



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

**“INTRODUCCION A LA INGENIERIA AMBIENTAL PARA
LA INDUSTRIA DE PROCESOS”**

DR. CLAUDIO ALFREDO ZAROR ZAROR
PROFESOR TITULAR
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Concepción – Chile

3.4) TOXICIDAD

*¿Existe en la Naturaleza alguna sustancia que no sea venenosa?
Todas las sustancias son un veneno, y sólo su dosis determina que no lo sean.*

Desde que Paracelsus, a comienzos del siglo XVI, escribió su célebre frase, mucho hemos aprendido acerca de los efectos adversos sobre la salud, derivados de la presencia de compuestos químicos en el ambiente. Las plantas y animales venenosos han sido conocidos (y utilizados) por los seres humanos desde comienzos de nuestra Historia.

En términos simples, la toxicidad se puede definir como un término utilizado para describir el efecto dañino de un compuesto químico sobre un mecanismo biológico. El estudio de estos efectos cae dentro del campo de la toxicología. En la actualidad, la toxicología es una disciplina donde convergen principios de la fisiología, la farmacología, la bioquímica, la biología molecular, la epidemiología y los fenómenos de transporte. Más aún, su aplicación al estudio de los efectos sobre los ecosistemas naturales ha dado origen a la ecotoxicología.

En esta sección, revisaremos algunos de los conceptos básicos que los ingenieros deben conocer, en el contexto de la ingeniería ambiental.

Cuando un agente químico ingresa al organismo, éste puede generar una respuesta tóxica que se manifiesta fisiológicamente de muchas formas: desde un dolor de cabeza, mareo y vómito, hasta convulsiones y muerte. Tal respuesta depende, entre otros factores, de la naturaleza química del compuesto, de la ruta de ingestión, del tiempo de exposición, de la dosis efectiva, del individuo y de los órganos afectados.

Existen tres vías de ingestión a través de las cuales los contaminantes pueden tener acceso al organismo humano (ver Figura 3.13):

- Vía oral: a través del tracto gastrointestinal (alimentos, bebidas).
- Vía respiratoria: a través del tracto respiratorio.
- Vía dérmica: a través del contacto con la piel u otras superficies externas (ej.: los ojos).

El ingreso de un contaminante al cuerpo humano es seguido por un conjunto de procesos altamente complejos, donde éste se absorbe, se distribuye, se almacena, se degrada y/o se elimina. Para producir algún efecto tóxico, el agente químico o alguno de sus productos de transformación, debe alcanzar un órgano con un nivel de concentración y un tiempo de exposición tales que puedan afectar su funcionamiento.

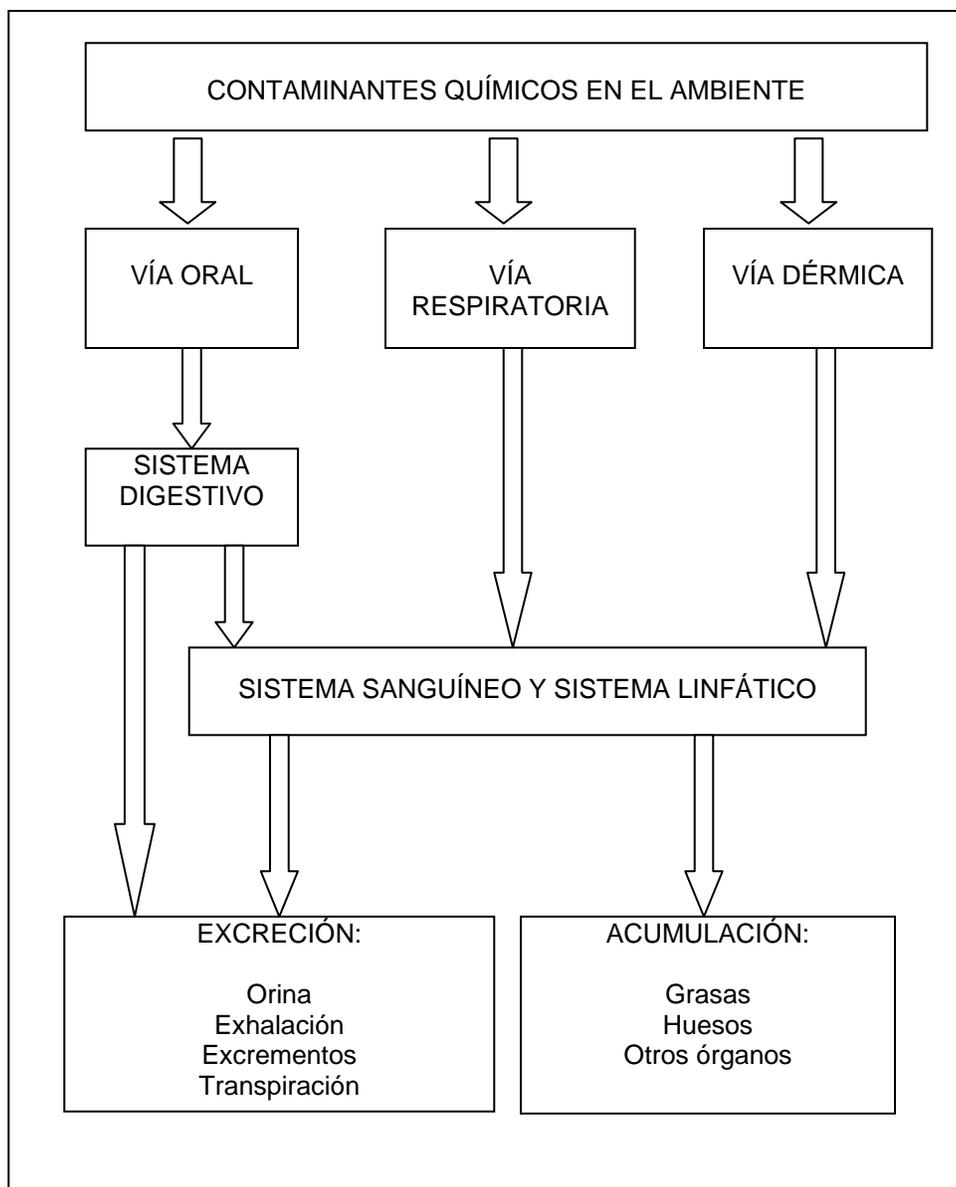


FIGURA 3.13: DESTINO DE LOS CONTAMINANTES EN EL SER HUMANO

El hígado es un órgano particularmente vulnerable a los agentes tóxicos, ya que su principal función es metabolizar las sustancias que ingresan al organismo. Cabe mencionar además, que éste recibe la mayor parte del flujo sanguíneo. Los agentes químicos que afectan el funcionamiento del hígado se denominan hepatoxinas, e incluyen un gran número de compuestos orgánicos e inorgánicos (ej.: tetracloruro de carbono, cloroformo, tricloroetileno, arsénico, manganeso, drogas, pesticidas, etc.). El riñón es otro órgano expuesto al ataque tóxico, ya que actúa como filtro sanguíneo. Algunos agentes hemotóxicos, tales como el monóxido de carbono y los nitratos, afectan la capacidad de transporte de oxígeno en los glóbulos rojos de la sangre; otros agentes, por ejemplo el benceno, pueden afectar la capacidad de cicatrización de la sangre.

Los mecanismos y la secuencia de acciones específicas que resultan en un efecto tóxico, son muy complejos y, en la mayoría de los casos, no se conocen totalmente. Existe consenso de que el agente tóxico interactúa con una molécula o grupo de moléculas (receptoras) de una célula del órgano afectado, alterando drásticamente su función. Generalmente, el receptor es una enzima o algún componente de la membrana celular o molécula intracelular (ej.: ADN).

3.4.1) Absorción y distribución en el cuerpo

Existen múltiples vías a través de las cuales los contaminantes se distribuyen a través del organismo. Una vez que el agente químico ha ingresado al cuerpo, puede ser absorbido en el sistema sanguíneo, a través de las células que cubren el tracto gastrointestinal, o los alvéolos pulmonares, o los diferentes estratos de la piel, mediante procesos similares a los que regulan el ingreso del oxígeno, y de los compuestos y elementos vitales. La absorción celular puede ocurrir, principalmente, a través de dos mecanismos alternativos:

- **Difusión simple:** Los compuestos ingresan por difusión molecular, debido a un gradiente de potencial químico (concentración), a través de la membrana celular. La velocidad de difusión depende del grado de ionización del compuesto y de su solubilidad en agua y en lípidos, entre otros. Las solubilidades en lípido y en agua entregan una medida de la facilidad con que el agente químico se distribuirá entre los tejidos grasos y en el sistema sanguíneo/linfático. En la práctica, se utiliza como parámetro el coeficiente de partición entre octanol y agua. La composición de la pared celular varía dependiendo de las funciones de cada célula y, por lo tanto, algunas de ellas permiten la fácil absorción de un compuesto polar, mientras que otras son más afines a compuestos no polares.
- **Transporte activo:** Es un mecanismo de transporte a través de la membrana celular, con mayores niveles de selectividad. Generalmente, involucra reacciones químicas complejas entre el compuesto y moléculas presentes en la membrana de la célula. Este tipo de mecanismos permite, por ejemplo, absorber selectivamente los azúcares y otros compuestos nutritivos. Además, algunos contaminantes son eliminados mediante esta clase de mecanismos.

a) Almacenamiento

Una vez que los agentes tóxicos llegan a la corriente sanguínea, estos se pueden transportar a través de todo el cuerpo. Así, los compuestos se distribuyen parcialmente en diferentes órganos y tejidos, en distintas proporciones. En este sentido, la polaridad y la afinidad entre la estructura química del contaminante y el tejido juegan un papel determinante. Por ejemplo, en el caso de aquellos compuestos altamente solubles en lípidos, existe una mayor tendencia a almacenarse en zonas donde existe materia grasa.

Los lugares de almacenamiento de agentes tóxicos más importantes son:

- Materia grasa, en el caso de contaminantes lipofílicos (ej.: compuestos organoclorados).
- Plasma sanguíneo, en el caso de contaminantes afines a las proteínas de la sangre (ej.: mercurio).
- Huesos (ej.: plomo, radio, flúor).
- Riñones (ej.: cadmio).

En muchos casos, los compuestos almacenados pueden ser liberados hacia el resto del organismo, debido a cambios drásticos. Por ejemplo, el cambio de dieta, el estrés, el ejercicio físico intenso, y otras actividades que consumen grasas, podrían inducir una rápida liberación del contaminante almacenado en lípidos, produciendo una reacción tóxica.

b) Biotransformación

Cuando un contaminante llega a un órgano y no se almacena allí, pueden ocurrir dos eventos:

- **Biotransformación:** En el caso de órganos ricos en enzimas, el contaminante es metabolizado, generando subproductos, algunos de los cuales pueden ser más tóxicos que el contaminante original.
- **Ataque tóxico:** El agente químico forma un complejo con un receptor que deriva en la acción tóxica.

c) Eliminación

El contaminante o alguno de los subproductos de su metabolización, pueden ser eliminados a través de la orina, la bilis, los excrementos, las secreciones o la exhalación.

El efecto combinado de los procesos que tienen lugar una vez que el agente tóxico es ingerido tiene como resultado neto una disminución gradual de su concentración en el organismo. El estudio de la velocidad de estos procesos, se denomina toxicocinética, y es un importante componente de la toxicología.

En general, un modelo toxicocinético se puede expresar como:

$$[C] = [C]_0 - \int_0^t r_C dt$$

donde r_C representa la velocidad neta de eliminación del contaminante, $[C]_0$ y $[C]$ son las concentraciones del contaminante a tiempo $t = 0$ y $t = t$, respectivamente, expresadas en mg o moles por unidad de volumen (litro de sangre) o por unidad de peso del individuo (kg).

La velocidad r_C se basa en expresiones de pseudo-reacciones de orden cero, primer orden o segundo orden. Por ejemplo, el metabolismo del etanol se puede aproximar a una reacción de orden cero, mientras que la velocidad de eliminación de metil mercurio generalmente se modela como un proceso de primer orden.

Los modelos toxicocinéticos representan un enorme desafío, ya que se enfrentan a la enorme complejidad del funcionamiento del cuerpo humano.

3.4.2) Clasificación de las respuestas tóxicas

La respuesta tóxica de los compuestos se puede clasificar *de acuerdo a su efecto tóxico final*:

- **Efecto genotóxico:** Incluye a todas aquellas sustancias químicas que pueden producir alteraciones del ADN o de los cromosomas. Ello puede producir cáncer en las células somáticas (células de tejidos y órganos, no involucradas en la reproducción), o cambios hereditarios (por efectos en las células reproductoras). Estos efectos se ilustran en la Figura 3.14.
- **Efectos no genotóxicos:** Incluye todos los otros efectos que no tengan relación con cambios en el DNA o en los cromosomas.

Los compuestos que producen cáncer se denominan **cancerígenos**, mientras que los que producen mutaciones se denominan **mutagénicos**. Aquellos compuestos tóxicos que tienen efectos adversos sobre el proceso de reproducción, desde la concepción hasta el nacimiento, se denominan **teratogénicos** (cuando afectan al embrión dentro de sus 3 primeros meses de vida) y **fetogénicos** (cuando afectan el desarrollo del feto en las últimas fases del embarazo).

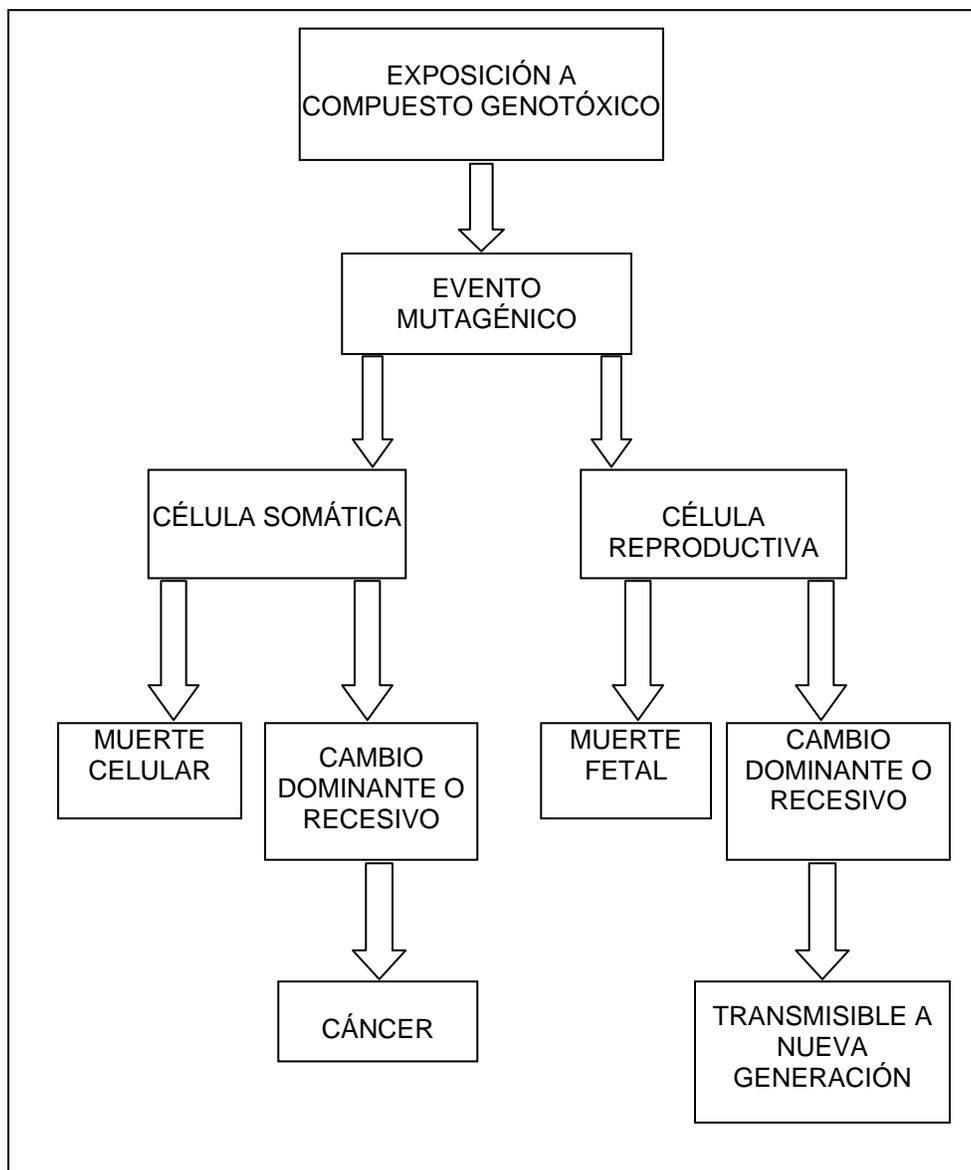


FIGURA 3.14: EFECTOS GENOTÓXICOS

Generalmente, los compuestos químicos cancerígenos también presentan efectos no cancerígenos, dependiendo de la dosis, tiempo de exposición y ruta de ingestión. Por ejemplo:

- *El arsénico* puede producir cáncer pulmonar, pero también produce daño hepático, fibrosis pulmonar y daño neurológico.
- *El plomo* produce tumores en el riñón, mientras que también es responsable de anemia, hipertensión, daño al cerebro y al riñón, etc.
- *El benceno* produce leucemia y afecta al feto en las mujeres embarazadas; también produce mareos, dolores de cabeza y anemia.
- *El cromo* es responsable de cáncer pulmonar, mientras que también produce bronquitis, y daño al hígado y al riñón.
- Los *hidrocarburos* aromáticos policíclicos son reconocidos cancerígenos (pulmón, estómago, piel), y también producen dermatitis y daño hepático.

La EPA norteamericana ha clasificado los compuestos cancerígenos en 5 grupos (A a E), de acuerdo a la evidencia epidemiológica acerca de su efecto cancerígeno. Así, las sustancias del Grupo A, son aquellas acerca de las cuales existe suficiente evidencia de que producen cáncer. Los grupos B y C incluyen compuestos para los cuales la evidencia aún no es concluyente, mientras que D y E corresponden a aquellas sustancias para las cuales no hay evidencia adecuada.

Una de las formas más utilizadas para clasificar los efectos tóxicos, se basa en el tiempo de respuesta de la manifestación del efecto:

- **Toxicidad aguda o inmediata:** Se refiere a una acción tóxica que se manifiesta inmediatamente después de una exposición única. Por ejemplo, una dosis letal de dioxina puede resultar en muerte dentro de unos pocos minutos.
- **Toxicidad crónica o retardada:** El efecto tóxico se manifiesta después de un período de latencia muy largo.

En este contexto, se utiliza el siguiente criterio para clasificar el período de exposición en los seres humanos:

- Exposición aguda: 1 día
- Exposición sub-aguda: 10 días
- Exposición sub-crónica: 2 semanas a 7 años
- Exposición crónica: sobre 7 años

En muchos casos, el efecto agudo puede ser reversible; sin embargo, es necesario señalar que una exposición aguda puede generar efectos toxicológicos retardados o enfermedades crónicas. Por ejemplo, una exposición aguda a un compuesto tóxico que afecte el sistema nervioso central genera en la mayoría de los casos, un daño irreversible, debido a la baja o nula capacidad de regeneración de dichos tejidos.

3.4.3) Modelos Dosis-Respuesta

En general, mientras mayor sea la dosis, más severa será la respuesta tóxica. Ello se debe a que, a mayores dosis y tiempos de exposición, mayor será el número de complejos formados entre el agente tóxico y el receptor.

Los estudios toxicológicos permiten correlacionar la respuesta tóxica con la dosis y tiempo de exposición. La respuesta tóxica no sólo depende de la dosis y tiempo de exposición, sino que de las características de salud y de la historia de cada individuo de la población evaluada, de su sexo, de su edad, etc.. Dada la fuerte naturaleza aleatoria del fenómeno, los modelos dosis-respuesta deben ser utilizados con cautela, ya que dependen fuertemente de la calidad estadística de los datos.

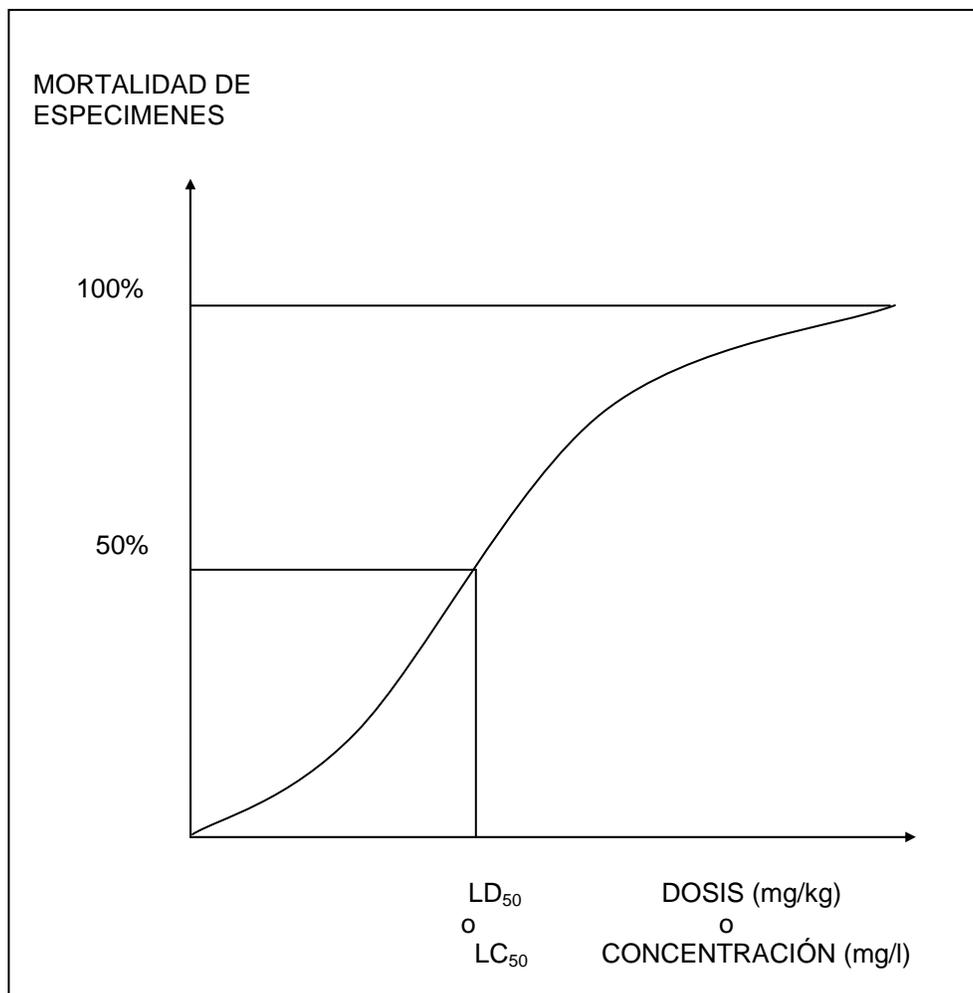
Existen muchos estudios basados en datos epidemiológicos, donde se mide la respuesta en seres humanos expuestos a los agentes químicos estudiados. Desgraciadamente, resulta difícil controlar totalmente las condiciones de tales ensayos, y los resultados están sujetos a un alto nivel de incertidumbre. Generalmente, se utilizan datos obtenidos a partir de experimentos controlados, con diversos tipos de animales (pequeños mamíferos, peces, crustáceos, etc.). La selección del organismo para efectuar los estudios de toxicidad es un paso crítico, ya que se requiere un organismo que permita establecer una conexión con los efectos tóxicos sobre el ser humano. Generalmente, se utilizan primates, ratas, conejos, ratones y conejillos de indias.

La típica relación entre dosis y respuesta para estudios sobre toxicidad aguda se ilustra en la Figura 3.15. Los estudios para determinar la relación dosis–respuesta requieren primeramente seleccionar la respuesta tóxica que se desea evaluar. Por ejemplo:

- Porcentaje de mortalidad.
- Numero de órganos seleccionados dañados.
- Numero de tumores cancerosos.
- Contenido de biomarcador (compuesto generado por acción del agente tóxico).

La dosis de agente tóxico se expresa, normalmente, como mg por unidad de peso del espécimen (mg/kg). Generalmente, los estudios de toxicidad aguda consideran un tiempo de exposición de 4 días. En el caso de peces o crustáceos, la dosis es muy difícil de estimar, por lo que se reemplaza por la concentración de contaminante en el medio acuático utilizado para el ensayo. Típicamente,

exponen muestras poblacionales a diferentes dosis (o concentraciones), durante el tiempo de duración del ensayo. Al final de éste, se determina la dosis (LD_{50}) (o concentración, LC_{50}) a la cual ocurre una mortalidad de 50% de los especímenes ensayados, previo descuento de la mortalidad natural en un medio carente del agente tóxico (i.e. control).



**FIGURA 3.15: RELACIÓN DOSIS – RESPUESTA .
ENSAYOS DE TOXICIDAD AGUDA.**

La tabla siguiente muestra datos típicos de LD₅₀ realizados con ratas, durante un tiempo de exposición de 4 días:

TABLA 3.11: TOXICIDAD AGUDA. VÍA ORAL EN RATAS. LD₅₀

SUBSTANCIA	LD ₅₀ (mg/kg)
Etanol	13.000
Sal común	3.800
Aspirina	1.500
Lindano	100-300
Fluoruro de sodio	200
DDT	110
Nicotina	50-60
Arseniato de sodio	40
Paratión	2
Dioxina (TCDD)	0,02-0,05

Los efectos tóxicos varían significativamente entre diferentes especies, incluso para tamaños, edades y pesos equivalentes. A modo de ejemplo, la toxicidad de la dioxina evaluada utilizando 3 especies diferentes:

TABLA 3.12: TOXICIDAD AGUDA DE LA DIOXINA (TCDD). VÍA ORAL UTILIZANDO ESPECIES DIFERENTES. LD₅₀.

ESPÉCIMEN	LD ₅₀ (mg/kg)
Conejillo de indias	0,001
Rata Long-Evans	0,03
Rata Han/Wistar	> 3

Los valores de dosis letal asociada a una sustancia permiten clasificar su toxicidad aguda de acuerdo a los siguientes criterios:

No tóxica:	Mayor que 15.000 (mg/kg)
Levemente tóxica:	5.000-15.000 (mg/kg)
Moderadamente tóxica:	500-5,000 (mg/kg)
Muy tóxica:	50-500 (mg/kg)
Extremadamente tóxica:	5-50 (mg/kg)
Super tóxico:	Menor que 5 (mg/kg)

En la actualidad, se utiliza un conjunto de otros ensayos para evaluar efectos más específicos sobre funciones metabólicas y aspectos toxicocinéticos.

En el caso de compuestos no cancerígenos, es importante señalar que existe un umbral bajo el cual los efectos tóxicos no son observables. Cuando el agente tóxico ataca una célula, puede que su nivel de concentración sea muy bajo, y sólo algunas unidades enzimáticas sean afectadas, sin que ello tenga consecuencias para el funcionamiento de toda la estructura. Más aún, puede que el daño causado sea reparable por parte de los mecanismos existentes en el organismo afectado. Sin embargo, cuando una fracción significativa de unidades es afectada,

el efecto tóxico se manifestará en el organismo. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono produce daño en los tejidos del hígado; sin embargo, si dicho ataque es limitado las células hepáticas pueden seguir funcionando satisfactoriamente, hasta que eventualmente, sean reparadas. Si dicho ataque es más severo, debido a mayores dosis de tetracloruro de carbono, el hígado presenta serias deficiencias, y se pueden producir daños irreversibles. Es importante, por lo tanto, mantener las dosis de sustancias tóxicas por debajo de sus valores umbral. Existen recomendaciones basadas en estudios toxicológicos que establecen dosis diarias aceptables para diferentes sustancias cuyo efecto tóxico es reconocido. Estos valores incluyen un factor de seguridad de 100, para compensar por las incertidumbres asociadas a la sensibilidad individual y a las diferencias entre el ser humano y las especies ensayadas.

Existen numerosas bases de datos sobre indicadores toxicológicos, publicadas y actualizadas periódicamente por la OMS, la Food and Agricultural Organization (FAO) y la EPA norteamericana, entre otros. Se recomienda consultar la base de datos IRIS (Integrated Risk Information System).

En el caso de compuestos cancerígenos, se ha desarrollado diferentes modelos matemáticos que relacionan la probabilidad de ocurrencia de cáncer y la dosis crónica diaria (DCD). Esta última se expresa como (mg/kg/día), es decir, como cantidad de contaminante ingerido diariamente por unidad de peso del individuo. La DCD representa un valor promedio diario que cubre todo el ciclo de vida del individuo.

El cáncer se define como una masa de tejido anormal, cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales y persiste, aún cuando el estímulo que generó tal cambio haya cesado. En otras palabras, el cáncer es una enfermedad caracterizada por una anomalía celular, en la cual una célula normal se altera y divide sin ningún control. La diferencia más importante entre un tumor benigno y uno maligno, radica en que éste último invade las estructuras cercanas y se propaga a sitios más distantes (metástasis).

Un modelo altamente simplificado supone una relación lineal entre la probabilidad (P_C) de adquirir cáncer durante el ciclo de vida, y la DCD:

$$P_C = f_P \times DCD$$

donde el factor de proporcionalidad, f_P , se denomina *factor de potencia*, y depende tanto del tipo de agente tóxico, como de la vía de ingestión. La Tabla 3.13 muestra algunos valores de factor de potencia, para compuestos cancerígenos reconocidos.

Acumulación en la Cadena Trófica

Es importante considerar la distribución de un contaminante vertido al ambiente, a lo largo de la cadena trófica. Tal como se mencionó en secciones anteriores, algunos contaminantes son persistentes, y tienden a acumularse en los tejidos de las diferentes especies. Un contaminante que se bioacumula puede incrementar

su concentración en los tejidos a medida que es transferido a los niveles más altos de la cadena trófica. Este proceso, llamado biomagnificación, es muy importante en aquellos casos donde el ser humano está al final de la cadena alimenticia.

La biomagnificación dependerá de la capacidad de metabolización y/o excreción de las especies que componen la cadena alimenticia. En general, los resultados reportados sobre biomagnificación muestran una alta variabilidad, ya que dependen de la cadena trófica específica del ecosistema en estudio.

La Tabla 3.14 muestra algunos valores publicados por EPA, para la bioconcentración en especies marinas para diferentes compuestos presentes en el medio. La concentración en los organismos superiores $[C]_M$, se puede estimar a partir de estos factores de bioconcentración, f_{BC} , y de la concentración del agente tóxico en el medio acuático $[C]_A$:

$$[C]_M = f_{BC} [C]_A$$

TABLA 3.13: FACTOR DE POTENCIA

CONTAMINANTES	VIA ORAL (mg/kg/día)⁻¹	VIA RESPIRATORIA (mg/kg/día)⁻¹
Arsénico	1,75	50
Benceno	0,029	0,029
Benzopireno	11,50	6,11
Cloroformo	0,006	0,08
DDT	0,34	-
Dieldrin	30	-
Hexacloroetano	0,014	-
Cloruro de metileno	0,0075	
Níquel	-	1,19
PCB	7,70	-
Dioxina	1,56 x10 ⁵	-
Tetracloroetileno	0,05	1-3 x10 ⁻³
Cloruro de Vinilo	2,3	0,3
Tricloroetileno	0,011	0,013

TABLA 3.14: FACTORES DE BIOCONCENTRACIÓN EN AGUA

CONTAMINANTE	FACTOR (l/kg)
Aldrin	28
Arsénico	44
Benceno	5
Cadmio	80
Clordano	14000
Cloroformo	4
Cromo	16
Cobre	200
DDT	54000
Dieldrin	4800
Niquel	47
PCB	100000
Dioxina	5000
Tricloroetileno	11
Cloruro de Vinilo	1,2