

Toxicodinamia y Toxicocinética de las principales sustancias utilizadas en la industria automotriz

Dra. Pilar Paz Román

FASES DE LA ACCIÓN TÓXICA

FASE DE LA EXPOSICIÓN

DISPONIBILIDAD QUÍMICA
EN EL AMBIENTE

FASE TOXICOCINÉTICA

ABSORCIÓN
DISTRIBUCIÓN
BIOTRANSFORMACIÓN
BIOACUMULACIÓN
ELIMINACIÓN

FASE TOXICODINÁMICA

INTERACCIÓN TÓXICO-RECEPTOR



EFECTO
TÓXICO

EXPOSICIÓN A UN AGENTE QUÍMICO



TOXICOCINÉTICA

EN PARTICULAR LA FASE TOXICOCINÉTICA SE REFIERE A LAS CARACTERÍSTICAS EN LA TRAYECTORIA, TRANSFORMACIÓN Y TRANSPORTE DE LOS TÓXICOS EN EL ORGANISMO, DESDE SU INGRESO HASTA SU ELIMINACIÓN.

TOXICOCINÉTICA



ABSORCIÓN

ES EL TRANSPORTE DE UNA SUSTANCIA (TRANSLOCACIÓN) A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS Y COMPARTIMIENTOS DEL MEDIO EXTERIOR AL LECHO VASCULAR.

MECANISMOS:

- DIFUSIÓN PASIVA
- TRANSPORTE ACTIVO
- DIFUSIÓN FACILITADA

ABSORCIÓN

LAS VÍAS DE INGRESO DE LOS TÓXICOS EN LAS CONDICIONES DEL MEDIO AMBIENTE DE TRABAJO SON PREDOMINANTEMENTE EL APARATO RESPIRATORIO Y EN FORMA SECUNDARIA LA SUPERFICIE EXPUESTA DE PIEL

VARIABLES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN

GASES Y VAPORES

- SUPERFICIE DE ABSORCIÓN
- DISTANCIA DE TRANSLOCACIÓN
- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS
- VOLATILIDAD
- COEFICIENTE DE PARTICIÓN
- HIDRÓLISIS  (PRODUCTOS NOCIVOS)

VÍAS DE INGRESO DE TÓXICOS AL ORGANISMO

	<u>SUPERFICIE</u>	<u>DISTANCIA TRANSLOCACIÓN</u>
ALVEOLO	70 m ²	1 micra
PIEL	1.2 m ²	100 micras
INTESTINO	200 m ²	40 micras

ABSORCIÓN Cont.

LA ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y DEPÓSITO DE LAS MOLÉCULAS QUÍMICAS EN EL APARATO RESPIRATORIO, DEPENDEN DE LAS PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DEL TÓXICO, EN PARTICULAR DEL ESTADO DE AGREGACIÓN MOLECULAR EN QUE LLEGA AL ESPACIO ALVEOLAR Y DE SU SOLUBILIDAD.

ABSORCIÓN Cont.

PARA LAS PARTÍCULAS EN ESTADO SÓLIDO, POLVOS Y HUMOS, TIENE IMPORTANCIA SU TAMAÑO. EN GENERAL SE RETIENEN EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES LAS PARTÍCULAS CON UN DIÁMETRO MAYOR A 10 MICRAS, DE LAS CUALES UNA PARTE ES EXPELIDA AL EXTERIOR CON LA EXPECTORACIÓN Y OTRA PORCIÓN ALCANZA LA PARTE SUPERIOR DEL ESÓFAGO POR DEGLUCIÓN RETROFARÍNGEA DE MOCO, CON POSIBILIDAD DE SER ABSORBIDA POSTERIORMENTE POR VÍA INTESTINAL (plomo).

ABSORCIÓN Cont.

LAS PARTÍCULAS MUY PEQUEÑAS, CON DIÁMETRO MENOR DE UNA MICRA QUE LLEGAN EN SUSPENSIÓN AL AIRE ALVEOLAR, GENERALMENTE NO ALCANZAN A DEPOSITARSE SOBRE LA SUPERFICIE DE LOS ALVEOLOS Y SON ARRASTRADAS POR EL FLUJO DE CORRIENTE DEL AIRE EXHALADO, FRACCIÓN RESPIRABLE, SIN SER ABSORBIDAS. LAS PARTÍCULAS DE 5 MICRAS EN PROMEDIO, SON LAS QUE MÁS FÁCILMENTE SE ABSORBEN.

ABSORCIÓN Cont.

LAS PROPIEDADES DE SOLUBILIDAD DE LOS TÓXICOS EN LA CAPA LÍQUIDA DE LA SUPERFICIE ALVEOLAR, DETERMINAN SU CAPACIDAD DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA ALVEOLO CAPILAR Y POR OTRA PARTE, SU NATURALEZA QUÍMICA, LA CAPACIDAD DE REACCIONAR Y FORMAR PRODUCTOS SECUNDARIOS NOCIVOS, AL EJERCER UN EFECTO IRRITANTE SEVERO SOBRE LA MUCOSA EN LOS DIVERSOS SEGMENTOS EN EL ÁRBOL RESPIRATORIO.

ABSORCIÓN Cont.

EL INGRESO DE TÓXICOS A TRAVÉS DE LA PIEL, ES EN GENERAL MENOS EFECTIVA QUE LA RESPIRATORIA, DEBIDO A SU ÁREA DE SUPERFICIE MÁS REDUCIDA, 1.7 METROS CUADRADOS, Y A UNA MAYOR DISTANCIA DE TRANSLOCACIÓN, 100 MICRAS. POR OTRA PARTE, EXISTE CIERTA SELECTIVIDAD PARA LA ABSORCIÓN DE SUSTANCIAS LIPOFÍLICAS, COMO LOS DISOLVENTES ORGÁNICOS QUE PENETRAN MÁS FÁCILMENTE QUE LOS COMPUESTOS HIDROFÍLICOS. ENTRE LAS CONDICIONES LABORALES QUE FAVORECEN UN INCREMENTO DE LA ABSORCIÓN DE LOS TÓXICOS POR LA PIEL SE MENCIONAN: HIPERHIDROSIS, MACERACIÓN, MICROTRAUMATISMOS, EFECTO LOCAL DE DISOLVENTES ORGÁNICOS Y DETERGENTES, AUMENTO DE LA TEMPERATURA DE LA PIEL ENTRE OTROS.

DISTRIBUCIÓN

Es el mecanismo mediante el cual el tóxico llega a su sitio de acción. Depende de mecanismos tanto de la sustancia como del organismo.

TÓXICO

- características físico-químicas
- grado de unión a las proteínas plasmáticas
- afinidad del tóxico a los tejidos

ORGANISMO

- gasto cardíaco
- circulación sanguínea regional
- pH de los líquidos corporales
- permeabilidad del endotelio capilar

DISTRIBUCIÓN Cont.

UNA VEZ QUE LOS TÓXICOS ALCANZAN LA CIRCULACIÓN SANGUÍNEA, SE ASOCIAN EN MAYOR PROPORCIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS FORMANDO COMPLEJOS DE TÓXICO Y PROTEÍNA, QUE LES PERMITE VIAJAR A LOS ÓRGANO BLANCO DE TOXICIDAD, EN DONDE SE SEPARAN DE LA FRACCIÓN PROTÉICA, PARA SER TRANSPORTADOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS Y ALCANZAR EL INTERIOR DE LAS CÉLULAS, EN DONDE PRODUCEN EFECTOS NOCIVOS. UNA PEQUEÑA CANTIDAD DEL TÓXICO VIAJA EN FORMA LIBRE EN EL PLASMA SANGUÍNEO. LOS MECANISMOS DE TRANSPORTE SON FUNDAMENTALMENTE DIFUSIÓN LIBRE O PASIVA Y TRANSPORTE ACTIVO, EN MENOR PROPORCIÓN POR DIFUSIÓN FACILITADA Y PINOCITOSIS.

DISTRIBUCIÓN Cont.

Una propiedad que influye en la distribución de los tóxicos en el organismo, es el coeficiente de partición, que se refiere a la concentración que alcanza una sustancia química al entrar en contacto con dos fases diferentes, por ejemplo agua y lípido. Así, cuando la mayor concentración se localiza en la fase acuosa se denomina a la sustancia como hidrofílica y si es en la fase lípida, se dice que es lipofílica.

ALMACENAMIENTO

Algunos tóxicos tienen la propiedad de acumularse en mayor cantidad en ciertos tejidos, en donde se depositan en forma inerte o en algunos casos, pueden producir efectos adversos. Cuando se acumulan en forma inerte, suelen liberarse paulatinamente al torrente sanguíneo, para ser eliminados posteriormente por las diferentes vías de excreción, ej: plomo en los canículos de los huesos, insecticidas clorados en grasa corporal, de donde pueden ser movilizados por efecto de la Acidosis o del metabolismo lípido, respectivamente.

DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO

TRANSPORTE

- PROTEÍNAS PLASMÁTICAS
- ERITROCITOS
- LIBRE EN PLASMA

TROPISMO (COEFICIENTE DE PARTICIÓN)

ALMACENAMIENTO

FORMA INERTE

ALMACENAMIENTO DE TÓXICOS EN TEJIDOS

PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (Albúmina)

HÍGADO Y RIÑÓN (Ligandina, metalotioneina-cadmio y zinc)

TEJIDO ADIPOSO (organoclorados)

TEJIDO ÓSEO (fluorados, hidroxapatita, plomo)

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

- No es una barrera para los agentes tóxicos.
- Células endoteliales están ligeramente unidas.
- Concentración protéica del LCE es menor.
- Liposolubilidad.

TOXICODINÁMICA

Se denomina toxicodinámica a la tercera fase de la acción tóxica de las sustancias químicas y se refiere al modo de acción o mecanismos de interacción molecular de la sustancia original o de sus metabolitos, con los sistemas biológicos del huésped, a partir de las cuales se producen efectos tóxicos.

FASE TOXICODINÁMICA

SE REFIERE AL MECANISMO DE ACCIÓN TÓXICA;

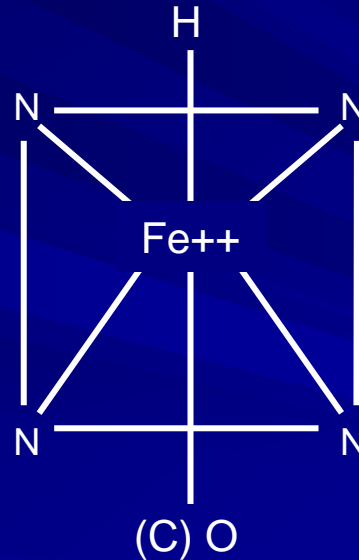
- LESIÓN INICIAL (EFECTO CRÍTICO) RESPONSABLE DE ALTERACIONES BIOQUÍMICAS Y FUNCIONALES EN LA HISTORIA NATURAL DE LA INTOXICACIÓN.
- APLICACIONES; DETECCIÓN PRECOZ, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

TOXICODINÁMICA Cont.

Su objetivo esencial es definir el mecanismo de acción tóxica, es decir, describir la lesión inicial (efecto crítico) responsable de las alteraciones bioquímicas y funcionales que se presentan en la historia natural de la intoxicación; información útil en los diversos campos de aplicación de la toxicología, para el desarrollo de procedimientos de prevención, detección precoz, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones.

INTERFERENCIA CON EL TRANSPORTE DE OXÍGENO POR LA HEMOGLOBINA

- A. FORMACIÓN DE CARBOXIHEMOGLOBINA,
- B. METAHEMOGLOBINA Y
- C. HEMÓLISIS MASIVA.



Monóxido de Carbono en la Industria Automotriz

Durante el mantenimiento y fusión de los cubilotes (hornos altos verticales) y con ocasión de las perturbaciones de la ventilación de los procesos. También pueden observarse niveles excesivos en los túneles de enfriamiento y por combustión de material de carbono contenido en los moldes de arena húmeda.

INTERFERENCIA CON EL FUNCIONAMIENTO DE SISTEMAS ENZIMÁTICOS

Es uno de los mecanismos de la acción tóxica más importante de los productos químicos a nivel molecular, por el que se pueden afectar diversas vías metabólicas.

a) Inhibición de sistemas enzimáticos.

Entre las situaciones más común es de inhibición de la actividad enzimática, se encuentra la producida por metales.

Metales en la Industria Automotriz

En las operaciones de fusión y colada se producen humos metálicos, humos de plomo en talleres de fundición de hierro, y de forma generalizada en los de fundición de latón; los humos de plomo en la fundición gris provienen de la contaminación con plomo de la chatarra de hierro utilizada como materia prima. Casi todo el plomo absorbido se une a eritrocitos. Los compuestos alquilo de plomo insolubles en agua se absorben con facilidad a través de la piel intacta. Su liposolubilidad permiten su acumulación en sistema nervioso central.

Metales en la Industria Automotriz

La fracción libre del plomo difusible en el plasma se distribuye en cerebro, riñones, hígado, piel y músculo esquelético, en donde se intercambia con facilidad. El plomo atraviesa la placenta, por lo que las concentraciones fetales se correlacionan con las maternas. El hueso es el principal sitio de depósito de plomo, en la matriz ósea de manera similar al calcio.

Metales en la Industria Automotriz

Dentro de las células, el plomo se une a los grupos sulfhidrilo e interfiere con múltiples enzimas celulares, como la interferencia con la síntesis del heme para formar la hemoglobina. También se une a membranas mitocondriales e interfiere en la síntesis de proteínas y ácido nucleico. La vida media del plomo se estima en 5 a 10 años, se elimina por riñón. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo a si es plomo inorgánico u orgánico, intoxicación aguda o crónica.

TOXICODINÁMICA Cont.

INTERFERENCIA CON LAS FUNCIONES GENERALES DE LA CÉLULA.

El mecanismo más simple por el cual una sustancia puede alterar las diversas funciones celulares, es por una combinación directa con grupos activos de la estructura celular.

TOXICODINÁMICA Cont.

Interferencia con las funciones generales de la célula.

La acción depresora sobre el sistema nervioso central que ocasionan los disolventes orgánicos y otros compuestos con características físico químicas similares, esta relacionada con su propiedad lipofílica al interferir con la fluidez de la membrana de neuronas centrales.

TOXICODINÁMICA Cont.

Los blancos preferentes de los radicales libre, especies químicas de gran reactividad, son los ácidos grasos insaturados (constituyentes de los fosfolípidos de la membrana) los grupos tioles y los ácidos nucleicos cuya desintegración puede llevar a la muerte celular. Entre las sustancias que ejercen su acción tóxica por la generación de radicales libres, se encuentran: tetracloruro de carbono, ozono, dióxido de nitrógeno, **formaldehído**, fosgeno y el herbicida paraquat.

TOXICODINÁMICA Cont.

INTERFERENCIA CON EL SISTEMA INMUNITARIO.

Los productos químicos de origen industrial sobre El sistema inmunitario pueden ocasionar tres categorías de alteraciones; inmunodepresión (dioxinas, bifenilos policlorados, asbesto y derivados del etano), inmuno estimulación (benceno) y afecciones alérgicas (**diisocianato de tolueno, metales, otros**).

DIISOCIANATO DE TOLUENO EN LA INDUSTRIA AUTOMOTRÍZ

Los sistemas de poliuretano para piezas de carrocerías o asientos con espuma.

El moldeo de espuma de poliuretano plantea graves problemas de sensibilización respiratoria por inhalación de monómero de diisocianato de tolueno, las molestias persisten en operaciones que cumplen los límites máximos permisibles.

TOXICODINÁMICA Cont.

Irritación química directa de los tejidos.

Varios tipos de sustancias destruyen la organización y la capacidad funcional de las membranas celulares, las partículas subcelulares y las proteínas. En general reaccionan directamente con los tejidos en los sitios de primer contacto con el organismo; mucosas (ocular, nasal, faríngea, bronquial, alveolar) y piel.

Ej: gas cloro, **vapor de formaldehído**, bióxido de azufre, bióxido de nitrógeno y ozono.

FORMALDEHIDO

En la industria automotriz pueden usarse resinas termoestables de fenol-formaldehído mezcladas con arena, esta mezcla se vierte en una caja que tiene una cavidad con la forma deseada.

La exposición a vapores de formaldehído causa irritación directa de piel y vías respiratorias. Se absorbe por inhalación, ingestión o absorción dérmica.

FORMALDEHIDO

El formaldehído interactúa con macromoléculas como DNA, RNA y proteínas, (potencialmente cancerígeno de pulmón). Casi todo el formaldehído se convierte en CO_2 , se elimina por orina.

En la mayoría de las personas ocurre irritación directa de ojos, nariz y garganta a 0.1 a 3 ppm. Con 10 a 20 ppm se presentan tos, disnea y opresión torácica. De 50 a 100 ppm favorece edema pulmonar, neumonitis o muerte.

POLVO DE SILICE EN LA INDUSTRIA AUTOMOTRÍZ

En las operaciones de acabado, desmoldeo por vibración y extracción, moldeo y confección de machos (pieza que va al interior del molde), y en el mantenimiento del sistema de arena y del departamento de fundición, se encuentra polvo de sílice.

La exposición al sílice puede producir neumoconiosis (acumulación de polvo en el pulmón).

POLVO DE SÍLICE EN LA INDUSTRIA AUTOMOTRÍZ

Puede ocasionar tres patrones de enfermedad: 1) silicosis simple crónica, la cual aparece después de 10 años o más de exposición a polvo respirable con menos de 30% de cuarzo. 2) silicosis sub-aguda-acelerada, la cual se presenta por lo general después de exposiciones cortas e intensas, 2 a 5 años. y 3) silicosis aguda, después de la exposición intensa a polvo fino por varios meses.

POLVO DE SÍLICE EN LA INDUSTRIA AUTOMOTRÍZ

En la patogénesis de la silicosis, los macrófagos tienen un papel importante pues ingieren al sílice inhalado, liberando citocinas y estimulando a los linfocitos T, que a su vez reclutan monocitos-macrófagos, más citocinas, proliferación de fibroblastos y producción aumentada de colágena, con la consecuente fibrosis pulmonar.

TOXICODINÁMICA Cont.

La clasificación del mecanismo de acción predominante de una sustancia química en un solo proceso o sitio de acción, no excluye la posibilidad de otras acciones diferentes simultáneas.

La acción primaria de una sustancia tóxica puede generar una cadena de reacciones secundarias o independientemente producir modificaciones lógicas colaterales, que pueden dar lugar a diversos tipos de efectos tóxicos.

BIOTRANSFORMACIÓN

TRANSFORMACIONES QUÍMICAS EN LA ESTRUCTURA ORIGINAL POR ACCIÓN DE PROCESOS METABÓLICOS MICROSOMALES O NO MICROSOMALES.

BIOTRANSFORMACIÓN MICROSOMAL

FASE I O PRESÍNTESIS (OXIDACIÓN, REDUCCIÓN, HIDRÓLISIS)

FASE II O SÍNTESIS (CONJUGACIÓN GLUCURÓNICA, SULFO, etc.)

ACCIÓN FINAL; OXÍGENO  AL TÓXICO INVASOR

AUMENTO DE POLARIDAD (Hidrosolubles)

EXCRECIÓN

Los agentes tóxicos son eliminados del organismo por diferentes vías, sin embargo el riñón es el órgano más importante de este proceso. En el caso de los compuestos gaseosos o volátiles los más importantes son los pulmones.

EXCRECIÓN Cont.

Eliminación por vía renal.

Los agentes tóxicos polares son hidrosolubles, se filtran por el glomérulo, concentrados en los túbulos y eliminados por la orina.

Dependen de:

- filtración glomerular
- gasto cardiaco (aporte sanguíneo al riñón)
- concentración del agente tóxico en plasma.
 - dosis
 - absorción
 - unión a proteínas
 - polaridad del tóxico
- pH del medio (porción del glomérulo renal).

EXCRECIÓN Cont.

Eliminación por tracto gastrointestinal.

No absorción del tóxico ingerido.

Excreción biliar.

- Gran afinidad protéica.
- Circulación enterohepática.
- Liposolubilidad.
- Aumento del tiempo en el que el tóxico está en el organismo.

Excreción intestinal.

- Flora bacteriana normal.

EXCRECIÓN Cont.

Otras vías de eliminación.

Líquido cerebroespinal.

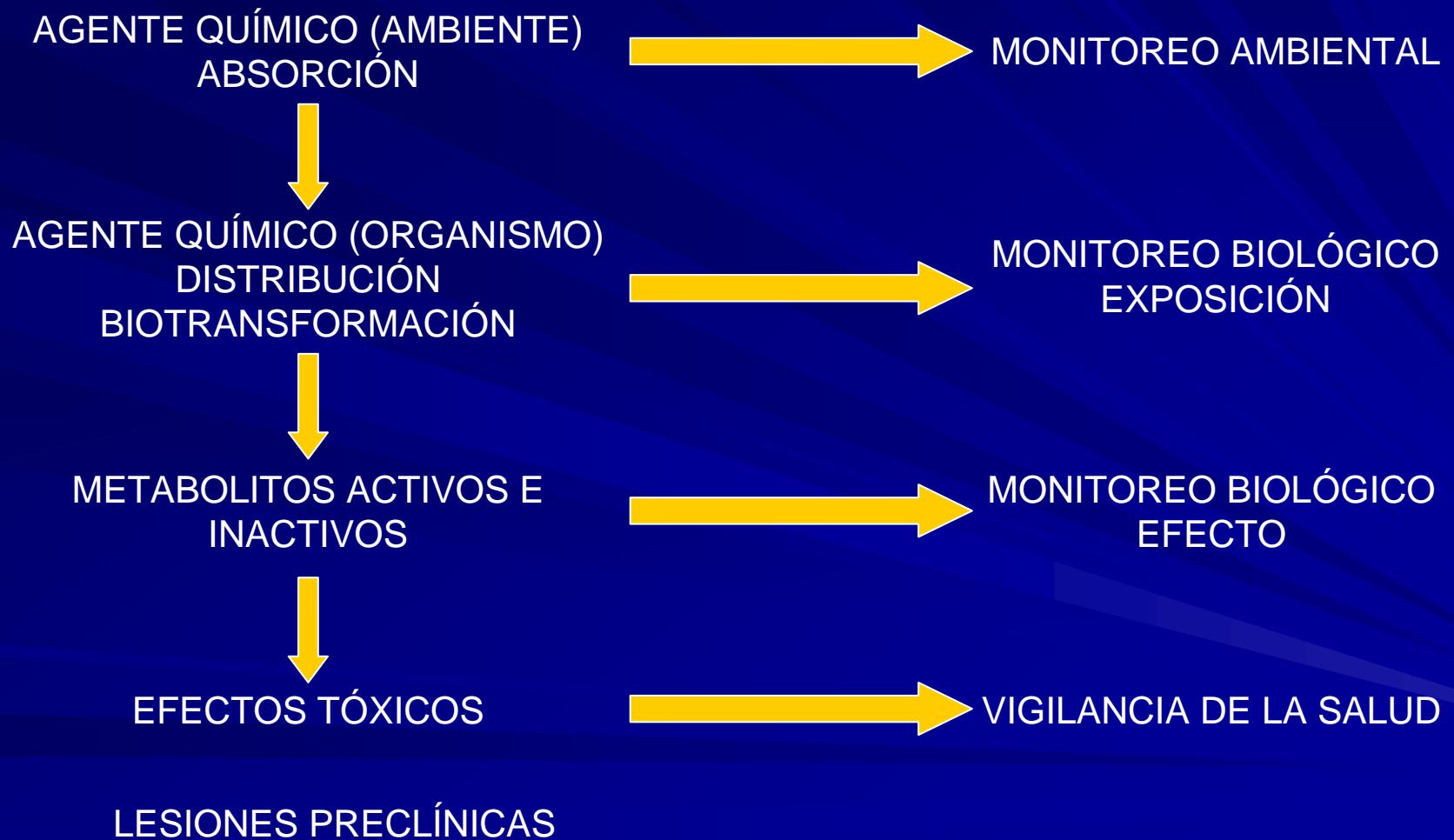
Secreciones.

- Leche
- Sudor
- Saliva

EXCRECIÓN

- **VIA RESPIRATORIA: SUSTANCIAS VOLÁTILES**
- **VIA RENAL: LA MAYOR PARTE DE LOS TÓXICOS**
- **VIA BILIAR: ANIONES, CATIONES Y MOLÉCULAS
DE PESO MOLECULAR SUPERIOR A 300
CICLO ENTEROHEPÁTICO**

TRANSFERENCIA DEL AGENTE QUÍMICO Y SITIOS DE ACCIÓN



ESPECTRO DE EFECTOS TÓXICOS

EFECTOS LOCALES

VS

EFECTOS SISTÉMICOS

EFECTOS INMEDIATOS

VS

EFECTOS TARDÍOS

EFECTOS REVERSIBLES

VS

EFECTOS IRREVERSIBLES

HIPERSENSIBILIDAD

VS

HIPERSUSCEPTIBILIDAD

**ESTRUCTURALMENTE
ESPECÍFICOS**

VS

**ESTRUCTURALMENTE
INESPECÍFICOS**