Principios de la Toxicología
O
Una pequeña dosis de toxicología

Un capítulo del libro
Una pequeña dosis de toxicología – Efectos a la salud de químicos comunes

Por
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Sitios web de apoyo
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Introducción

Hay tres principios básicos e interrelacionados de la toxicología:
1) La relación dosis-respuesta,
2) peligro X exposición = riesgo, y
3) La sensibilidad individual.

Si bien estos principios son reconocidos desde los inicios de la toxicología, cuando se trata de una sustancia específica es posible que haya controversia. Puede surgir un desacuerdo sobre la importancia relativa de cualquiera de estos principios al intentar evaluar las implicaciones para la salud pública. La exploración de estos principios es un primer paso esencial antes de examinar su aplicación a cualquier sustancia específica. Este capítulo explorará algunos de los detalles y asuntos relacionados con estos principios, pero primero es apropiado ponerlos en el contexto histórico correcto.

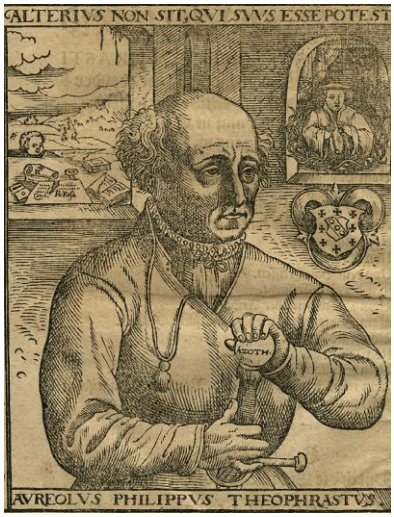
Principios básicos de la toxicología
Relación Dosis-Respuesta
Riesgo = Peligro X Exposición
Sensibilidad individual

Nuestros antepasados estaban preocupados de ser envenenados ya sea accidentalmente o a propósito. El estudio formal de los venenos (y por lo tanto de la toxicología) inició hace 500 años durante el Renacimiento, un período de increíbles cambios y desafíos al pensamiento tradicional. Phillippus Aureolus nació en Suiza (Figure 2.1), un año después de que Colón navegara en 1493. Él tomó el seudónimo de Theophrastus Bombastus von Hohenheim y más tarde inventó el nombre de Paracelso (1493-1541). Este nombre puede significar su deseo de ir más allá del filósofo y médico Aulus Cornelius Celsus (25AC-50 DC), quien promovió la higiene y recomendó el lavado de las heridas con un antiséptico como el vinagre. La contribución de Paracelso a la toxicología es que él formuló el principio de la relación dosis-respuesta de una forma elegante "Todas las sustancias son venenos; no existe ninguna que no lo sea. La dosis diferencia a un veneno de una medicina." Esta cita de uso frecuente indica que demasiado de cualquier cosa, incluso beber mucha agua, puede ser peligroso. (Se debe hacer notar que demasiado poco de algunas sustancias también puede ser perjudicial).

En lo que Paracelso falló fue en enfatizar en la variación en la sensibilidad individual. Una picadura de abeja o un cacahuate (maní) puede ser mortal para algunos individuos, mientras es solo molesto, incluso el maní puede ser sabroso, para la mayoría de las personas. Hay numerosos ejemplos que demuestran que el niño en desarrollo es muy sensible a los efectos tóxicos de sustancias que no dañan al adulto. Por ejemplo, el consumo de alcohol durante el embarazo puede resultar en daño permanente al infante en desarrollo sin afectar a la madre. El cerebro del niño en desarrollo es sensible a bajos niveles de exposición al plomo, lo que no es el caso del adulto. Otro enfoque del principio dosis/respuesta podría ser así: "La sensibilidad del individuo diferencia un

veneno de un remedio. El principio fundamental de la toxicología es la respuesta individual a una dosis". El principio dosis/respuesta solo es útil cuando está ligado a la sensibilidad de un individuo.

Figure 2.1: Paracelso



En este retrato Paracelso está rodeado por varios símbolos filosóficos. De paracelso: *Etliche Tractaten, zum ander Mal in Truck auszgangen. Vom Podagra und seinem Speciebus* (Coln, 1567). Colección de la Universidad de Washington. (Del sitio web: http://www.nlm.nih.gov/exhibition/paracelsus/paracelsus_1.html)

La sensibilidad individual a un agente peligroso depende de la edad, enfermedades actuales o previas, nutrición y la historia actual de exposición a tóxicos. La edad es un factor importante para los muy jóvenes o los ancianos por diferentes razones. El sistema nervioso en desarrollo de los niños es más susceptible que el sistema nervioso maduro a una amplia gama de químicos. Nuestro metabolismo se enlentece a medida que envejecemos y nos volvemos vulnerables a los efectos de un tóxico. Nuestro género y genética determinan nuestra capacidad para metabolizar los agentes peligrosos de forma rápida o de no hacerlo del todo. Por ejemplo, algunas personas metabolizan el alcohol más lentamente que otras debido a su genética. Todos estos factores son importantes al juzgar nuestra susceptibilidad a un peligro en particular.

Hay muchos peligros familiares en nuestras vidas, algunos más fáciles de evaluar que otros. Un agente o situación son peligrosos cuando estos pueden producir un efecto adverso o indeseable. El peligro es una propiedad del agente o situación en particular. Temprano en nuestras vidas aprendemos acerca de los peligros de cruzar la calle, caer de una escalera o de tropezar con la escalera. Aprender acerca de los peligros de un químico no es tan fácil. Definir el peligro de un agente químico requiere experiencia en exposición humana o un estudio cuidadoso en modelos experimentales. A través de la experiencia personal comprendemos los peligros de algunos tóxicos como el alcohol y la cafeína.

Rutinariamente combinamos nuestro conocimiento de los peligros, exposición y susceptibilidad individual para juzgar la posibilidad o el riesgo de daño. Un joven juzga la velocidad del automóvil que se aproxima y decide correr por la calle mientras que una persona mayor espera a que el semáforo cambie. Esta decisión se basa en el juicio acerca del riesgo de ser golpeado por el coche. Un escalador de montaña experimentado juzgará el riesgo de daño en una subida difícil de forma muy diferente a alguien sin experiencia. Juzgar el riesgo de daño de un agente químico es a menudo mucho más difícil porque los efectos adversos pueden no ser inmediatamente obvios o pueden depender de la susceptibilidad individual.

La capacidad de un agente peligroso de dañar el sistema nervioso o de causar cáncer 10 años después de la exposición no es evidente. El proceso formal para determinar el potencial de un agente peligroso para causar daño se llama evaluación de riesgos. El proceso de evaluación de riesgos es en sí mismo complicado y a menudo controversial por que los datos necesarios pueden no estar disponibles o haber información contradictoria. La evaluación de riegos es el proceso de combinar toda la información conocida acerca de la peligrosidad de un agente y determinar el potencial de daño a las personas, animales o el ambiente. El siguiente paso es la gestión de riesgos.

La gestión de riesgos combina la evaluación de riesgos con recursos gerenciales, la política, la opinión pública y otras consideraciones para determinar el curso de la acción. Estos juicios rara vez satisfacen a todos. Los principios de la toxicología constituyen la base para la evaluación de riesgos y, en última instancia para tomar las decisiones para la gestión del riesgo. La participación individual y comunitaria en el proceso de toma de decisiones es una parte crítica del desarrollo de políticas sólidas para minimizar los riesgos para las personas y el medioambiente.

Dosis / Respuesta

Las dos palabras más importantes en toxicología son dosis y respuesta; en otras palabras, cuánto un agente tóxico producirá una reacción. En toxicología el foco está usualmente en una reacción adversa o respuesta adversa, pero es igualmente útil considerar un amplio rango de respuestas desde deseable a indeseable. La experiencia nos enseña como moderar la dosis para lograr un efecto deseado o evitar un efecto indeseable. Comer una manzana es beneficioso, pero comer cinco manzanas puede producir dolor de estómago. Incluso una taza de café en la mañana puede ser bueno, pero si tomas tres tasas rápidamente puedes sufrir las consecuencias. Para las personas de piel clara, adquirir un bronceado sin quemarse por el sol requiere un manejo cuidadoso de la exposición al sol. Mientras Paracelso afirmó correctamente que "…la dosis diferencia al veneno de una medicina", es el individuo el que debe estar constantemente al tanto de la dosis y su respuesta particular.

Definir la dosis es un primer paso crítico en el esfuerzo de predecir una respuesta. La dosis es la cantidad de exposición a un agente, es una medida cuantitativa de la exposición relacionada con el sujeto o el individuo. Para un agente químico o un fármaco

la dosis es la cantidad del material en relación al peso corporal. Típicamente la cantidad del material se mide en gramos o en milésimas de un gramo (miligramos, mg) y el peso corporal es medido en kilogramos (kg), equivalente a mil gramos. La dosis es la cantidad de material consumido dividido por el peso corporal o mg/kg.

Cálculo de la dosis

Dosis oral = cantidad de material consumido (mg) / peso corporal (kg)

Conociendo un par de hechos podemos convertir nuestra exposición diaria a cafeína en una dosis. Hay aproximadamente 100 mg de cafeína en una taza de café. La cantidad real de cafeína en una taza de café depende del grano de café, como fue preparado y el tamaño de la taza. Un adulto que pesa 155 lbs (aproximadamente 70 kg) que consuma una taza de café recibiría una dosis de 100 mg dividida por 70 kg, o 1.4 mg de cafeína/kg. La importancia de incluir el peso corporal se hace evidente si se considera un niño que pesa solamente 5 kg (11 lbs). Si este niño consume la misma taza de café, la dosis sería 100 mg/5 kg o 20 mg/kg, más de diez veces mayor que la dosis del adulto.

La parte difícil de calcular la dosis es a menudo determinar la cantidad exacta de la exposición al agente. La cantidad de cafeína en una taza de café varía dependiendo del grano y el método de preparación, por no mencionar el tamaño de la taza. Los químicos analíticos disponen ahora de una instrumentación muy sensible para determinar con precisión la cantidad de un químico específico en un material. Si el agente es puro, es relativamente fácil determinar la cantidad de la sustancia y luego calcular la dosis. Algunos alimentos, como la sal de mesa o el azúcar, son relativamente puros y la dosis se calcula fácilmente pesando el material. El etiquetado del envase indica generalmente cuántos miligramos del fármaco contiene cada píldora, así que la dosis se puede calcular. Una formulación infantil contiene mucho menos fármaco por píldora, pero debido a la diferencia de peso entre el lactante y el adulto la dosis es similar.

El cálculo de la dosis después de una exposición en el lugar de trabajo o el medio ambiente puede ser mucho más difícil. Si el agente está en el aire, entonces el cálculo de la dosis debe considerar no sólo la concentración en el aire, sino también la duración de la exposición, la frecuencia respiratoria y el peso corporal. La cantidad de aire inhalado durante un período de tiempo se estima a partir de datos de laboratorio. Dada esta información, es posible estimar la dosis de acuerdo con la siguiente fórmula:

Dosis inhalatoria (mg/kg) =
Concentración en aire del agente (mg/ml) X volume de aire inhalado por hora (ml/hr) X duración de la exposición (hr) / peso corporal (kg)

Para las exposiciones no químicas, se requieren otras variables y diferentes unidades de medida. Por ejemplo, la exposición a la luz solar se puede medir en horas, pero para determinar la dosis se requeriría conocer la intensidad de la luz así como la superficie expuesta de la piel.

Las exposiciones en el lugar de trabajo y el medio ambiente a menudo se repiten y se prolongan durante un período de tiempo largo. Los efectos a la salud por exposiciones repetidas a largo plazo pueden ser muy diferentes a los de una exposición a corto plazo.

La duración de la exposición, la frecuencia de la exposición y el tiempo transcurrido entre las exposiciones son determinantes importantes de la dosis y la respuesta. Cuatro cervezas en una hora producirán una respuesta muy diferente que cuatro cervezas durante cuatro días. Muchos años de exposición repetida a altos niveles de alcohol pueden conducir a daños graves en el hígado, así como otras complicaciones de salud muy diferentes de las consecuencias a corto plazo de una exposición a un alto nivel de alcohol. La exposición aguda es un número único o muy limitado de exposiciones en un corto período de tiempo. La exposición crónica es una exposición repetida durante un largo período de tiempo. Los efectos de la exposición aguda o crónica, como en el caso del alcohol, son a menudo muy diferentes. Para muchos medicamentos estamos buscando la respuesta inmediata o aguda después de la exposición. Consumimos analgésicos comunes con el deseo de detener rápidamente el dolor de cabeza. El uso repetido a largo plazo, sin embargo, puede tener efectos indeseables sobre el estómago o el hígado. Los usuarios de tabaco desean el efecto agudo de la nicotina, pero inevitablemente sufren los efectos crónicos del uso a largo plazo, como el cáncer de pulmón y las enfermedades del corazón. También es posible tener una respuesta retardada a una exposición aguda. Por ejemplo, un investigador de laboratorio murió varios meses después de una exposición aguda a una pequeña cantidad de etilmercurio. El conocimiento detallado sobre los peligros de una sustancia es necesario para evaluar la exposición y el efecto o la relación dosis / respuesta. Esto incluye información sobre las consecuencias de la exposición aguda o crónica.

A menudo hay un rango de respuestas asociadas con cualquier agente en particular. La respuesta que se produce variará con la dosis, la duración de la exposición y el individuo. La respuesta aguda a una dosis única es a menudo la más fácil de caracterizar, pero la respuesta a múltiples exposiciones durante un largo período de tiempo puede ser la más importante. Un trabajador de respuesta a emergencias que está expuesto de forma aguda a un disolvente en el aire puede tener su capacidad de discernimiento deteriorada, lo que resulta en un grave error. Sin embargo, a largo plazo esta exposición no tiene ninguna consecuencia, suponiendo que el trabajador sobrevive a cualquier error de juicio. Por otra parte, la exposición a largo plazo al polvo de carbón puede conducir al pulmón negro y a una severa discapacidad. Durante mucho tiempo se pensó que la única complicación seria de la exposición al plomo en la infancia era la muerte resultante de una alta exposición. Investigaciones posteriores demostraron que incluso pequeñas cantidades de plomo

durante la niñez podrían resultar en daño cerebral que dura toda la vida. Determinar qué respuestas son más importantes es un aspecto central de muchos debates en toxicología.

Demostración de la relación dosis-respuesta

En general, es cierto que para cualquier individuo, cuanto mayor es la dosis, mayor es la respuesta. Este concepto se ilustra en la Figura 1 y se puede demostrar fácilmente en el hogar o en el aula con algunos artículos simples (ver el apéndice - Demostración de respuesta a la dosis). La cafeína, que se distribuye uniformemente a través del agua corporal total, es una buena ilustración de la dosis-respuesta. Es importante saber si una sustancia se distribuye en el agua corporal porque estamos compuestos de aproximadamente un 75% de agua. Una lata de cola contiene aproximadamente 50 mg de cafeína (aproximadamente 4 mg por onza). El consumo de la primera lata de cola proporciona una exposición de 50 mg por peso corporal total. Asumiendo que es una persona de 100 kg, esto sería 50/100 mg / kg o 0,5 mg / kg. El consumo de tres latas de cola daría como resultado una dosis de 1,5 mg / kg y seis latas de cola una dosis de 3 mg / kg de cafeína. Debido a que la cafeína se distribuye uniformemente a través del agua del cuerpo casi se puede imaginar el cambio de la sombra representada en la Figura 2.2 como la concentración de la cafeína en la sangre. La respuesta de un individuo a la cafeína varía con la dosis y la cantidad correspondiente de cafeína circulante.

El panel de la derecha (Figura 2.2) ilustra el efecto del tamaño del cuerpo en la dosis. Cuando el adulto y el niño reciben la misma cantidad de cafeína, la exposición es la misma pero la dosis es dramáticamente diferente. Un niño que pesa sólo 10 kg recibe una dosis de 5 mg / kg después de una lata de refresco de cola. Un adulto que pesa 100 kg debe beber 10 latas de cola para recibir una dosis equivalente. El tamaño del cuerpo es un factor crítico en la determinación de la dosis y cualquier respuesta posterior. Para la exposición equivalente a cualquier sustancia: como el plomo o un plaguicida, el niño recibirá una dosis mucho mayor que un adulto. Como descubriremos, hay otros factores fisiológicos importantes que hacen que los niños sean más susceptibles que los adultos a los efectos de un agente.

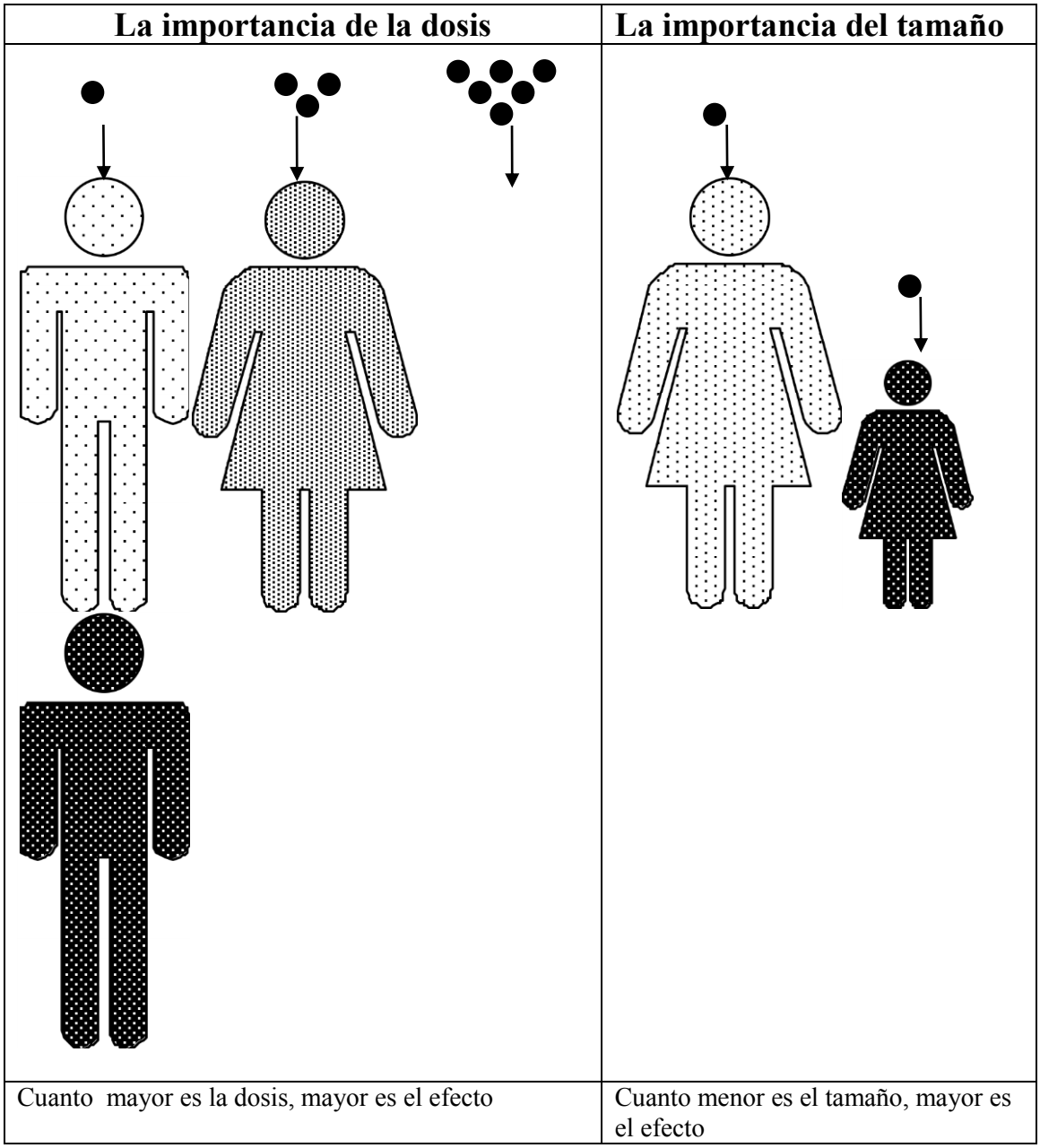


Figura 2.2 El efecto de la dosis y tamaño del cuerpo sobre la respuesta.
Para un tamaño de cuerpo dado, la dosis mayor produce el efecto mayor (izquierda), y para una exposición dada, el tamaño corporal más pequeño recibe el efecto más grande y una dosis mayor (derecha).

La siguiente figura (Figura 2.3) ilustra gráficamente la relación crítica entre la dosis y la respuesta. En este caso, definimos la respuesta como la dificultad para caminar y la dosis de exposición al alcohol como una copa de vino. Para cambiar de la exposición a la dosis se tendría que conocer el peso corporal y la cantidad de alcohol en el vaso de vino. Si

seleccionamos un grupo de personas al azar y se les ofrece vino, nadie (lo más probable) tendría dificultades para caminar después de una bebida (dependiendo por supuesto de que tamaño fue el vaso). El número de personas que responden, o en este caso tienen dificultad para caminar, son un porcentaje del número total de personas en la población de estudio. A medida que la exposición al vino aumenta, cada vez más personas tendrán dificultad para caminar hasta que finalmente todos están afectados.

Figura 2.3: Gráfico de dosis respuesta para beber vino

Función dosis respuesta para dificultad para caminar y número de vasos de vino consumidos. Esta es una curva idealizada, pero ilustra el principio que a bajas dosis (es decir, pocos vasos) hay una pequeña respuesta, después la respuesta aumenta hasta una respuesta máxima. Obsérvese que esta figura no toma en consideración el peso corporal ni ninguna otra variable como el sexo, o la frecuencia de exposición (p.ej. el tiempo transcurrido entre bebidas).

En toxicología, la dosis a la que la mitad o 50% de la población es afectada, es frecuentemente calculada y se utiliza para comparar la toxicidad de diferentes agentes. En este ejemplo, el 50% de la población está afectada después de la exposición a 4,5 vasos de vino. Las barras verticales representan la variabilidad de un grupo de prueba al siguiente. Si repetimos este experimento con un grupo diferente de personas, los puntos

de datos reales pueden ser algo diferentes, pero pueden generalmente caer dentro del intervalo abarcado por las barras verticales o barras de error. Hay muchas posibles razones para esta variación, incluyendo el peso corporal (que cambia la dosis), el consumo de alimentos antes de beber, el uso pasado de alcohol, la genética, el género, así como de otros. Técnicamente esta figura es una gráfica exposición/respuesta debido a que la dosis no se calcula; el número de vasos de vino representa una medida de exposición no de dosis.

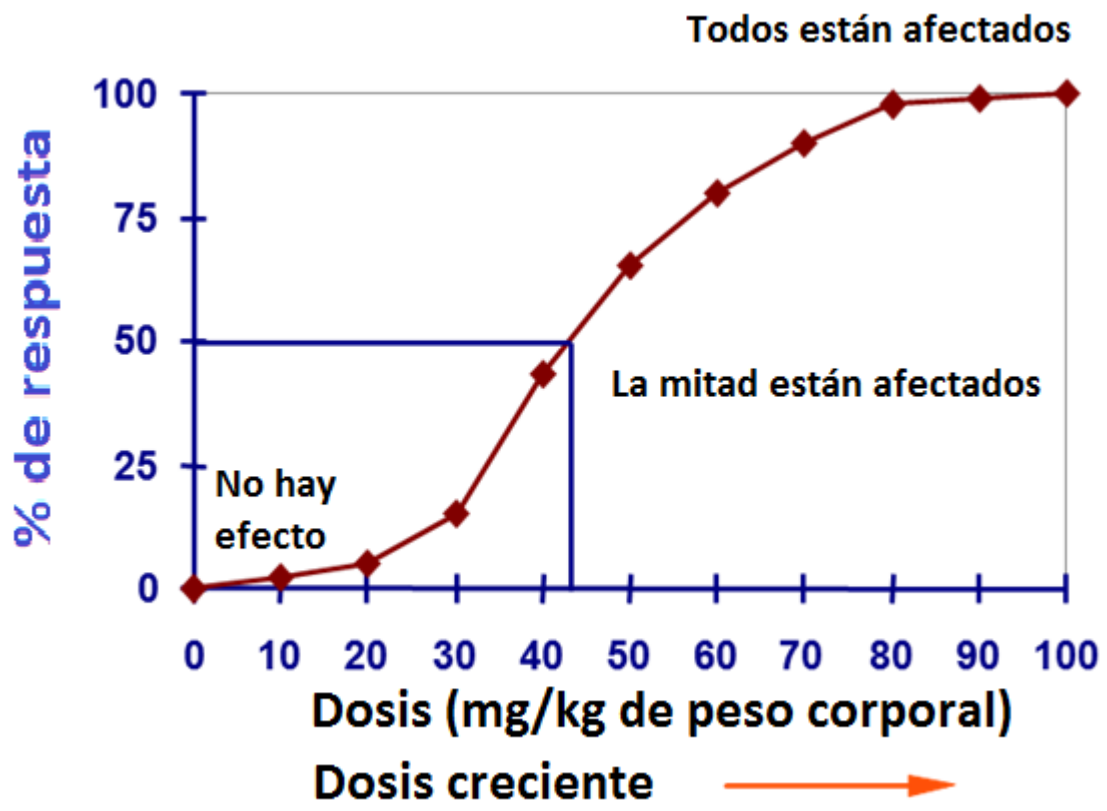


Figura 2.4: Un gráfico de dosis/respuesta idealizado

El eje horizontal indica la dosis en mg/kg de peso corporal, mientras el eje vertical es el porcentaje de la respuesta máxima. Para las dosis muy bajas no hay respuesta o esta es muy poca. La respuesta incrementa con la dosis hasta que se alcanza la respuesta máxima y el aumento de la dosis no tiene ningún efecto adicional.

.

La Figura 2.4 muestra un gráfico de dosis / respuesta idealizado en forma de "S", que es típico de la mayoría de los tipos de exposición. En esta figura, el porcentaje de respuesta se representa frente a la dosis en mg / kg. Esta curva en forma de "S" ilustra que a dosis bajas hay poca o ninguna respuesta, mientras que en dosis altas todos los individuos responden o muestran el efecto. La línea trazada al 50% de las respuestas determina a qué dosis el 50% de la población demostraría esta respuesta. En esta situación, el 50% de los sujetos respondieron a una dosis de 42 mg / kg, mientras que el 99% de los sujetos respondieron a 90 mg / kg. Es importante enfatizar que si repetimos este experimento los resultados serían ligeramente diferentes. Cada individuo varía de un momento a otro y hay incluso una mayor variabilidad entre individuos. La variabilidad es un tema consistente en biología, lo que complica el análisis de los datos y la interpretación de los resultados. Estas variaciones conducen a la necesidad de una evaluación estadística de los datos.

Peligro y riesgo

Los efectos biológicos de un químico a menudo abarcan una amplio rango desde beneficiosos hasta nocivos, dependiendo de la dosis y la sensibilidad individual. La disciplina científica de la toxicología se desarrolló en un esfuerzo por entender y caracterizar las propiedades potencialmente nocivas de un agente. El *Riesgo* es la probabilidad de lesión, enfermedad, pérdida de la función, o muerte para un individuo o población expuesta a una sustancia o situación peligrosa. Un agente o situación que puede producir o causar un efecto dañino o adverso es un *Peligro*. El peligro es una propiedad intrínseca de la sustancia y cualquier sustancia puede tener una serie de peligros asociados con ella dependiendo de condiciones y circunstancias específicas. Todos los días nos enfrentamos rutinariamente a una serie de agentes potencialmente peligrosos, incluyendo el fuego con el que cocinamos, la electricidad que ilumina nuestras casas, los productos químicos domésticos que se usan para la limpieza, los productos químicos que mueven nuestros coches, las drogas en la medicina que tomamos, Y la lista continúa. Usamos estos agentes potencialmente peligrosos, pero tenemos cuidado de evitar condiciones que resulten en la expresión de sus propiedades peligrosas. La gasolina es un buen ejemplo de un agente con múltiples peligros. Dependemos de su inflamabilidad para hacer que nuestros coches funcionen, pero esa misma inflamabilidad puede ser peligrosa en un incendio incontrolado. Esnifar gasolina, realizado por algunas personas por los efectos en el sistema nervioso, representa un peligro muy diferente. Los problemas se desarrollan cuando no apreciamos plenamente el potencial de un agente para causar daño o las condiciones bajo las cuales ese agente puede causar daño. Los problemas también pueden surgir cuando los productos o sistemas mecánicos funcionan mal.

En el pasado, el peligro asociado con cualquier sustancia en particular estaba relacionado con daño inmediato u obvio. A medida que nuestro conocimiento y experiencia aumentan, también lo hace nuestra apreciación de la capacidad de un agente para producir consecuencias o daños inesperados. Tomemos por ejemplo el DDT, un plaguicida muy potente utilizado en la erradicación de los mosquitos. Como Rachel

Carson señaló de manera tan elocuente, el DDT devastó las poblaciones de aves no directamente, sino indirectamente, por el adelgazamiento de las cáscaras de los huevos hasta tal punto que las cáscaras de los huevos se quebraban. Esto dio lugar a una disminución devastadora en las poblaciones de aves, en particular de las aves de rapiña. Aún más tarde nos enteramos de que el DDT era un producto químico muy persistente y muy soluble en grasa. Así, el DDT se acumuló en la cadena alimentaria y en este caso las aves en la parte superior de la cadena alimentaria fueron las más afectadas. Los seres humanos también están en la parte superior de la cadena alimentaria, y a través de una variedad de medios, el DDT termina en el suministro de alimentos y se almacena en la grasa corporal. Cuando las mujeres están amamantando, la grasa y el DDT se movilizan y se convierten en el alimento de los lactantes, lo que representa una gran dosis para un niño pequeño. Todavía no estamos seguros de las consecuencias de la exposición fetal al DDT y sus efectos sobre el organismo en desarrollo. Se sabe que muchos otros productos químicos liposolubles, como la dioxina y los PCBs, contaminan la leche materna. El plomo es otro ejemplo de un importante desastre de salud pública que ocurrió porque las consecuencias de la exposición a bajos niveles de plomo en el desarrollo del sistema nervioso no fueron consideradas.

El reconocimiento de los posibles efectos nocivos desde los medicamentos a los plaguicidas dio lugar a nuevos esfuerzos de investigación, así como a la formación de organismos gubernamentales encargados de regular las sustancias peligrosas. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) es responsable de asegurar que todos los medicamentos y aditivos alimentarios sean eficaces y seguros. La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) establece reglas para controlar o limitar las exposiciones a una variedad de productos químicos en el lugar de trabajo, sobre la base de datos toxicológicos. La Comisión de Seguridad de los Productos de Consumo (CPSC, por sus siglas en inglés) trabaja para reducir las lesiones causadas por los productos de consumo. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) regula la liberación de productos químicos al ambiente para proteger el suelo, el agua y el aire. También regula la limpieza de productos químicos peligrosos en el medio ambiente.

Si bien la ciencia juega un papel importante en la caracterización de los efectos nocivos de un agente, la sociedad también establece leyes para regular o limitar la exposición a los peligros conocidos. El consumo de tabaco y alcohol es legal a pesar de los riesgos reconocidos y un costo considerable para la sociedad. Recientemente, el gobierno obligó a la industria del tabaco a reconocer las propiedades adictivas de la nicotina y comenzó a recuperar los costos en salud a través de litigios. Si bien los efectos adversos del consumo excesivo de alcohol han sido reconocidos durante mucho tiempo, fue sólo en la década de 1970 que se reconocieron las malformaciones congénitas relacionadas con el consumo de alcohol durante el embarazo. En cambio, el gobierno de los Estados Unidos ha declarado que la marihuana y muchas otras drogas recreativas son ilegales basadas en sus conocidas características de peligro. Obviamente, este es un área polémica, con muchas personas (e incluso países) con opiniones y leyes muy diferentes.

El peligro y el riesgo están relacionados por la exposición. Reducir el peligro, la exposición o ambos puede reducir el riesgo. Si no hay exposición, entonces no hay riesgo o posibilidad de daño. El conocimiento y la experiencia permiten juzgar el potencial de daño o riesgo asociado con la exposición a una sustancia. De esta manera todos somos toxicólogos, siempre juzgando el potencial de daño contra el beneficio de la exposición. Esto es a menudo más fácil decirlo que hacerlo, pero estar bien informado acerca de un agente puede conducir al desarrollo de estrategias específicas para reducir el potencial de daño. Dado que no se pueden prever necesariamente todas las posibles exposiciones a una sustancia peligrosa, elegir sustancias menos peligrosas también es una parte vital de la reducción del riesgo.

El uso beneficioso de la radiación es uno de los mejores ejemplos de cómo la caracterización cuidadosa del peligro es esencial para su uso seguro. Una sustancia radiactiva puede almacenarse o transportarse de forma segura si está adecuadamente contenida. Dependiendo de las características del material radiactivo, se puede manejar con seguridad usando el blindaje apropiado y las precauciones de seguridad. Los trabajadores de laboratorio suelen usar placas especiales que cuantifican la exposición a la radiación para asegurar que no se excedan los niveles predeterminados de exposición, que se consideran seguros. Desafortunadamente, después de más de 50 años, la sociedad aún no ha sido capaz de diseñar e implementar una forma segura de eliminar los desechos radiactivos. Las propiedades peligrosas de la radiación se exploran más adelante en un capítulo subsiguiente.

Históricamente, los agentes potencialmente tóxicos han sido clasificados por su letalidad, o la cantidad que causa la muerte. En esta medida, el peligro se define sólo como la muerte, obviamente la medida más grave del efecto de éste. Debido a la variabilidad o susceptibilidad individual, una medida estandarizada es la dosis (en unidades de mg / kg) que produce la muerte en la mitad de los sujetos, es decir una respuesta del 50%. Esto se denomina dosis letal para el 50% de la población o DL50. La DL50 es una medida de la toxicidad de una sustancia, de su capacidad de causar enfermedad o muerte. La DL50 se determina usualmente en poblaciones de animales de experimentación tales como ratas y ratones. La determinación de una DL50 se basa en una única exposición aguda a un agente y la única respuesta es la muerte. Aunque la DL50 puede ser útil para comparar los peligros de los agentes, no es necesariamente relevante para una respuesta producida por una exposición crónica de bajo nivel. Por ejemplo, la DL50 del plomo no es particularmente importante, dado sus efectos adversos sobre el sistema nervioso en desarrollo aun a niveles muy bajos de exposición. Las DL50 son engañosas si se usan como la única caracterización de la toxicidad de una sustancia. La aspirina es un medicamento común de venta libre, mientras que el DDT es un plaguicida que ha sido prohibido debido a sus efectos tóxicos y su persistencia en el medio ambiente. Sin embargo, ambos tienen DL50 similares.

La Tabla 2.1 contiene una lista de las LD50 de una variedad de agentes comunes. Puesto que la DL50 es la cantidad de material requerida para producir la muerte, una DL50 más

alta implica una menor toxicidad y viceversa. Tenga en cuenta lo alta que la DL50 es para el alcohol, lo cual es afortunado dado su consumo generalizado. Esto explica por qué tan pocas personas mueren como resultado del consumo agudo de alcohol. Por lo general, las personas pierden el conocimiento en los niveles altos de alcohol en la sangre y no mueren directamente debido al alcohol, sino al sofocarse en su propio vómito cuando el cuerpo trata de librarse de este tóxico. Tenga en cuenta también lo baja que es la DL50 (alta toxicidad) para la nicotina, el ingrediente más activo y adictivo en los cigarrillos.

Tabla 2.1. DL50 aguda aproximada de algunos agentes químicos comunes

Agente	DL-50 (mg/kg)
Alcohol etílico	10,000
Sal (cloruro de sodio)	4,000
Hierro (Sulfato ferroso)	1,500
Morfina	900
Bolas de naftalina (paradiclorobenceno)	500
Aspirina	250
DDT	250
Cianuro	10
Nicotina	1
Tetrodotoxina (de pez globo)	0.01
Dioxina (TCDD)	0.001 (Para algunas especies)
Toxina botulínica	0.00001

Afortunadamente, la DL50 ya no se reconoce como una evaluación adecuada o incluso particularmente útil de la capacidad de un agente para causar daño. Los toxicólogos han desarrollado una amplia gama de pruebas para determinar si un químico puede producir un efecto adverso. Se realizan una variedad de pruebas para evaluar los posibles daños en todos los sistemas de órganos. Si se observa algún indicio de efectos adversos, se realizan más pruebas para caracterizar y comprender cuidadosamente el efecto. En última instancia, el peligro debe ser juzgado por la sensibilidad del individuo. El consumo moderado de alcohol puede presentar pocos peligros para un adulto, pero esta misma cantidad de alcohol puede dañar el feto en desarrollo. El plomo tiene muchos usos beneficiosos y ha sido reconocido durante mucho tiempo como un peligro, pero sólo recientemente se han caracterizado los efectos nocivos sobre el sistema nervioso en desarrollo. ¿En qué momento la cafeína produce un efecto no deseado y otra taza de café se convierte en algo a evitar? ¿Cuán grande es el peligro de la cafeína? Para responder a estas preguntas, necesitamos saber más acerca de cómo el cuerpo metaboliza o degrada los agentes químicos.

Vías de exposición y absorción

Un agente ejerce sus efectos cuando se absorbe o entra en contacto con el cuerpo, es decir, cuando un individuo ha estado expuesto a él. Aunque nos ocupamos principalmente de los efectos sobre los seres humanos, los mismos principios se aplican a todos los organismos vivos y, de hecho, a todo el entorno. La exposición, como muchos de los términos en toxicología, tiene diversos aspectos, de los cuales los más importantes son 1) vía de exposición, 2) frecuencia de exposición, y 3) duración de la exposición. La exposición también se ve afectada por la absorción. A pesar de que podemos entrar en contacto con un agente, si poco es captado por el cuerpo (o es absorbido), hay poco efecto. Por ejemplo, el mercurio metálico de un termómetro roto, si es ingerido, es muy mal absorbido por el intestino y se excreta en las heces. Sin embargo, si se permitiera que esta misma cantidad de mercurio se evaporara y se inhalara, habría serias consecuencias para la salud. Este ejemplo muestra que el metabolismo y la excreción modifican la absorción. Lo que no se absorbe (e incluso parte de lo que se absorbe) puede ser excretado del cuerpo por varias vías, incluyendo la orina, las heces, el sudor o la exhalación. La excreción reduce el efecto porque disminuye la cantidad de tóxico en el cuerpo, reduciendo así la exposición de los órganos sensibles.

Hay tres vías principales de exposición: 1) exposición por la piel (o dérmica), 2) exposición por el pulmón (inhalación), o 3) la exposición oral (gastrointestinal). Una cuarta vía de exposición es por inyección (parenteral), la cual se utiliza para la administración de drogas o medicamentos que no se pueden tomar por vía oral. Las inyecciones pueden administrarse de varias formas. Una droga inyectada directamente en un vaso sanguíneo no pasa por la mayor parte de las barreras de absorción y tendrá acceso casi total e inmediatamente a la mayoría de los órganos del cuerpo. Algunos medicamentos se inyectan en el músculo (intramuscular o IM) lo que retrasa la absorción ya que el medicamento es tomado poco a poco por los vasos sanguíneos que irrigan el músculo. Finalmente, las inyecciones se pueden hacer justo bajo la piel (subcutánea o SC). Este método se utiliza comúnmente para las pruebas de alergia o la prueba de la tuberculina (TB).

La piel es el órgano más grande del cuerpo y hace un trabajo extraordinario protegiéndonos de la mayoría de los agentes. Sin embargo, la piel es una ruta importante de exposición a algunos tóxicos y por lo tanto un sitio importante para reacciones adversas. Por ejemplo, el efecto adverso de la exposición excesiva al sol es bien conocido. En muchos casos, la piel es una barrera excelente a los agentes químicos, pero algunos disolventes pueden fácilmente penetrarla. Los disolventes: tales como gasolina o químicos limpiadores pueden eliminar los aceites naturales de la piel fácilmente y provocar la reacción cutánea adversa, así como la absorción del químico. Las etiquetas de muchos plaguicidas indican que guantes y otras medidas de protección de la piel deben ser utilizados debido al riesgo de absorción de los plaguicidas a través de la piel o por riesgo de reacción alérgica: tales como una erupción cutánea (sarpullido). Algunos medicamentos se pueden aplicar ahora a través de un parche en la piel, como los parches

de nicotina que se utilizan para frenar el deseo de fumar. La ventaja de un parche en la piel, es que la droga se absorberá de forma lenta y constante, manteniendo así los niveles del fármaco en sangre relativamente estables. Este sistema ayuda a los fumadores a mantener elevados y estables sus niveles de nicotina en sangre, frenando el deseo de fumar.

La inhalación es una excelente vía de exposición a muchos agentes, incluyendo el oxígeno esencial para la vida. Los pulmones son muy ricos en sangre para facilitar la absorción del oxígeno y por lo tanto permiten la rápida absorción de otros agentes directamente al torrente sanguíneo, produciendo un efecto rápidamente. El monóxido de carbono es un gas potencialmente letal que puede generarse en el hogar por los calentadores con poca ventilación, hornos defectuosos o por un carro al ralentí en un garaje adjunto. El monóxido de carbono es captado fácilmente por las células de la sangre por el mismo mecanismo que el oxígeno. De hecho, el monóxido de carbono se une a la hemoglobina más fácilmente que el oxígeno, tal exposición puede causar efectos graves e incluso la muerte por falta de consumo de oxígeno. Los fumadores de cigarrillos se vuelven dependientes a la nicotina del humo del tabaco absorbida por los pulmones. Los usuarios de marihuana sostienen sus respiraciones para permitir la absorción adicional del ingrediente activo THC. Los pulmones pueden también excretar algunos agentes, aunque generalmente es en cantidades muy pequeñas. La excreción respiratoria del alcohol constituye la base para la prueba del alcoholímetro, que cuantifica la cantidad de alcohol en el cuerpo mediante la medición de lo que es exhalado.

La ingestión de sustancias permite la absorción desde el estómago y los intestinos. Esta es una ruta crítica de exposición para muchos agentes, desde los carbohidratos esenciales, proteínas y vitaminas, hasta los plaguicidas no deseados y el plomo. Todo lo que se ingiere no se absorbe necesariamente, y la absorción puede ser dependiente de la edad. Por ejemplo, en al adulto, sólo alrededor del 10% del plomo ingerido se absorbe, pero hasta el 50% puede ser absorbido por un infante o las mujeres embarazadas. En este caso, el plomo no absorbido pasa a través del intestino y se excreta en las heces. El aumento de la absorción de ciertos agentes en diferentes momentos de la vida está relacionado con la demanda del cuerpo para elementos importantes. En esta situación, los intestinos son capaces de absorber una gran cantidad de calcio y hierro, pero tomará al plomo como un pobre sustituto (más sobre esto en el capítulo sobre plomo). El alcohol y la cafeína son fácilmente absorbidas por el estómago, lo que las convierte en dos de las drogas más populares en nuestra cultura. La exposición oral también ocurre a través de nuestros alimentos y el agua potable, por lo que es imprescindible contar con agua no contaminada y un suministro seguro de alimentos. Por lo tanto, es una buena idea lavarse las manos antes de comer o tocar comida así lo que está en su piel no se traslada a los alimentos que consume.

Los otros dos aspectos de la exposición son la frecuencia y la duración. La frecuencia puede referirse no sólo al número de veces que ocurrió la exposición, sino también al tiempo entre las exposiciones. Por ejemplo, beber cuatro cervezas en 15 minutos es muy diferente de beber cuatro cervezas en cuatro días. La exposición frecuente de una duración corta da como resultado niveles sanguíneos rápidamente elevados de cualquier agente (suponiendo que es absorbido). Dos tazas de café en la mañana ingeridas rápidamente sirven para elevar los niveles de cafeína en sangre, mientras que tomar una taza de café lentamente no tendrá el efecto estimulador deseado. Se tarda aproximadamente 30 minutos en absorber la cafeína de una taza de café y alcanzar los niveles máximos de cafeína en la sangre. Los efectos nocivos o tóxicos de un agente a menudo dependen de la frecuencia de exposición y del tiempo entre las exposiciones.

La duración de la exposición es un factor estrechamente relacionado. En toxicología, la duración suele dividirse en tres períodos: 1) exposición aguda (generalmente sólo una o dos exposiciones de corta duración); 2) exposición sub-crónica (exposiciones múltiples durante muchos días o quizás meses); y 3) exposición crónica (exposición a largo plazo o incluso durante toda la vida). Los términos agudo y crónico también se utilizan para caracterizar el tiempo de demora entre la exposición y el inicio de los síntomas. Los efectos agudos son aquellos observados directamente después de la exposición y suelen ser fácilmente relacionados con el agente. Los efectos crónicos o a largo plazo pueden ocurrir años más tarde y son a menudo muy difíciles de atribuir a una causa particular. Los efectos agudos del consumo de alcohol o la exposición al disolvente en el pegamento son evidentes por la embriaguez producida. Los efectos de la exposición crónica a estos compuestos, como se ve en los alcohólicos, son muy diferentes: específicamente, la cirrosis del hígado. El efecto crónico de la exposición al plomo en la infancia puede afectar el aprendizaje que será un factor que afectará a lo largo de toda la vida. Los efectos crónicos de los aditivos alimentarios y de los plaguicidas se evalúan en estudios de larga duración en animales para evaluar el potencial carcinogénico (cancerígeno) de estos agentes.

Hay dos tipos de exposición que merecen especial atención: la exposición fetal durante el embarazo y la exposición del cerebro. Durante mucho tiempo se pensó que la placenta ofrecía al feto en desarrollo una protección significativa contra los agentes peligrosos. Sabemos ahora que la mayoría de los químicos cruzan fácilmente la placenta y exponen al feto en desarrollo a lo que la madre ha estado expuesta. El líquido que rodea al bebé (líquido amniótico) tendrá el mismo nivel de drogas que la sangre de la madre para los compuestos que se distribuyen fácilmente a través del agua corporal, como la cafeína. Por lo tanto, el bebé está literalmente nadando en la cafeína y sus metabolitos. El metilmercurio fetal puede ser realmente más alto que el de la madre, porque el lactante en desarrollo actúa como un sitio de almacenamiento del mercurio materno. El cerebro, por otra parte, en el adulto pero no en el feto, se le da alguna protección adicional contra agentes peligrosos. Esta barrera es conocida como la barrera hematoencefálica debido a su capacidad para evitar que algunos agentes se muevan de los vasos sanguíneos al tejido cerebral. Esta barrera trabaja principalmente para moléculas grandes, pero no impide que

las sustancias solubles en agua, como la cafeína, entren en el cerebro y produzcan su efecto estimulante. Si bien hay obviamente muchos aspectos buenos de la barrera hematoencefálica, ésta también representa un reto para introducir fármacos deseables en el cerebro para tratar enfermedades.

Desde una perspectiva científica, trabajamos principalmente con exposiciones únicas a productos químicos para entender cómo reacciona el cuerpo a un producto químico específico. En la vida real, sin embargo, a menudo estamos expuestos a una mezcla de agentes químicos. Los múltiples agentes pueden interactuar y afectar la absorción o cómo el cuerpo reacciona al producto químico. El cuerpo tiene un sistema muy sofisticado para metabolizar y eliminar las sustancias químicas que se forman; Este sistema juega un papel importante en protegernos de las sustancias peligrosas.

Metabolismo, Distribución y Excreción

Afortunadamente, los organismos vivos han desarrollado sistemas elaborados para defenderse de los agentes tóxicos. El metabolismo se refiere a la capacidad de un organismo para transformar una sustancia química en diferentes partes o metabolitos que suelen ser menos tóxicos. El cuerpo metaboliza los alimentos que consumimos para recuperar la energía y los elementos básicos necesarios para nuestro bienestar. En toxicología, el metabolismo se refiere a la capacidad del cuerpo para degradar las sustancias químicas en partes que son menos dañinas o más fácilmente excretadas, un proceso llamado desintoxicación. La vía más común de excreción es a través de la orina, aunque algunas sustancias pueden ser excretadas en las heces, el sudor o incluso la respiración. Para los agentes tóxicos, el metabolismo es beneficioso, pero también puede reducir los beneficios de un medicamento necesario para ayudar en la recuperación de una enfermedad. Distribución se refiere a donde un agente va en el cuerpo. Algunos tóxicos como los plaguicidas y los PCB se acumulan en la grasa. Otros como el plomo pueden acumularse en el hueso en lugar del calcio. Los agentes almacenados en el cuerpo nunca serán excretados completamente; A medida que envejecemos continuamos acumulando una carga corporal de estos tóxicos almacenados como es el caso de los PCBs o el plomo. El metabolismo, la distribución y la excreción son aspectos vinculados que son esenciales para predecir los efectos adversos de un agente y determinar así el riesgo de exposición a él.

Aunque la mayoría de las células del cuerpo tienen capacidad metabólica, el órgano primario para la desintoxicación es el hígado. El hígado tiene una variedad de células especializadas que producen enzimas para ayudar en el metabolismo de agentes tóxicos. Estas enzimas pueden degradar los agentes tóxicos en elementos más pequeños, haciéndolos menos tóxicos. En algunos casos, los compuestos se transforman de manera que se filtran más fácilmente por el riñón y se excretan en la orina. El alcohol y la cafeína, por ejemplo, se metabolizan en el hígado. El hígado es un órgano extraordinario, pero puede ser permanentemente dañado por enfermedades como la hepatitis o por el consumo de alcohol a largo plazo. El daño hepático puede detectarse en la sangre buscando niveles elevados de compuestos producidos por el hígado. Las compañías de

seguros utilizan pruebas de función hepática para evaluar la posibilidad de consumo crónico de drogas.

No todos los agentes pueden ser fácilmente metabolizados. Los metales tóxicos como el plomo y el mercurio son elementos que no se pueden degradar, pero deben ser eliminados del cuerpo. Otro mecanismo importante de desintoxicación es el acoplamiento o enlace de otro compuesto a un producto químico tóxico para hacer más fácil para el riñón filtrar el compuesto fuera de la sangre y excretarlo en la orina. Un objetivo primario del riñón es tamizar la sangre de los productos de desecho y concentrarlos en la orina para la excreción, como ocurre, por ejemplo, con el mercurio. La cafeína es excretada en la orina aproximadamente a la misma concentración que en la sangre porque el riñón no puede concentrar la cafeína. Las vitaminas, sin embargo, se concentran rápidamente y el exceso se elimina rápidamente en la orina.

Los quelantes se unen a los metales para que sean más fácilmente excretados en la orina. En el pasado, los quelantes eran rutinariamente prescritos a las personas con niveles elevados de plomo en sangre en un esfuerzo por acelerar la excreción de plomo en la orina. A menos que los niveles sanguíneos sean excesivamente elevados, el tratamiento actual es determinar la fuente de la exposición al plomo y tomar medidas correctivas. El problema con los quelantes es que no son específicos y se unen a agentes útiles como el calcio.

La semivida es una medida de la duración del tiempo que un agente permanece en el cuerpo antes de ser metabolizado y eliminado. Más precisamente, la vida media se refiere al tiempo que se tarda en reducir el nivel de un agente a la mitad. Por ejemplo, si la cantidad de cafeína en sangre se midió como 12 unidades (las unidades en particular no son importantes), se necesitarían aproximadamente cinco horas para que ese nivel se redujera a seis unidades. En este caso, cinco horas representa la semivida de la cafeína. Otras cinco horas más tarde la cantidad se reduciría a la mitad (a tres unidades), y así sucesivamente hasta que se aproxime a cero. La vida media de un agente, ya sea tóxico o beneficioso, es un aspecto crítico de su capacidad para producir y mantener un efecto. Puede haber variabilidad individual considerable en la capacidad de metabolizar un agente químico. Esta variabilidad se refleja en la vida media de ese individuo en particular. Alguien que metaboliza rápidamente la cafeína (es decir, alguien para quien la cafeína tiene una vida media corta, digamos tres horas) puede querer beber más café y más rápidamente para elevar y mantener altos niveles de cafeína en la sangre y lograr el efecto deseado. Otros pueden encontrar que una taza de café cada 3 o 4 horas es adecuada. Una variedad de factores, como la enfermedad hepática o incluso el embarazo, puede disminuir el metabolismo o la excreción de un agente y por lo tanto aumentar la vida media. Durante el embarazo la vida media de la cafeína aumenta a aproximadamente 7 horas, lo que resulta en niveles más altos de cafeína en la sangre durante un período de tiempo más largo. Mientras que la vida media de agentes como la cafeína y el alcohol son relativamente cortos, muchos de los tóxicos ambientales más graves tienen valores de vida media mucho más largos. Por ejemplo, la vida media del plomo es de

aproximadamente 30 días. Muchos plaguicidas y PCBs también se almacenan fácilmente en el cuerpo y tienen vidas medias largas. Una consideración cuidadosa de la vida media de un medicamento es un aspecto importante durante el tratamiento médico. La vida media de un fármaco hipotético se ilustra en la Figura 2.5

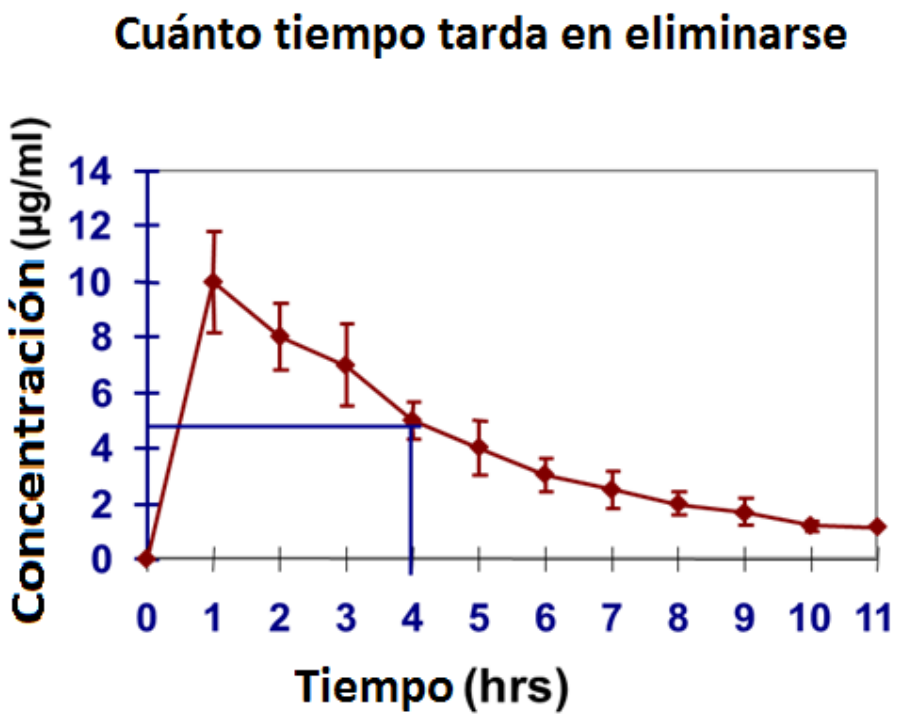


Figura 2.5. Una caracterización de la vida media.
Una sustancia es consumida al tiempo cero (por ejemplo, beber una taza de café y podemos medir las concentraciones de cafeína en sangre) y las muestras son recolectadas cada hora. La concentración del agente se representa en función del tiempo. La línea negra representa la vida media cuando la concentración sanguínea se reduce a la mitad de su máximo. Así, en este ejemplo, la vida media es de 4 horas.

La capacidad de un agente para penetrar en un órgano específico del cuerpo a menudo determina su efecto. Por ejemplo, el alcohol y la cafeína no se consumirían si no fueran fácilmente distribuidos al cerebro, donde producen un efecto considerable. Como ya se mencionó, el plomo puede ser intercambiado por el calcio y acumularse en el hueso, mientras que muchos plaguicidas y PCBs se almacenan en las células adiposas. Estos patrones de distribución y almacenamiento de compuestos en el cuerpo pueden tener

serias implicaciones toxicológicas. Durante la pérdida rápida de peso, el exceso de sustancias tóxicas puede ser redistribuido a la sangre a medida que se metaboliza la grasa. El plomo en el hueso también puede movilizarse si hay una gran demanda de calcio, como ocurre durante el embarazo. Para complicar aún más las cosas, cada área del cuerpo -en este caso la grasa y el hueso- puede tener su propia vida media que puede diferir de la de la sangre. La vida media del plomo en la sangre se mide en días, mientras que en el hueso se mide en años.

Sensibilidad, Susceptibilidad y Variabilidad

Susceptibilidad se refiere a las diferencias en la sensibilidad a los agentes tóxicos, causando que algunas personas sufran efectos más grandes que otras con la misma exposición. Este es un concepto clave en toxicología y en el análisis/manejo de riesgos. La susceptibilidad es primariamente relacionada a varios factores, incluyendo la edad, sexo, estado de salud y antecedentes genéticos. *La sensibilidad* está relacionada con la susceptibilidad pero generalmente se refiere a casos especiales de extrema suceptibilidad a ciertos agentes por algunas personas. Alguien que es alérgico a la picadura de abejas puede tener una reacción fatal cuando es picado por una sola abeja, mientras que para las otras personas una picadura es solo una ligera molestia. La sensibilidad aumentada a un compuesto se puede desarrollar después de exposiciones repetidas a este o a un agente similar. Las alergias a los gatos o los perros son ejemplos de sensibilidad específica a un agente llamado caspa animal. Otras personas pueden desarrollar sensibilidad al polvo de ácaros.

En general, los jóvenes y los ancianos son más susceptibles a los efectos adversos de un agente. Los jóvenes, particularmente los muy jóvenes, son más susceptibles porque los órganos todavía se están desarrollando rápidamente, y las células que se dividen son más fácilmente dañadas que las células maduras. Por ejemplo, el plomo afecta el sistema nervioso en desarrollo a un grado mucho mayor que el cerebro adulto. El cerebro crece rápidamente durante y después del nacimiento, particularmente durante los primeros 7 años de vida. El cerebro no se desarrolla completamente hasta los últimos años de la adolescencia. Durante el primer año de vida también el metabolismo de los agentes por el hígado es reducido. Esta es la razón por la cual la vida media de la cafeína se puede medir en días para el recién nacido, mientras que son horas para el adulto. Los ancianos son más sensibles a los agentes tóxicos debido a la disminución de su capacidad de metabolizarlos y de compensar los efectos.

El género también puede desempeñar un papel importante en la susceptibilidad a los agentes tóxicos, en parte debido a las influencias hormonales. El ejemplo clásico es la píldora anticonceptiva femenina. En este caso, una exposición muy pequeña a hormonas específicas tiene una influencia muy grande sobre la fertilidad. Otros agentes como los PCBs también parecen afectar algunas de las hormonas femeninas. Algunos atletas usan hormonas llamadas esteroides para aumentar la masa muscular. Estos químicos tienen

diferentes efectos secundarios tóxicos para hombres y mujeres. Las mujeres tienen problemas adicionales relacionados con el embarazo. El embarazo causa muchos cambios en la fisiología que pueden alterar la absorción, distribución y metabolismo de un agente y por lo tanto influyen dramáticamente en sus efectos. Por ejemplo, durante el embarazo hay una disminución en el metabolismo del hígado que aumenta la vida media de la cafeína. Esto significa que una mujer embarazada mantendrá niveles más altos de cafeína en la sangre durante un período de tiempo más largo que cuando no está embarazada, lo que resulta en una mayor exposición a la cafeína al infante en desarrollo. Los agentes almacenados en la grasa, como los plaguicidas y los PCBs, pueden movilizarse durante la lactancia y, de este modo, transmitirse a un lactante. La movilización de calcio durante el embarazo también puede redistribuir el plomo del hueso si ha habido exposición previa al plomo.

La salud personal es otro factor que puede influir en la susceptibilidad a un agente químico. Un sistema hepático o inmune comprometido puede hacer que la exposición a niveles incluso bajos de un agente sea completamente intolerable. Alguien que es diabético puede encontrar el azúcar tóxico y puede disfrutar del beneficio considerable de los edulcorantes artificiales. Por otro lado, alguien que no puede metabolizar la fenilalanina, una sustancia natural y esencial, puede encontrar tóxico este edulcorante común en algunas sodas. Una persona que sufre de asma puede encontrar la exposición al humo de madera extremadamente perjudicial, mientras que muchas personas pueden tolerar exposiciones cortas bastante bien. (El humo de la madera es, sin embargo, tóxico en ambos casos, y la exposición crónica puede conducir a problemas de salud.) Los cambios fisiológicos de la afección o enfermedad crónica son por lo tanto consideraciones muy importantes para evaluar la exposición a un agente.

Finalmente, nuestra variabilidad genética puede hacernos más o menos propensos a la enfermedad o a los efectos de un agente tóxico. Algunos pueden tolerar la cafeína antes de acostarse, mientras que para otros tal exposición resultaría en una noche sin dormir. Siempre es importante considerar el individuo y las características individuales de una situación.

Aplicación de los principios

Exposición a múltiples químicos

En el mundo real no estamos expuestos a un solo producto químico a la vez. El aire que respiramos contiene muchos químicos diferentes. El aire interior en los hogares puede contener productos químicos del humo, mohos, pegamentos de alfombra, bolas de naftalina y productos de limpieza, por nombrar sólo algunos. Determinar el riesgo de tales exposiciones múltiples es difícil porque el cuerpo no responde necesariamente a cada producto químico en la mezcla de la misma manera que lo haría si los otros no estuvieran presentes. A veces un producto químico puede hacer que el cuerpo responda más fuertemente a otro producto químico que genera un efecto sinérgico. Sabemos, por ejemplo, que la exposición al humo ambiental del tabaco aumenta en gran medida el

riesgo de cáncer por asbesto. El aumento no es aditivo, es decir, no es igual al riesgo del tabaco más el riesgo del asbesto, es realmente mucho mayor que la simple suma de los dos riesgos.

Hay incluso casos donde la exposición a los dos químicos reduce los efectos tóxicos. El metanol (alcohol de madera) causa ceguera si se ingiere. La intoxicación con metanol es tratada con la administración de etanol (alcohol común), el cual compite por el metabolismo en el cuerpo, lo que enlentece la formación de subproductos tóxicos para el metanol y mantiene los niveles lo suficientemente bajos para evitar daños al sistema óptico. Esto es algunas veces referido como efecto antagonista.

Cuando más de dos productos químicos están involucrados, el problema de la determinación de riesgos se vuelve cada vez más complejo. El estudio científico de mezclas químicas ha sido relativamente limitado debido al gran número de combinaciones posibles. Incluso si se desconocen los efectos exactos de la exposición a las mezclas, reducir la exposición sigue siendo una buena estrategia para reducir el riesgo.

Sensibilidad química múltiple

La sensibilidad química múltiple (SQM) se caracteriza por una variedad de efectos adversos sobre múltiples órganos que resultan de la exposición a niveles de alimentos, fármacos y productos químicos comunes que no afectan a la mayoría de las personas. Los síntomas incluyen dolores de cabeza, fatiga, falta de concentración, pérdida de memoria, asma y otras respuestas a menudo subjetivas después de la exposición. La SQM ha permanecido controvertida porque las evaluaciones médicas estándar, tales como el tamizaje bioquímico de la sangre, no han logrado identificar anomalías físicas o de laboratorio consistentes que pudieran explicar los síntomas.

Se cree que la SQM se desarrolla después de la sensibilización a una sustancia química, una sensibilidad que luego se generaliza para las sustancias químicas de una clase similar y concentraciones más bajas de exposición llegan a provocar la respuesta. Los investigadores han estado trabajando para desarrollar un mecanismo de acción para estas respuestas y se han centrado en las respuestas del sistema inmunológico y, más recientemente, en la participación del sistema nervioso. Otros investigadores, respetando la sintomatología, postulan que las respuestas se deben a alguna forma de enfermedades psicológicas. Cualquiera que sea el mecanismo de acción, es importante intentar asociar las relaciones de causa y efecto y aplicar los principios de la toxicología. La identificación de qué agentes pueden estar causando los síntomas puede resultar en planes para reducir la exposición a estos y así reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida. Además, las reducciones en la exposición a productos químicos tóxicos para todas las personas pueden ayudar a reducir la incidencia de SQM.

Evaluación y gestión de riesgos

Como hemos visto, el riesgo está estrechamente relacionado con el peligro y se define como la probabilidad de que ocurra el peligro reconocido. La evaluación de riesgos es el proceso mediante el cual se identifica la naturaleza y magnitud del riesgo, mientras que la gestión del riesgo es el proceso de determinar cuánto podemos reducir el riesgo a través de nuestras acciones. La evaluación de los efectos adversos potenciales de alguna actividad o exposición (evaluación del riesgo) es algo que todos hacemos informalmente en el día a día. Lo que decidimos hacer es en parte el resultado de una decisión de gestión de riesgos en curso. Puede ser tan simple como cruzar la calle contra una luz roja o tan complejo como gastar el dinero extra para los alimentos cultivados orgánicamente para reducir nuestra exposición a los plaguicidas. Muchos de los riesgos asociados con la exposición química son efectos indirectos o sutiles sobre la salud; En otras palabras, condiciones, situaciones o exposiciones a un agente que afectan la calidad de vida. La Tabla 2.2 enumera algunos de los factores que pueden influir en las percepciones y opiniones de una persona acerca de las preocupaciones de salud.

Tabla 2.2. Consideraciones que influyen en la aceptabilidad del riesgo.

Riesgo más aceptable	Riesgo menos aceptable
Beneficios comprendidos	Beneficios poco claros
No Alternativas	Alternativas disponibles
Riesgo compartido	El riesgo afecta a pocos
Voluntario	Involuntario
Control individual	Incontrolable
Familiar	Desconocido
Temor bajo	Temor alto
Afecta a todos	Afecta a los niños
Se produce de manera natural	De origen humano (Sintético)
Muy poca atención de los medios	Alta atención de los medios
Entendido	No entendido
Confianza alta	Confianza baja

El análisis de riesgos y la gestión de riesgos desempeñan un papel importante en la política pública. Estos debates van desde el desarrollo de las declaraciones de impacto ambiental para la ubicación de los edificios a los debates sobre la reducción de plomo en

el hogar y qué productos químicos se pueden permitir en el suministro de alimentos. Los problemas de calidad de vida como el asma y / o la pérdida de la función mental se reconocen ahora como componentes importantes de la evaluación del riesgos. Por ejemplo, la exposición al plomo en la niñez puede resultar en un CI reducido, que puede afectar a un individuo durante toda su vida. Del mismo modo, el asma infantil puede tener un impacto severo en la capacidad de un individuo para jugar y socializar.

En el pasado, gran parte de la evaluación formal del riesgo se refería a una estimación del riesgo de cáncer y la muerte posterior y, a continuación, se decidía lo que era aceptable. Típicamente, un riesgo de muerte de menos de 1 en 100.000 (10^{-5}) o 1 en 1 millón (10^{-6}) se considera un nivel "aceptable" de riesgo de exposición a un producto químico. En comparación, el riesgo de muerte en un accidente automovilístico es de 1 en 4000 y el riesgo de muerte por rayo es de 1 en 2 millones. Comparaciones como las anteriores se utilizan a veces para argumentar que el riesgo de exposición a un agente químico es insignificante. Tales comparaciones pueden ser engañosas, sin embargo, si las condiciones de los dos riesgos son diferentes. Por ejemplo, si afectan a diferentes poblaciones de manera desigual, digamos que caen desproporcionadamente sobre los de un origen étnico particular, es más probable que los riesgos sean juzgados inaceptables. O si un riesgo es el resultado de la elección voluntaria (beber alcohol) y otro no (comer alimentos contaminados con bacterias), no se puede suponer que un individuo estará igualmente dispuesto a tolerarlos.

La evaluación del riesgo es un área compleja que requiere la aplicación de todos los principios de la toxicología. A menudo se divide en cuatro áreas algo solapadas: 1) identificación de peligros; 2) evaluación de dosis-respuesta; 3) evaluación de exposición; y 4) caracterización del riesgo. La identificación de peligros es el proceso de recolección y evaluación de información sobre los efectos de un agente sobre la salud y el bienestar de los animales o de los seres humanos. En la mayoría de los casos, esto implica una cuidadosa evaluación de los efectos adversos y cuál es la población más sensible. La evaluación dosis-respuesta implica la evaluación de la relación entre la dosis y el efecto adverso. Normalmente, se hace un esfuerzo para determinar la dosis o la exposición más baja a la que se observa un efecto. A menudo se hace una comparación entre los datos de animales y cualquier información humana que pudiera estar disponible. La siguiente es la evaluación de la exposición, en la que se evalúa la exposición probable a una determinada población. Los parámetros importantes incluyen la dosis, la duración, la frecuencia y la vía de exposición. El paso final es la caracterización del riesgo, en la cual se sintetiza toda la información anterior y se hace un juicio sobre lo que es un nivel aceptable de exposición humana. En términos más simples, el riesgo es el producto de dos factores: riesgo y exposición (es decir, riesgo x exposición = riesgo). En las evaluaciones de riesgos reales, es posible que no se conozcan todos los peligros y que la exposición a menudo sea difícil de cuantificar con precisión. Como resultado, el riesgo calculado puede no reflejar con exactitud el riesgo real. La precisión de una evaluación de riesgos no es mejor que los datos y supuestos en los que se basa.

La gestión del riesgo es el proceso político o social de decidir cómo los beneficios equilibran los riesgos asociados. La gestión de riesgos también se refiere a cómo el público percibe el riesgo y cómo juzgamos y realizamos nuestras propias evaluaciones de riesgo. Un ejemplo de gestión de riesgos fue la decisión de eliminar el plomo de la gasolina. Después de una gran cantidad de investigaciones se demostró que los niveles bajos de exposición al plomo son perjudiciales para el sistema nervioso en desarrollo. Se determinó entonces que los beneficios de eliminar el plomo de la gasolina eran mayores que los costos. A continuación, se desarrolló un programa para eliminar gradualmente el plomo de la gasolina en correspondencia con los motores de los automóviles nuevos que no requieren plomo y la sustitución de los coches viejos.

Resumen

Los principios de la toxicología se resumen de la siguiente manera: dosis / respuesta, riesgo = peligro X exposición y sensibilidad individual. Muchos de nosotros tenemos un excelente sentido intuitivo de los principios de la toxicología mediante la experiencia con la cafeína, el alcohol, u otras exposiciones a fármacos. Estas experiencias forman una base sobre la cual construir una comprensión formal de la toxicología que es aplicable a muchas situaciones. Hacemos muchas decisiones personales basadas en la dosis / respuesta y la consideración del riesgo. Alrededor de nuestra casa debemos decidir qué productos de limpieza usar o si aplicar plaguicidas a nuestro césped o jardín. Como ciudadanos, también nos enfrentamos a muchas preocupaciones más amplias sobre las exposiciones ambientales. ¿Cuánto invertimos para limitar la propagación de los contaminantes ambientales? ¿Debería exigirse que las plantas generadoras de energía a carbón invirtieran en depuradores de pilas de humo más sofisticados para eliminar el mercurio? ¿Sobre qué base tomamos esta decisión? Los avances en las ciencias toxicológicas junto con los avances generales en las ciencias biológicas proporcionan nuevos conocimientos y comprensión sobre los cuales tomar estas y otras decisiones. Y, por último, espero que más allá de los principios de la toxicología usted encontrará que la toxicología es a la vez divertida e informativa.

Referencias

Ver capítulo 2 y referencias de los capítulos individuales.