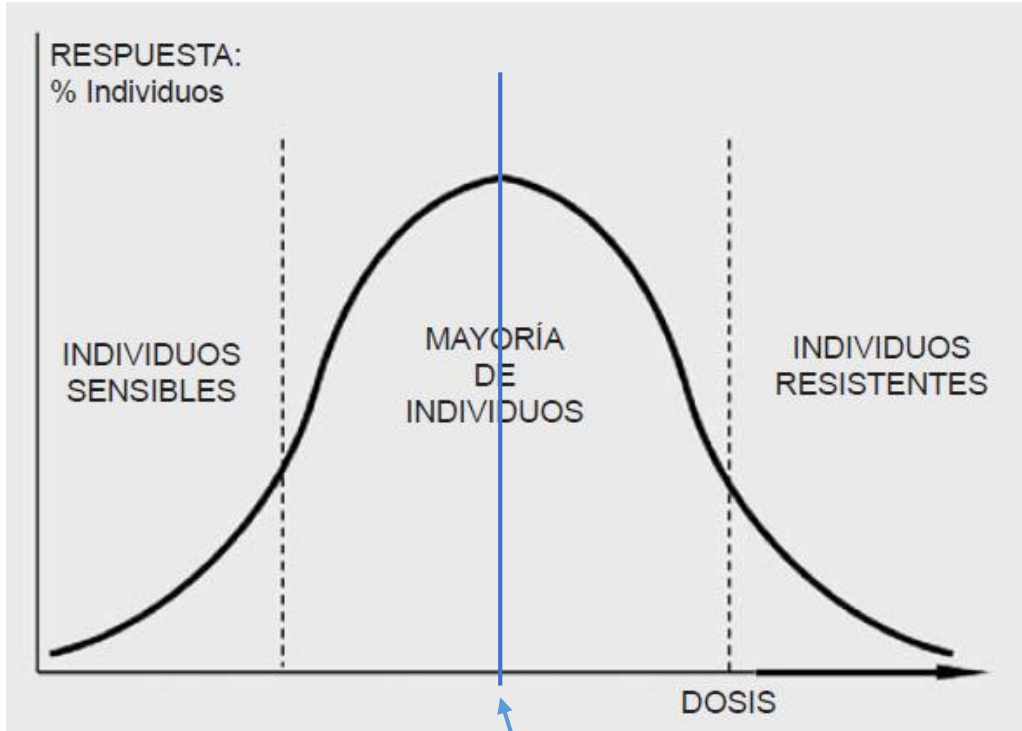
Profesor: **Gisela Schaumburg**

FACTORES QUE MODIFICAN LA TOXICIDAD DE UN TÓXICO

Factores que dependen de LA PERSONA

SUSCEPTIBILIDAD INDIVIDUAL

Describe las **diferentes respuestas biológicas** entre las personas frente **al mismo tóxico** y en **iguales condiciones de exposición**.



DE_{50} o CE_{50}

Especie y raza

Similares a humanos:
mono, la rata y el cerdo

Sexo

Hormonas sexuales

Maduración de
sistemas de órganos

Edad

Individuo

Estilo de vida,
comportamiento,
idiosincrasia,
ritmos circadianos

Estado de salud

Hábito alimentarios

La **subpoblación sensible** es más vulnerable que el **individuo común sano y expuesto**.

Factores que dependen del MEDIO AMBIENTE

Condiciones climáticas y meteorológicas

Influyen en la intensidad de la biotransformación y excreción de los xenobióticos

Temperatura Ambiental

- La velocidad de las reacciones químicas
- Modifica la vasodilatación superficial (pérdidas de calor)



Altera el volumen de sangre circulante



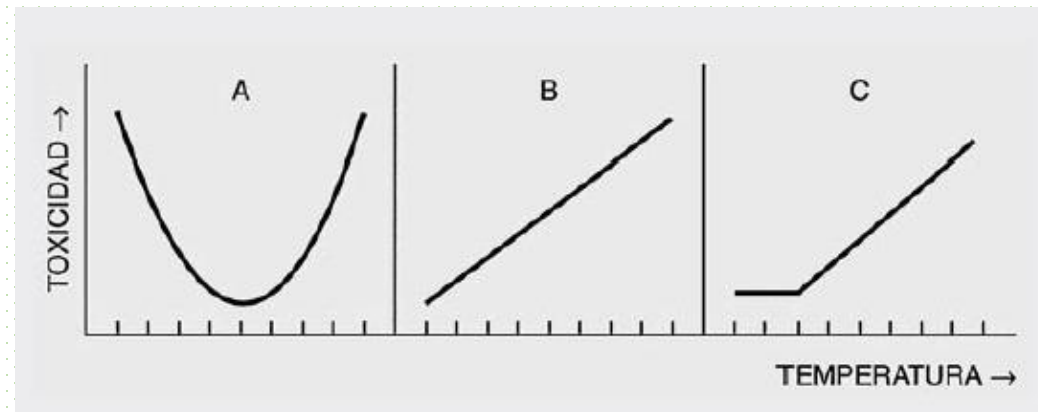
Cantidad de tóxico que llega a los receptores

Acción de la luz

- Asociado a las estaciones del año.
- Influye en la duración de los ciclos estrales, en el proceso reproductivo en las personas.

Presión atmosférica

- Influye en la **absorción de gases y vapores** y en la **eliminación** por vía pulmonar.
- La **unión receptor-tóxico** es directamente proporcional a la presión.



INTERACCIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS

Efectos combinados por exposición múltiple

Efectos combinados por una exposición (mezcla)

- **Magnitud de la Intoxicación** = **concentración** del agente en el aire exterior,
- **Intoxicación** = nivel y velocidad de acumulación del agente en algún lugar crítico del organismo.



En vapores, esto dependen de la presión de vapor y se determina el **RIESGO de VAPOR (tabulado)**

Efectos Independientes:

Dos o más agentes tóxicos absorbidos simultáneamente pueden actuar de forma independiente, sin interferirse entre sí cuando actúan sobre **distintos aparatos o sistemas** (polvo, calor, ruido).

Efectos Aditivos:

Cuando el **efecto combinado de dos sustancias químicas** sobre un **mismo aparato o sistema fisiológico** es **igual a la suma de los efectos** de cada agente administrado en forma individual (tolueno, xileno, plaguicidas).

Ejemplo: $8 + 7 = 15$

2 insecticidas organofosforados (clorpirifos y malatión) producen una **inhibición aditiva** de la **acetilcolina**

Efecto Sinérgico:

Cuando el **efecto combinado** de dos sustancias químicas es mucho **mayor que la suma de los efectos** de cada agente administrado **solo**.

Ejemplo: $8 + 7 = 35$

Efectos Antagonista:

cuando dos sustancias ejercen **efectos opuestos en el organismo**.

neutralizante ($3+(-3)=0$) = NO competitivo

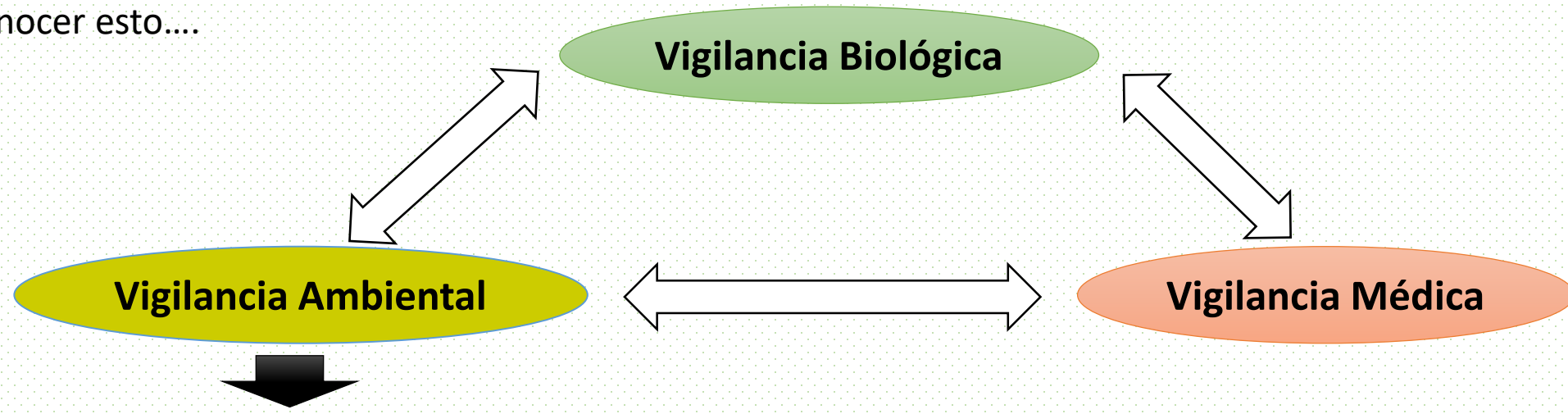
menos tóxico ($3+3=1$) = competitivo

Efectos de Potenciación:

Su acción conjunta de **2 sustancias** **aumenta** significativamente la **respuesta tóxica de otro u otros**.

Ejemplo: $0 + 8 = 20$

Para conocer esto....



Clasificación de sustancias nocivas

1. **CATEGORIA A:** Exposiciones **NO peligrosas**, no provocan cambios en el estado de salud y aptitud física de las personas expuestas en cualquier momento de su vida.
2. **CATEGORIA B:** Exposiciones que pueden provocar **efectos nocivos** en la salud o aptitud física **pero se revierten** rápidamente, sin llegar a generar una enfermedad precisa.
3. **CATEGORIA C:** Exposiciones que pueden llevar a una **ENFERMEDAD REVERSIBLE**.
4. **CATEGORIA D:** Exposiciones que pueden llevar a una **ENFERMEDAD IRREVERSIBLE** o la **MUERTE**.

EVITARLOS!!!

CONCENTRACIONES MÁXIMAS ADMISIBLES

Valor Límite Umbral (VLU) o “Threshold limit value (TVL)”:

Se refiere a **niveles permisibles** de agentes **químicos o físicos** en la atmósfera del lugar de trabajo ponderadas en el tiempo y calculadas para una **exposición de 8 hs diarias y 40 hs semanales** (admitiendo susceptibilidad personal). Fueron propuestos por la *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1993)* <https://www.acgih.org/>

Concentración Máxima Permitida (CMP) o Máxima concentración admisible (MAC, en inglés):

Se define como la **concentración máxima admisible de sustancias peligrosas** en el **aire** del ámbito laboral para exposiciones de **8 hs diarias** durante toda la **vida**, que **NO CAUSAN** ninguna **afección o alteración en la salud** del trabajador inmediatamente luego del trabajo o posteriormente o en las **generaciones siguientes**.

- ❖ **TLV-TWA o CMP (concentración máxima permisible media ponderada en el tiempo):** Es la concentración media (límite establecido) a la que puede estar **expuesto** un trabajador durante **8 horas diarias** o **40 horas semanales** **sin sufrir efectos adversos**.
- ❖ **TLV-C o CMP-C, valor techo (ceiling):** Es la concentración ambiental que no puede ser sobrepasada durante una exposición en ningún momento. Es mas apropiado para los **gases irritantes**.
- ❖ **TLV-Stel o CMP - CPT: valores límites de exposición de trabajadores** para cortos períodos de tiempo sin sufrir **efectos tóxicos** (irritación, daños crónicos o irreversibles en tejidos o narcosis) y por ende, **no debe ser sobrepasado en ningún momento** de la jornada laboral. No debe superar los **15 minutos** y **sin repetirse** más de **4 veces al día** o en intervalos **menores a 1 hora**.

Tabla de CMP de algunas
sustancias peligrosas industriales



Resolución 295/2003

Valores Límites Umbrales

Expresión de contaminantes:

- **Concentración volumétrica: V/V** → **ppm** del contaminante (**gases y vapores**) en un millón de partes de aire (l o m³) a PTN.
- **Concentración másica: P/V** → **mg/m³**: mg del contaminante en cualquier estado en un 1 m³ (1000 litros) de aire.
µg/m³: microgramos del contaminante en un m³ = **SUSTANCIAS CANCERÍGENAS CON LÍMITES DE EXPOSICIÓN muy bajos.**

Otras unidades:

- ❖ **MPPMC**: millones de partículas por m³ de aire (*poco utilizado en la actualidad*)
- ❖ **Concentración de fibras**: fibras / cm³
Ejemplo: **amianto = 5 fibras / cm³ (< a 5 µm de largo)**
- ❖ **En %**: del contaminante gaseoso en 100 partes de aire (V/V). Puede ser útil para los límites de exposición.

Ppm se puede convertir a **mg/m³** o viceversa

Se usan los **pesos moleculares (PM)** del contaminante (tabuladas)

Un **mol de cualquier sustancia química** en estado gaseoso ocupa:

- A 0°C y 760 mmHg: **22,4 litros**
- A 25°C y 760 mmHg: **24,45 litros**

$$\text{ppm} = \text{mg/m}^3 \times 24,45 / \text{PM}$$

$$\text{mg/m}^3 = \text{ppm} \times \text{PM} / 24,45$$

Ejemplo: Sulfuro de carbono (S₂C):
PM= 76 CMP= 20 ppm
20x 76/24,45 = **62,16 mg/m³**

Productos de la descomposición del **politetrafluoroetileno**



Fluoruro
(en el aire)



valores límite umbral más bajos posibles

Humos de soldadura, Partículas Totales:

Valor límite umbral: **5 mg/m³**

Valores Límites Umbrales para MEZCLAS

Efectos independientes

Cuando por lo menos **una de sus sustancias** componentes **rebasa su VLU específico**, o sea cuando cualquier fracción de la serie ($C_1/T_1 + \text{ó} + C_2/T_2$, etc) **alcance valores superiores a 1**.

$$\frac{C_1}{T_1} = 1; \quad \frac{C_2}{T_2} = 1; \quad \frac{C_3}{T_3} = 1; \quad \text{etc.}$$

Concentraciones atmosféricas

Concentración máxima permitida

Ejemplo 1: El aire contiene **0,05 mg/m³ de plomo** (CMP = 0,05) y **0,7 mg/m³ de ácido sulfúrico** (CMP = 1)

$$\frac{0,05}{0,05} = 1; \quad \frac{0,7}{1} = 0,7$$



No se ha sobrepasado el valor límite.

Efectos Aditivos

Cuando se analiza el aire para determinar el contenido de cada componente, **el valor límite umbral de la mezcla es:**

$$\frac{C_1}{T_1} + \frac{C_2}{T_2} + \frac{C_3}{T_3} = 1$$

Ejemplo 1: El aire contiene 400 ppm de acetona (CMP, 500 ppm), 150 ppm de acetato de secbutilo (CMP, 200 ppm) y 100 ppm de metiletilcetona (CMP, 200 ppm).

Concentración ambiental de la mezcla = 400 ppm + 150 ppm + 100 ppm = 650 ppm de la mezcla


 $400/500 + 150/200 + 100/200 = 0.80 + 0.75 + 0.5 = 2.05$



Se sobrepasa el valor límite umbral de la mezcla

Existe riesgo en el ambiente laboral



Ejemplo 2: Cuando se conoce la *composición porcentual (en peso)* de la **MEZCLA LÍQUIDA**, el **valor límite umbral** de cada componente debe expresarse en **mg/m3**.

se presume que la composición ambiental es similar a la del material original

1

% en peso del componente

CMP de la mezcla =

$$\frac{f_a}{\text{CMP}_a} + \frac{f_b}{\text{CMP}_b} + \frac{f_c}{\text{CMP}_c} + \frac{f_n}{\text{CMP}_n}$$

El líquido contiene (en peso):

- **50% de heptano:** CMP = 400 ppm ó 1.640 mg/m3
1 mg/m3 = 0,24 ppm
- **30% de metilcloroformo:** CMP = 350 ppm ó 1.910 mg/m3
1 mg/m3 = 0,18 ppm
- **20% de percloroetileno:** CMP = 25 ppm ó 170 mg/m3
1 mg/m3 = 0,15 ppm

CMP de la mezcla =

$$\frac{0,5}{1.640} + \frac{0,3}{1.910} + \frac{0,2}{170} = \frac{1}{0,00030 + 0,00016 + 0,00118}$$

= **1/ 0.00164 = 610 mg/m3**

De esta mezcla:

- El 50% ó $610 \times 0,5 = 305 \text{ mg/ m3}$ son de heptano
- El 30% ó $610 \times 0,3 = 183 \text{ mg/m3}$ son de metilcloroformo
- El 20% ó $610 \times 0,2 = 122 \text{ mg/m3}$ son de percloroetileno



CMP de la mezcla = **610 mg/m3**



ó

CONVERSIÓN de mg/m3 en PPM de la siguiente manera:

- heptano: $305 \text{ mg/m3} \times 0,24 = 73 \text{ ppm}$
- metilcloroformo: $183 \text{ mg/m3} \times 0,18 = 33 \text{ ppm}$
- percloroetileno: $122 \text{ mg/m3} \times 0,15 = 18 \text{ ppm}$



CMP de la mezcla = **124 ppm**

CMP para mezclas de polvo de minerales: "biológicamente activos"

Partículas (insolubles) no especificadas de otra forma (PNEOF)



POLVOS MOLESTOS =
Excesivas concentraciones producen problemas en ambiente trabajo



situaciones fatales ocasionalmente

Se puede usar la fórmula general para mezclas

CMP de la mezcla =

$$\frac{f_a}{\text{CMP}_a} + \frac{f_b}{\text{CMP}_b} + \frac{f_c}{\text{CMP}_c} + \frac{f_n}{\text{CMP}_n} = 1$$

No tienen definido un VLU específico

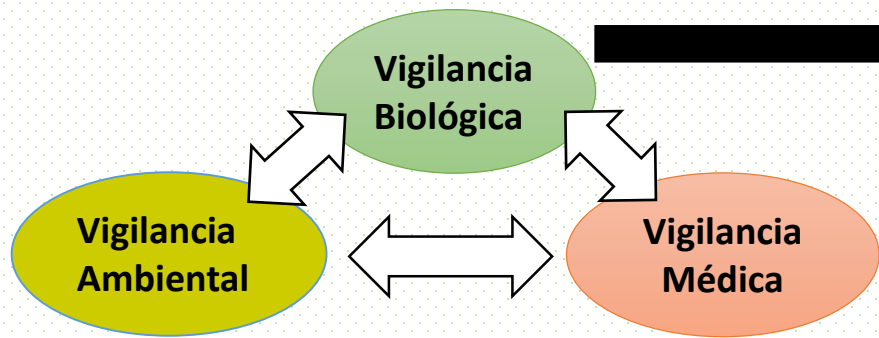
CMP= **10 mg/m³ o 1.060 mppmc de polvo total**, siempre que éste contenga menos de 1 % de sílice o 5 mg/m³ de **PARTÍCULA INHALABLE**.
CMP= **3 mg/m³** para **PARTÍCULAS RESPIRABLES**.



Algunos ejemplos de polvos molestos: Aceites vegetales, almidón, caliza, celulosa (fibras de papel), mármol, fibras de lana mineral, sacarosa, entre tantas otras.

Algunos asfixiantes simples: etano, etileno, hidrógeno, metano, entre otros.

Estos no tienen un VLU porque el factor limitante es el O₂ (inodoros en ambientes deficientes) = riesgo explosivo



Índices Biológicos de Exposición (IBE)

Se establecen a través de análisis y evaluación = Resolución N° 650/2002.

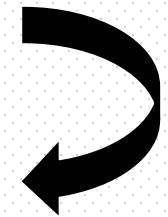
Representan los niveles de exposición que los **trabajadores sanos** puedan mostrar al mismo grado que el VLU y **no deberían experimentar efectos adversos para la salud.**

El **determinante del IBE** puede ser el mismo compuesto químico, uno o más metabolitos en un fluido biológico o un cambio bioquímico reversible característico inducido por el propio compuesto.

Muestras de orina, sangre o aire exhalado.

Este tipo de control debe **SER UN COMPLEMENTO** a una **evaluación ambiental**:

- Para completarla
- Comprobar la eficacia de los equipos de protección individual
- Detectar una posible absorción dérmica y/o gastrointestinal.



Detectar precozmente las primeras manifestaciones de enfermedad que puede ocasionar el tóxico.

- Examen clínico periódico:**
- Examen físico
 - Exámenes complementarios
 - Registro de datos para Historia Clínica Ocupacional.

Vigilancia Médica



**UNIDAD 3:
TOXICOCINÉTICA Y
TOXICODINÁMICA**

Profesor: **Gisela Schaumburg**

Etapas del proceso tóxico

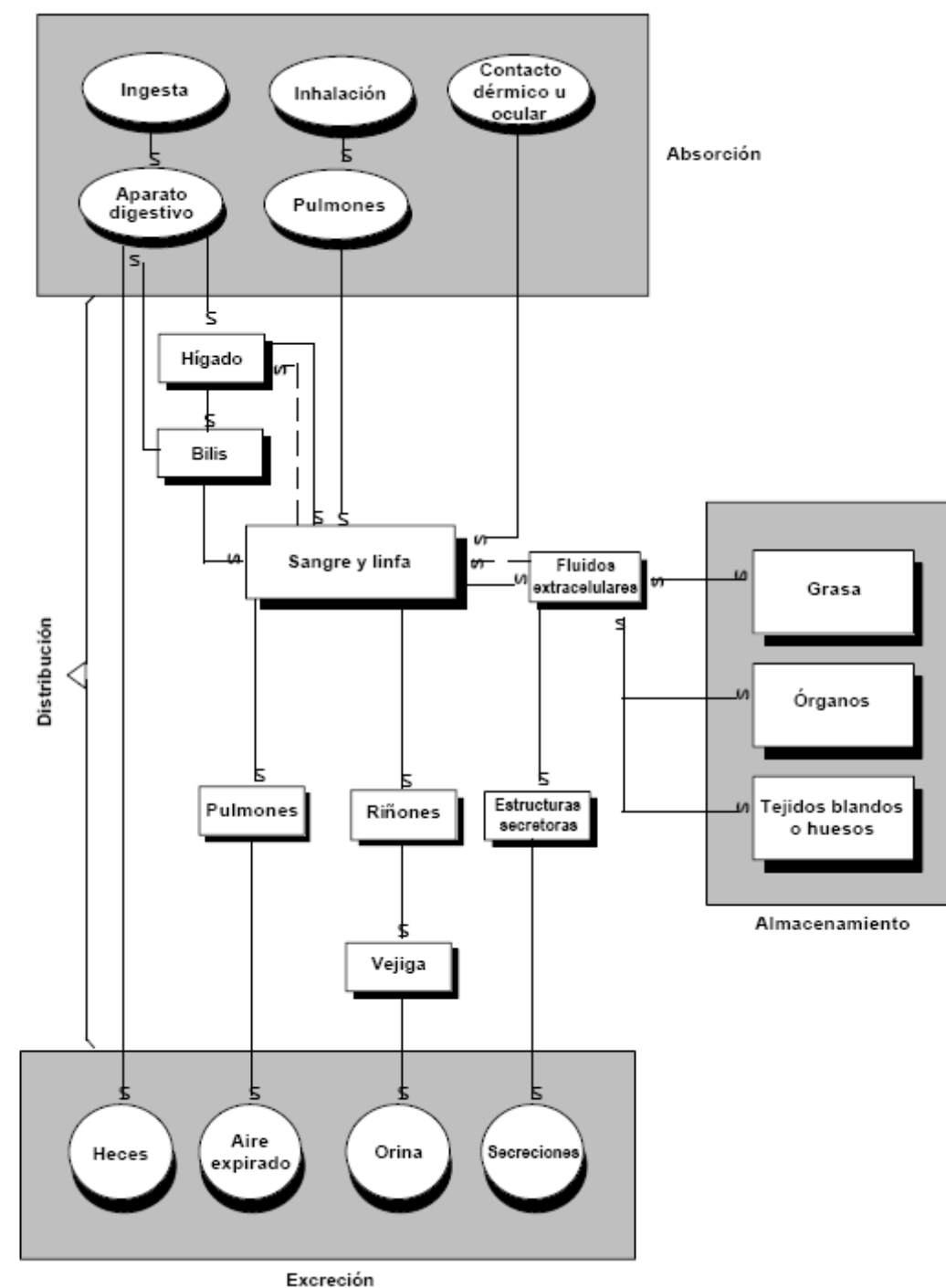


Fase 2: Toxicocinética

Estudia el **transito (recorrido)** que hace el **xenobiótico** dentro del organismo hasta originar intoxicaciones sistémicas.

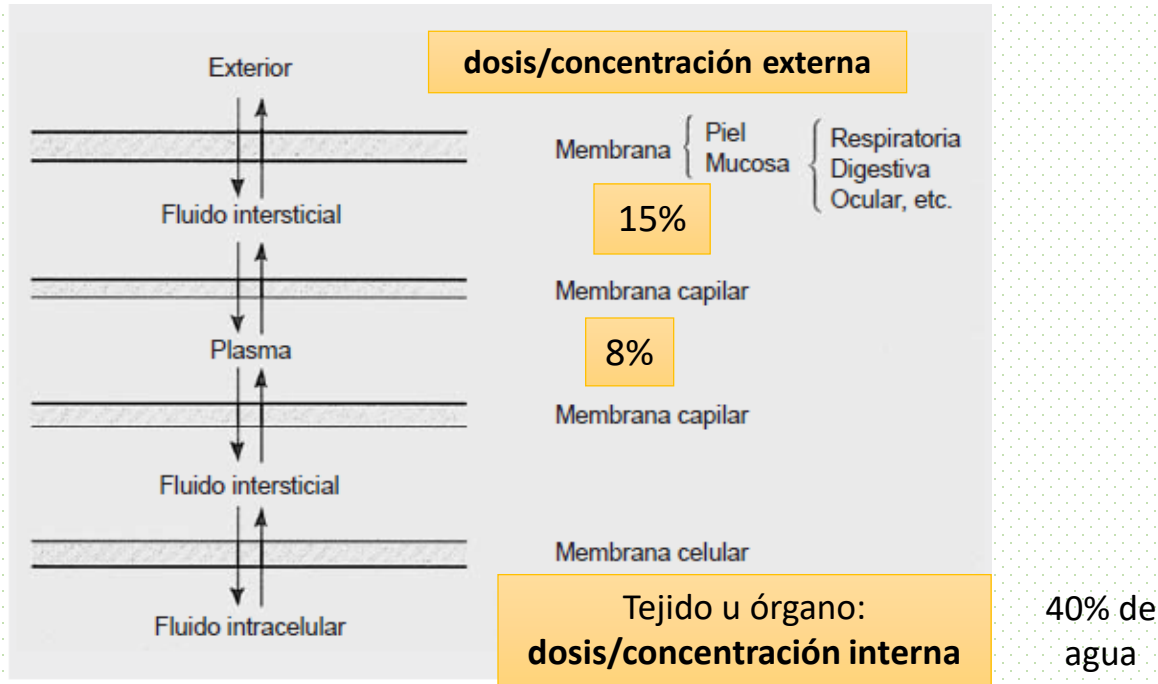
4 etapas: ADME

- ✓ **A**bsorción
- ✓ **D**istribución
- ✓ **M**etabolismo
- ✓ **E**xcreción



ABSORCIÓN

Consiste en el paso de un xenobiótico desde el **EXTERIOR** a los **FLUIDOS BIOLÓGICOS** (sangre, linfa, líquido cefalorraquídeo).



Vías de entrada de xenobióticos ordenados según la velocidad de absorción y distribución.

Intravascular	Intraarterial
	Intravenosa

Inhalatoria	Alveolos
	Tracto superior

Mucosa	Sublingual
	Vaginal
	Nasal
	Ocular

Intraperitoneal (sustancias hidrosolubles)

Rectal	Inferior
	Superior

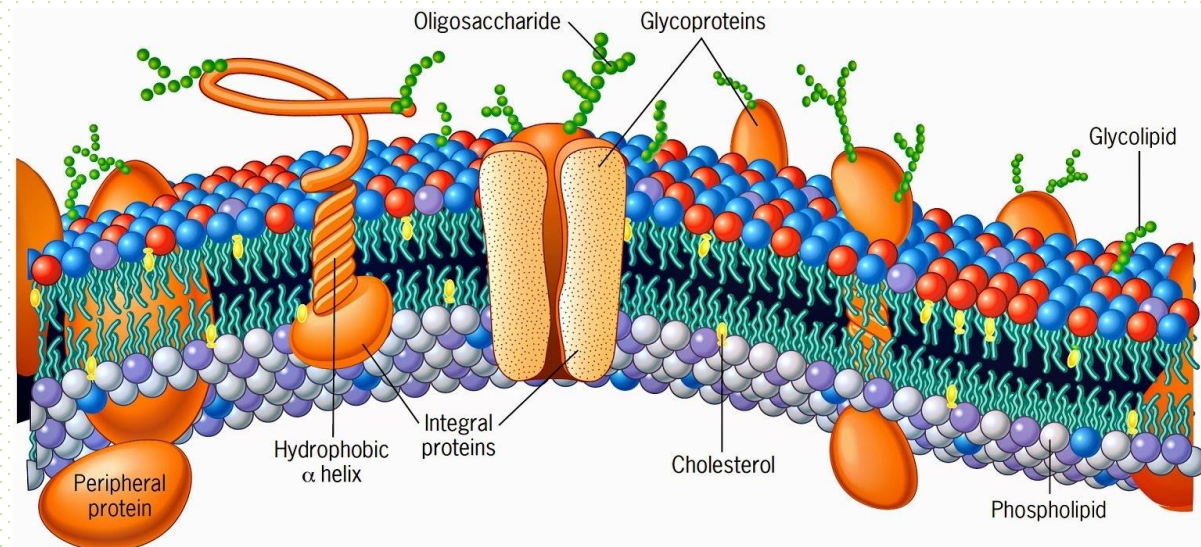
Intramuscular

Subcutánea

Oral

Pecutánea

Toda **absorción biológica** requiere el paso a través de **una membrana**

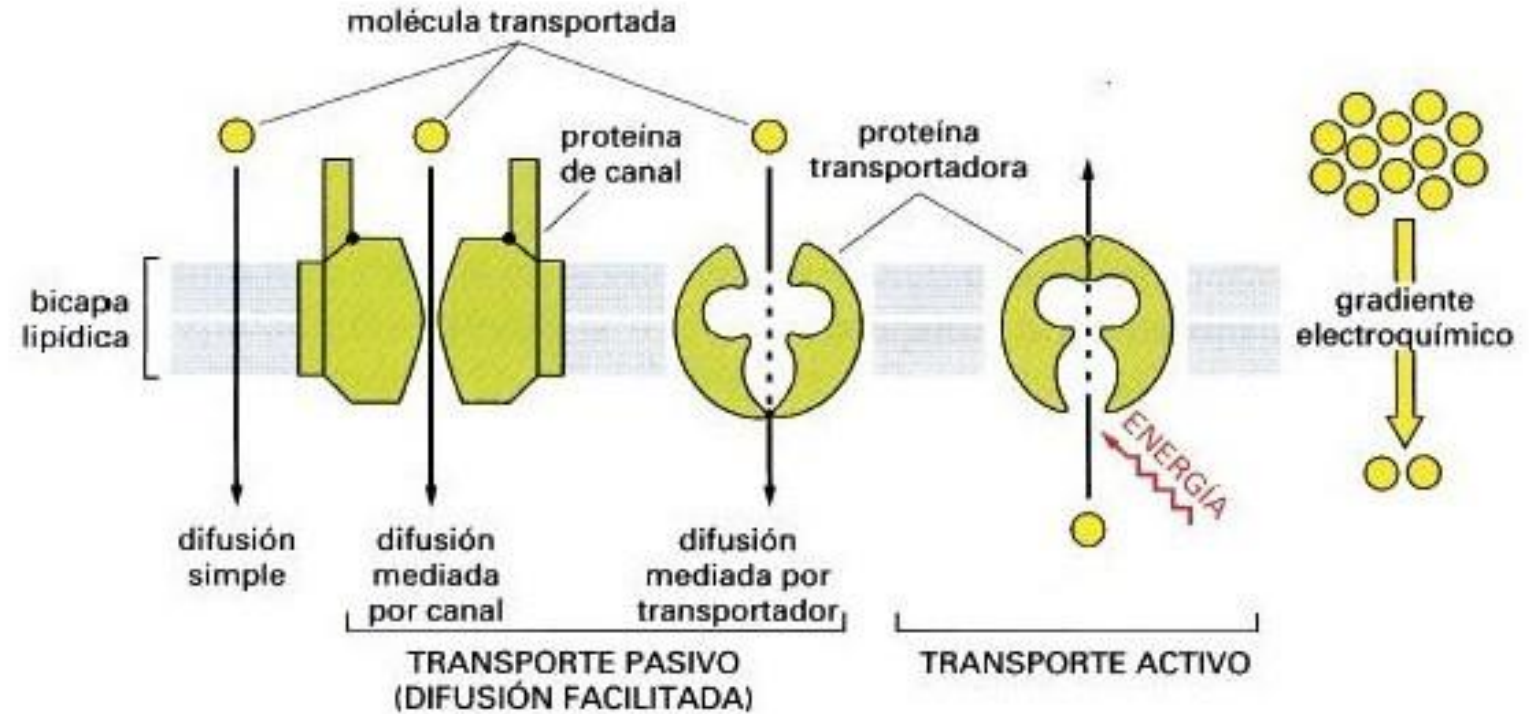


Mecanismos de absorción en membrana

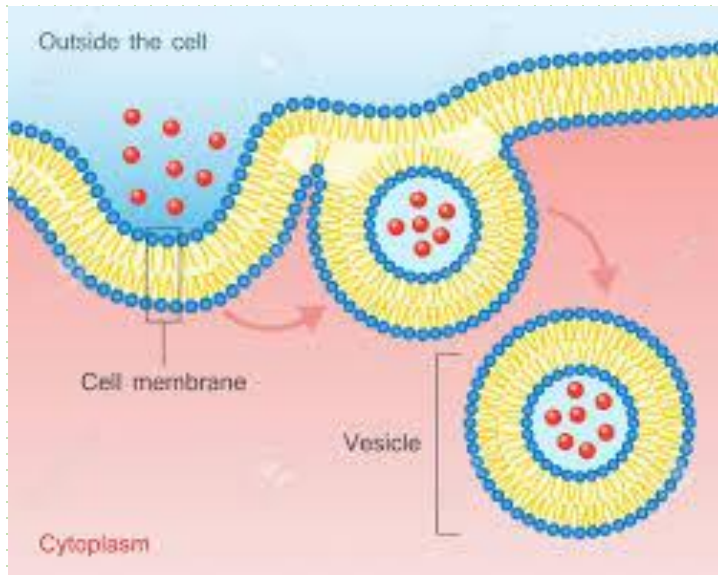
Transporte Pasivo

- ❖ **Difusión simple** (más común para tóxicos)
- ❖ **Filtración:** a través de **poros de la membrana** (tamaño y liposolubilidad)
- ❖ **Difusión facilitada**

Transporte Activo



Endocitosis



Fagocitosis

Pinocitosis

Absorción por el tracto respiratorio

Agentes que ingresan

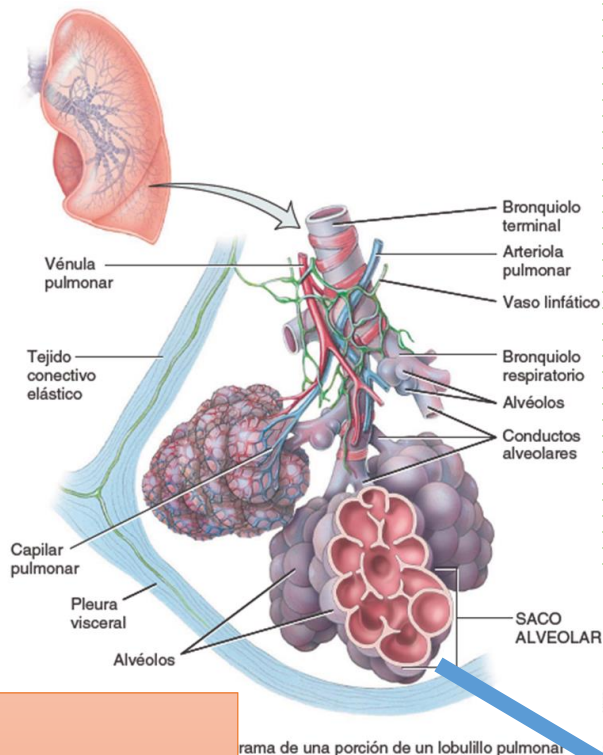
- Estado gaseoso (N₂, CO)
- Vapores de líquidos volátiles (benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, "thineres"),
- Humos (productos orgánicos e inorgánicos)
- Aerosoles (plomo en las emisiones de los motores automotrices).
- Partículas suspendidas en el aire: menor a 10 µm.

Se depositan en diferentes sitios:

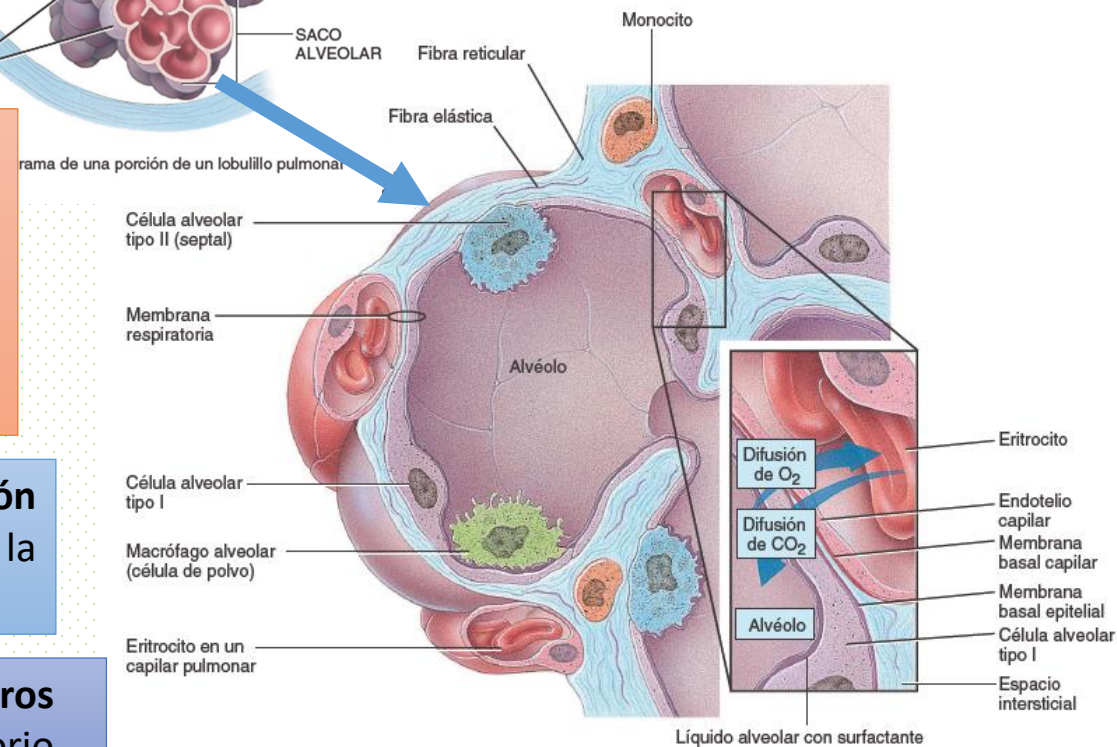
- ✓ > a 10 µm en vías aéreas superiores (estornudo)
- ✓ Entre 5 µm y 2 µm en traqueo-bronquiolar (por moco o estornudo)
- ✓ > a 2 µm en los sacos alveolares (macrófagos o formar placas) y pueden absorberse

La VELOCIDAD DE ABSORCIÓN depende de la **ventilación pulmonar (ventilación del ambiente)**, el **gasto cardíaco** (flujo sanguíneo por los pulmones), la **solubilidad del tóxico en la sangre** y su **velocidad de metabolización**.

El agente químico absorbido puede alcanzar centros vitales como el **SNC y otros órganos sin pasar por el hígado**, ya que van directamente al torrente circulatorio.



- Superficie de 30 m² (espiración) a 100 m² (inspiración profunda).
- Red sanguínea de unos 2.000 km de capilares.



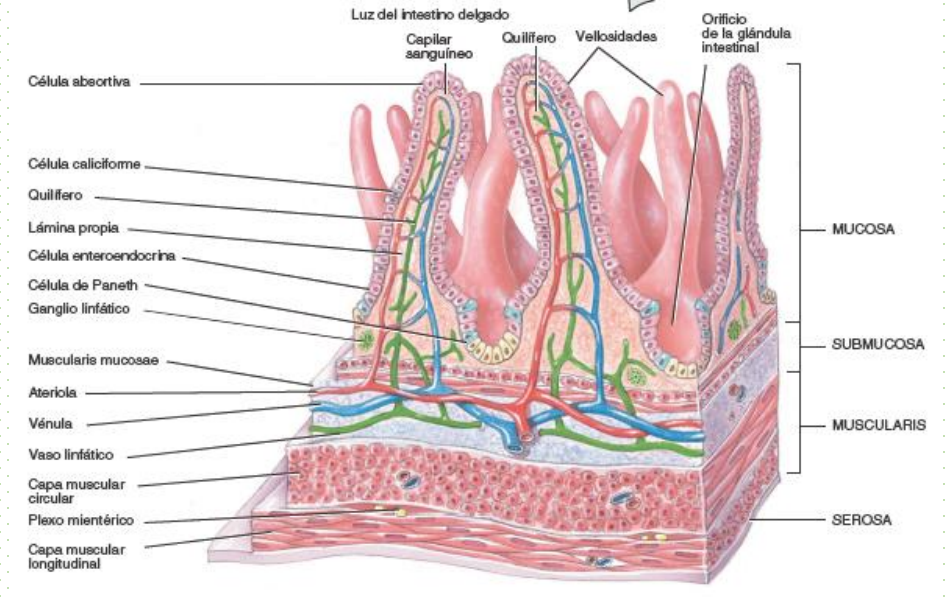
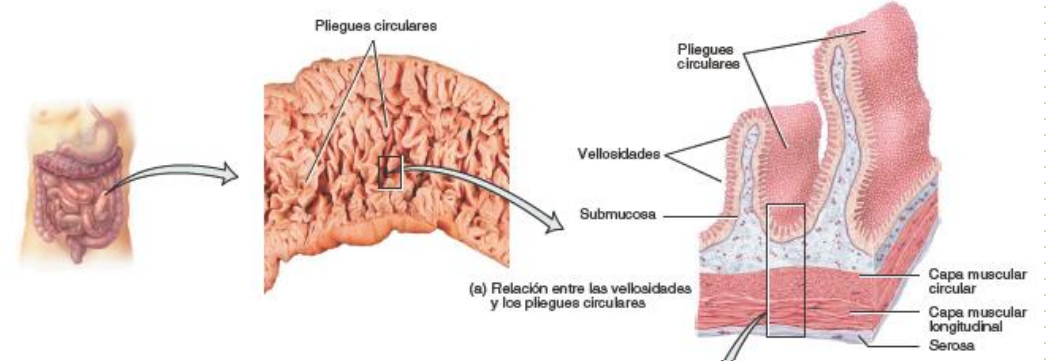
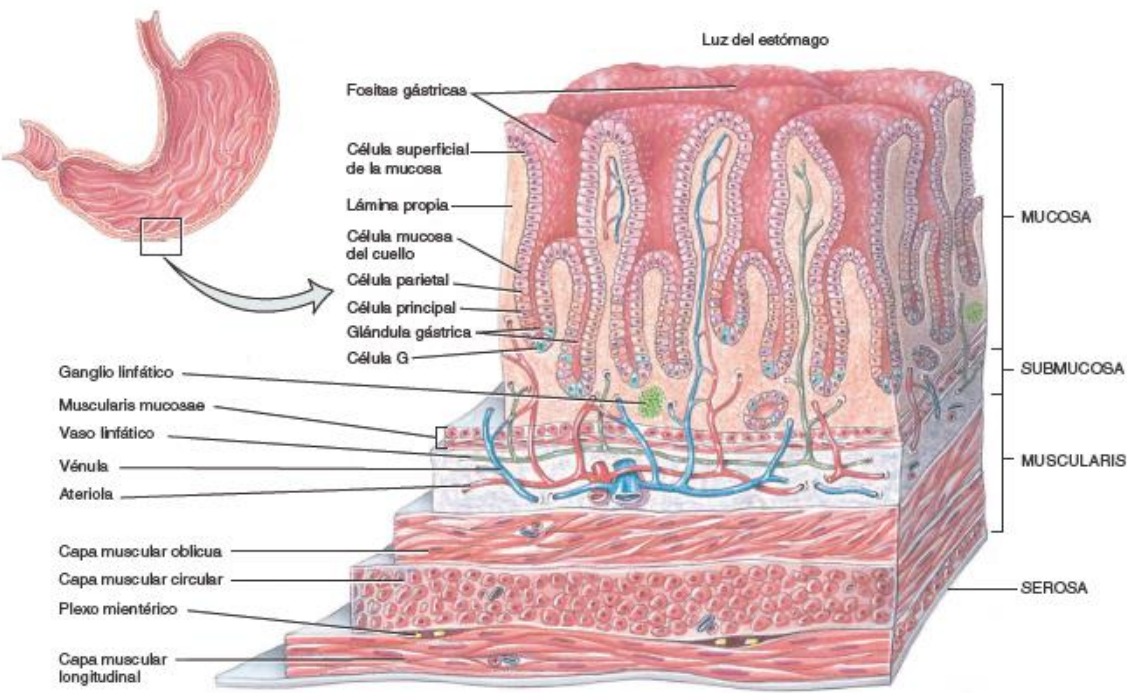
(a) Corte a través de un alvéolo, que muestra los componentes de la célula

(b) Detalles de la membrana respiratoria

Absorción por el tracto gastrointestinal (TGI)

Ruta más frecuente en las **intoxicaciones accidentales** (alimentos y bebidas contaminados) o **con fines suicidas o criminales**

El lugar de absorción **más importante** es el **estómago** e **intestino delgado**, en menor medida en **boca y recto**.



La **superficie activa de absorción (mucosa)** en el **intestino** es de unos **100 m2**.

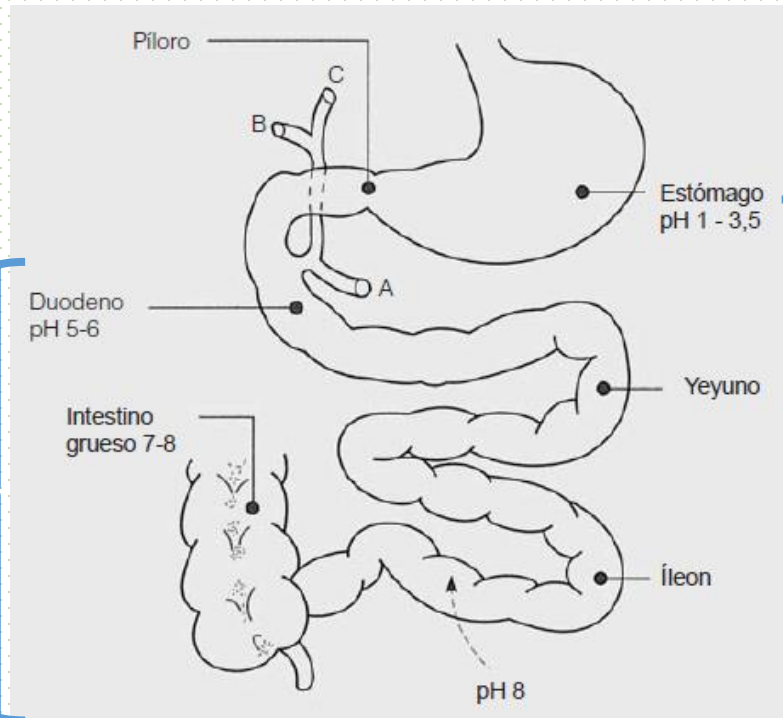
Factores que influyen en la absorción:

- Propiedades fisicoquímicas de los tóxicos
- Vaciamiento gástrico
- Tiempo de permanencia
- pH local
- Peristaltismo y el flujo sanguíneo local.
- Secreciones gástricas e intestinales (bilis)

La **microflora intestinal** puede modificar algunas sustancias, aumentando su toxicidad:

Aminas → **nitrosoaminas cancerígenas**

La ruta del TGI **conduce al tóxico** por la vena que va **al hígado**, donde puede ocurrir **modificación de la molécula del tóxico**.

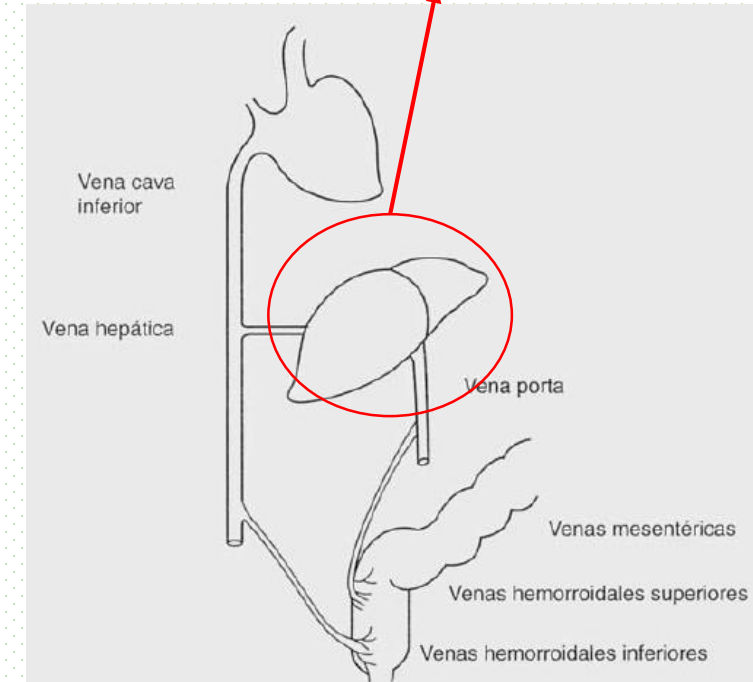


Ácidos débiles

Bases débiles

Cólon y recto:
poca absorción

Variaciones del pH a lo largo del tubo gastrointestinal.

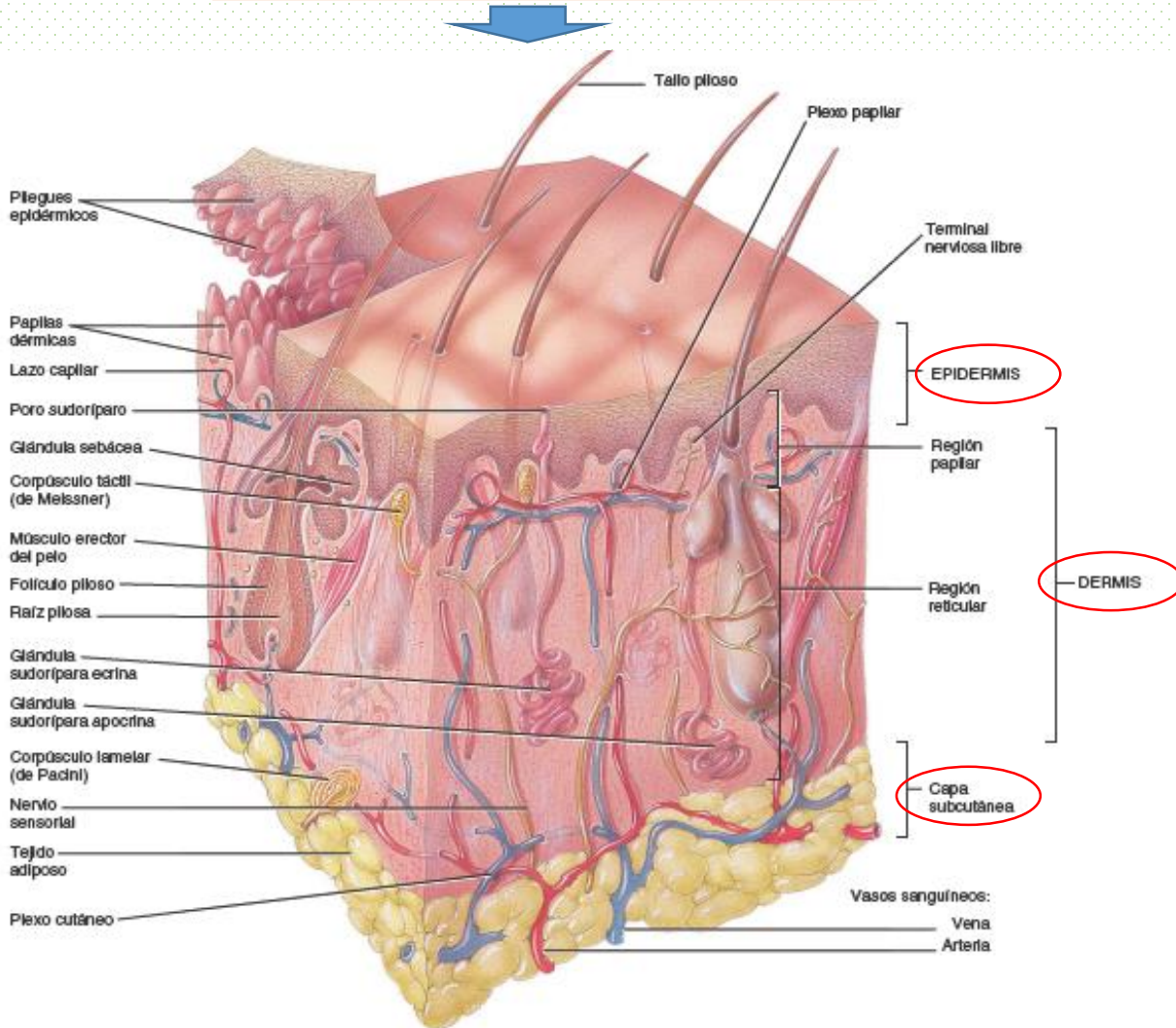


La absorción por **vía rectal** es más **rápida y efectiva** en la proximidad del ano, pues el plexo venoso hemorroidal inferior **evita el paso por el hígado**.

Absorción por la **piel** (dérmica o percutánea)

Es una **barrera (1ra)** considerablemente efectiva, que impide el ingreso de numerosas sustancias.

Superficie de **1.8 m²** en el adulto



FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN

- ✓ Estado de la piel (intacta o dañada) depende de la EDAD
- ✓ Hidratación, transpiración
- ✓ Propiedades fisicoquímicas del tóxico: hidro o liposolubilidad, peso y tamaño molecular.
- ✓ Tiempo de contacto
- ✓ Irrigación sanguínea
- ✓ Afinidad de los químicos por los constituyentes tisulares.
- ✓ Temperatura ambiental

Agentes que ingresan

- Insecticidas orgánico fosforados (paratión, malatión),
- Anilinas (tintas, "marcadores"),
- Disolventes orgánicos (benceno, tolueno),
- Compuestos orgánicos de los metales (tetraetilo de plomo, etc.)

Otras vías de absorción:

Placenta

- Las membranas celulares que separan la sangre materna de la fetal constituyen un lugar más del paso de químicos hacia el embrión-feto.



Mayor interés es durante la **FASE DE EMBRIOGÉNESIS**

Leche materna

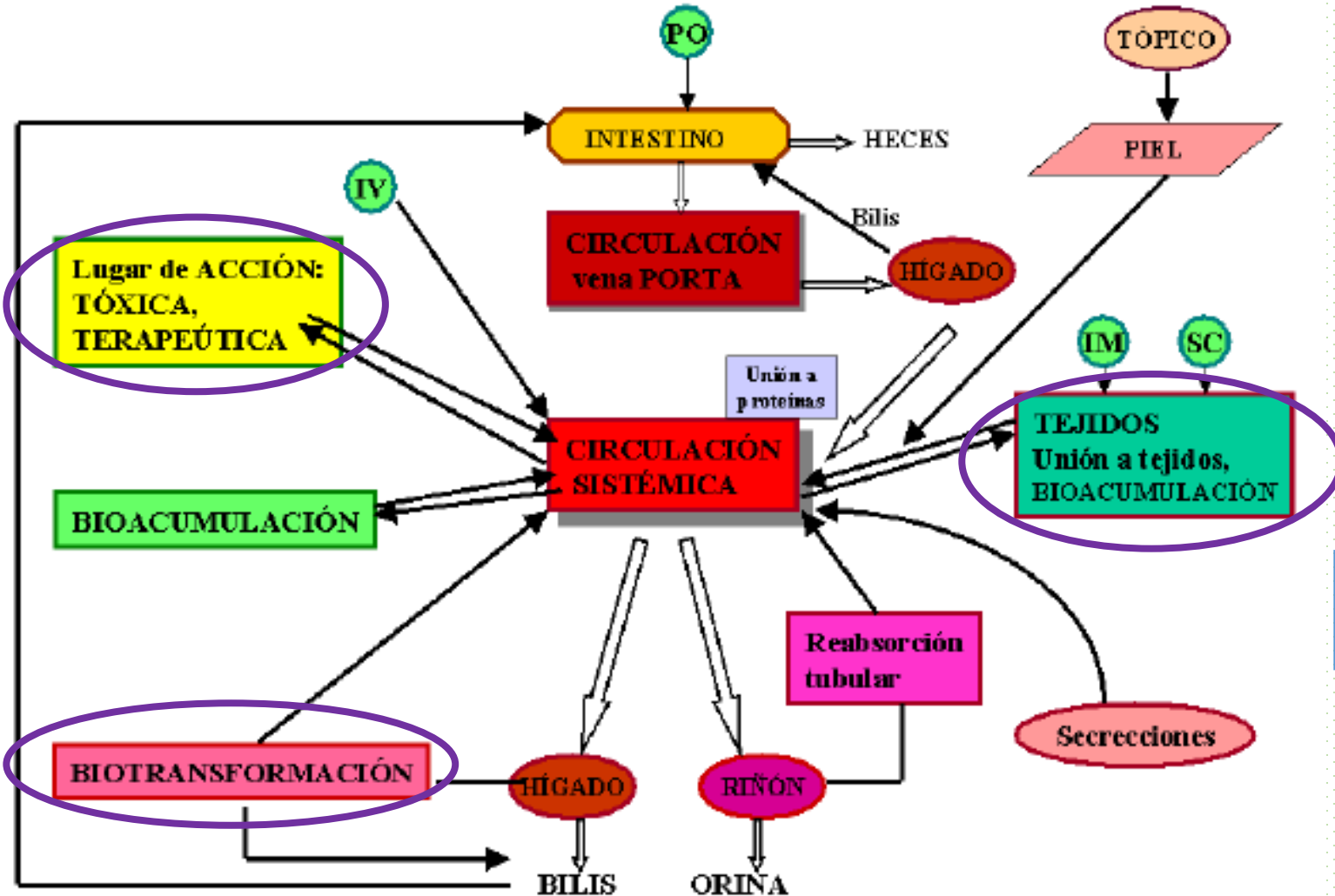
- Ciertas **sustancias** como numerosos **medicamentos, metales (plomo), alcohol y plaguicidas** se eliminan por esta vía y pueden alcanzar **concentraciones mayores en la leche** que en el plasma de la madre.



Mayor peligro por la **inmadurez fisiológica del hígado del lactante.**

DISTRIBUCIÓN

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



La fracción ligada a las proteínas plasmáticas se comporta como un depósito.



La fracción libre es la que se distribuye y es la activa porque va al órgano blanco.

¿Todos los tejidos reciben la misma cantidad de una sustancia distribuida en la sangre?

NO!!!, ¿Por qué?



1) El flujo sanguíneo es **diferente** para los diversos tejidos.

El *hígado, los riñones, el corazón y el cerebro* reciben un flujo mayor que los huesos o el tejido adiposo.

2) La afinidad físico-química del tejido por el tóxico.



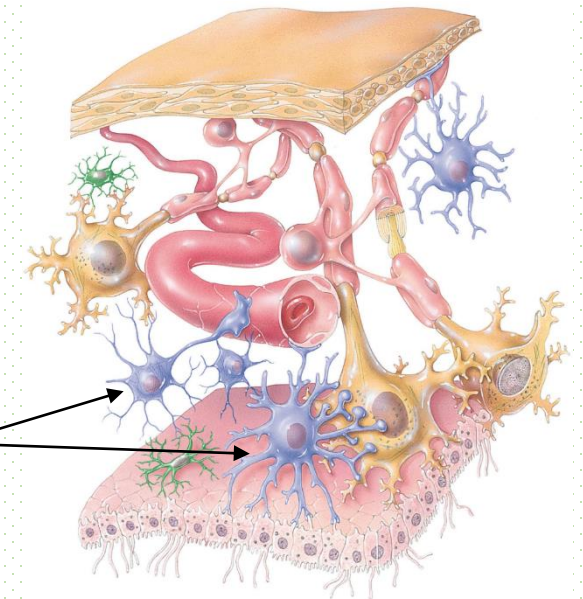
Xenobióticos **altamente lipofílicos** se acumularán en el **tejido adiposo**:

diversos compuestos clorados como el plaguicida endosulfán y los **bifenilos policlorados (PCBs)**.

3) La presencia de “**barreras especiales**” que *dificultan la entrada de los xenobióticos*.

Barrera hematoencefálica **cerebral**

Astrocitos



No es totalmente impermeable a todos los xenobióticos, pero *disminuye en gran medida la velocidad de ingreso de estos compuestos*.

Almacenamiento temporal de tóxicos



Los tóxicos se fijan reversiblemente a **diferentes tejidos del cuerpo**, pudiéndose **movilizarse hacia la sangre** y originar una **reacción tóxica**.

Barrera hematoencefálica

- Organofosforados y
- Organoclorados
- Monóxido de carbono
- Mercurio
- Arsénico

Placenta

- DDT
- Plomo
- Alcohol

Pulmones:

- Paraquat
- asbesto

Tejido adiposo

- Insecticidas
- organoclorados

Huesos y dientes

- plomo,
- Iones fluoruros
- Tetraciclina

Uñas y Pelo

- Arsénico

METABOLISMO

BIOTRANSFORMACIÓN:

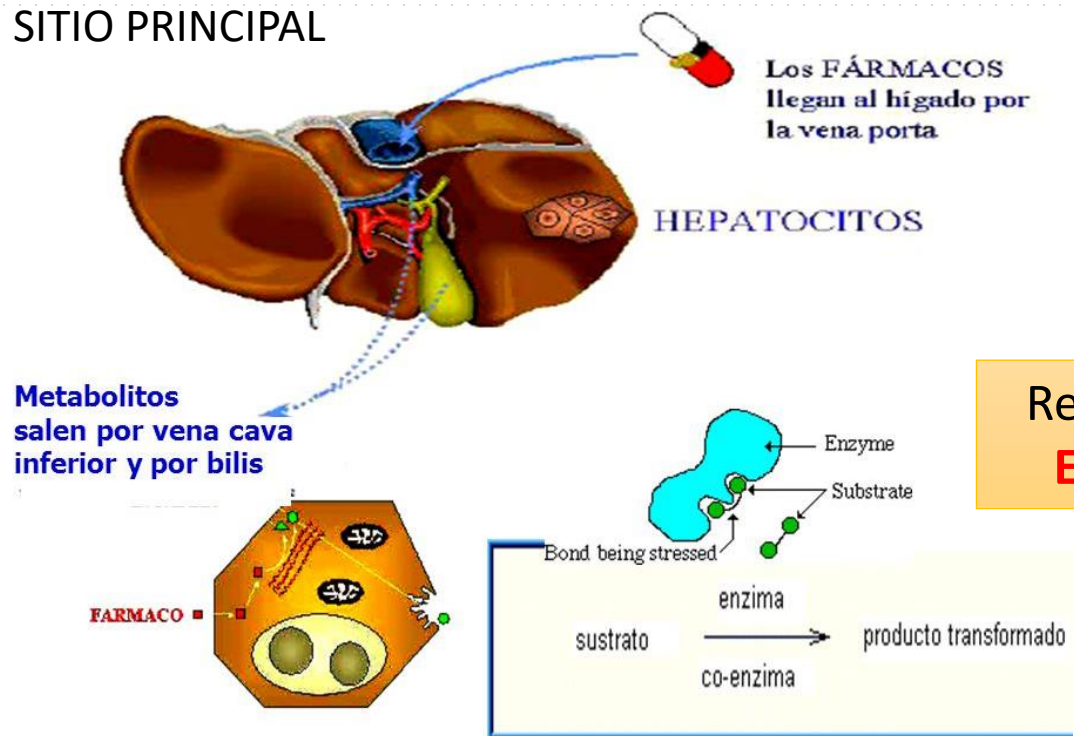
Un conjunto de procesos metabólicos que convierte a una **sustancia química exógena** en un **metabolito**.

Transformar el producto original en compuestos **más activos o menos activos**.

Reducir la **toxicidad** del agente químico

Convertir **sustancias liposolubles** en **hidrosolubles** para favorecer su **eliminación**.

SITIO PRINCIPAL



Requiere de **ENZIMAS**

Otros sitios de BIOTRANSFORMACIÓN:

- Riñón,
- tracto gastrointestinal,
- pulmón,
- placenta
- sangre.

LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS TÓXICOS

Algunos compuestos entran directamente

FASE I

Oxidación
Reducción
Hidrólisis
Decarboxilación
Hidroxilación

FASE II

Productos
conjugados

Tóxico

Metabolito

Inactivo

Liposoluble
No polar
Activo

+/- Polar
+/- Inactivado
(lo más
frecuente)

Polar
Hidrosoluble

- **Menos** unión a proteínas plasmáticas
- Poco **almacenamiento** en grasas.
- **Mayor** excreción en riñones

Sistema Enzimático Microsomal Hepático

REACCIONES DE FASE I

Consisten en la **modificación de la molécula original (TÓXICO)** mediante la **introducción de un nuevo grupo funcional**, generalmente el **metabolito** resulta un compuesto **más polar**.

Exponen o inducen un grupo funcional
-OH, -NH, -SH o -COOH.

El producto puede ser una **molécula más pequeña**

Regularmente solo originan un pequeño **aumento de la afinidad con el agua.**

Principales ejemplos de REACCIONES:

- ❖ **Oxidación:** mediante enzimas denominadas oxidasas.
- ❖ **Reducción:** mediante reductasas (en el citosol y microsomas; en flora del TGI).
- ❖ **Hidrólisis:** mediante carboxilesterasas, amidasas, esterasas (enzimas en el citosol y otras microsomales).
- ❖ **Dealquilación**
- ❖ **Dehalogenación,**

Formación de un radical libre más tóxico que el original (**bioactivación**) = **potencial daño al ADN**

Ej.: **cloruro de carbono (Cl₄C)** por deshalogenación reductiva da el radical libre **triclorometilo**

El **benceno** se convierte en **fenol**



3 mecanismos celulares:

- ✓ **Sistemas amino-oxigenasas (RE)**
- ✓ **Sistemas Citocromos P450 (RE)**
- ✓ **Peroxidasas**



etanol

Alcohol
deshidrogenasa
(citosol)

acetaldehído



Ac. acético
Aldehído
deshidrogenasa
(citosol)

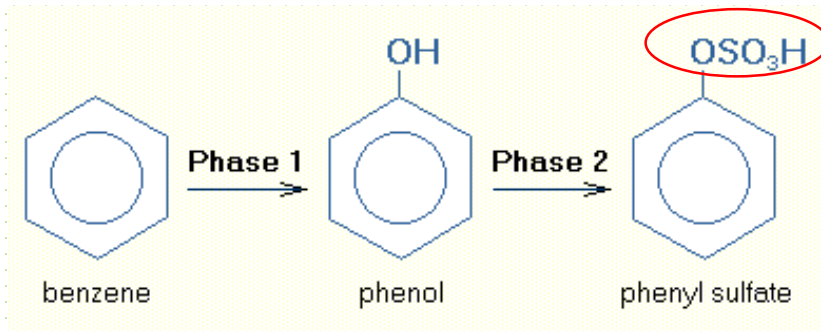
REACCIONES DE FASE II

Involucran la **conjugación de una sustancia química** (endógena o exógena) o **alguno de sus metabolitos** con un **grupo endógeno**, rindiendo un compuesto (conjugado) generalmente **más polar**.



Las más frecuentes son:

- ❑ **Ácido glucurónico** = reacciones de glucuronidación
- ❑ **Sulfato** = reacciones de sulfación
- ❑ **Glutation (GSH)** = reacciones de conjugación con glutatión
- ❑ **Acetilación** = reacciones de acetilación
- ❑ **Ciertos aminoácidos** = reacciones de conjugación con aminoácidos
- ❑ **Grupos metilo** = reacciones de metilación



Agregado de un **grupo polar**

Sulfatación del fenol

La **velocidad y grado de reacciones de BIOTRANSFORMACIÓN** puede afectarse por varios **factores**:

- ❖ **Edad y desarrollo:** La **actividad** de muchas **enzimas** localizadas en el **hígado** depende de la edad de la persona.
- ❖ **Sexo:** Hay diferencias en la **actividad enzimática** que se inician en la pubertad. Dependen de la influencia de las **hormonas sexuales** en la transformación enzimática.
- ❖ **Embarazo y hormonas:** El incremento de **progesterona y pregnandiol** reduce la conjugación ya que ambas **hormonas inhiben la enzima glucuroniltransferasa**.
- ❖ **Inhibición química de la biotransformación:** Esto adquiere particular importancia si recordamos que el ser humano está expuesto constantemente a la acción de múltiples xenobióticos que pueden interactuar entre sí, inhibiendo o estimulando sus mecanismos de transformación. *La inhibición enzimática puede causar un incremento o un decremento de la toxicidad.*
- ❖ **Inducción:** El **tratamiento previo** con algunos compuestos como el **fenobarbital, etanol, algunos insecticidas (DDT), hidrocarburos poli cíclicos** y otros muchos más, trae como consecuencia la proliferación del sistema retículo endoplásmico y consecuentemente la **inducción del contenido microsomal**



Vesículas del RE en hepatocitos que contienen enzimas oxidativas microsomales

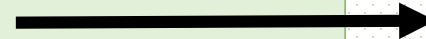
EXCRECIÓN

Es la eliminación del **TÓXICO** o sus **METABOLITOS** de la circulación sistémica con el fin de **disminuir su concentración**.



VIAS principales:

- **Renal:** a través de la **orina**.
- **Digestiva:** a través de la **bilis y materia fecal**.
- **Pulmones:** gases y líquidos volátiles (etanol, benceno, etc) en el **aire exhalado o en sangre**.
- **Saliva y lágrimas:** sustancias hidrosolubles como sales y alcohol.
- **Leche materna:** sustancias liposolubles, alcohol, aflatoxinas, plaguicidas, nicotina, DDT, plomo y bifenilos polihalogenados.
- **Sudor:** metales entre ellos cadmio, cobre, hierro, plomo, níquel, y zinc, y compuestos liposolubles.



Los tóxicos y/o metabolitos polares se **excretan con la bilis al duodeno = hidrolizan = se reabsorben y llegar al hígado** por la vena porta.



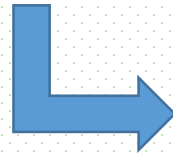
muy peligroso en **sustancias hepatotóxicas = acumulación temporal en el hígado**.



Ej.: plaguicidas como el **DDT** y el **plomo**

Toxicodinámica

Es la evaluación de los **efectos fisiológicos y bioquímicos** en los organismos vivos generado por los tóxicos y los **mecanismos de acción** establecidos.



- ✓ **Comprender las alteraciones** que se producen a nivel bioquímico.
- ✓ Aplicar **pruebas diagnósticas**.
- ✓ Proponer un **tratamiento adecuado** en casos de intoxicación con el uso de **antídotos** adecuados.



- ✓ **Enzimas**
- ✓ **Membrana celular, una organela y otra molécula de la célula.**
- ✓ **ADN**

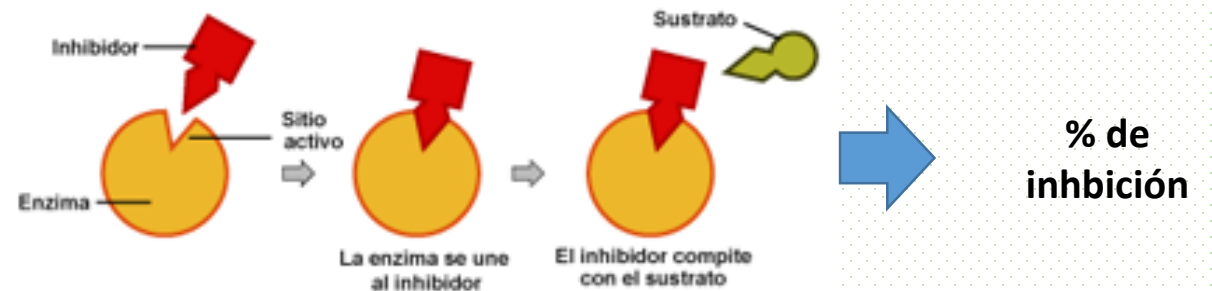
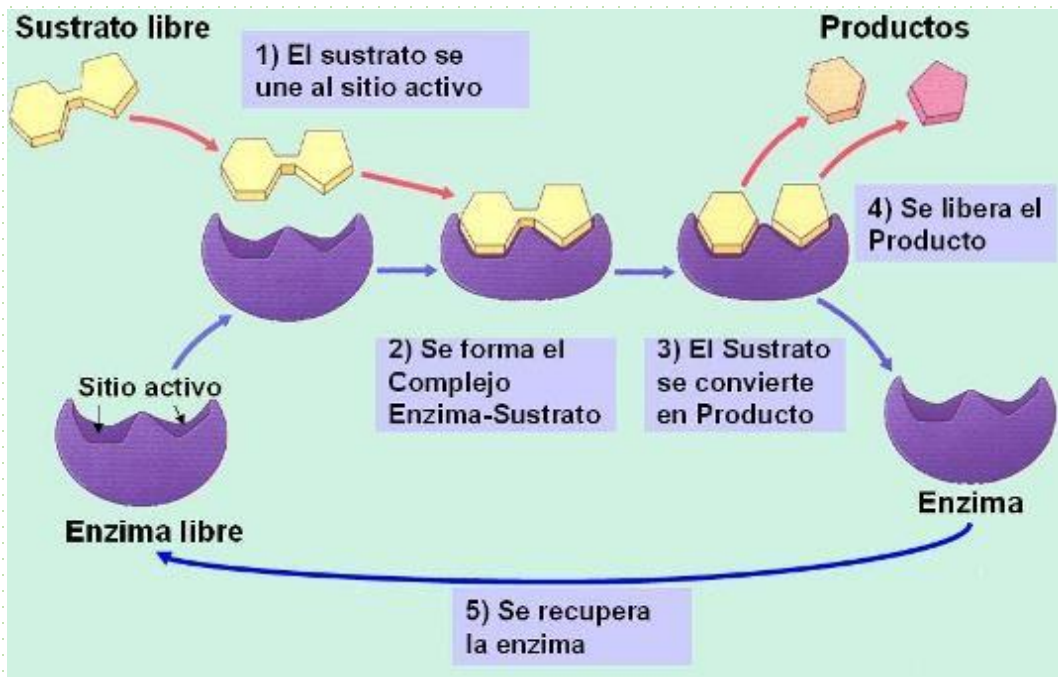
Inhibición

Inhibición, alteración o destrucción

Mutación o cáncer

Inhibición enzimática

Modelo de llave y cerradura



REVERSIBLE: Después de un tiempo (minutos/horas), el inhibidor (tóxico) se libera del sitio de acción y la actividad de la enzima se restablece.

Por ej.: en intoxicación por **carbamatos** (plaguicida).

IRREVERSIBLE:

✓ **Mecanismo de acción Específico:** el tóxico tiene afinidad química con el *sitio de acción de la enzima* y el complejo no se disocia, cuanto mas tiempo pase haciendo totalmente irreversible (refuerzo del enlace químico: **envejece**). Es el caso de la **inhibición de acetilcolinesterasa por organofosforados**, conlleva a un daño en la función celular.

✓ **Mecanismo de acción Inespecífico:** el tóxico se une a los *grupos sulfhidrilo (SH-)* presentes en el sitio activo de la enzima, **dependiente de la concentración del tóxico**. Ejemplo: los metales (**plomo, arsénico, mercurio**) forman sulfuros estables.

Esperar al envejecimiento del complejo o usar 2-PAM (antídotos)

Mecanismo de Toxicidad

Acción inespecífica

ALTERACIÓN DE LA INTEGRIDAD DE LA ESTRUCTURA CELULAR:

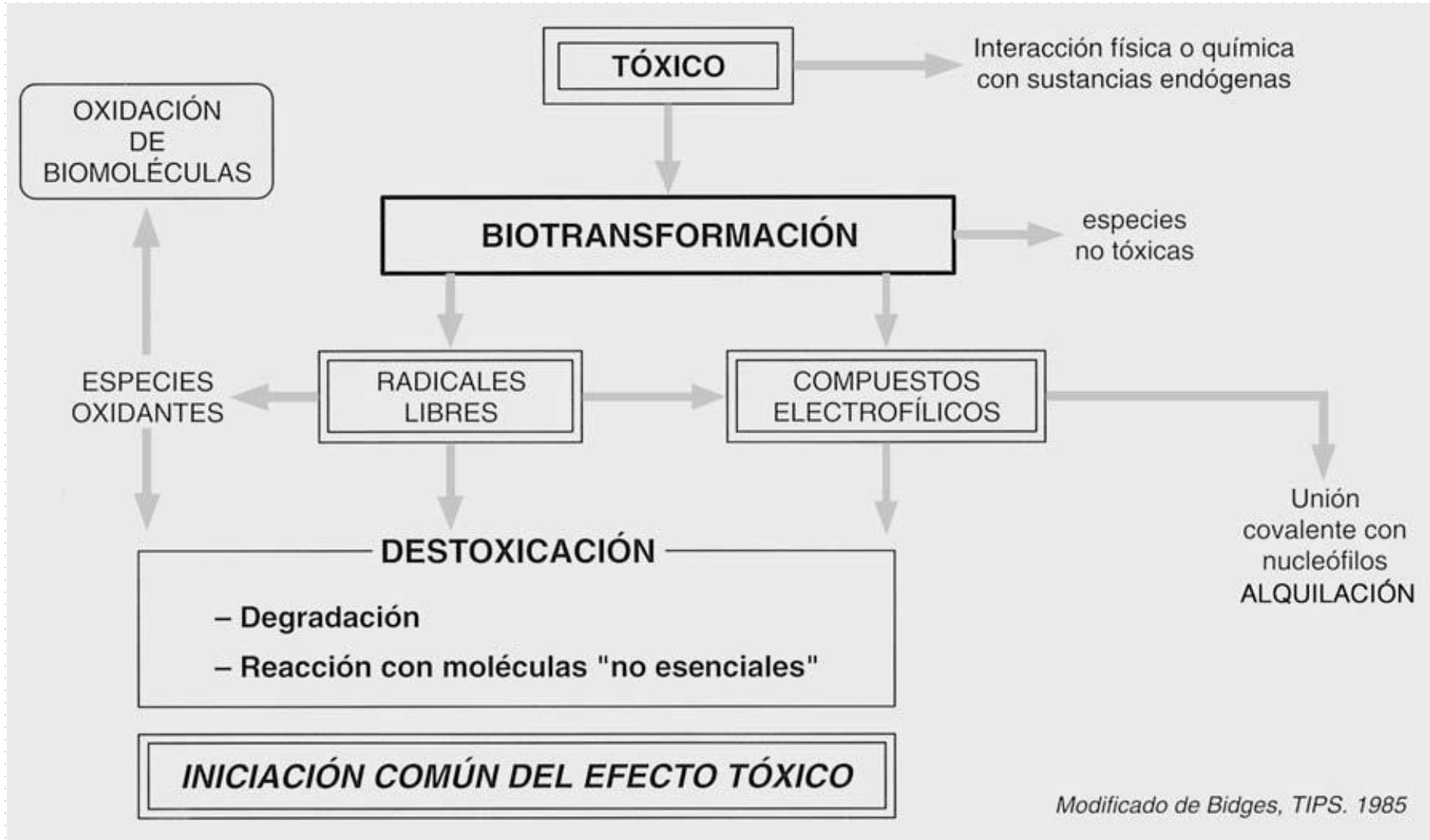
- ✓ Destrucción celular total: apoptosis o necrosis
 - **hemólisis** (ácido acético, oxálico, fenoles, sulfhídrico, oxidantes, arsina, etc).
- ✓ Alteración de células:
 - **hepáticas** (alcoholes, tetracloruro de carbono, compuestos orgánicos halogenados, de fósforo o de arsénico, etc), renales (fósforo, mercurio, plomo, fenoles, fenacetina, lacas, etc),
 - **gonadales** (nitroderivados aromáticos, derivados de la urea, trifenilmetileno, metales como Cd, Pb, dibromocloropropano, insecticidas, P, Pb),
 - **pulmonares** (SO₂, NO₂, metales,, polvos, vapores, gases asfixiantes e irritantes, alergizantes, isocianatos),
 - **cardíacas** (alcohol, anfetaminas, Cocaína. Antidepresivos tricíclicos. Cobalto, etc).
- ✓ Alteración de la membrana: **acidosis** (Cloroformo, éter, metanol, ácido salicílico), peroxidación lipídica
- ✓ Alteraciones de organelas: Retículo endoplasmático, Mitocondrias, Ribosomas, Lisosomas.

Acción específica

AFECTACIÓN DE LA FUNCIÓN CELULAR:

- Modificación de la actividad enzimática: *inhibición* (plaguicidas organofosfatos y carbámicos) o *inducción* (metales pesados inducen síntesis de metalotioneinas, enzimas de Fase II).
- Interacción con receptores endógenos
- Desacoplamiento de proteínas transportadoras
- Trastornos de los procesos regulatorios de membrana: Bombas iónicas, Transporte activo, Fosforilación oxidativa.
- Modificaciones del ciclo/reproducción celular: Genotoxicidad, Mutagénesis, Teratogénesis y Carcinogénesis

Consecuencias de la biotransformación



EFEECTO AGUDO

Rápida **aparición de síntomas clínicos (> 24 hs)**, por una sola dosis o por corta exposición a una sustancia.

- Irritación de piel y mucosas, **reacción alérgica**.
- Efectos en el SNC y SNP: **dolor de cabeza, excitación, sedación, coma**.
- Efectos cardiovasculares: **Bradicardia, taquicardia, hipertensión arterial**
- Efectos respiratorios: **depresión respiratoria, taquipnea,**
- Efectos gastrointestinales: **falta de apetito, náuseas, vómitos, diarreas, etc.**
- Efectos renales: **oliguria (> a 400 mL/día), anuria (> a 100 mL/día).**
- Hasta **paro cardio-respiratorio, convulsiones, y muerte.**

EFECTOS CRÓNICOS

A largo plazo y son el resultado de varias exposiciones, generalmente a cantidades pequeñas de la sustancia, repetidas por un tiempo prolongado (a menudo, pero no siempre, irreversibles).

NEUROLÓGICOS:

- **Neurotoxicidad retardada** (intoxicación con plomo)
- **Cambios de conducta** (alcohol)

Dermatitis de contacto
Reacción alérgica

Paraquat
Solventes orgánicos

OFTALMOLÓGICOS:

- **Atrofia del nervio**
- **Cataratas**

LESIONES HEPÁTICAS:

- **Pentaclorofenol**
- **Compuestos arsenicales**

TRASTORNOS REPRODUCTIVOS:

- **Esterilidad en el hombre:** Dibromocloropropano (DBCP)
- **Disminución de fertilidad en mujeres:** Captán,

CÁNCER, TERATOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS

Vigilancia Biológica

CUANTIFICACIÓN DE TÓXICOS EN EL ORGANISMO

- ❖ **Dosimetría Interna o Muestreo Biológico:** medición de la concentración del tóxico o sus metabolitos en 1 o más fluidos corporales de la persona expuesta.

- Selección del medio biológico
- el tipo de tóxico
- el tiempo de muestreo

ORINA: no invasivo y determina tóxicos hidrosolubles. Por ej.: fenol en orina indica exposición al benceno.

SANGRE: se pueden medir compuestos ionizados en el plasma (libres o asociados otras moléculas como proteínas)

CABELLO Y UÑAS: se puede medir tóxicos con afinidad a los grupos sulfhidrilo de la queratina (por ej. As).

OTROS MEDIOS BIOLÓGICOS: se puede utilizar aire exhalado (alcohol etílico), células exfoliadas de la piel, sudor, saliva, leche materna (exposición al lactante).

- ❖ **Biomarcadores:** son distintos **cambios bioquímicos, morfológicos o fisiológicos medibles** asociados a la exposición de un tóxico.

- ❖ No hay síntomas clínicos.



- **Acetilcolinesterasa:** baja concentración indica **exposición a organofosforados**
- **δ ALA (ácido δ aminolevulínico)** en orina o **Protoporfirina eritrocítica** en sangre (alta []): **exposición a plomo.**
- **Hemoxigenasa:** indica exposición a As o Cd
- Elevado nivel de **Metalotioneínas:** exposición a metales pesados (Cd, Hg, Pb).
- Incremento actividad de **Sistema citocromo P450:** exposición a xenobióticos orgánicos.