

Escuela: CENS N° 74 Juan Vucetich

Año: 3ero.

Turno: Nocturno

Área Curricular: Toxicología

Título de la propuesta: Guía pedagógica de toxicología

Contenido seleccionado: Toxicidad, Relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta, Índices de toxicidad, Niveles admisibles de exposición, Valores límites biológicos.

Actividades:

- 1) Lea atentamente el material dado a continuación
- 2) Conteste la guía de preguntas

## TOXICIDAD

Medida usada para evaluar el grado tóxico o venenoso de algunos elementos. Es la propiedad de una molécula química o compuesto capaz de producir una lesión o efecto nocivo sobre los organismos vivos. Actividad tóxica, concreta y específica, vinculada a la estructura química de una sustancia exógena al organismo (xenobiótico) por su interacción con moléculas endógenas (receptor).

Esta toxicidad está en relación con la concentración de xenobiótico, del receptor, la afinidad del xenobiótico por el receptor.

Puede ser:

- DIRECTA: Efecto tóxico producido por la estructura primaria del xenobiótico
- INDIRECTA: Efecto tóxico producido por metabolito formado durante la metabolización

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, biotransformación 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.

Se denomina **concentración crítica para una célula** aquella concentración local del tóxico a la cual se originan cambios funcionales adversos, reversibles o irreversibles, en la

propia célula. A su vez, la **concentración crítica para un órgano** es la concentración media en el órgano a la que el tipo de células más sensibles del mismo alcanza la concentración crítica. De este modo, se denomina **órgano crítico** al órgano particular que es el primero en alcanzar la concentración crítica del tóxico, bajo unas circunstancias específicas de exposición.

En general suelen distinguirse varios tipos principales de efectos tóxicos:

- **Corrosivo:** Efecto de destrucción de los tejidos sobre los que actúa el tóxico.
- **Irritativo:** Efecto de irritación de la piel o las mucosas en los puntos en los que se produce el contacto con el tóxico.
- **Asfixiante:** Efecto de anoxia producido por desplazamiento del oxígeno del aire (asfixiantes físicos) o por alteración de los mecanismos oxidativos biológicos (asfixiantes químicos).
- **Sensibilizante:** Efecto debido a una reacción de tipo alérgico del organismo ante la presencia del tóxico, que puede manifestarse de múltiples formas (asma, dermatitis).
- **Cancerígeno, mutágeno y teratógeno:** Efecto de producción de cáncer, modificaciones hereditarias y malformaciones en la descendencia, respectivamente, debidas básicamente a la inducción de cambios en los cromosomas de las células.
- **Sistémico:** Alteraciones en órganos y sistemas específicos debidas a la acción sobre los mismos del tóxico, una vez absorbido y distribuido por el cuerpo; incluye, por tanto, los efectos sobre el sistema nervioso, sistema hematopoyético, hígado, riñones, etc.

Según el tiempo desde la exposición al tóxico y manifestación del daño tóxico, la toxicidad puede ser:

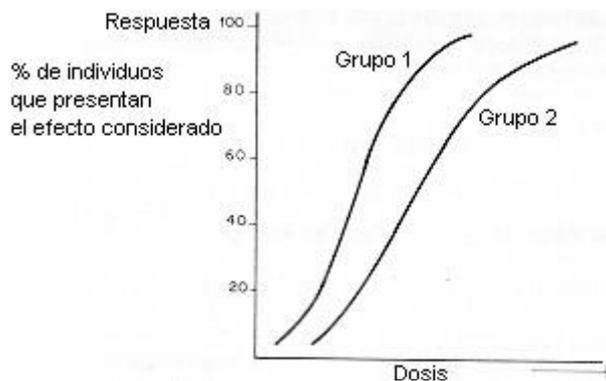
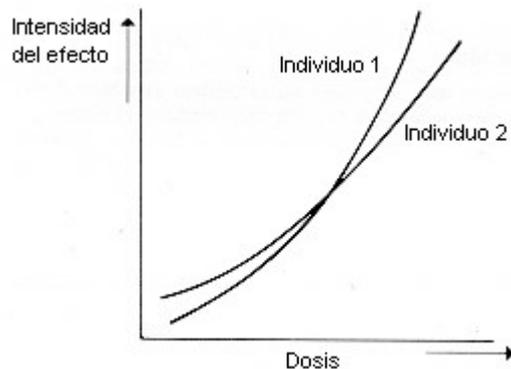
- ✓ Inmediata (aguda) (efectos por una dosis aparecen en corto periodo de tiempo <25 días)
- ✓ Diferida (efectos aparecen después de un largo periodo de tiempo). Puede ser prolongada (subcrónica) y a largo plazo (crónica)

## RELACIONES DOSIS-EFECTO Y DOSIS-RESPUESTA

Se denomina relación dosis-efecto a la correspondencia entre la dosis de exposición y la magnitud de un efecto específico en un individuo determinado, y se entiende como relación dosis-respuesta a la correspondencia 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.

Ambas relaciones pueden representarse de modo gráfico, constituyendo las denominadas curvas de dosis-efecto y dosis-respuesta. 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, de evidente interés en Prevención.



## ÍNDICES DE TOXICIDAD

El principal recurso para establecer de modo experimental la toxicidad de los compuestos químicos lo constituyen las pruebas de toxicidad con animales. También la epidemiología aporta datos de importancia pero menos específicos. En las pruebas de toxicidad con animales se utilizan ejemplares que permitan una experimentación relativamente accesible y cuya respuesta general a los efectos de los tóxicos sea extrapolable al hombre.

Una de las pruebas más utilizadas consiste en determinar la dosis letal media para exposiciones agudas, **DL50**, que es la dosis, expresada en miligramos de tóxico por kilogramo de peso del ejemplar, que administrada de una vez por vía oral a un grupo

concreto de animales produce la muerte del 50% de los mismos en un período de 14 días tras el tratamiento.

Otra prueba importante consiste en determinar la concentración letal media, **CL50**, que es la concentración del tóxico en aire que al ser inhalada durante un período de 4 horas (en la versión principal de esta prueba) produce el fallecimiento del 50% de los animales, en un período de 14 días tras el tratamiento.

Estas determinaciones pueden realizarse con algunas variantes, ya sea modificando la duración o frecuencia de la exposición utilizando la vía de entrada dérmica, variando los animales de experimentación, o bien manteniendo un período de observación de los efectos más prolongado.

En cualquier caso los valores DL 50 y CL 50, con especificación de las condiciones en que han sido determinados, constituyen los índices de toxicidad más amplios de que se dispone, en base a los cuales algunos autores han propuesto la clasificación de los tóxicos en tres o cuatro grupos exponentes del orden de severidad del efecto nocivo -como por ejemplo sustancias muy tóxicas, tóxicas, nocivas y de baja peligrosidad- pero sin que exista hasta el momento un criterio unánime al respecto.

## NIVELES ADMISIBLES DE EXPOSICIÓN

Desde el punto de vista de la prevención de los riesgos higiénicos, los índices de toxicidad DL 50, e incluso los índices CL 50, 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 niveles indicados 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, que obedecen a criterios y datos no siempre coincidentes. La lista de más amplia aceptación en los países occidentales es la debida a la "American Conference of Governmental Industrial Hygienists" (ACGIH) de U.S.A. y que se denomina "Threshold Limit Values" (**TLV**) o sea Valores límites umbral. Otras listas importantes son los valores MAK (Concentraciones máximas admisibles) de la República Federal Alemana, los valores MAC de la U.R.S.S. y los valores límites de Suecia.

La relación de los TLV americanos incluye tres categorías de valores:

***TLV- TWA: medidas ponderadas en el tiempo***

Se trata de concentraciones medias ponderadas en el tiempo, para jornadas normales de 8 horas o 40 horas semanales, a las cuales la mayoría de los trabajadores puede estar expuesta repetidamente día tras día sin sufrir efectos adversos.

***TLV-STEL: Límites de exposición para cortos periodos de tiempo***

Son concentraciones medias ponderadas para períodos de 15 minutos a las que pueden estar expuestos los trabajadores, durante cualquier período continuo de esta duración en el transcurso de la jornada de trabajo, sin sufrir una irritación intolerable, un cambio crónico o irreversible en los tejidos o una narcosis en grado suficiente como para que se incremente la predisposición al accidente, se dificulten las reacciones de defensa o se reduzcan más de 4 de estas situaciones por día, estando espaciadas como mínimo en 60 minutos y no excediéndose el TLV-TWA diario.

***TLV-C: Valores techo***

Concentraciones no sobrepasables en ningún instante.

Los valores TLV, como cualquier otro valor de nivel ambiental admisible para exposiciones laborales, no deben ser utilizados como índice relativo de riesgo o toxicidad, ni en la evaluación o control de la contaminación ambiental extra laboral. Estos valores solo representan las condiciones bajo las que cabe esperar, de acuerdo con los conocimientos de que se dispone, que la casi totalidad de trabajadores pueden estar expuestos repetidamente, día tras día, sin manifestar efectos adversos. Un pequeño porcentaje de trabajadores puede, no obstante, experimentar efectos adversos debido a la amplia variabilidad de la susceptibilidad individual.

Otro modo de realizar una valoración específica de la exposición, con finalidad preventiva, se basa en el establecimiento de los denominados Valores límites biológicos o **B.L.V.** (Biologic Limit Values). Estos valores representan cantidades máximas de contaminantes (o sus efectos) a los que el trabajador puede estar expuesto sin peligro para su salud o bienestar, **estimados 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 del trabajador: 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 trabajador. El primer caso corresponde a las determinaciones del contaminante o sus metabolitos, y el segundo a las determinaciones de algún tipo de efecto.

Los valores límites biológicos de exposición y los procedimientos para determinar la conformidad con los mismos, tienen ventajas e inconvenientes respecto a la utilización de valores ambientales, pero pueden ser considerados como un medio efectivo de control de la salud del trabajador.

#### GUÍA DE ESTUDIO

- 1- ¿Qué diferencia hay entre concentración crítica para un órgano y órgano crítico?
- 2- Defina dosis- efecto y dosis- respuesta ¿Qué diferencia hay entre estas dos relaciones?
- 3- ¿Qué puede inferir analizando el segundo grafico (dosis- respuesta) sobre el grupo N°1?
- 4- ¿Qué importancia o interés tienen estas relaciones?
- 5- ¿Qué son los índices de toxicidad?
- 6- Defina DL50 y CL50
- 7- ¿Se pueden utilizar los índices de toxicidad para prevenir intoxicaciones?
- 8- Explique las 3 categorías de valores límite admisibles (T.L.V)
- 9- ¿Qué son los B.L.V?

DIRECTIVO A CARGO DE LA INSTITUCIÓN: Secretario Ing. Gustavo Lucero