

NTP 108: Criterios toxicológicos generales para los contaminantes químicos



Toxicological criteria for chemical pollutants
Critères toxicologiques pour les contaminants chimiques

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

Redactor:

José Bartual Sánchez
Doctor en Ciencias Químicas

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ASISTENCIA TÉCNICA - BARCELONA

Introducción

El posible efecto nocivo de los contaminantes químicos sobre la salud, debido a su presencia en los ambientes laborales, debe ser considerado en el marco de la acción tóxica que en general pueden ejercer las sustancias químicas.

En términos amplios, se entiende por acción tóxica o toxicidad a la capacidad relativa de un compuesto para ocasionar daños mediante efectos biológicos adversos, una vez ha alcanzado un punto susceptible del cuerpo. Esta posible acción tóxica significa que la exposición a los contaminantes comporta un riesgo, el cual se puede definir como la probabilidad de que produzcan los efectos adversos señalados, bajo las circunstancias concretas de la exposición.

La toxicidad es pues uno de los factores que determinan el riesgo, pero éste responde además a otros varios factores, como la intensidad y la duración de la exposición, la volatilidad del compuesto y el tamaño de las partículas. El concepto de toxicidad se refiere a los efectos biológicos adversos que pueden aparecer tras la interacción de la sustancia con el cuerpo, mientras que el concepto del riesgo incluye además la probabilidad de que se produzca una interacción efectiva.

En consecuencia, la toxicidad y el riesgo se concretarán en cada circunstancia particular en función de los efectos biológicos y las propiedades fisicoquímicas del compuesto implicado, así como de las características que presente la exposición al mismo. Estos efectos, propiedades y características constituyen por tanto unos datos cuyo conocimiento será imprescindible para poder efectuar la evaluación del riesgo y establecer una prevención del mismo.

En esta Nota se presenta un resumen de conceptos y definiciones básicas en Toxicología, en relación con los datos indicados, que pueden servir como criterios de utilidad en Prevención.

Substancias tóxicas. Clasificación

El número de sustancias capaces de mostrar algún efecto tóxico es muy elevado, pues incluye la mayor parte de los compuestos conocidos. Lógicamente, el grupo de sustancias tóxicas con importancia industrial es más reducido pero, no obstante, en la actualidad ya son muy numerosos los compuestos que tienen asignado un límite de concentración en ambientes laborales.

Las sustancias tóxicas pueden clasificarse de acuerdo con varios criterios. Uno de los criterios de clasificación es la estructura química responsable de la toxicidad, ya que ésta no siempre es debida a la composición global, sino que frecuentemente está originada por la presencia de la molécula de un elemento determinado o de un grupo funcional característico. De este modo los tóxicos pueden clasificarse según elementos químicos, grupos funcionales o bien compuestos definidos, tal como se indica a continuación:

Elementos químicos: Compuestos de Arsénico, Bario, Berilio, Cadmio, Cobre, Cromo, Fósforo, Manganeso, Mercurio, Níquel, Plomo, etc.

Grupos Funcionales: Compuestos con grupos aldehído, amido, amino, carboxilo, éster, éter, isocianato, nitrilo, nitro, etc.

Compuestos definidos: Ácido nítrico, cloroformo, dióxido de azufre, fenol, fosgeno, monóxido de carbono, sílice, etc.

Consecuencia de este hecho es que al establecer niveles máximos admisibles, las cantidades correspondientes se suelen referir a la entidad responsable de la acción nociva, sea elemento químico, grupo funcional o compuesto definido -por ejemplo concentración en mg/m³ de benceno, grupo isocianato o plomo- sin que importe, cuando no se especifica, la composición complementaria del tóxico.

Otro criterio de clasificación son las propiedades físicas, particularmente el estado físico en condiciones normales, por su importancia sobre la vía y mecanismo de penetración del tóxico en el organismo. Siguiendo este criterio los tóxicos pueden clasificarse en los tres grupos clásicos:

Gases: Penetran fácilmente en el cuerpo por inhalación y suelen absorberse sin dificultad. Su penetración a través de la piel o por ingestión no suele ser frecuente.

Líquidos: Pueden ser ingeridos accidentalmente pero, en la práctica, el mayor riesgo se produce por inhalación de sus vapores, que se comportan como gases, y también de sus aerosoles. El contacto con la piel puede producir su absorción o efectos locales que pueden llegar a ser muy importantes, principalmente en zonas delicadas como los ojos.

Sólidos: Pueden ser inhalados en forma de polvo o aerosol, pero su penetración profunda en el aparato respiratorio sólo se produce cuando las partículas tienen un diámetro inferior a cinco micras. Su ingestión es muy infrecuente y la acción a través de la piel es menos importante que la de los líquidos. En el caso de los sólidos es particularmente importante la característica de su posible o imposible solubilización en los fluidos biológicos, ya que condiciona el tipo de efecto tóxico.

También constituye un criterio de clasificación el uso o utilización industrial de las sustancias químicas. Una utilización determinada puede incluir un amplio número de compuestos, pero suele presuponer unas características comunes que se traducen en una similitud del efecto tóxico y además también suele propiciar unas condiciones particulares de exposición que conllevan un riesgo específico. Tal es el caso, por ejemplo, de los abrasivos, disolventes, pesticidas, pigmentos inorgánicos, tintes, etc.

Exposición y dosis

La presencia de un contaminante en el medio ambiente en el que se halla un individuo origina la exposición de éste al contaminante en cuestión. La consecuencia de esta exposición -exposición externa- es que cierta cantidad M contaminante podrá alcanzar o incorporarse al organismo del individuo, produciendo determinados efectos sobre el mismo.

El concepto de exposición, como magnitud, integra dos factores variables diferentes; la concentración o nivel de presencia del contaminante en el medio y el tiempo o duración de la propia exposición. No obstante, ambos factores tienen interés propio, por lo cual se dice que la exposición es más o menos intensa según sea la magnitud de la concentración del contaminante, y se clasifican las exposiciones en agudas, subagudas y crónicas según su duración y frecuencia.

Cuando la exposición externa produce una incorporación de tóxico al organismo, se origina de hecho una efectiva exposición interna al mismo. En esta situación, la cantidad del contaminante que incorpore el individuo constituye la dosis absorbida o dosis interna. La cantidad de tóxico que, como consecuencia de aquella dosis, alcance un determinado compartimento u órgano del cuerpo del individuo constituirá la dosis local recibida por el mismo y será la causante de los efectos del tóxico en dicho punto.

Efecto tóxico. Definición y clasificaciones

Como se ha dicho anteriormente, la capacidad de producir efectos biológicos adversos, característica de los tóxicos, se manifiesta una vez que éstos alcanzan un punto del cuerpo susceptible a su acción. Por tanto, la acción tóxica se producirá en algún momento durante el transcurso de la presencia del tóxico en el organismo, siguiendo las fases de exposición, absorción, distribución, biotransformación y eliminación. El efecto adverso se concretará a nivel celular en forma de algún cambio biológico, que terminará por afectar al órgano al que pertenecen las células.

Se denomina **concentración crítica para una célula** aquella concentración local del tóxico a la cual se originan cambios funcionales adversos, reversibles o irreversibles, en la propia célula. A su vez, la **concentración crítica para un órgano** es la concentración media en el órgano a la que el tipo de células más sensibles del mismo alcanza la concentración crítica. De este modo, se denomina **órgano crítico** al órgano particular que es el primero en alcanzar la concentración crítica del tóxico, bajo unas circunstancias específicas de exposición.

En general suelen distinguirse varios tipos principales de efectos tóxicos:

Corrosivo: Efecto de destrucción de los tejidos sobre los que actúa el tóxico.

Irritativo: Efecto de irritación de la piel o las mucosas en los puntos en los que se produce el contacto con el tóxico.

Neumoconiótico: Efecto de fibrosis pulmonar producido por partículas sólidas de determinadas sustancias insolubles en los fluidos biológicos.

Asfixiante: Efecto de anoxia producido por desplazamiento del oxígeno del aire (asfixiantes físicos) o por alteración de los mecanismos oxidativos biológicos (asfixiantes químicos).

Sensibilizante: Efecto debido a una reacción de tipo alérgico del organismo ante la presencia del tóxico, que puede manifestarse de múltiples formas (asma, dermatitis).

Cancerígeno, mutágeno y teratógeno: Efecto de producción de cáncer, modificaciones hereditarias y malformaciones en la descendencia, respectivamente, debidas básicamente a la inducción de cambios en los cromosomas de las células.

Sistémico: Alteraciones en órganos y sistemas específicos debidas a la acción sobre los mismos del tóxico, una vez absorbido y distribuido por el cuerpo; incluye, por tanto, los efectos sobre el sistema nervioso, sistema hematopoyético, hígado, riñones, etc.

Frecuentemente se utiliza para clasificar a las sustancias tóxicas el tipo de efecto que producen. Así, el calificativo de "tóxico" se ha venido aplicando tradicionalmente, de modo restrictivo, a las sustancias que presentan efectos sistémicos, en tanto las restantes sustancias tóxicas se suelen calificar según su efecto principal (irritantes, neumoonióticos, asfixiantes, etc). No obstante, estos calificativos pueden originar confusiones, dado que muchos tóxicos son capaces de producir a la vez varios tipos de efectos.

Existen también algunos conceptos que permiten establecer divisiones generales de los efectos tóxicos. Así, pueden considerarse entre los efectos las siguientes dualidades:

Locales y generales: Los primeros aparecen en el lugar de contacto del tóxico con el cuerpo y los segundos se manifiestan en puntos apartados de dicho lugar.

Agudos y crónicos: Responden a una distinción desde el punto de vista clínico según la duración o evolución de las manifestaciones.

Reversibles e irreversibles: Hace referencia a la posibilidad de recuperación del estado normal tras la remisión de los cambios biológicos producidos por el tóxico.

Acumulativos y no acumulativos: Diferencia entre los tóxicos que actúan por acumulación en el organismo, al ser eliminados muy lentamente, y aquellos otros, cuya eliminación es mucho más rápida, que actúan cuando la exposición es suficientemente intensa.

Estocásticos (cuantales) y no estocásticos (graduados): En el primer grupo, la posibilidad de que se produzca el efecto aumenta con la dosis de tóxico recibida (cancerígenos). En el segundo, es la intensidad o gravedad del efecto la que depende de la dosis (irritativos, sistemáticos).

Cuando un individuo sufre una exposición combinada, o sea, una exposición simultánea a una mezcla de sustancias tóxicas, pueden presentarse tres tipos de efectos combinados:

Independientes: Cada uno de los tóxicos concurrentes produce un efecto distinto a través de un modo de acción diferente.

Sinérgicos: El efecto combinado es mayor que el de cada uno de los componentes de la mezcla. Los efectos sinérgicos pueden ser de dos clases:

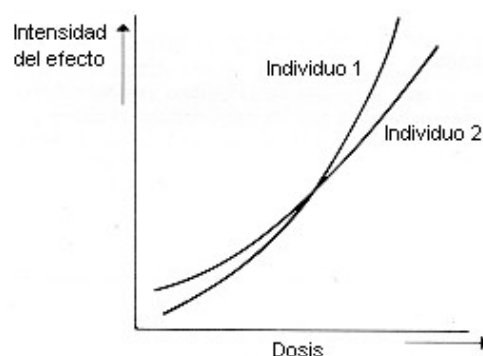
- Aditivos, cuando la magnitud del efecto combinado es igual a la suma de los efectos producidos separadamente por cada uno de los tóxicos.
- Potenciados, cuando el efecto combinado es más que aditivo.

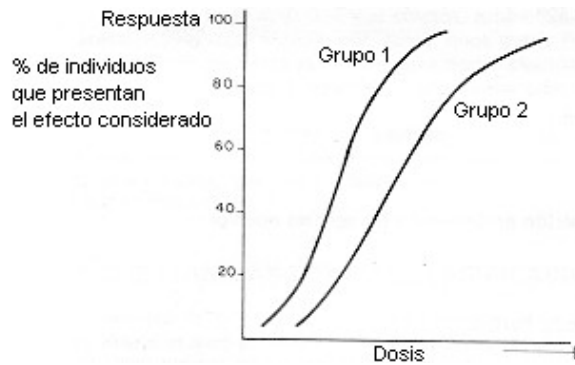
Antagónicos. El efecto combinado es inferior al aditivo.

Relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta

Se denomina relación dosis-efecto a la correspondencia entre la dosis de exposición y la magnitud de un efecto específico en un individuo determinado, y se entiende como relación dosis-respuesta a la correspondencia entre la dosis de exposición y la proporción de individuos, dentro de un grupo de sujetos definido, que presentan un efecto específico con una magnitud determinada.

Ambas relaciones pueden representarse de modo gráfico, constituyendo las denominadas curvas de dosis-efecto y dosis-respuesta. El conocimiento completo de estas relaciones permite la determinación de la dosis máxima con la que no se observa respuesta en condiciones definidas, es decir, el nivel umbral de respuesta, de evidente interés en Prevención.





Índices de toxicidad

El principal recurso para establecer de modo experimental la toxicidad de los compuestos químicos lo constituyen las pruebas de toxicidad con animales. Menos utilizadas son las pruebas de experimentación humana y las pruebas de actividad "in vitro" (prueba de Ames y otras). También la epidemiología aporta datos de importancia pero menos específicos y normalizables.

En las pruebas de toxicidad con animales se utilizan ejemplares que permitan una experimentación relativamente asequible y cuya respuesta general a los efectos de los tóxicos sea extrapolable al hombre.

Una de las pruebas más utilizadas consiste en determinar la dosis letal media para exposiciones agudas, DL 50, que es la dosis, expresada en miligramos de tóxico por kilogramo de peso del ejemplar, que administrada de una vez por vía oral a un grupo concreto de animales produce la muerte del 50% de los mismos en un período de 14 días tras el tratamiento.

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

Estas determinaciones pueden realizarse con algunas variantes, ya sea modificando la duración o frecuencia de la exposición utilizando la vía de entrada dérmica, variando los animales de experimentación, o bien manteniendo un período de observación de los efectos más prolongado. En cualquier caso los valores DL 50 y CL 50, con especificación de las condiciones en que han sido determinados, constituyen los índices de toxicidad más amplios de que se dispone, en base a los cuales algunos autores han propuesto la clasificación de los tóxicos en tres o cuatro grupos exponentes del orden de severidad del efecto nocivo -como por ejemplo sustancias muy tóxicas, tóxicas, nocivas y de baja peligrosidad- pero sin que exista hasta el momento un criterio unánime al respecto.

Niveles admisibles de exposición

Desde el punto de vista de la prevención de los riesgos higiénicos, los índices de toxicidad DL 50, e incluso los índices CL 50, no son de gran utilidad práctica, ya que no permiten deducir unos niveles admisibles de exposición.

Para establecer unas adecuadas medidas preventivas sería preciso conocer las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta de cada posible contaminante, principalmente en el punto referente a valores umbral de respuesta, para poder deducir los niveles máximos de concentración ambiental que no producen efectos nocivos ni desagradables bajo una exposición crónica. El conocimiento de estas relaciones no es fácil, ni es siempre posible la determinación de los umbrales de respuesta, dado el amplio margen de la sensibilidad del organismo humano.

Por estos motivos, los indicados niveles deben establecerse en función de toda la información alternativa disponible, sea toxicológica, epidemiológica o clínica.

De este modo se han elaborado varias listas de niveles ambientales admisibles, que obedecen a criterios y datos no siempre coincidentes. La lista de más amplia aceptación en los países occidentales es la debida a la "American Conference of Governmental Industrial Hygienists" (ACGIH) de U.S.A. y que se denomina "Threshold Limit Values" (TLV) o sea Valores límites umbral. Otras listas importantes son los valores MAK (Concentraciones máximas admisibles) de la República Federal Alemana, los valores MAC de la U.R. S.S. y los valores límites de Suecia.

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

TLV-TWA: medidas ponderadas en el tiempo

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

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

Son concentraciones medias ponderadas para períodos de 15 minutos a las que pueden estar expuestos los trabajadores, durante cualquier período continuo de esta duración en el transcurso de la jornada de trabajo, sin sufrir una irritación intolerable, un cambio crónico o irreversible en los tejidos o una narcosis en grado suficiente como para que se incremente la predisposición al accidente, se

dificulten las reacciones de defensa o se reduzcan más de 4 de estas situaciones por día, estando espaciadas como mínimo en 60 minutos y no excediéndose el TLV-TWA diario.

TLV-C: Valores techo

Concentraciones no sobrepasables en ningún instante.

La relación de los TLV, además de estos tres tipos de valores, incluye para determinadas sustancias la notación "Vía dérmica" (Skin) para indicar que es posible una entrada importante en el organismo a través de la piel, la cual si se produce efectivamente invalida el valor TLV asignado. Finalmente, en un apéndice, se relacionan los compuestos de los que se posee alguna evidencia de producir efectos cancerígenos, tanto los que tienen valor TLV asignado como los que no lo tienen.

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

Otro modo de realizar una valoración específica de la exposición, con finalidad preventiva, se basa en el establecimiento de los denominados Valores límites biológicos o B. L.V. (Biologic Limit Values). Estos valores representan cantidades máximas de contaminantes (o sus efectos) a los que el trabajador puede estar expuesto sin peligro para su salud o bienestar, estimadas mediante determinaciones efectuadas en sus tejidos, fluidos biológicos o aire exhalado. Estas determinaciones biológicas pueden proporcionar dos tipos de información útil para el control de la exposición del trabajador: una estimación de la exposición interna al tóxico, cuya correlación con los efectos es mejor que la que presenta la exposición externa, o una medida de la respuesta individual del trabajador. El primer caso corresponde a las determinaciones del contaminante o sus metabolitos, y el segundo a las determinaciones de algún tipo de efecto.

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

Bibliografía

- (1) AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS
TLVs Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Work Environment with Intended Changes for 1983-84.
Cincinnati, A. C. G. I. H., 1983
- (2) INTERNATIONAL LABOUR OFFICE
Occupational Exposure Limits for Airborne Toxic Substances (2ª ed.)
Geneva, I. L. O., 1980
- (3) LAUWERYS, R.
Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles (2ª ed.)
París, Masson, 1982
- (4) ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
Métodos utilizados para establecer niveles admisibles de exposición profesional a los agentes nocivos. Ginebra, O.M.S., 1977
- (5) WORLD HEALTH ORGANIZATION
Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Part. I.
Geneva, W.H.O., 1978