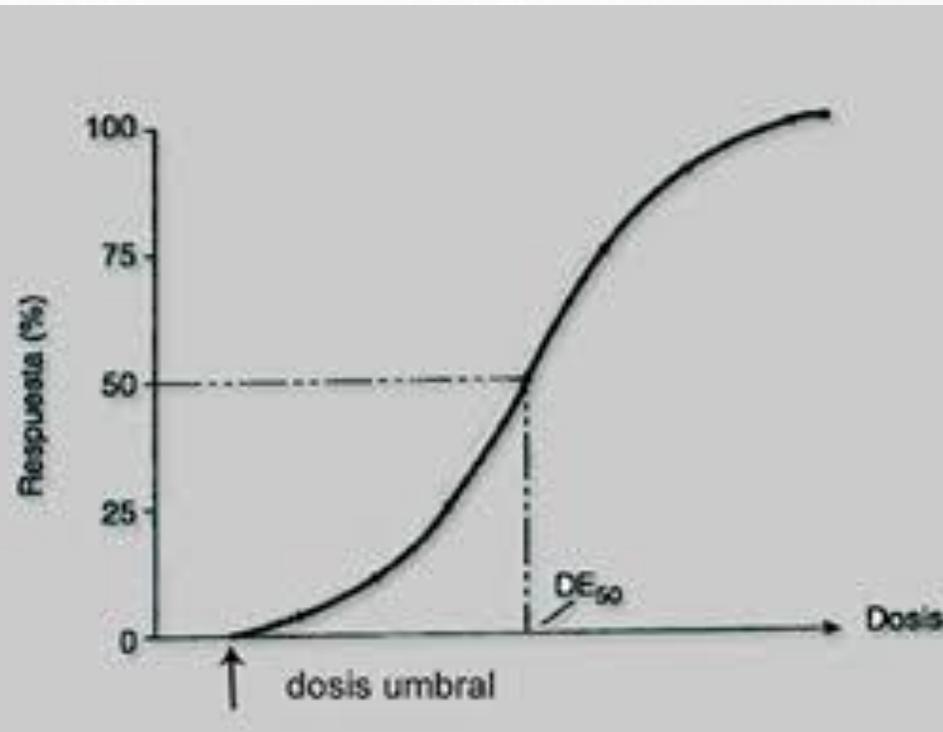


# TOXICOLOGÍA – TÓXICO - TOXICIDAD





Clase correspondiente a la **UNIDAD 2**

## **CONTENIDOS:**

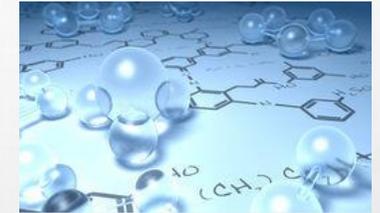
Concepto y definición de Toxicología y Toxicidad. La intoxicación y sus clases. Glosario de conceptos toxicológicos. Conceptos y clasificaciones por toxicidad. Etiología de las intoxicaciones. Factores relacionados con la toxicidad. La enseñanza de la Toxicología. Áreas y ramas de la Toxicología.

**BIBLIOGRAFÍA:** “Fundamentos de Ciencia Toxicológica” Bello Gutiérrez. (Caps 1 y 2, pp 3-50).

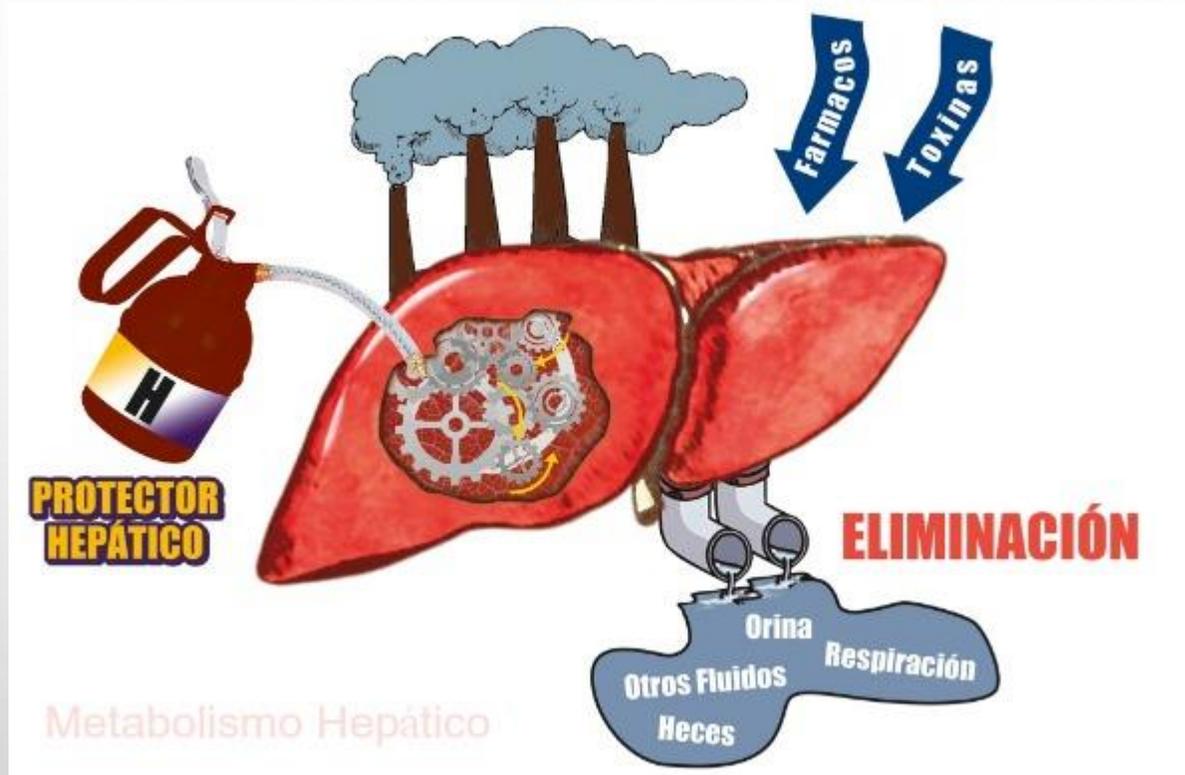
# TIEMPO DE DEFINICIONES...

## TOXICOLOGÍA:

- Etimológicamente (griego): ciencia de los venenos.
- Es la ciencia que se ocupa del estudio, descripción y comprensión de las interrelaciones entre las sustancias químicas y los organismos.



# PROPIEDAD TÓXICA...



...es el efecto biológico determinado por una estructura química específica desde su penetración al organismo vivo, hasta su eliminación.

**SUSTANCIA PELIGROSA...**



**= RIESGO**

**(naturaleza química**

**+**

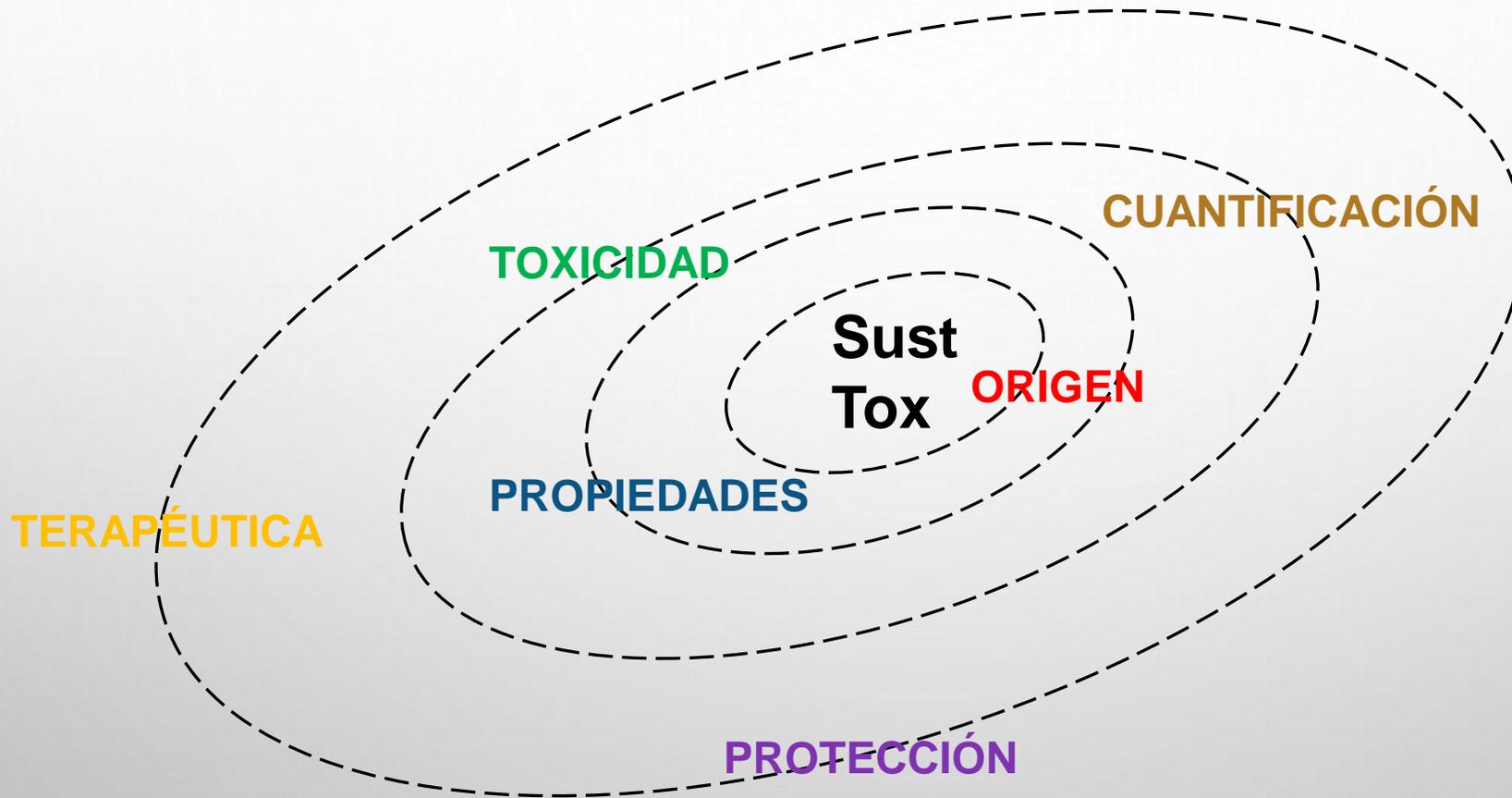
**probabilidad de exposición**

**+**

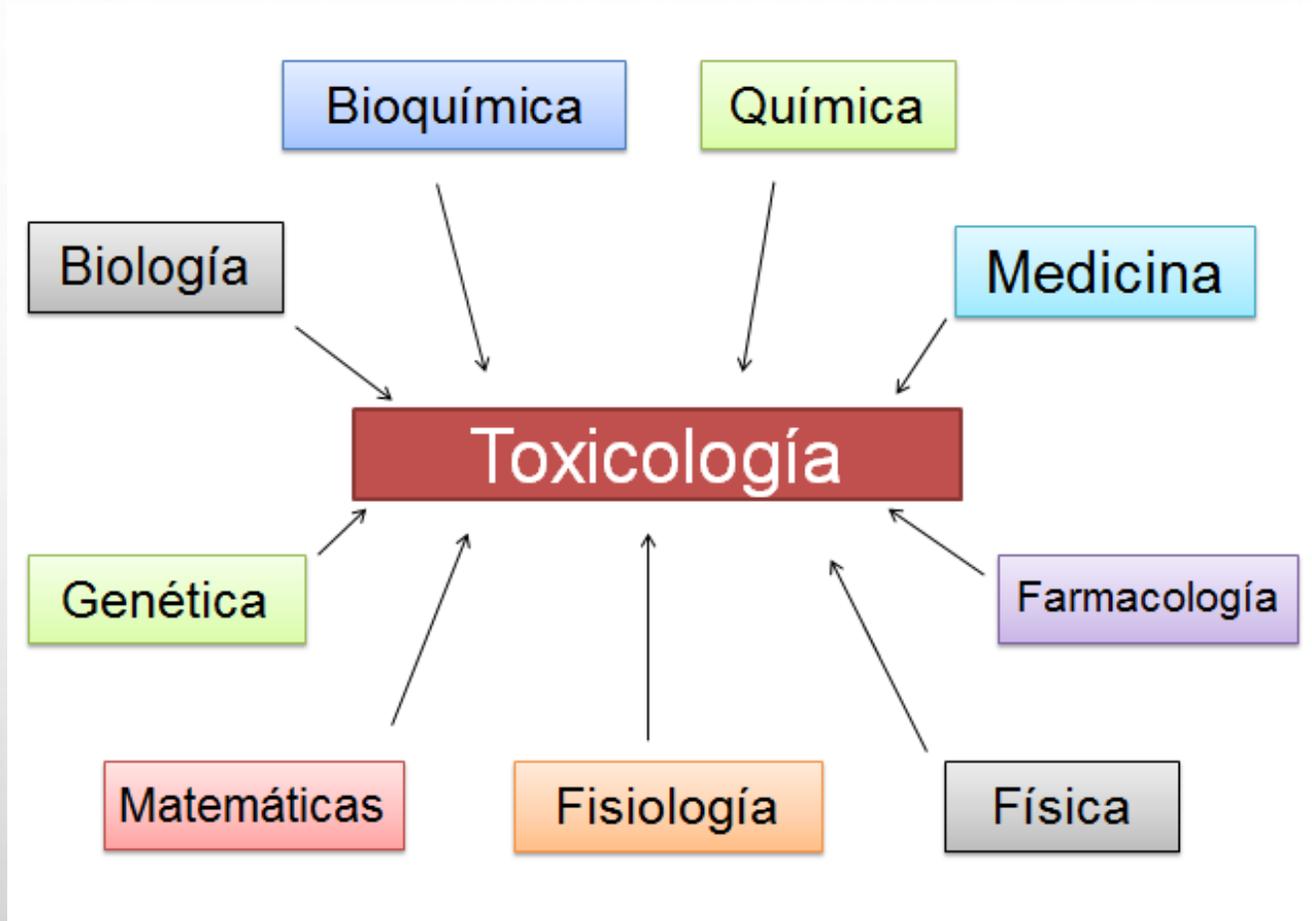
**absorción)**



# La toxicología se ocupa del estudio de las sustancias tóxicas (ST)...



# OBJETIVOS...

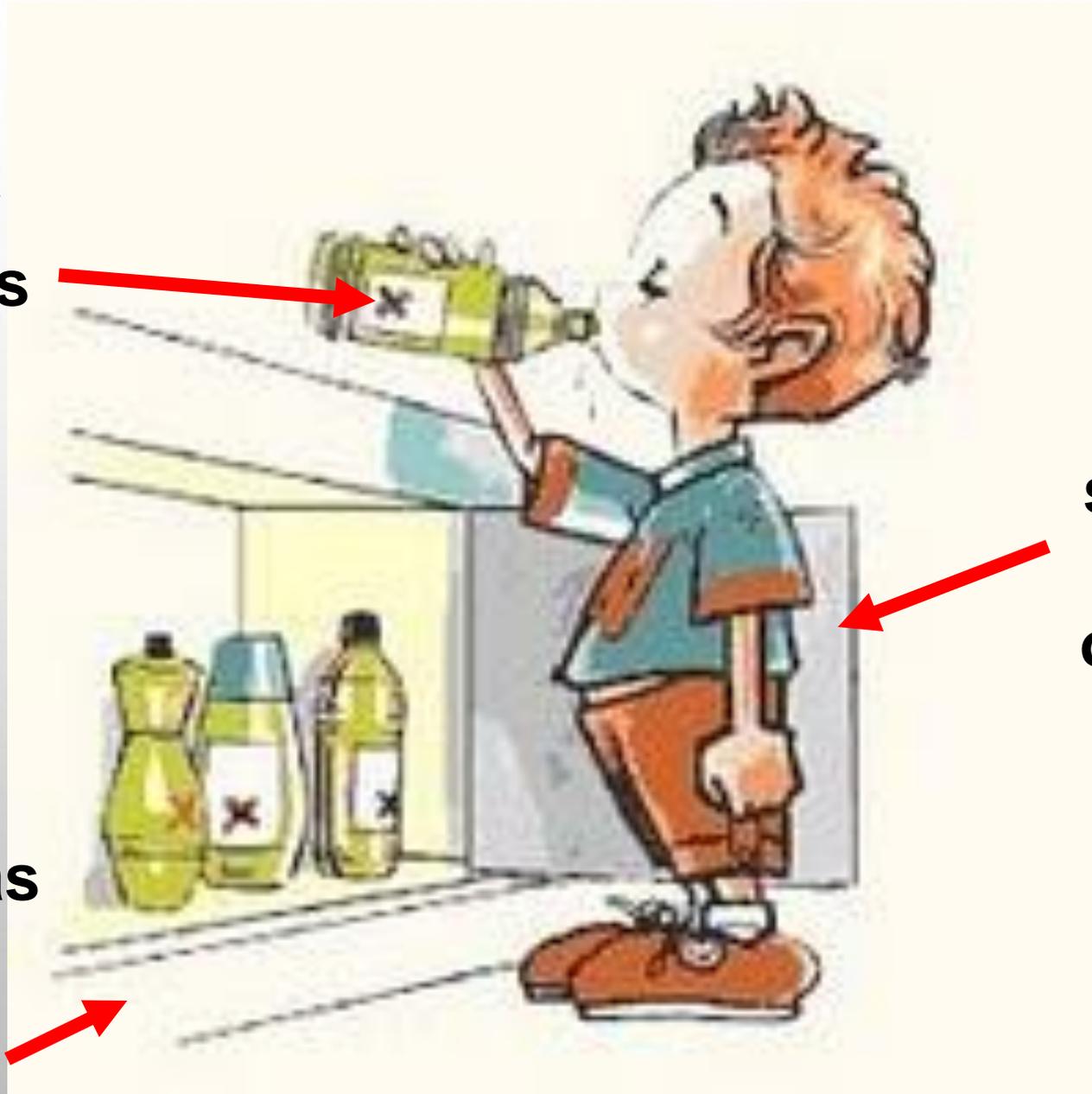


**...es muy importante considerar que la toxicología se ha ido desarrollando y expandiendo al asimilar conocimientos y métodos de otras ciencias experimentales.**

# OBJETIVOS...



**1. Elucidar  
propiedades  
tóxicas**



**2. Evaluar  
sus riesgos  
sobre los  
organismos  
vivos**

**3. Asesorar  
sobre medidas  
de control y  
prevención**

# CLASIFICACIÓN...



## TOXICOLOGÍA

SUSTANCIA  
QUÍMICA

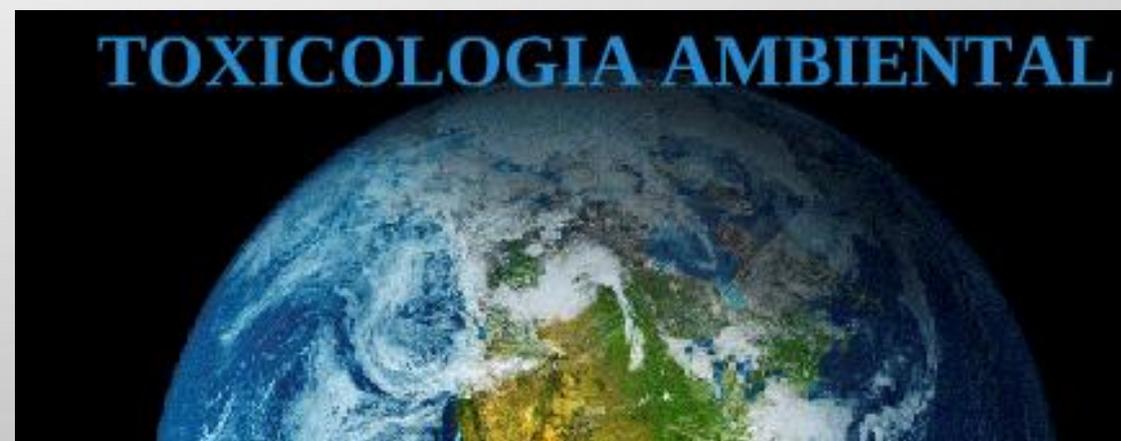
SISTEMA  
BIOLÓGICO

MECANISMO

GENERAL: estudia las bases generales de la acción tóxica.

DESCRIPTIVA: tiene como objeto particular cada sustancia química

# PRINCIPALES RAMAS DE LA TOXICOLOGÍA APLICADA...



# TIEMPO DE DEFINICIONES...



## TÓXICO:

- Etimológicamente (griego): veneno para flechas.
- Toda sustancia química que incorporada al organismo, a determinada concentración, por un mecanismo específico, determina una alteración de la salud, en forma transitoria o permanente.



# CLASIFICACIÓN...



- **Estado físico: sólido – líquido – gaseoso**
- **Constitución química: orgánico – inorgánico**
- **Sistemática analítica: fijos – volátiles**
- **Modo de acción: locales – sistémicos**
- **Órgano diana: neurotóxico – hepatotóxico – etc.**
- **Efectos específicos: mutagénicos – teratogénicos – etc.**
- **Uso: alimentario – medicamentoso – pesticida – etc.**
- **Mecanismo de acción: inh. enzimáticos – desmetilantes – etc**
- **Potencial tóxico: extremadamente – muy – ligeramente tóxico.**

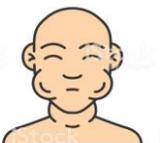
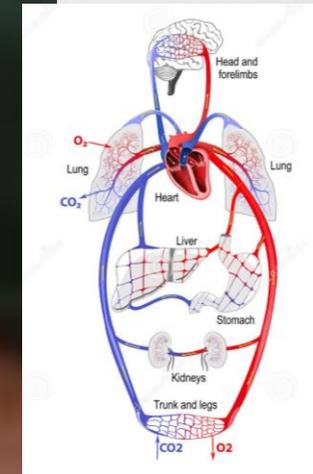
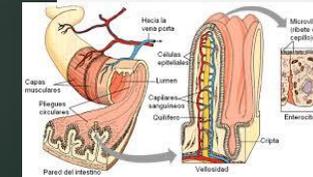
**A pesar de que los criterios de clasificación son múltiples, no existe una que pueda definir completamente a un tóxico por lo que generalmente se las utiliza combinadas.**

# TIEMPO DE DEFINICIONES...



## INTOXICACIÓN:

- Es la suma de los eventos producidos por un agente tóxico sobre un organismo vivo y que dependen de su:
  - exposición,
  - absorción,
  - distribución,
  - metabolización, y
  - eliminación o retención.



# CLASIFICACIÓN...



## MAGNITUD

LEVE  
MODERADA  
SEVERA

## CARACTERÍSTICAS DE APARICIÓN

INMEDIATAS vs RETARDADAS  
REVERSIBLES vs IRREVERSIBLES  
LOCAL vs SISTÉMICA

## TIEMPO DE APARICIÓN DE LOS SÍNTOMAS

AGUDAS  
SUBAGUDAS  
CRÓNICAS  
RECIDIVANTES

## ETIOLOGÍA

### Voluntarias

HOMICIDIOS  
SUICIDIOS  
ABORTOS  
DROGODEPENDENCIAS  
DOPAJE  
AFRODISIACOS

### Involuntarias

AMBIENTALES  
PROFESIONALES  
MEDICAMENTOSAS  
ALIMENTARIAS  
DOMÉSTICAS

# TIEMPO DE DEFINICIONES...

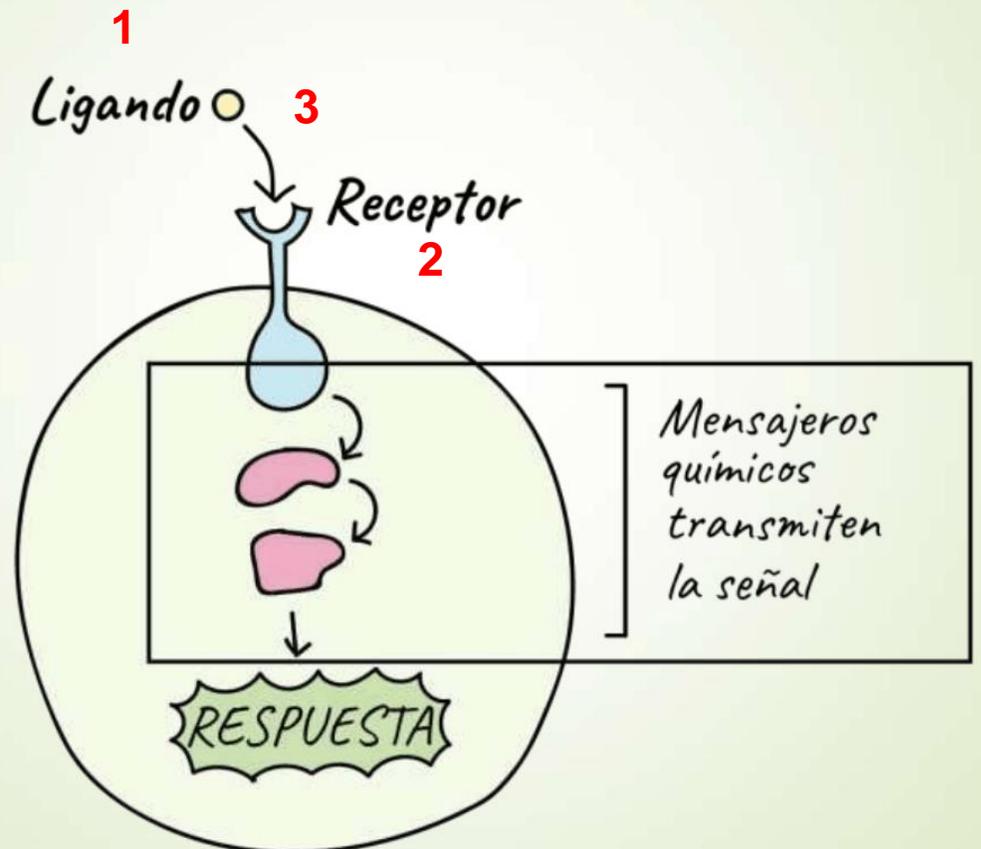
## TOXICIDAD:

- Es la actividad tóxica determinada por una estructura química exógena a un organismo a través de la interacción con sus moléculas endógenas.

### PARÁMETROS QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD:

1. Concentración del Ligando
2. Concentración del Receptor
3. Afinidad del Ligando por el Receptor

LIGANDO = TÓXICO = XENOBIÓTICO



# CLASIFICACIÓN...



**INDIRECTA:** el efecto nocivo es producido por algún producto secundario a la metabolización del xenobiótico

**TOXICIDAD**



**DIRECTA:** el efecto tóxico es producido por la estructura directa del xenobiótico

## Tóxicos que actúan por bioactivación

|               |        |                              |
|---------------|--------|------------------------------|
| Etanol        | —————▶ | Acetaldehido                 |
| Metanol       | —————▶ | A.Fórmico                    |
| Paracetamol   | —————▶ | N-acetil-p-benzoquinoneimina |
| Aflatoxina B1 | —————▶ | Aflatoxina 8.9-epóxido       |
| Benzopireno   | —————▶ | BP 7.8-diol 9.10-óxido       |
| Hexano        | —————▶ | 2.5-hexanodiona              |

## Tóxicos directos

Ácidos y bases fuertes  
Nicotina  
Aminoglicósidos  
Óxido de etileno  
Metales pesados (Pb,Cd,Al,As,Hg)  
HCN  
CO

# CLASIFICACIÓN (en función del tiempo)



**INMEDIATA:** provocada por una sola exposición en un período inferior a 25 días.

TOXICIDAD

**DIFERIDA:** como consecuencia de una exposición prolongada

**SUBCRÓNICA:** (prolongado) exposición frecuente durante un período mayor a la décima parte de la vida del organismo.

**CRÓNICA:** ( a largo plazo) exposición durante toda la vida del organismo

### Saturnismo

Cefalea, pérdida de memoria

Líneas de plomo en dientes y encías

Anemia sideroblástica

Mano Péndulo  
Nervios periféricos desmielinizados

Huesos depósitos radiodensos en hipofisis

Niveles de Plomo en sangre

- 150 ug/ml Muere
- 100 ug/ml -Encéfalopatía -Nefropatía -Cólicos
- 10 ug/ml -Afección del desarrollo

-Cólicos abdominales -Nefropatía

El saturnismo es el envenenamiento producido por el ingreso, y acumulación, de plomo a nuestro organismo en el transcurso de meses o años.

### HACRE

#### HIDROARSENICISMO CRÓNICO REGIONAL ENDEMICO

Nivel de arsénico

- Alto
- Medio
- Bajo

# EFECTO vs RESPUESTA...



## EFECTO

Cambio producido por un tóxico sobre un sistema biológico concreto.

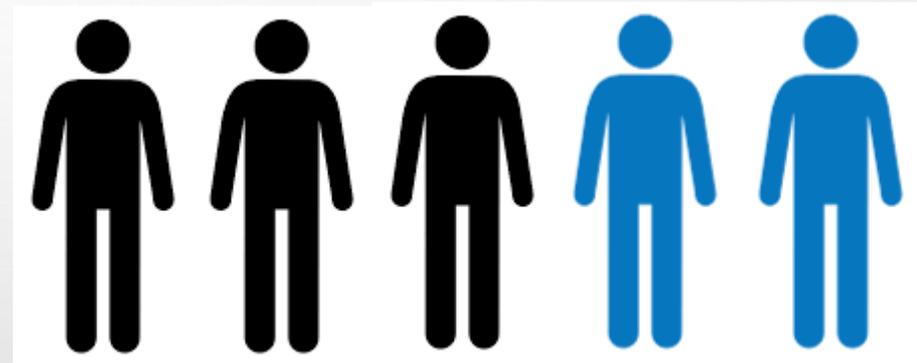
## RESPUESTA

Proporción de una población que presenta los efectos nocivos.

**Daños en el organismo humano por el consumo de tabaco**

En Bolivia cada día mueren siete bolivianos por enfermedades relacionadas al consumo de tabaco, según la OPS. El cáncer es el principal mal.

INFORMACIÓN © 2010. FUENTE: ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA



# EFECTOS ADVERSOS vs TÓXICOS...



## ADVERSOS

Son los efectos que determinan la disminución de una función fisiológica del organismo



**EJEMPLO:** SOMNOLENCIA como una disminución de las funciones fisiológicas del sistema nervioso.

## TÓXICOS

Son efectos determinados por la alteración del equilibrio fisiológico. Pueden ser reversibles o irreversibles



**EJEMPLO:** ALUCINACIONES como una alteración de las funciones fisiológicas del sistema nervioso.

# TOMA vs DOSIS...



## TOMA

Cantidad que se ingiere de una vez



## DOSIS

Puede representar a varias tomas y representa la cantidad absorbida por unidad de peso corporal (g/Kg).

- Dosis (nivel) sin efecto observable
- Dosis terapéutica
- Dosis tóxica
- Dosis letal

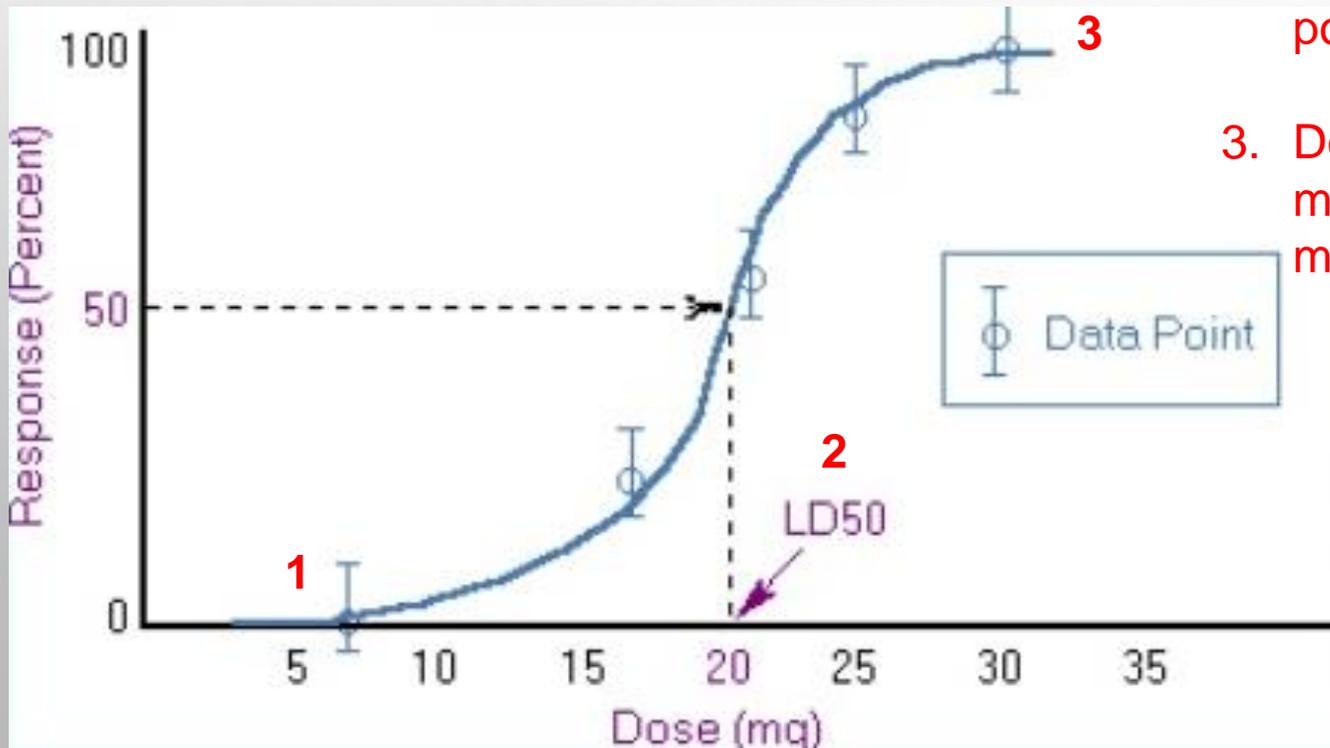
# RELACIÓN DOSIS - EFECTO...

## (Curva dosis – respuesta)



Para comprender la relación dosis – respuesta, utilizaremos como ejemplo un experimento en el cual se evaluará la dosis de tóxico (ordenadas) que provoca la muerte en animales (abscisas).

1. Dosis Letal Mínima ( $DL_{01}$ ): menor cantidad de sustancia que provoca la muerte de algún animal. También denominada Dosis Umbral ( $D_u$ )
2. Dosis Letal 50 ( $DL_{50}$ ): cantidad de sustancia que mata al 50% de la población.
3. Dosis Letal Absoluta ( $DL_{100}$ ): cantidad mínima de sustancia que provoca la muerte de todos los animales.



### Toxicidad en función de la $DL_{50}$

Extremadamente tóxico  
Altamente tóxico  
Moderadamente tóxico  
Ligeramente tóxico  
Prácticamente no tóxico

< 1mg/kg  
1- 50 mg/kg  
50-500 mg/kg  
0,5-5 g/kg  
5-15 g/kg

# TIEMPO DE EXPOSICIÓN...



Es importante diferenciar los síntomas que aparecen como consecuencia de la exposición corta a una dosis relativamente elevada (**toxicidad aguda**) de aquellos que aparecen como consecuencia de una exposición prolongada a dosis más bajas (**toxicidad crónica**).

Otros parámetros toxicométricos:

Coeficiente de acción tóxica aguda

$$CATA = DL_{50}/D_u$$

Coeficiente de acción tóxica crónica

$$CATC = D_u \text{ (exposición única)} / D_u \text{ (exposición frecuente)}$$

## CUADRO DE POTENCIALIDAD TÓXICA

|                      | <b>CATA</b> | <b>CATC</b> |
|----------------------|-------------|-------------|
| Sumamente tóxica     | < 6         | > 10,0      |
| Muy tóxica           | < 18        | > 5,0       |
| Moderadamente tóxica | < 50        | > 2,5       |
| Ligeramente tóxica   | > 50        | < 2,5       |

# SELECTIVIDAD...



Se relaciona a la capacidad de un agente tóxico de afectar los distintos sistemas biológicos que componen al individuo.



Un ejemplo bastante claro relacionado al concepto de selectividad son los daños al organismo que ocurren durante la quimioterapia.

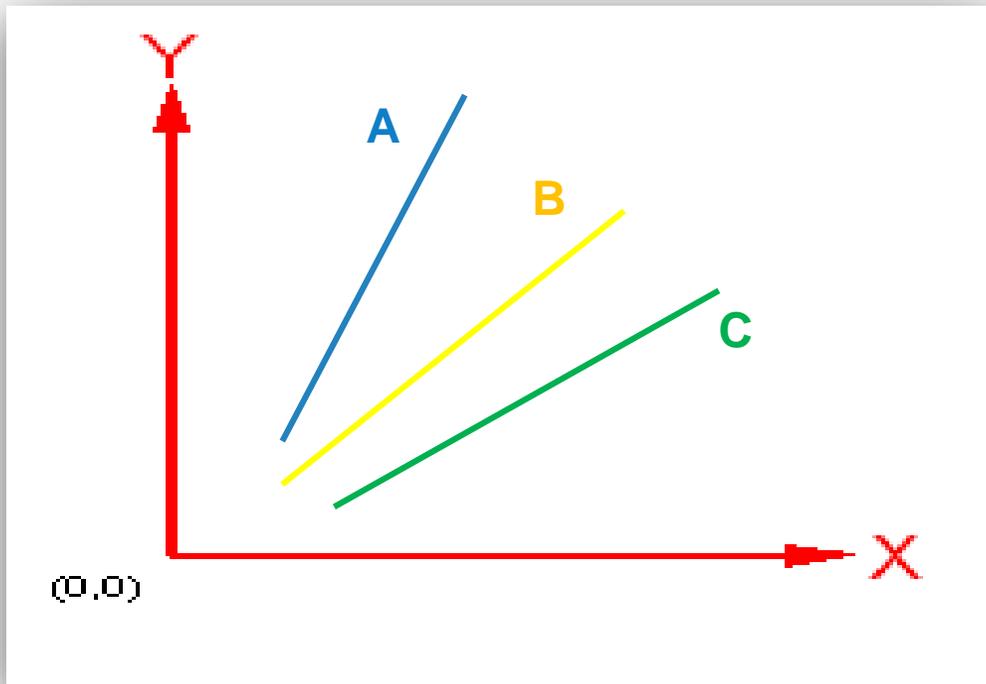
En el tratamiento médico del cáncer se utilizan fármacos que frenan la proliferación de las células tumorales. Estos compuestos, en forma “no selectiva” también afectan la proliferación de células normales localizadas en el riñón, hígado y la piel, produciendo efectos indeseables que en muchas oportunidades obligan a la suspensión del tratamiento.

# SENSIBILIDAD...



Sensibilidad estudia la relación toxicológica entre diferentes dosis (eje X) y las respuestas obtenidas (eje Y).

Considerando una población determinada, es posible describir distintas subpoblaciones que respondan con diferente “intensidad” a la misma concentración de tóxico (rectas A, B y C).



**A: HIPERSENSIBLE**

**B: NORMAL**

**C: HIPOSENSIBLE**

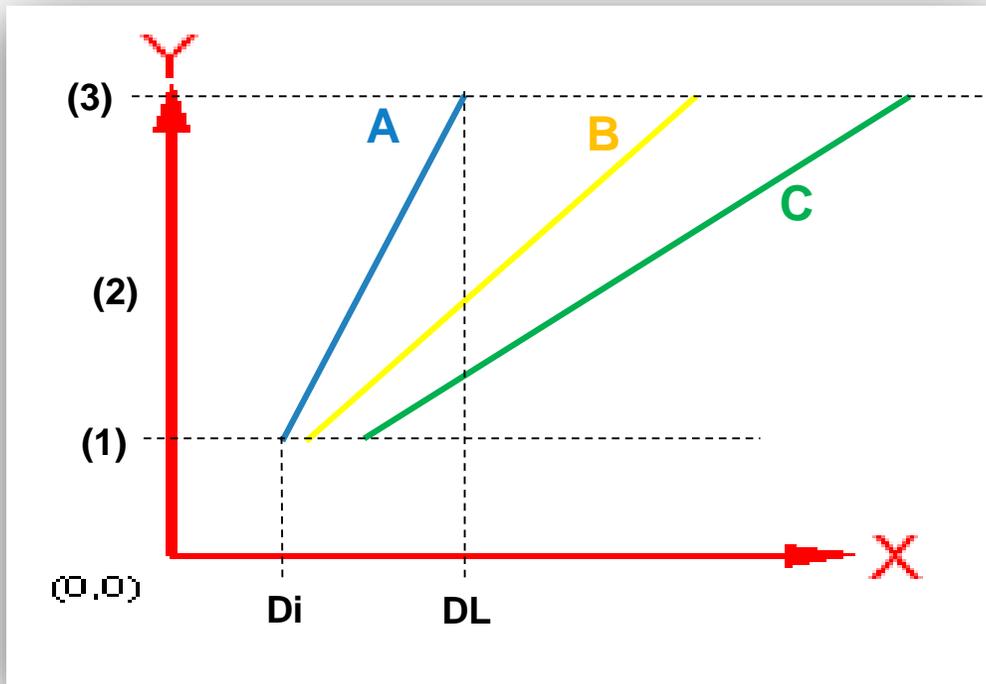
**EN EL EJEMPLO PRESENTADO DEBE CONSIDERARSE UNA DOSIS DETERMINADA Y PODRÁ OBSERVARSE QUE EL EFECTO ES MÁXIMO EN EL GRUPO HIPERSENSIBLE (A) Y MÍNIMO EN EL GRUPO HIPOSENSIBLE (C)**

# MARGEN DE SEGURIDAD...



Se define como margen de seguridad a las dosis comprendidas entre la dosis inocua (Di) y la dosis letal (DL).

Además permite establecer diferentes zonas de acción, definidas como efecto nulo (1), efecto reversible (2) y efecto irreversible (3)



**A: Menor margen de seguridad**

**B: NORMAL**

**C: Mayor margen de seguridad**

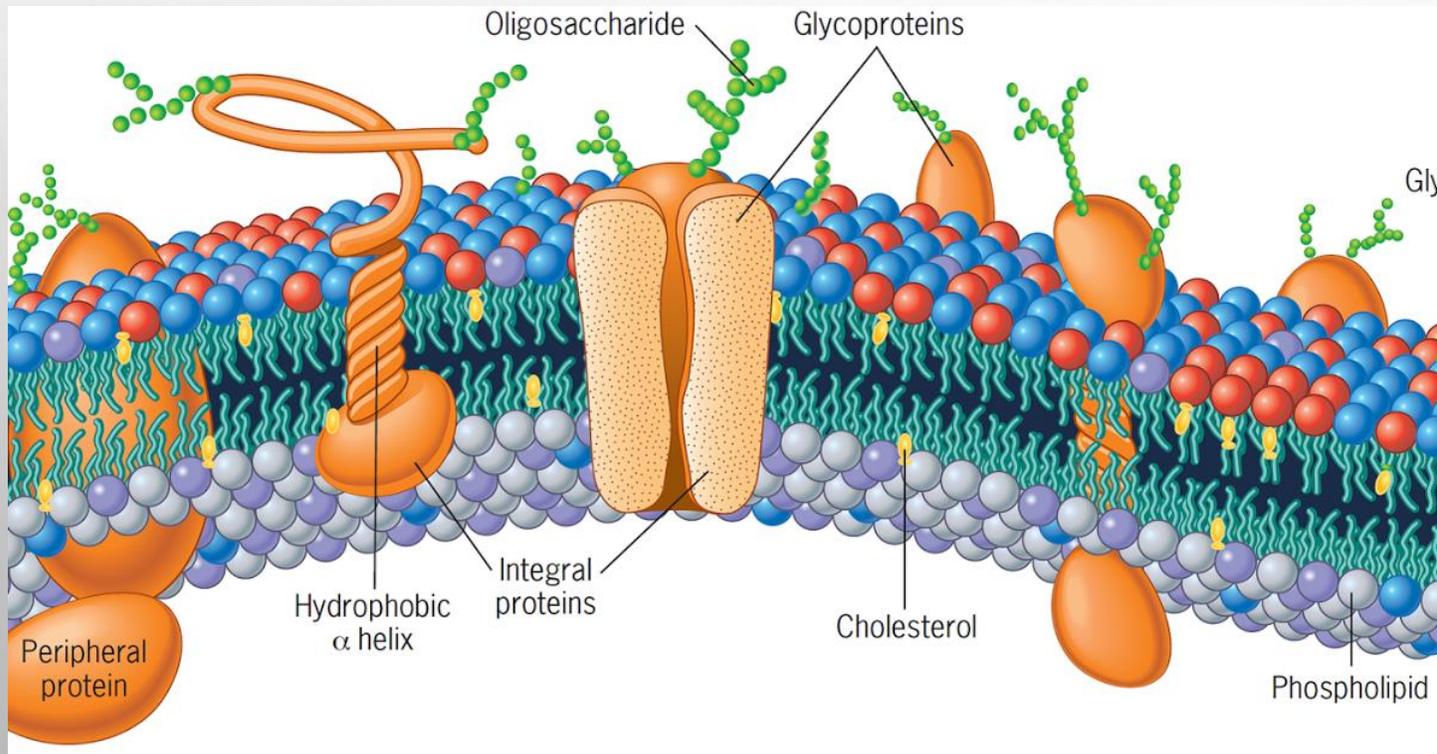
**En el ejemplo se grafican sobre el eje x a las dosis utilizadas y en el eje y al % de respuestas obtenidas en una población.**

# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



## COEFICIENTE DE REPARTO LÍPIDO/AGUA: “Coeficiente de partición”

Es una medida físico-química de la distribución de un tóxico entre dos disolventes no miscibles.



En el caso de los xenobióticos, un coeficiente de partición alto, implica alta solubilidad en solventes polares como en no polares.

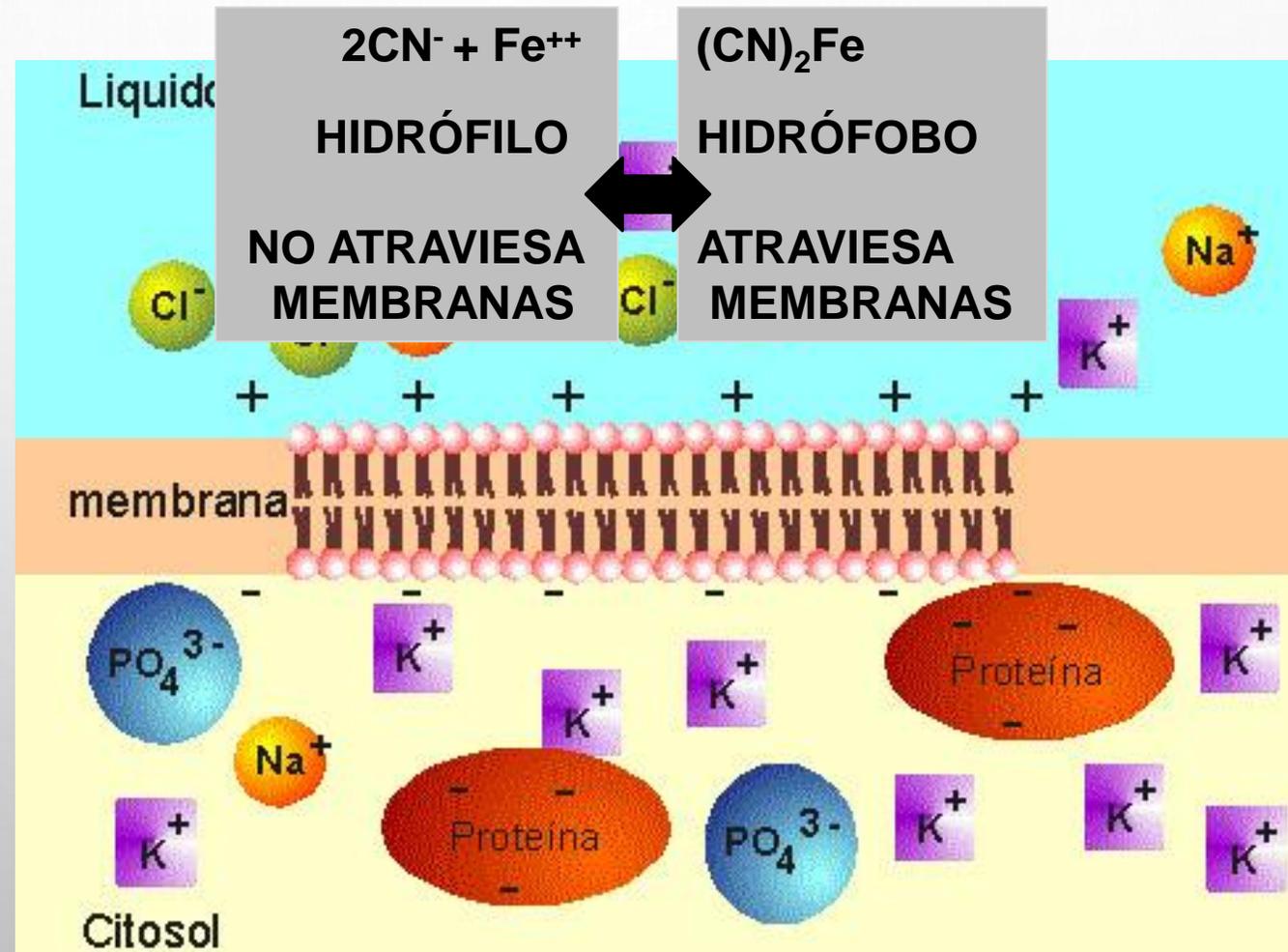
Considerando a la membrana celular como lipofílica y el citoplasma como un medio hidrofílico un alto coeficiente de partición le otorgaría al xenobiótico mayor facilidad para alcanzar sus blancos moleculares de acción.

# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



CONSTANTE Y GRADO DE IONIZACIÓN:

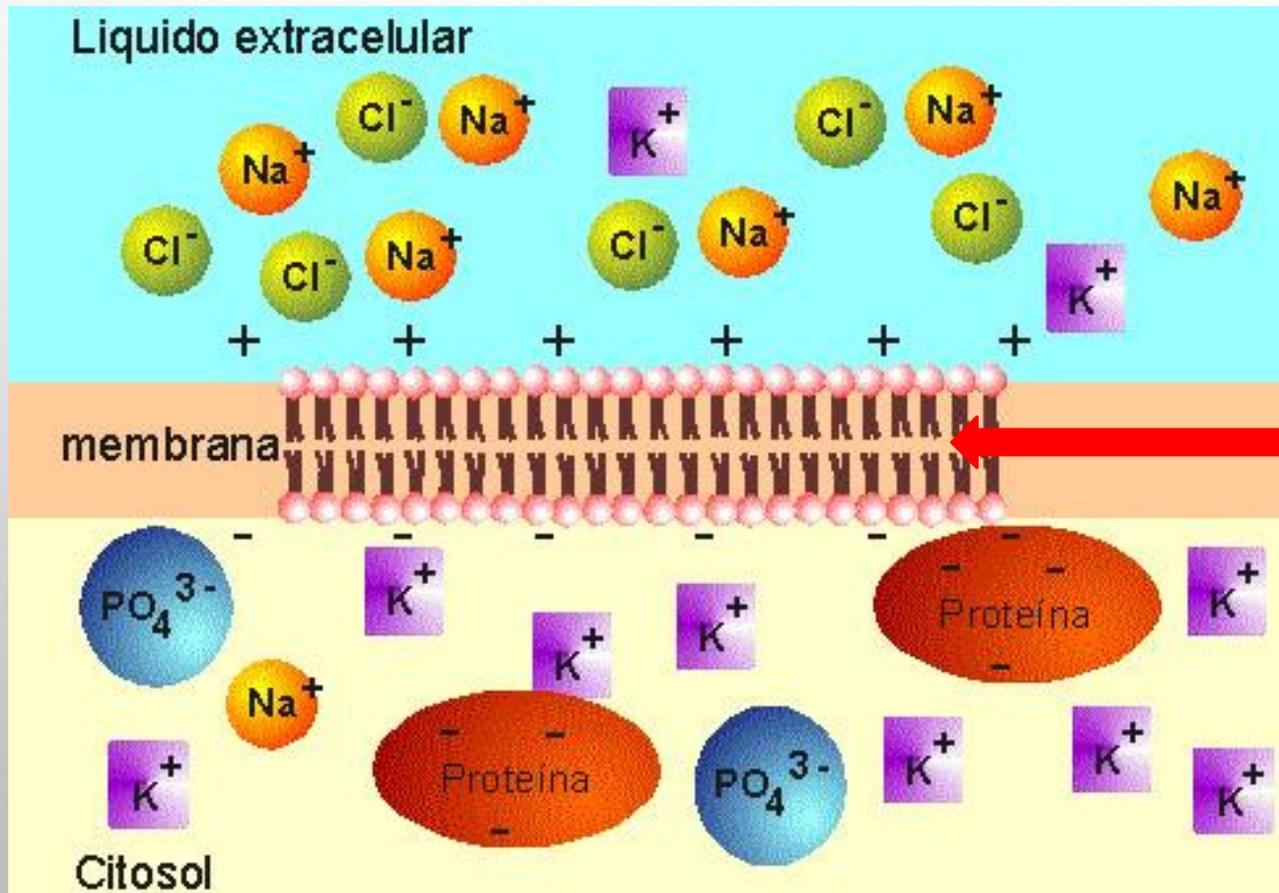
La constante de disociación de un compuesto depende de su pKa específico y del PH del medio.



# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



## ACCIÓN CAÓTROPICA:

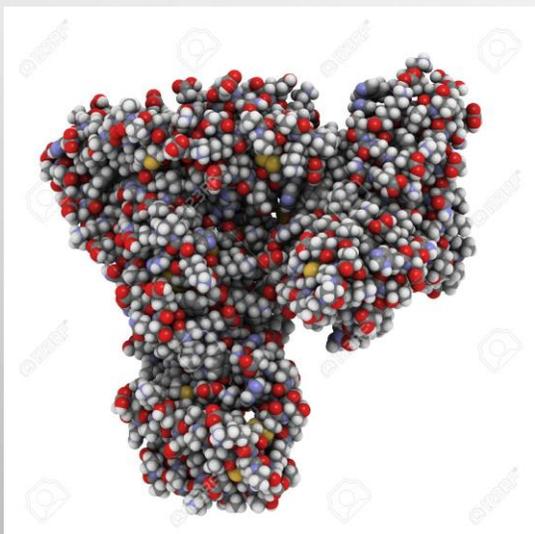


Es la capacidad de algunos xenobióticos de situarse en la membrana celular interfiriendo con su normal función

# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



**AFINIDAD POR COMPUESTOS ENDÓGENOS Y TISULARES:**



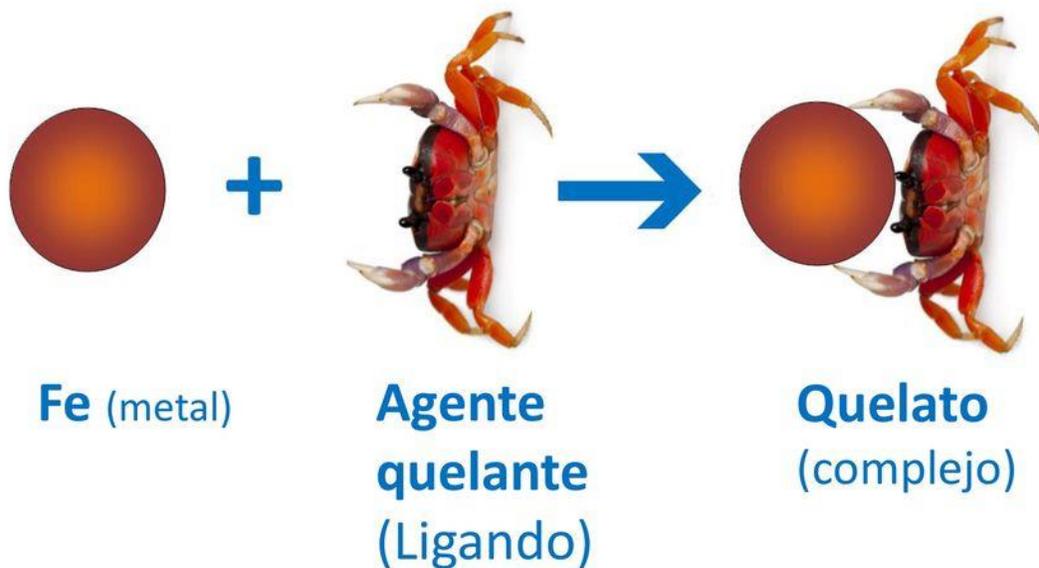
**Existen compuestos endógenos, tales como la albúmina (principal proteína del suero humano), cuya función principal es el transporte de compuestos en sangre.**

**Muchos xenobióticos tienen la capacidad de unirse reversiblemente a la albúmina y alcanzar sus blancos moleculares distribuidos en todo el organismo.**

# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



## ACCIÓN QUELANTE:



Un **agente quelante o ligando** es una sustancia que forma **complejos** con iones de metales pesados. A esos complejos se les conoce como quelatos, palabra que deriva del griego chele que significa "GARRA"

Desde el punto de vista toxicológico la función de los quelantes es utilizada para eliminar iones tóxicos del organismo.

# FACTORES MOLECULARES Y TOXICIDAD...



## PARTICULARIDADES ESTRUCTURALES:



**AUMENTAN LA TOXICIDAD**

- INSATURACIÓN EN LA CADENA CARBONADA
- SIMETRÍA ESTRUCTURAL
- ISOMERÍAS DE POSICIÓN
- DISPOSICIÓN ESPACIAL
- TAUTOMERÍA MOLECULAR

## LINKS:

1. “Conceptos generales de Toxicología”

<https://www.youtube.com/watch?v=wlewiHRSIDw>

2. “Toxicología”

<https://www.youtube.com/watch?v=9fDT5dZPfcw>

3. Investigacion: Tipos de toxicidad - Relacion Dosis respuesta

<https://www.youtube.com/watch?v=0ru8aEPqizg>

4. DOSIS-RESPUESTA RELACION FARMACODINAMICA EXPLICACION FACIL

<https://www.youtube.com/watch?v=psj3MdT4BZo>

