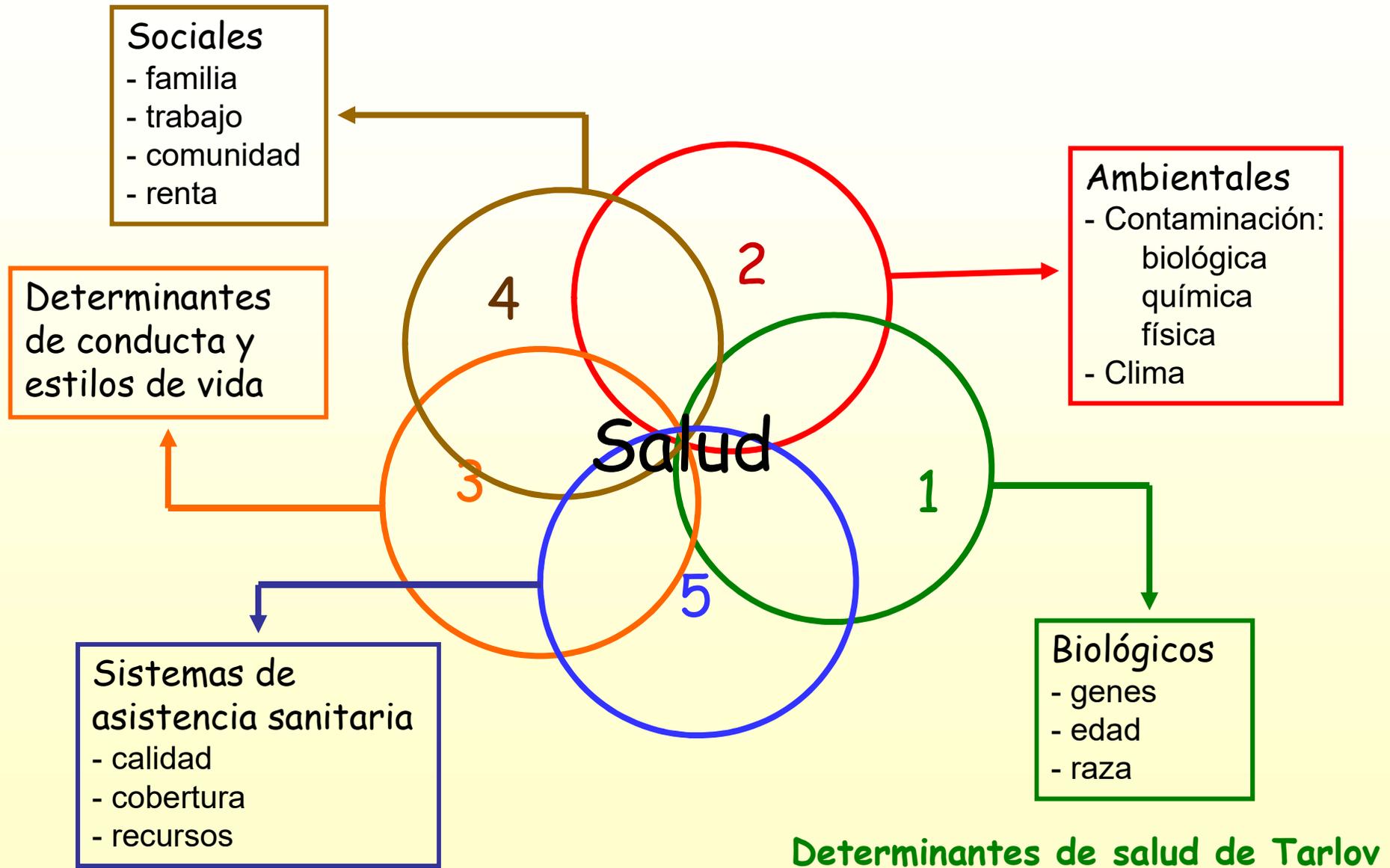


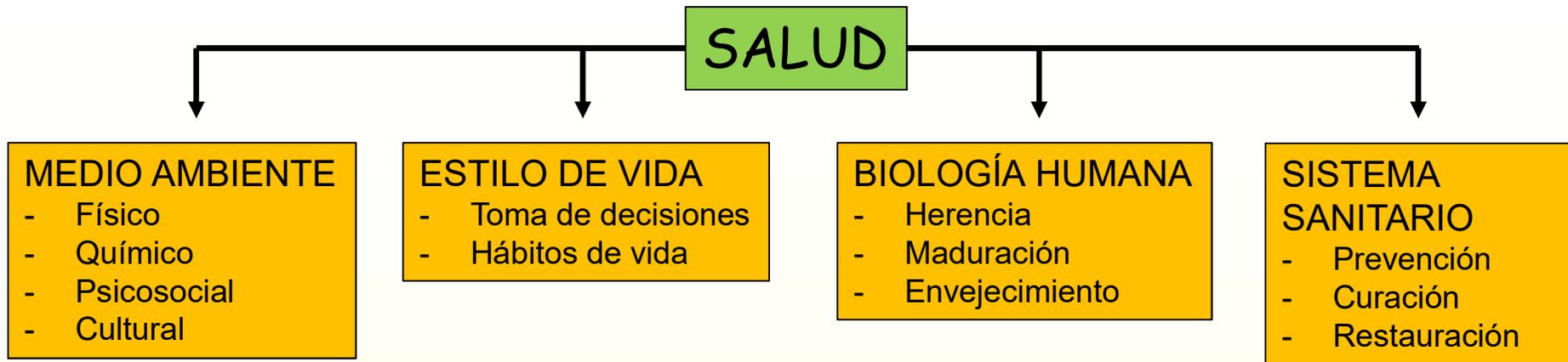
LOS TÓXICOS Y EL MEDIO AMBIENTE

Salvador Arijó

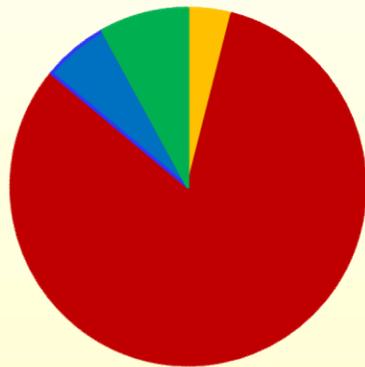
Concepto de salud (OMS, 1946): “Estado de completo bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de afecciones o enfermedades”



Determinantes de Salud Pública (Lalonde, 1974)

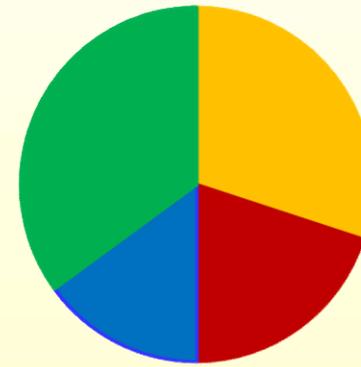


Inversión económica en determinantes de salud



■ Estilo de vida ■ Asistencia sanitaria
■ Biología humana ■ Medio Ambiente

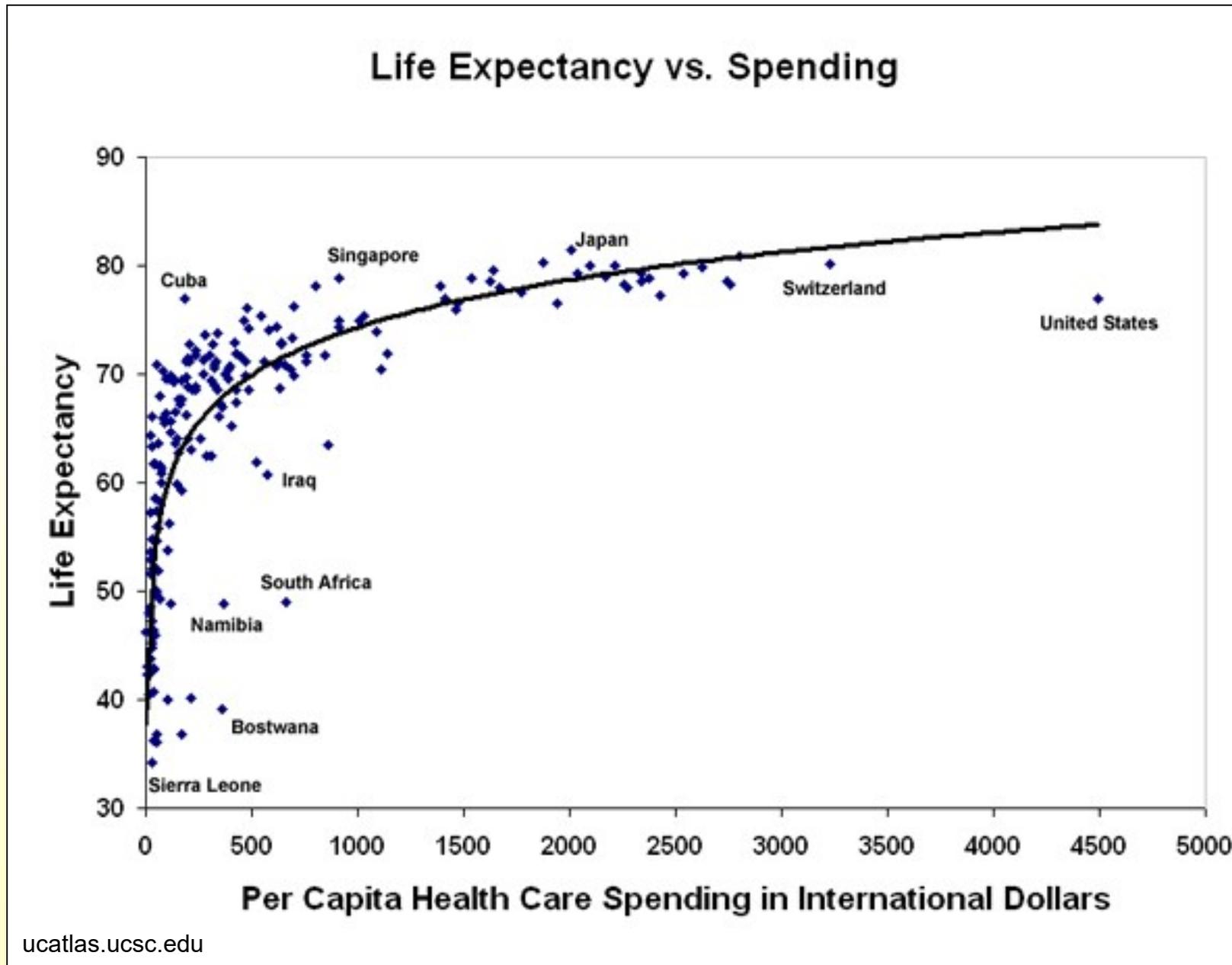
Efecto de los determinantes de salud



■ Estilo de vida ■ Asistencia sanitaria
■ Biología humana ■ Medio Ambiente

- El medio ambiente y el estilo de vida son los parámetros más determinantes en nuestra salud
- Por tanto, la existencia de **tóxicos** en nuestro entorno determina nuestra salud

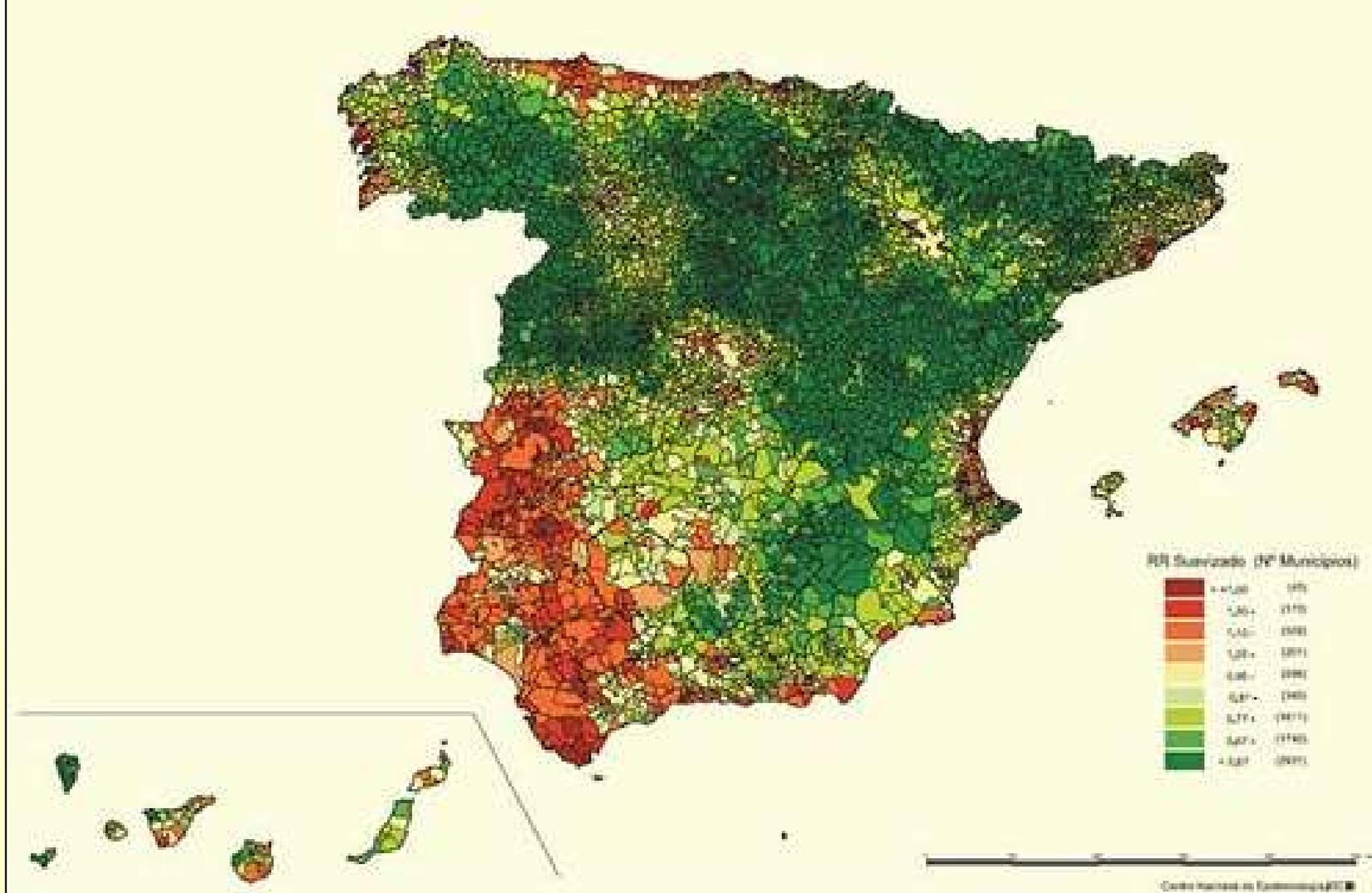
CONCEPTO DE SALUD



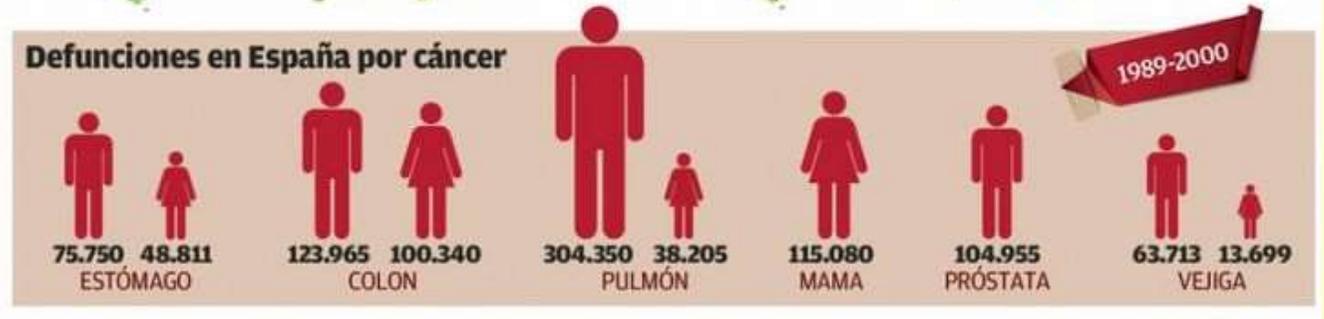
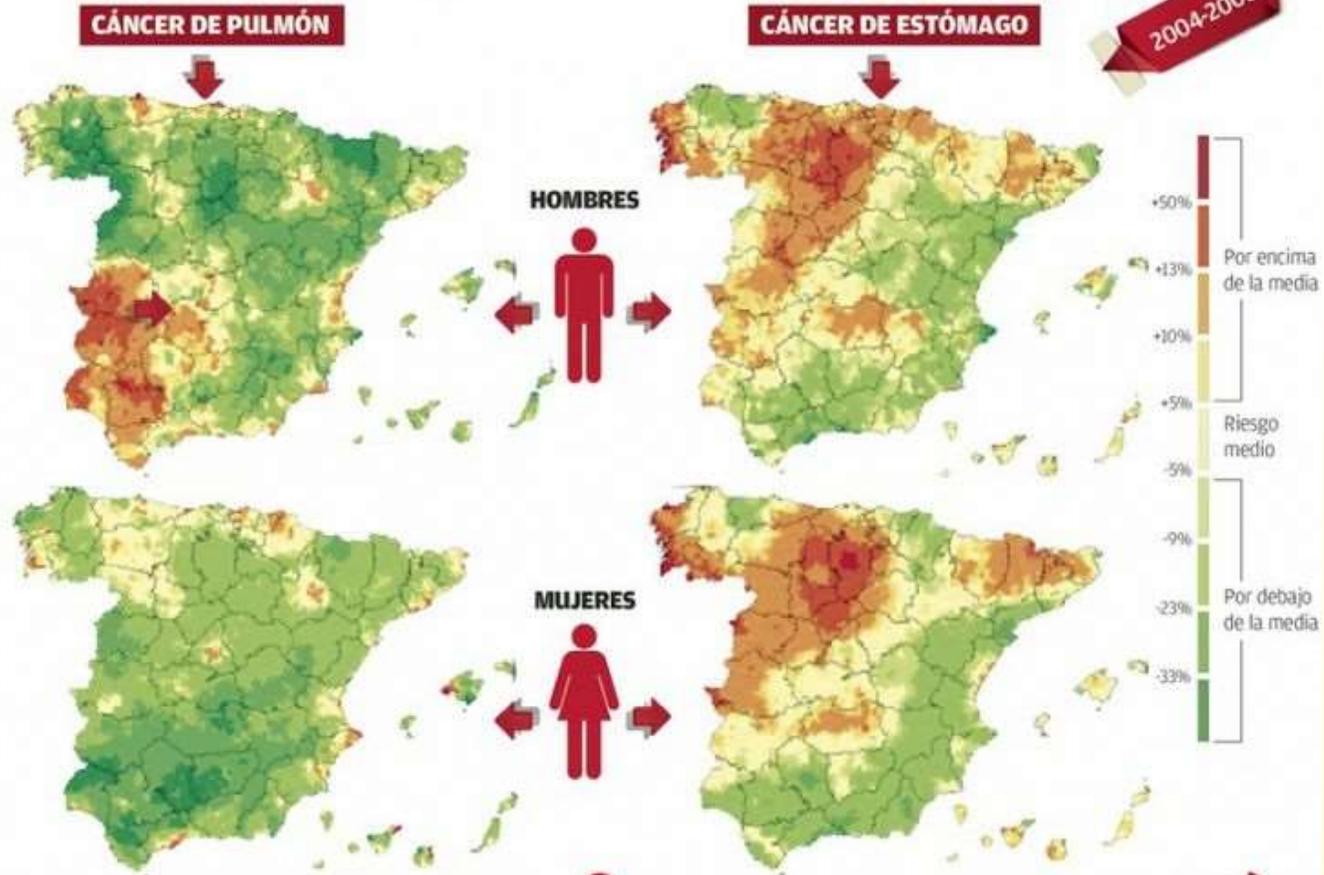
La incidencia del cáncer está más relacionada con el lugar donde se vive que con la genética

Incidencia de todo tipo de cáncer en España

Instituto de Salud Carlos III

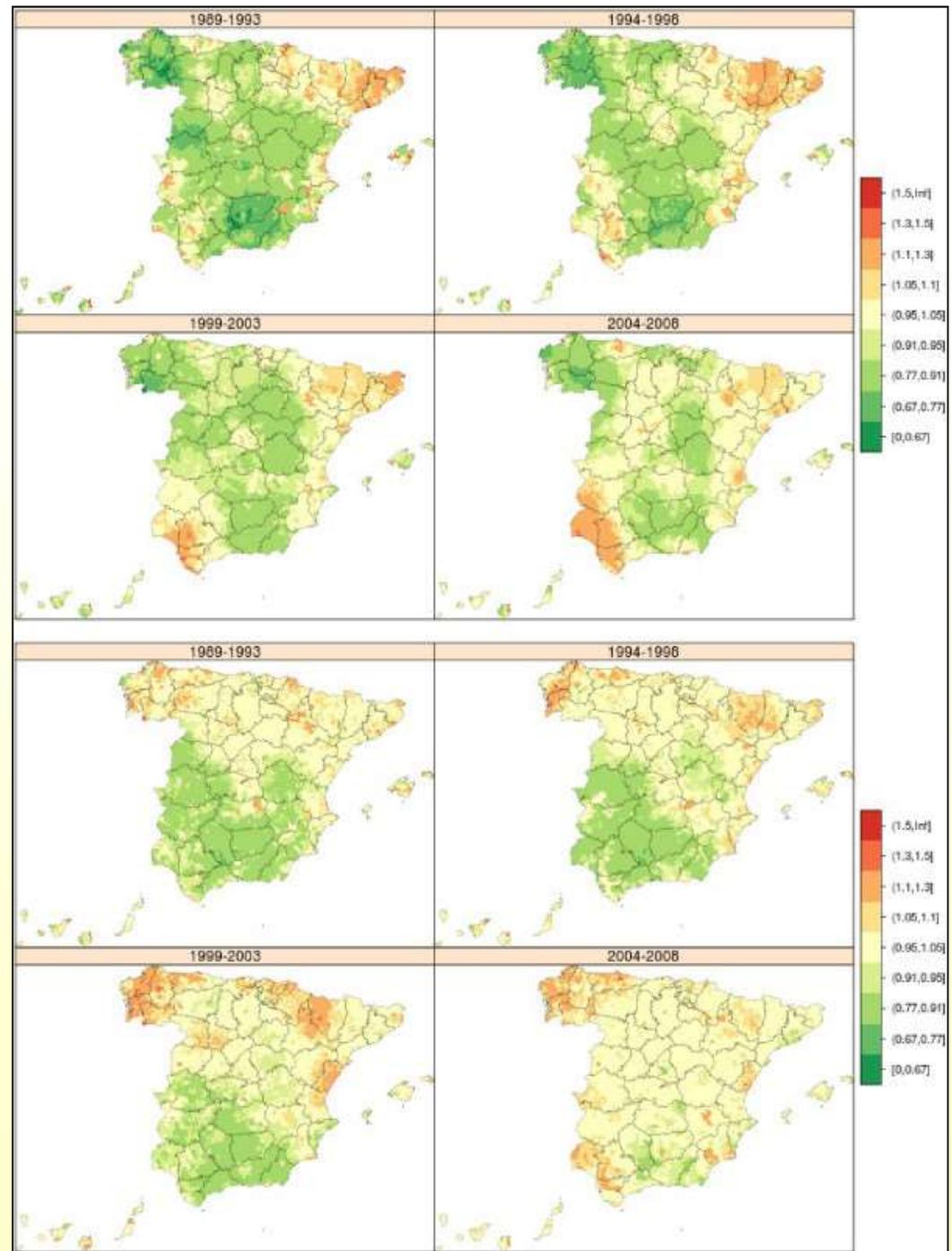


El riesgo de morir por un tumor



Municipal distribution of relative risk of **breast cancer** mortality in women (above) and **prostate cancer** mortality (down) for each five-year period, Independent maps for each quinquennium. Spain 1989-2008.

López-Abente *et al.* *BMC Cancer* 2014
14:535 doi:10.1186/1471-2407-14-535



¿Cuándo una sustancia es tóxica?

Dosis sola facit venenum
(Paracelsus, 1493-1541)

Todas las sustancias son venenos, no existe ninguna que no lo sea
Es la dosis lo que la convierte en veneno

Una sustancia es un tóxico cuando produce efectos adversos a dosis bajas

¿Cuándo una sustancia es tóxica?

Agente tóxico	DL50 (mg/Kg)
Etanol	10000
Cloruro sódico	3000
Cloroformo	908
Cafeína	192
Nicotina	53
Aflatoxina B1	5
Toxina botulínica	0.00001

DL50 de compuestos administrados por vía oral a ratas

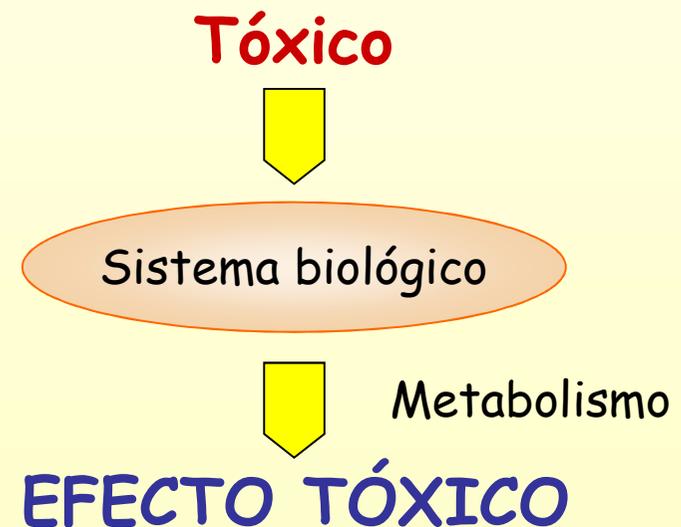
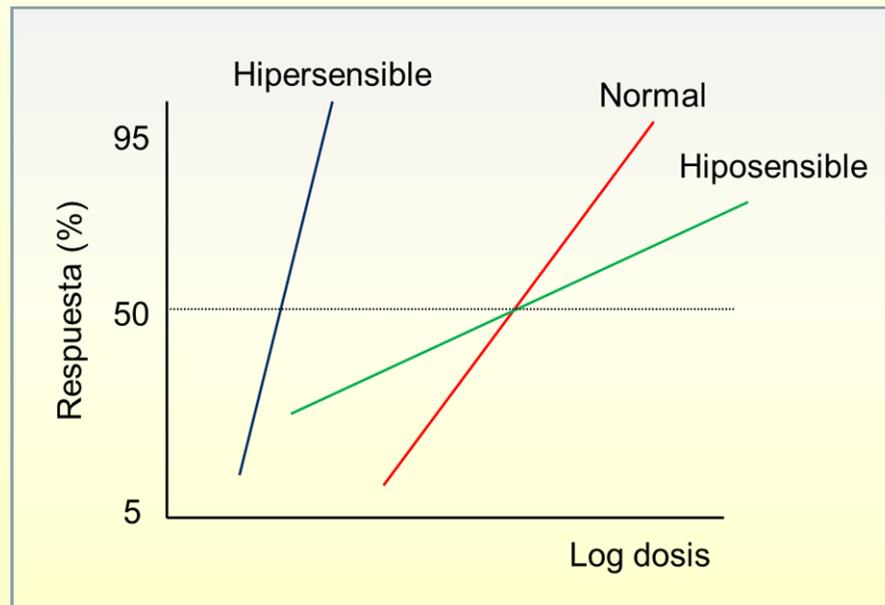
Categoría OMS (para ratas)	DL50 oral	DL50 Dérmico
Extremadamente tóxico	< 5 mg/Kg	< 50 mg/Kg
Altamente tóxico	5-50 mg/Kg	50-200 mg/Kg
Moderadamente tóxico	50-2000 mg/Kg	200-2000 mg/Kg
Ligeramente tóxico	>2 g/Kg	>2 g/Kg
Prácticamente no tóxico	>5 g/Kg	>5 g/Kg

Origen de los tóxicos

- Naturales:
 - Emanaciones volcánicas
 - Aguas termales
 - Contaminación por metales pesados (Rio Tinto)
 - Toxinas (mareas rojas, antrax)
 - Contaminación por patógenos
 - Acumulación de materia orgánica (eutrofización)
 - Metabolismo de herbívoros
 - Liberación natural de hidrocarburos y gas
- Compuestos artificiales

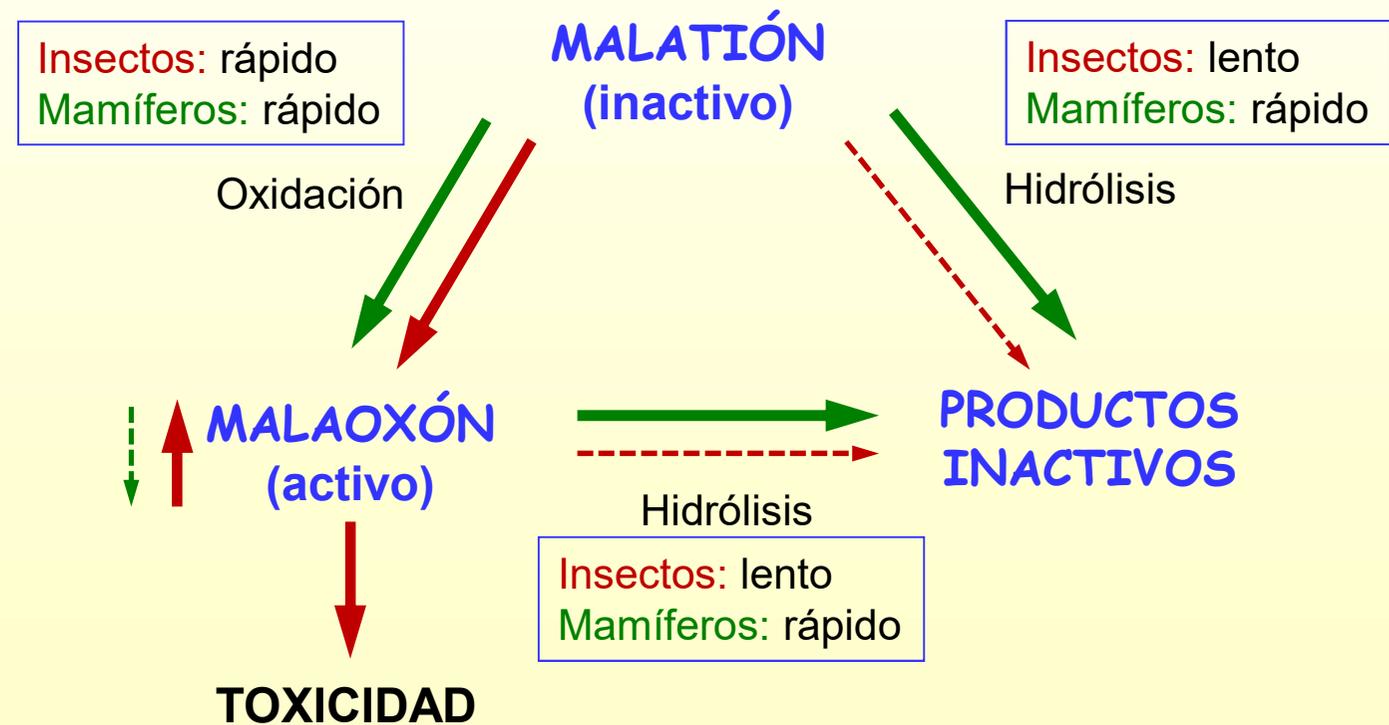
Factores que inciden sobre el efecto de un tóxico

- Condiciones de exposición
 - Vía: oral, inhalación, cutánea
 - Duración y frecuencia: Exposición aguda, subcrónica, crónica
- Propiedades físico-químicas del tóxico
- Susceptibilidad biológica
 - Selectividad: respuesta diferente según el individuo o la especie
 - Sensibilidad



Selectividad de los insecticidas organofosforados: malatión

La ausencia de **esterasas tipo A** en insectos contribuye a la toxicidad selectiva del malatión



Tolerancia

Descenso en los efectos tóxicos de un compuesto tras la exposición previa del organismo a ese compuesto u otros de naturaleza similar

- No implica selección de genes
- Nivel de adaptación generalmente bajo
- Común en mamíferos, insectos y plantas

Resistencia

- Dependiente de la constitución genética de una población
- Más común en microorganismos e insectos
- **Tipos de resistencia:**
 - Resistencia natural o intrínseca
 - Resistencia adquirida (generada por mecanismos de selección)

PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS DEL TÓXICO

Solubilidad en lípidos

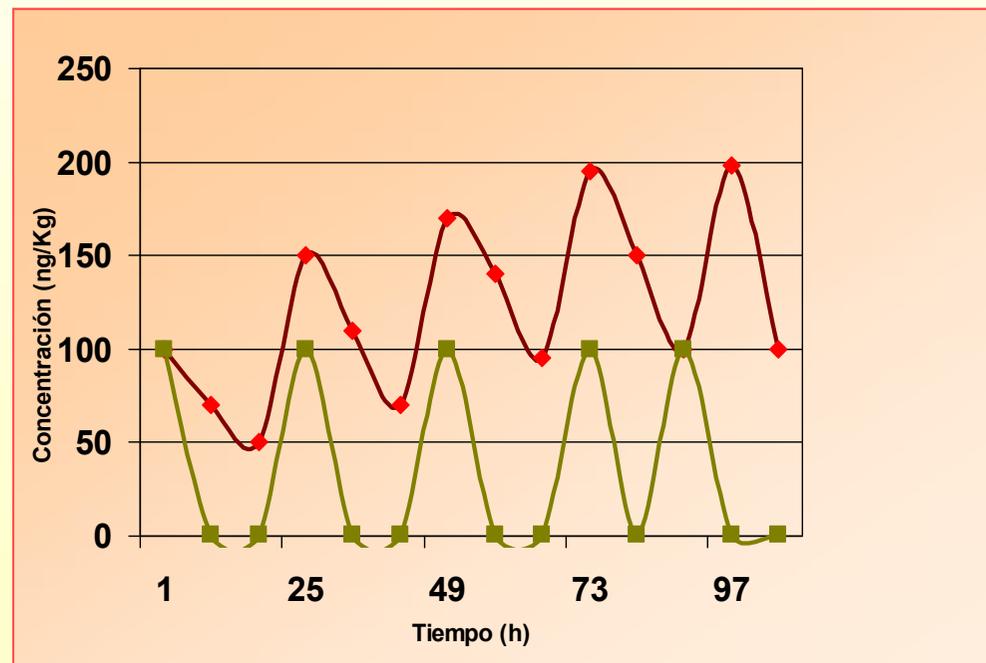
Un tóxico liposoluble penetra rápidamente a través de las membranas celulares.

Muchos tóxicos se almacenan en el cuerpo

- **Principales zonas de almacenamiento:** tejido graso, hígado, riñón y hueso
- La sangre (y la linfa) intervienen en la distribución
- **Ejemplo:** Las vitaminas liposolubles (A, D, E, K) en altas dosis son más peligrosas que las vitaminas hidrosolubles (C, B), que se eliminan por la orina

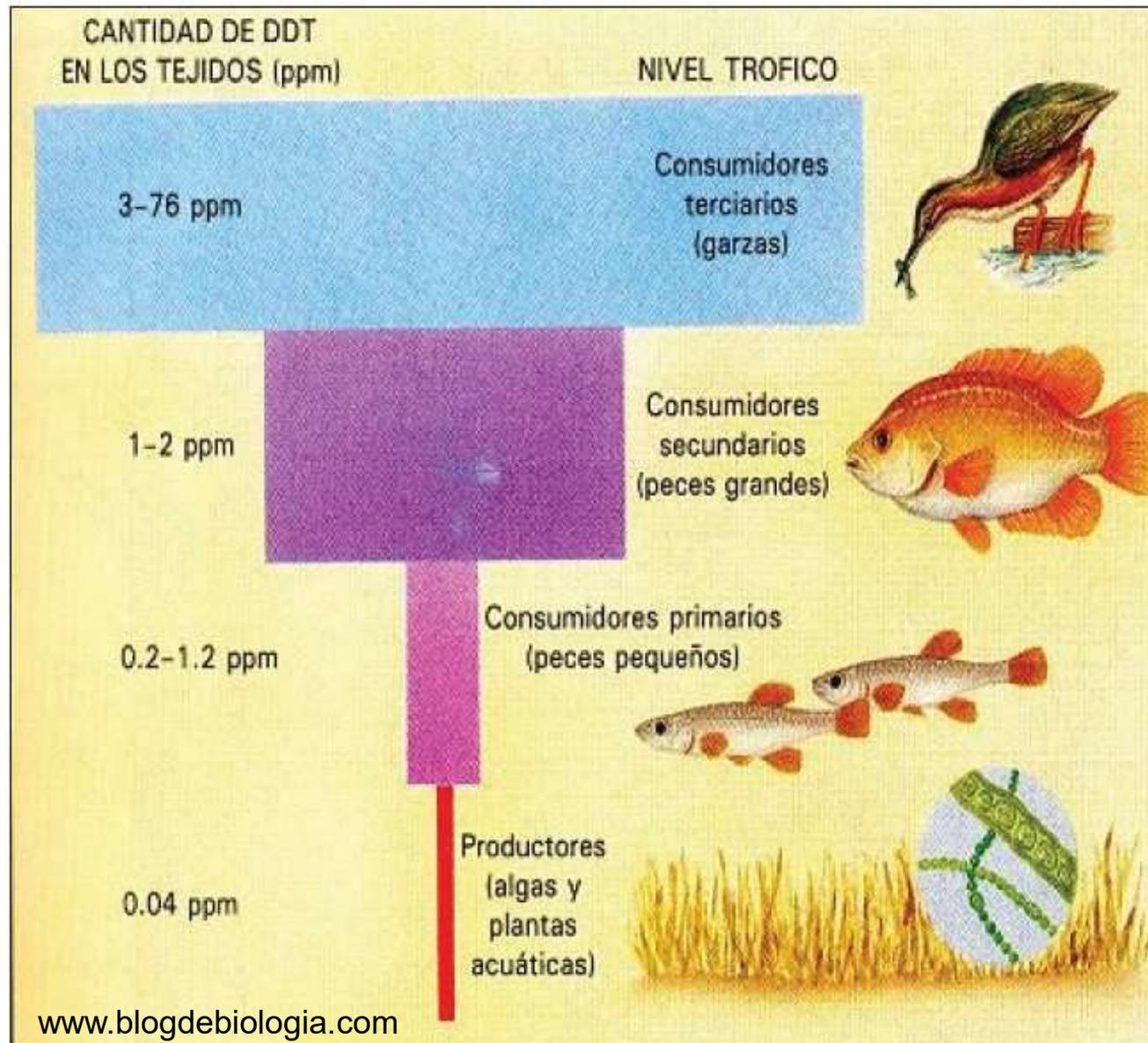
Efecto acumulativo

Administración de dos compuestos en dosis iguales repetidas a intervalos regulares, con acumulación (—) y sin acumulación (—)



Efecto acumulativo

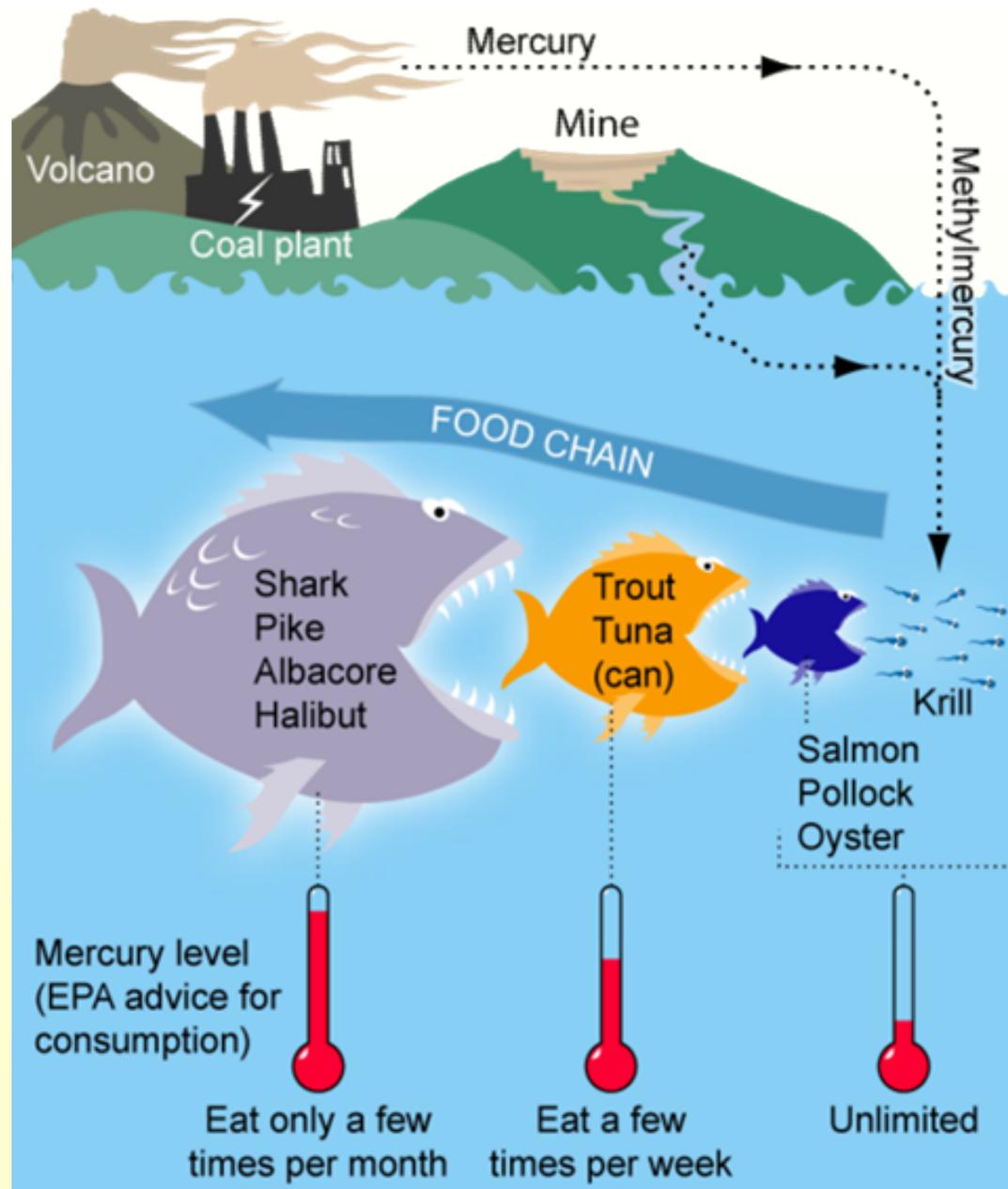
Acumulación de los tóxicos en la cadena trófica



Factores que inciden sobre el efecto de un tóxico

PROPIEDADES DEL TÓXICO

Efecto acumulativo



Efecto acumulativo

Metil-mercurio: el impacto sobre nuestra salud depende de las especies consumidas

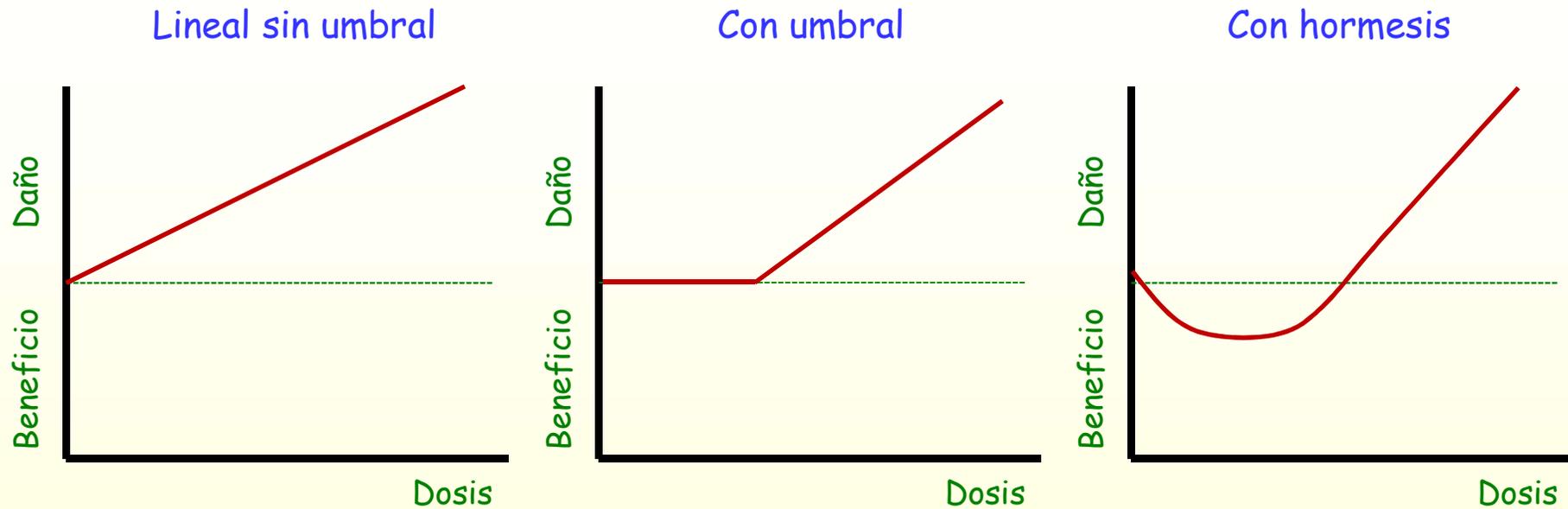
RECOMENDACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN (MINISTERIO DE SANIDAD) PARA POBLACIONES SENSIBLES (14/04/2011)

Recomendaciones para el consumo de Pez espada, Tiburón, Atún rojo y Lucio:

- **Mujeres embarazadas o que puedan llegar a estarlo o en período de lactancia. Evitar el consumo**
- **Niños < 3 años. Evitar el consumo**
- **Niños 3-12 años. Limitar a 50 g / semana o 100 g / 2 semanas (No consumir ningún otro de los pescados de esta categoría en la misma semana).**



Relación dosis-respuesta



Hormesis

- Respuesta a un tóxico caracterizado por una estimulación a dosis baja y una inhibición para dosis altas
- A veces una sustancia es beneficiosa a dosis bajas, pero perjudicial a dosis alta

INTERACCIONES DE LOS COMPUESTOS TÓXICOS

- **Efecto aditivo**

El efecto combinado de dos tóxicos es igual al sumatorio de los efectos por separado.

Ejemplo: dos insecticidas organofosforados producen una inhibición aditiva de la colinesterasa

- **Efecto sinérgico**

Dos tóxicos juntos producen un efecto mucho mayor que la suma de los efectos de cada uno. *Ejemplo: tetracloruro de carbono y el etanol (hepatotóxicos)*

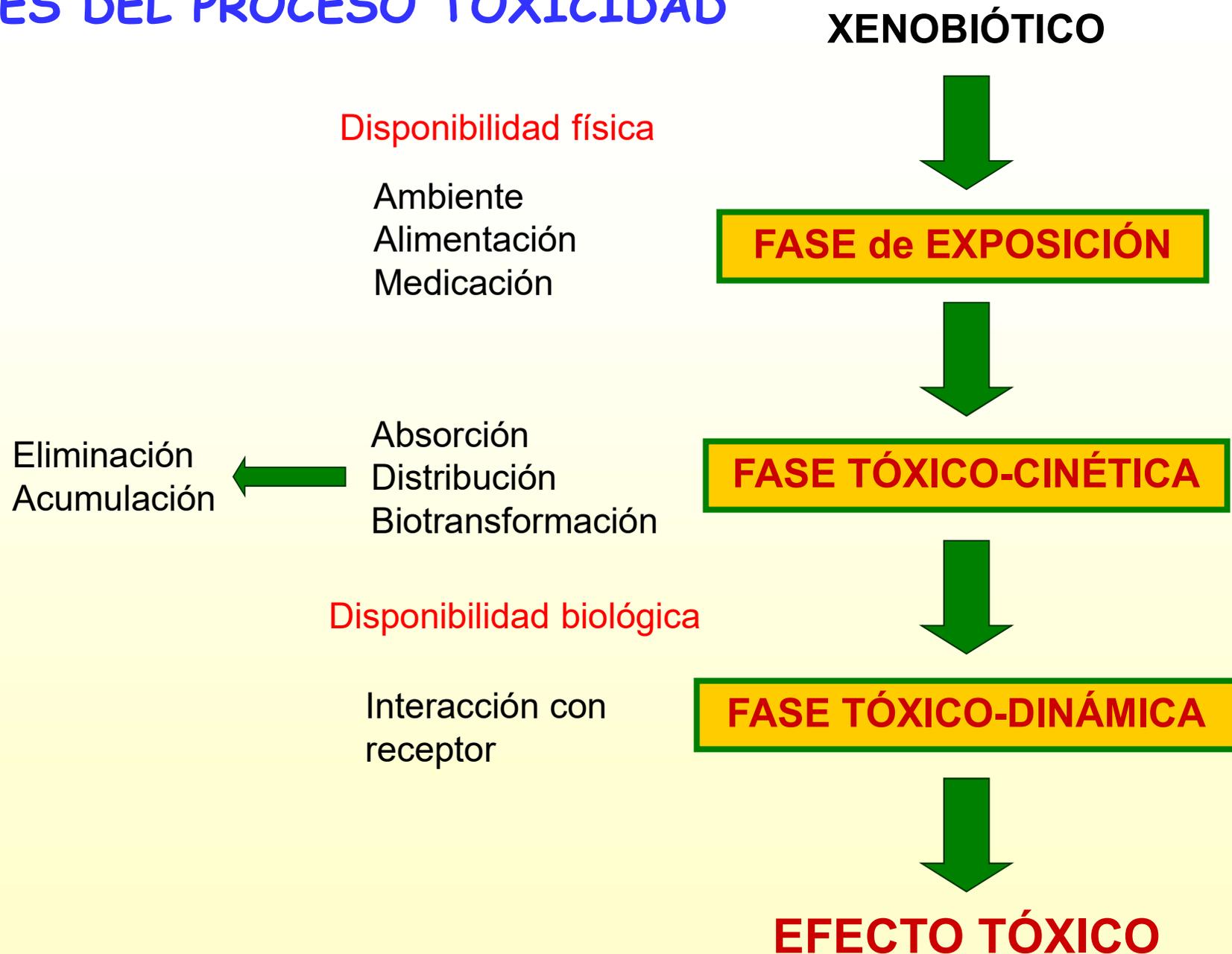
- **Efecto potenciador**

Una sustancia atóxica junto con un tóxico produce un efecto mayor que el producido por el tóxico solo. *Ejemplo: isopropanol no es tóxico para el hígado pero cuando se administra junto con tetracloruro de carbono, incrementa la actividad hepatotóxica*

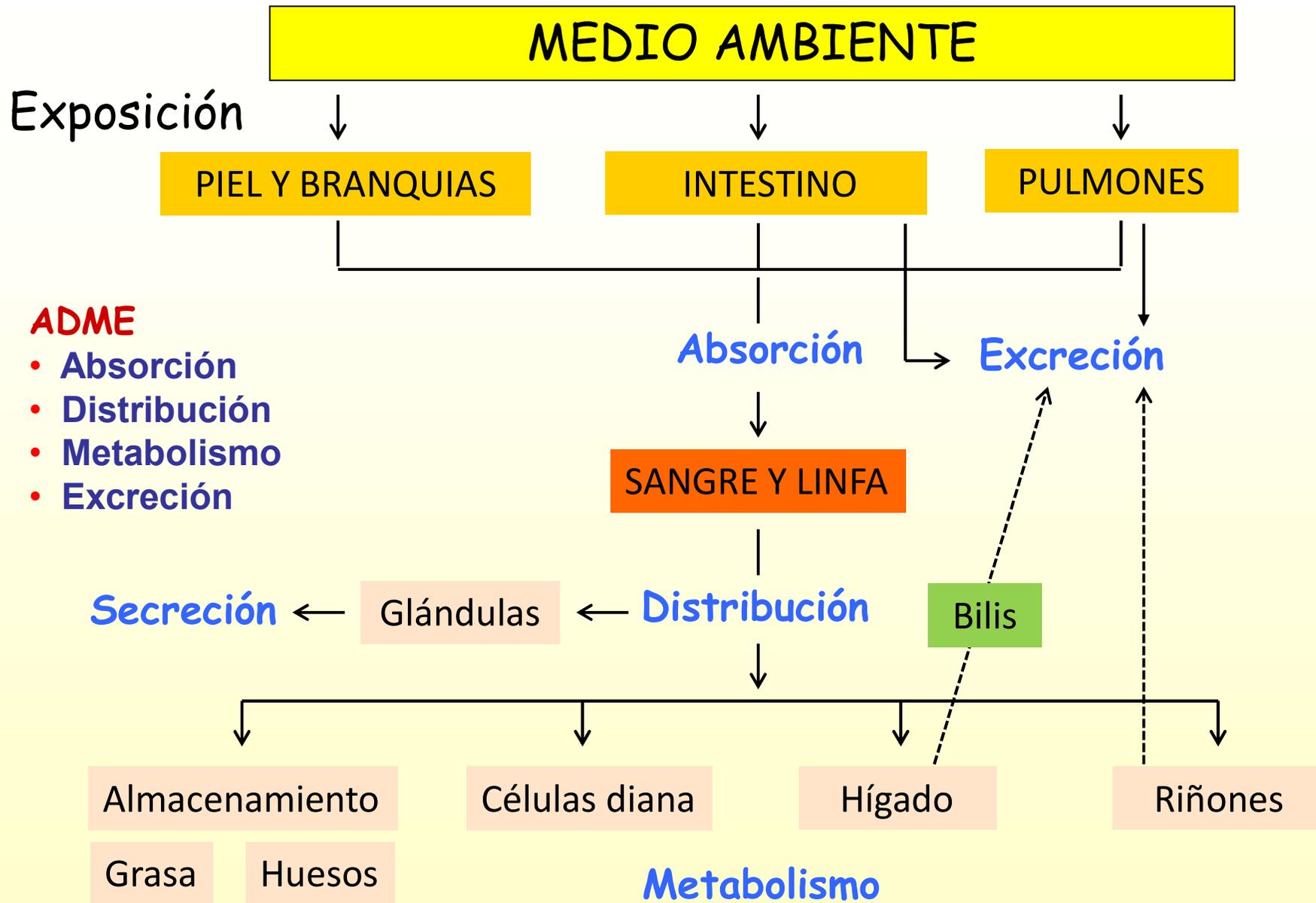
- **Efecto antagónico**

La combinación de dos tóxicos interfiere el efecto de cada uno de ellos. Es la base de muchos antídotos. *Ejemplo: el etanol compite por la ADH con el metanol*

FASES DEL PROCESO TOXICIDAD



FASES DEL PROCESO TOXICIDAD



EXCRECIÓN DEL TÓXICO

Tracto digestivo → Heces
Pulmones → Aire expirado
Riñones → Vejiga → Orina
Estructuras secretoras → **Secreciones**

¿Qué hay en un vaso de leche?

Chemical	What is it?
■ Niflumic acid	anti-inflammatory painkiller
■ Mefenamic acid	anti-inflammatory
■ Ketoprofen	anti-inflammatory
■ Diclofenac	anti-inflammatory
■ Phenylbutazone	anti-inflammatory
■ Florfenicol	antibiotic
■ Estrone	natural hormone
■ 17β-estradiol	sex hormone
■ 17α-ethinylestradiol	steroid hormone
■ Naproxen	anti-inflammatory
■ Flunixin	anti-inflammatory
■ Pyrimethamine	anti-malaria drug
■ Diclofenac	anti-inflammatory
■ Triclosan	anti-fungal drug



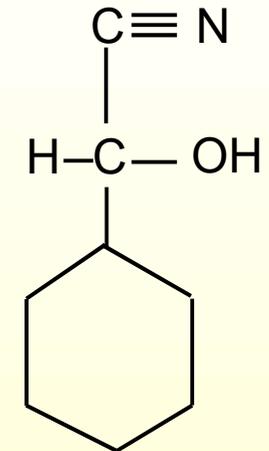
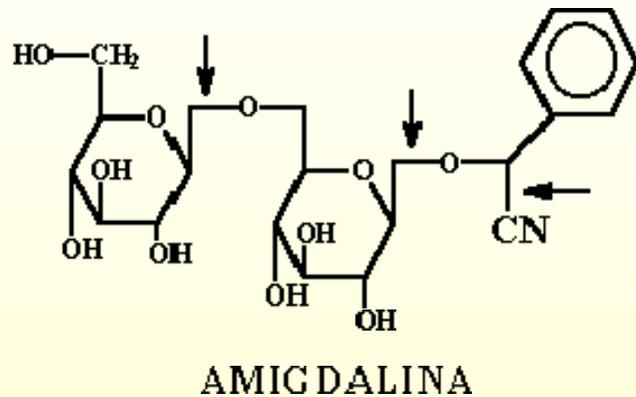
Fuente:
Universidad
de Jaen

BIOACTIVACIÓN

Sustancias no tóxicas (o poco tóxicas) se transforman dentro del organismo, dando lugar a una sustancia tóxica

Hidrólisis de amigdalina por β -glucosidasas bacterianas

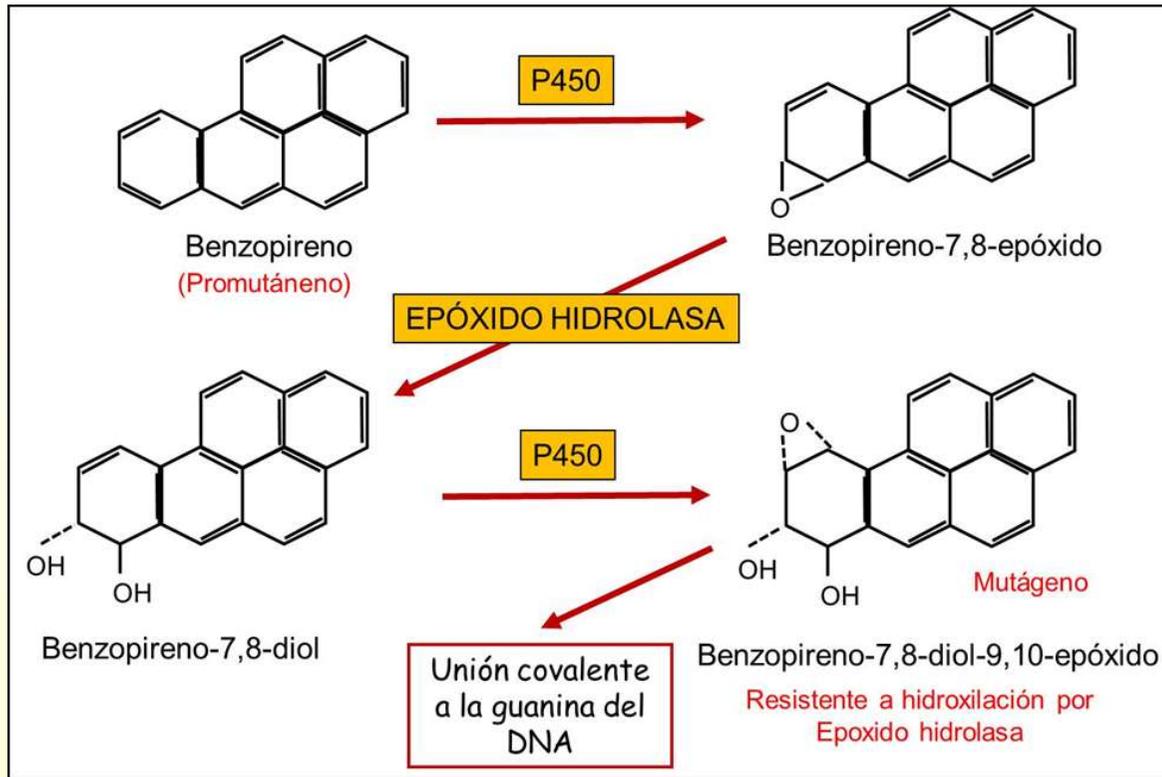
La amigdalina se encuentra en las almendras amargas



Ac. Cianhídrico
(Tóxico)

Mutágenos por bioactivación

Bioactivación de benzopireno



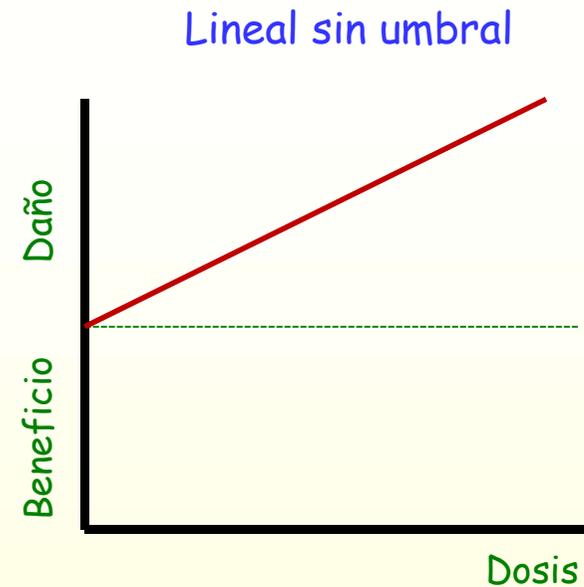
El benzopireno se encuentra en alimentos tostados o quemados: carnes a la brasa, café, tostadas, etc

Bioactivación de aflatoxina B1

Toxina producida por mohos

CARCINOGENÉTICOS

Las sustancias carcinogénicas carecen de dosis umbral



- Compuestos genotóxicos
- Compuestos no genotóxicos o epigenéticos
 - Mitógenos
 - Citotóxicos
 - Inmunosupresores
 - Reacción a cuerpo extraño: amianto

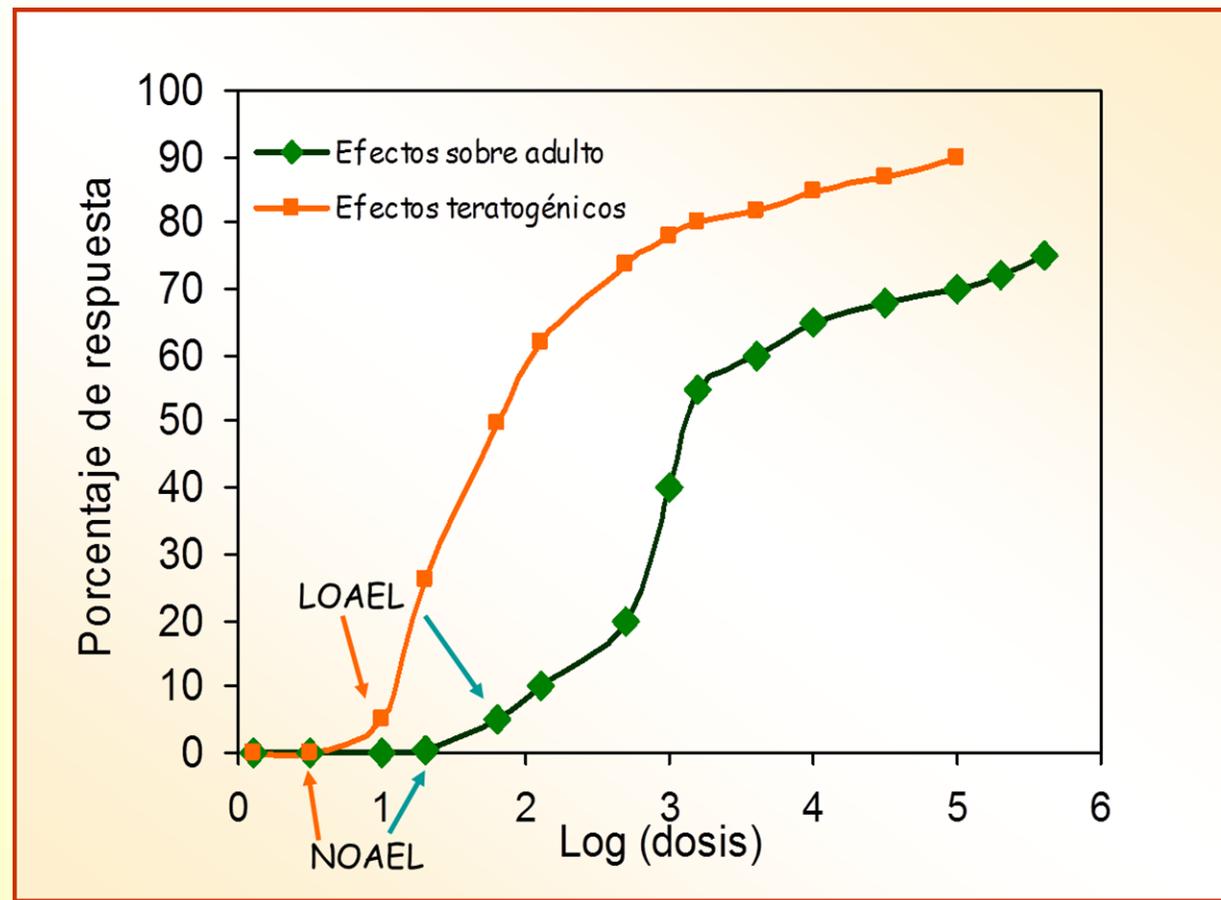
CLASIFICACIÓN DE COMPUESTOS CANCERÍGENOS

Grupo	Evidencia	Sustancias catalogadas	Ejemplos
1. Agente cancerígeno	Suficiente en personas	118	Arsénico, benceno, embutidos, tabaco, aflatoxinas, etanol
2.A. Probablemente cancerígeno	Limitada en personas. Suficiente en otros animales	79	Formaldehído, DDT, glifosato, carne roja, malation
2.B. Posiblemente cancerígeno	Inadecuada en personas. Suficiente en otros animales	291	Tetracloruro de carbono, gasolina
3. No clasificable	Inadecuada en personas. Inadecuada o limitada en animales	507	Mercurio, tolueno, cafeina
4. Probablemente no cancerígeno	Evidencias de ausencia de actividad en personas y otros animales	1	Caprolactama

IARC: International Agency for Research on Cancer, dependiente de la OMS

TERATÓGENO

Sustancia química, agente físico, infeccioso o estado carencial que actúa durante el periodo embrionario o fetal, produciendo una alteración morfológica o funcional postnatal

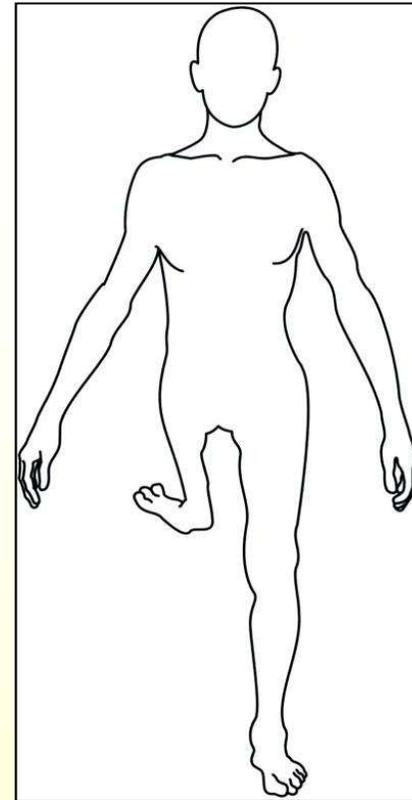


Algunos compuestos químicos considerados teratógenos humanos

Ácido 13-cis-retinoico (anticancerígeno)	Litio
Ácido valproico (anticonvulsionante)	Mercurio (orgánico)
Aminopectina (anticancerígeno)	Metimazol (antitiroideo)
Bifenilos clorados (uso industrial)	Óxido de etileno (desinfectante)
Captopril (tratamiento hipertensión)	Penicilamina (quelante)
Ciclosfosfamida (anticancerígeno)	Plomo
Cocaína	Talidomida (efectos embarazo)
Colchicina (prevención crisis de gota)	Tetraciclina (antibiótico)
Dietilestilbestrol (anti-abortivo)	Trimetadiona (anticonvulsionante)
Difenilhidantoína (anticonvulsionante)	Vinblastina (anticancerígeno)
Etanol	Vincristina (anticancerígeno)
Humo de tabaco	Warfarina (anticoagulante)

TERATÓGENO

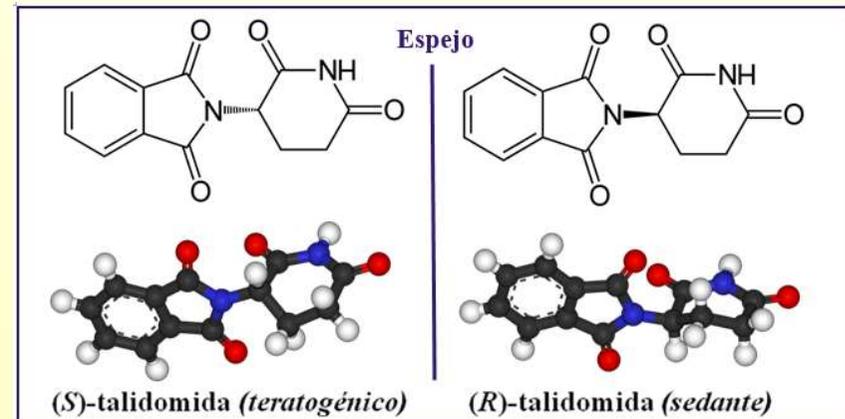
Focomelia producida por la **Talidomida**



Medicamento utilizado para combatir los efectos adversos del embarazo durante los primeros meses de gestación

Molécula con dos isómeros:

- R: efecto sedante
- S: efecto teratogénico



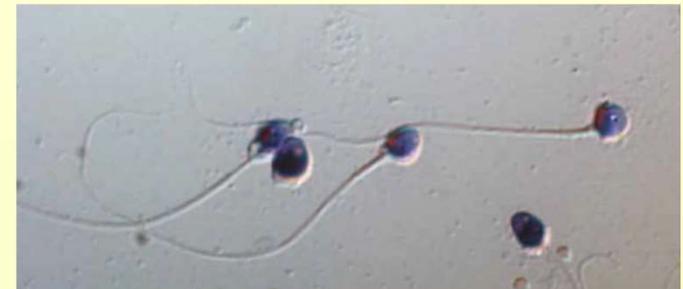
DISRUPTORES HORMONALES

Sustancias que son capaces de interferir con el sistema hormonal

Mecanismos de acción:

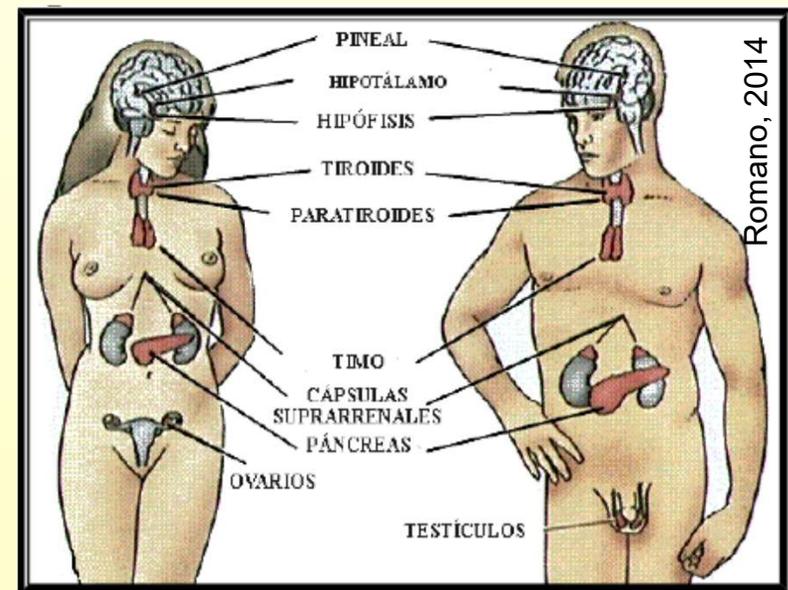
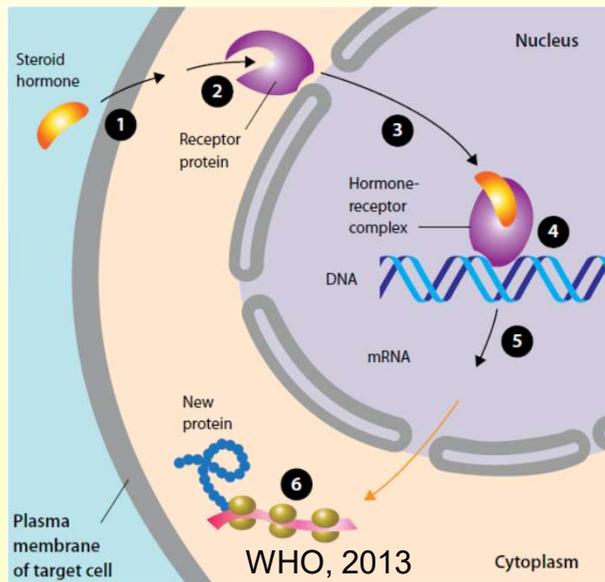
- Mimetizar la acción de las hormonas (**estrógenos: DDT o algunos PCBs**)
- Antagonizar la acción de las hormonas (**antiestrógenos: PCB o PCBS, fungicida vinclozina**)
- Alterar el patrón de síntesis y metabolismo de las hormonas (**PBDE-99, retardante de llama: altera la síntesis de la hormona tiroidea**)
- Modular los niveles de los receptores correspondientes (**bisfenol A: interfiere en el receptor estrogénico**)
- Activar los receptores proliferadores de peroxisoma (**metabolitos de los disolventes tricloroetileno y percloroetileno: cáncer de hígado, diabetes, diferenciación de células adiposas**)

WHO, 2013

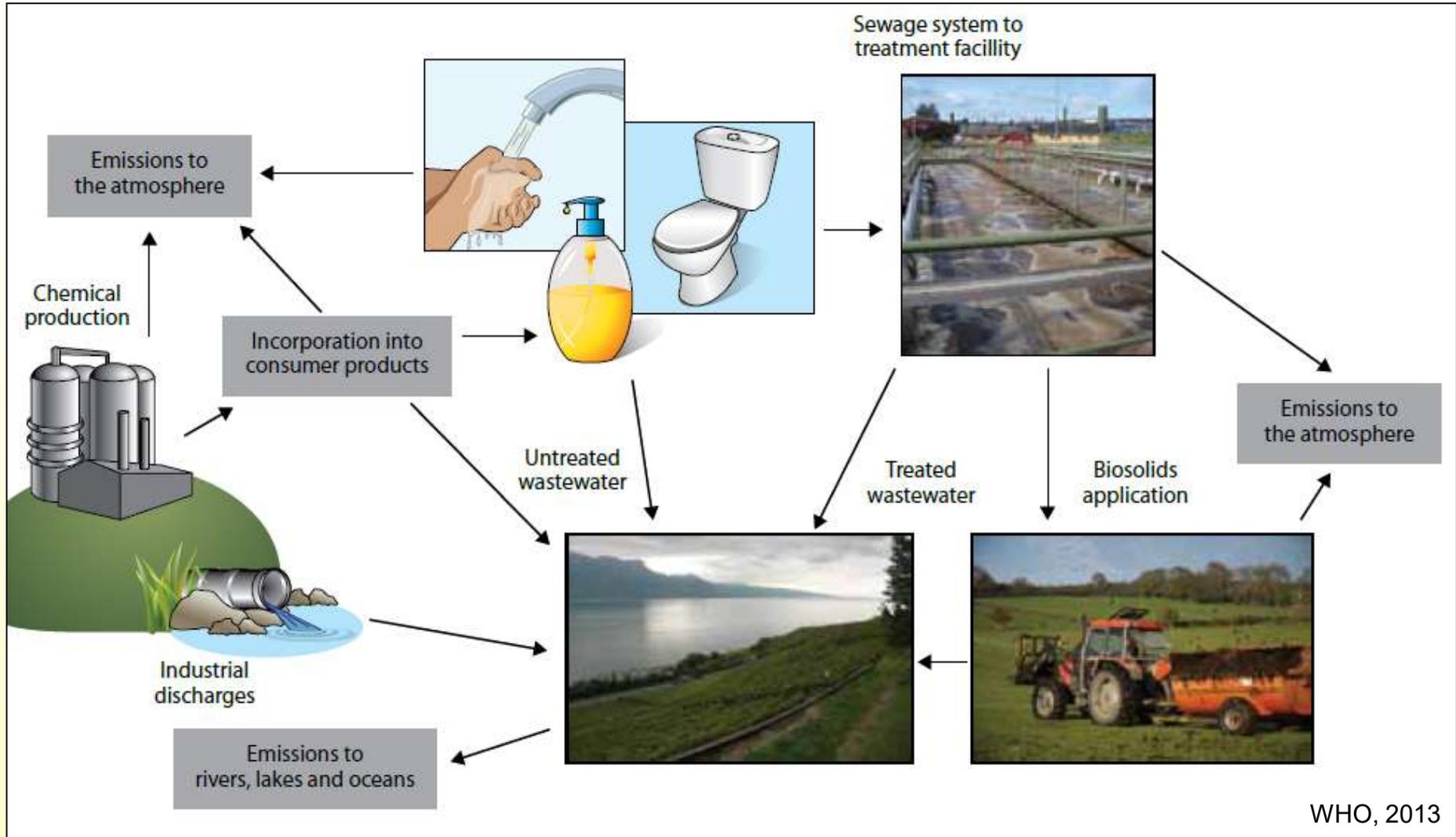


Características

- Pueden actuar a dosis muy bajas
- El momento de exposición puede tener más importancia que el nivel de exposición (desarrollo embrionario y fetal, primera infancia)
- Relación dosis-efecto no lineal
- Efecto sinérgico o aditivo con otros disruptores
- Periodos de latencia muy prolongados
- Ubicuidad de la exposición: Detectados en cordón umbilical, pelo, orina y grasa de adultos, alimentos, artículos de consumo, aire, agua, polvo doméstico, etc.



Distribución



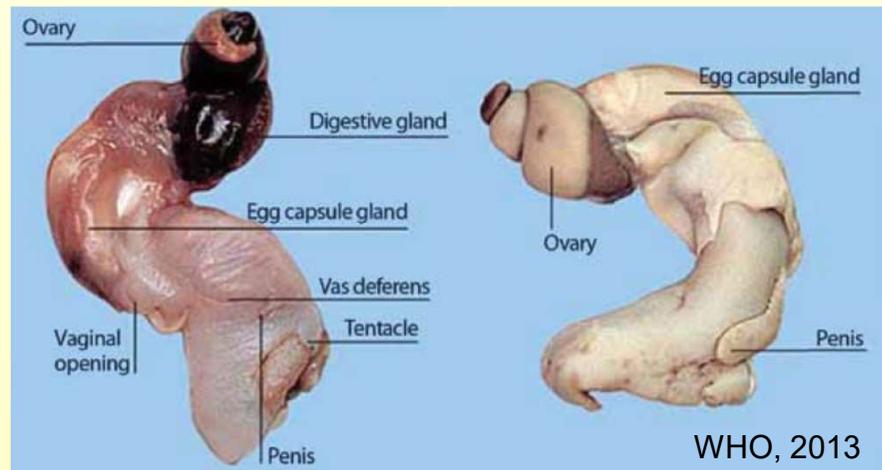
Potenciales efectos sobre la salud

- **Daños al sistema reproductor masculino:** disminución de la calidad del semen e infertilidad, malformaciones congénitas del tracto urogenital como criptorquidia
- **Daños al sistema reproductor femenino:** pubertad precoz, reducción de la fecundidad, síndrome de ovarios poliquísticos, resultados adversos del embarazo, endometriosis y fibroides uterinos (tumores no cancerosos)
- **Tumores en órganos hormono dependientes:** cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de tiroides
- **Alteraciones en el desarrollo del sistema neurológico:** déficits cognitivos o de conducta (hiperactividad, dificultad de concentración, pérdida de memoria, pérdida auditiva, falta de coordinación motora, dificultades en el aprendizaje, etc.)
- **Enfermedades metabólicas:** síndrome metabólico, diabetes y obesidad
- **Trastornos del sistema neuroinmunológico:** encefalopatía miálgica/ síndrome de fatiga crónica, fibromialgia, esclerosis múltiple

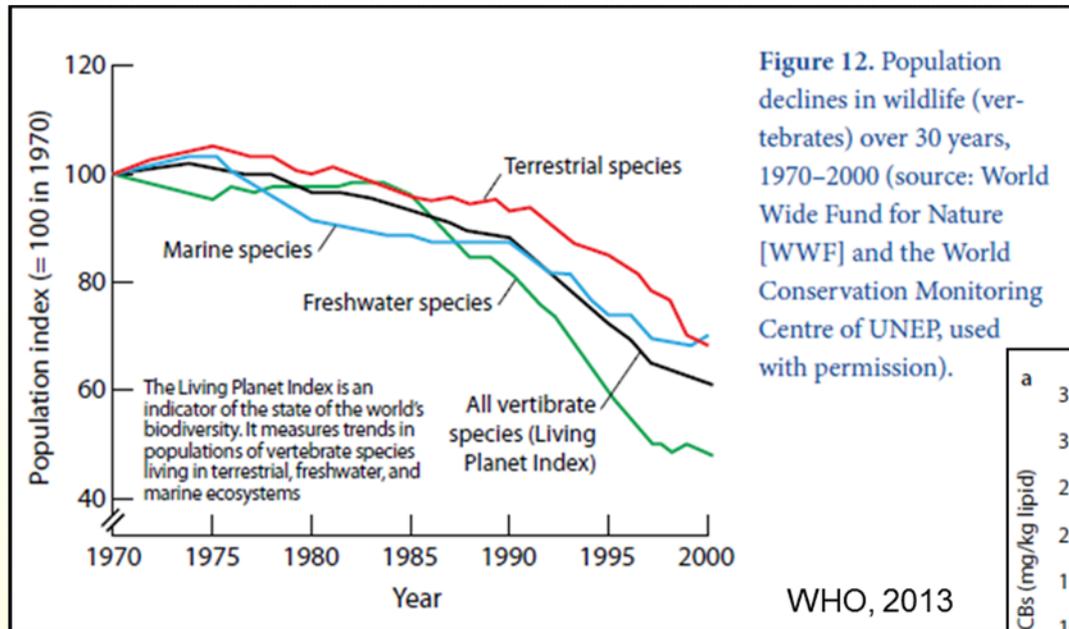
Efectos sobre la fauna silvestre

- **Invertebrados:** inducción de *imposex* (desarrollo de órganos sexuales masculinos en individuos femeninos provocando su esterilidad) e *intersex* (presentar características masculinas y femeninas a la vez), y reducción de capacidad reproductora
- **Peces, anfibios y reptiles:** inducción de *intersex*, alteración de ratios de sexos, anomalías tiroideas y cambios en el comportamiento sexual
- **Aves:** trastornos en la reproducción, en el desarrollo de los huevos y cambios del comportamiento reproductor
- **Mamíferos:** pérdida de capacidad reproductora, subfertilidad y malformaciones del tracto reproductor, desórdenes de tiroides y lesiones en glándulas suprarrenales

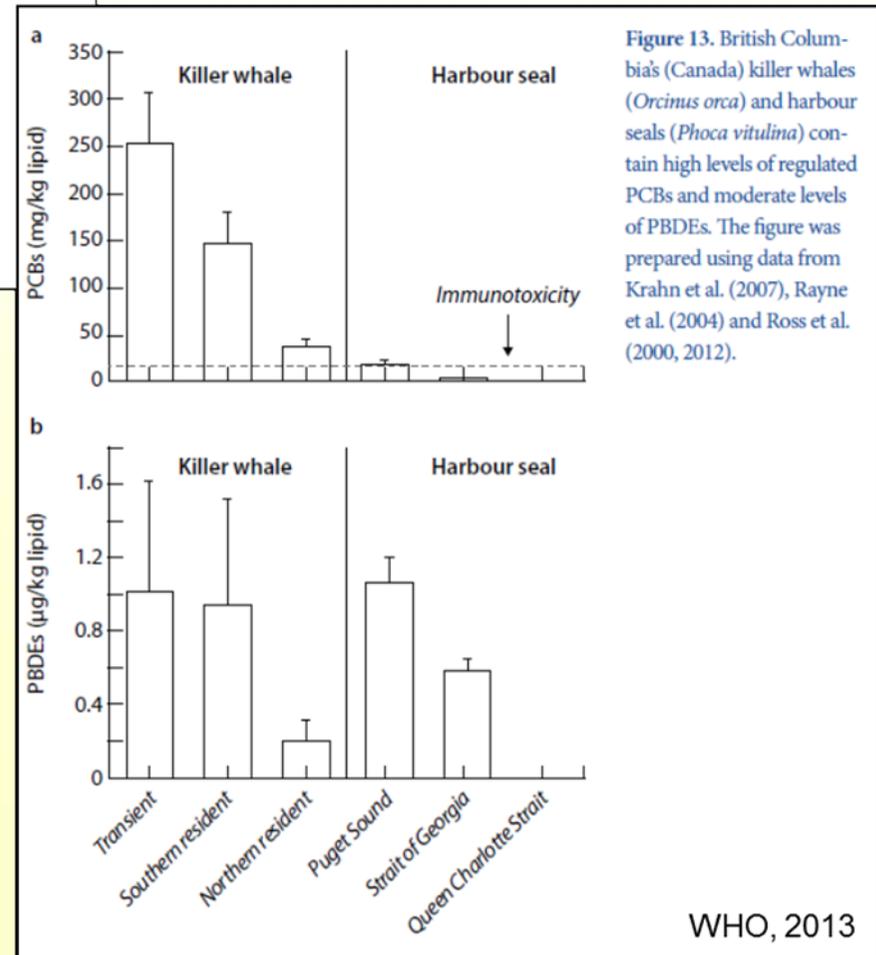
Nutella ostrina, molusco bioindicador de contaminación por tributilo de estaño (TBT)



Efectos sobre la fauna silvestre

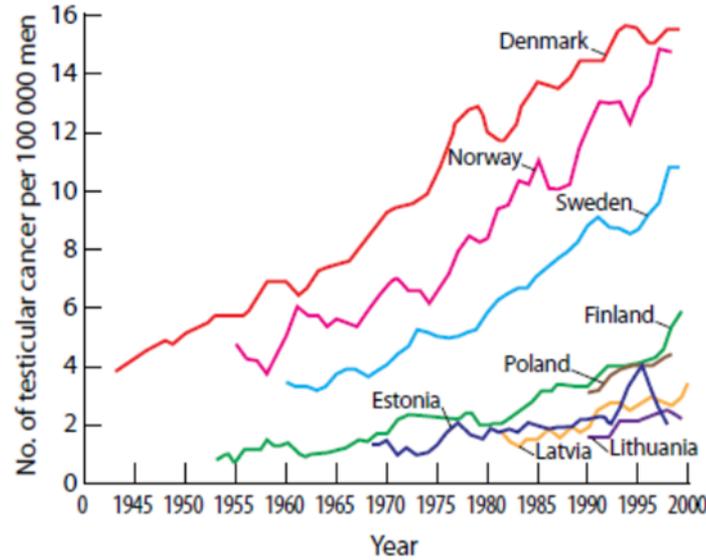


Oxibenzona (BP-3): Presente en cremas solares, disruptor endocrino para el coral (*Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2015)



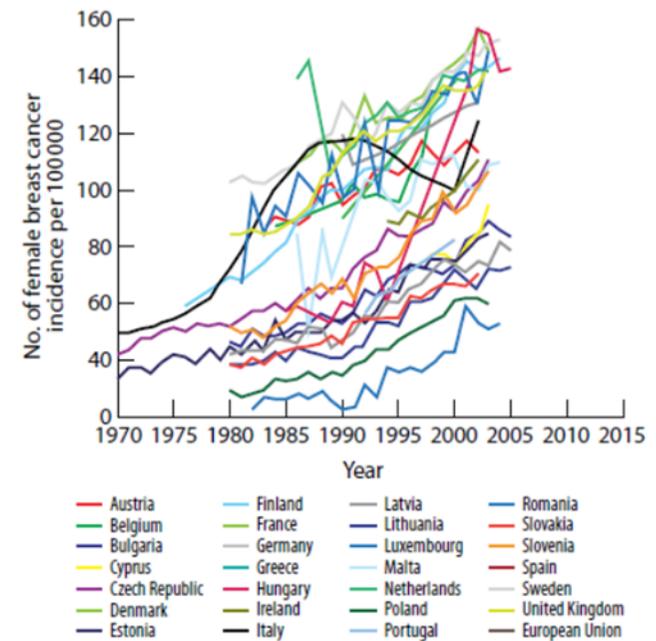
DISRUPTORES HORMONALES

Figure 7. Testicular cancer rates across northern Europe (from Richiardi et al., 2004; used with permission of the publisher).



WHO, 2013

Figure 8. Female breast cancer incidence across Europe (data from <http://data.euro.who.int/hfad/b/>).



WHO, 2013

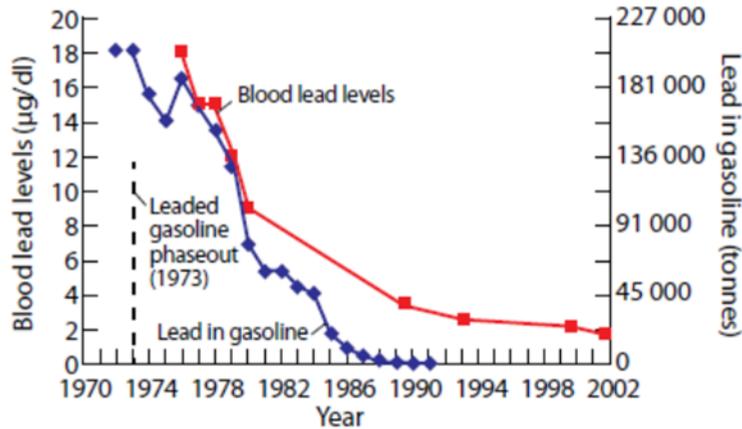


Figure 23. Ban on lead in gasoline and the impact of this decision on children's blood lead levels (based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey in the USA).

DISRUPTORES HORMONALES

Algunos alteradores endocrinos:

Dicloro difenil tricloroetano (DDT)

Policloruros de Bifenilo (PCB)

Bifenol-A

Polibromodifeniléteres (PBDE)

Polibromuros de bifenilo (PBB)

Estireno

Ftalatos

Dioxinas

Lindanos

Resorcinol

Fitoestrógenos (flavonoides, lignano)

Contaminantes orgánicos persistentes (COP)

- Sustancias orgánicas muy estables y de difícil degradación
- Semivolátiles (se evaporan con dificultad)
- Poco solubles en agua
- Se producen en la industria química, o en procesos de combustión
- Bioacumulables: se incrementa su concentración a lo largo de la cadena trófica
- Tendencia a transportarse a otros lugares mediante el proceso denominado *destilación global* (*grasshopping*), afectando a todo el planeta

Contaminantes orgánicos persistentes (COP)

Procesos industriales donde se producen COPs

- Incineradoras de residuos, residuos municipales peligrosos o médicos o de fango cloacal
- Residuos peligrosos procedentes de la combustión en hornos de cemento
- Producción de pasta de papel utilizando cloro elemental o productos químicos que producen cloro elemental para el blanqueo
- Procesos térmicos de la industria metalúrgica:
 - Producción secundaria de cobre
 - Plantas siderúrgicas
 - Producción secundaria de aluminio
 - Producción secundaria de zinc

Contaminantes orgánicos persistentes (COP)

Producción y liberación de COPs de forma no intencionada

- Quema a cielo abierto de residuos, incluida la quema en vertederos
- Otros procesos térmicos de la industria metalúrgica
- Fuentes de combustión domésticas
- Combustión de combustibles fósiles en centrales termoeléctricas o calderas industriales
- Instalaciones de combustión de madera u otros combustibles de biomasa
- Procesos de producción de productos químicos que liberan de forma no intencional COPs (producción de clorofenoles y cloranil)
- Crematorios
- Vehículos de motor, en particular los que utilizan gasolina con plomo
- Destrucción de carcasas de animales.
- Teñido (con cloranil) y terminación (con extracción alcalina) de textiles y cueros
- Plantas de desguace para el tratamiento de vehículos
- Recuperación del cobre de cables por combustión lenta
- Refinerías de aceites de desecho

Posibles efectos sobre la salud de los COPs

- **Cánceres y tumores:** sarcoma de los tejidos blandos, cáncer de mama, cáncer del páncreas y aparición de la leucemia en la edad adulta
- **Alteraciones neurológicas:** déficit de atención, problemas de conducta tales como agresividad, problemas de aprendizaje y deterioro de la memoria
- **Alteraciones endocrinas, teratógenas y mutágenas:** riesgo para la reproducción, esperma anormal, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, alteración de la proporción del sexo de las crías, acortamiento del periodo de lactancia, y alteraciones menstruales
- **Otras enfermedades:** mayor incidencia de diabetes, endometriosis, hepatitis, cirrosis, fibromialgia, sensibilidad química múltiple, etc.

Contaminantes orgánicos persistentes (COP)

Tratado de Estocolmo, 2001

- Tratado que entró en vigor en 2004 para la regulación de sustancias tóxicas
- Tanto el Convenio de Estocolmo como el [Reglamento 850/2004/CE](#), establecen la obligación de elaborar Planes Nacionales de Aplicación (PNA) para el cumplimiento de las obligaciones emanadas de ambos
- De esta forma se crea el [Plan Nacional de Aplicación](#) del Convenio de Estocolmo y del Reglamento 850/2004, sobre COP ([PNA](#))



Objetivos

1. Eliminar hasta donde sea posible las liberaciones de COP:

- **Prohibiendo** la producción, exportación, importación y uso de COPs de producción

intencional: aldrina, clordano, dieldrina, endrina, heptacloro, hexaclorobenceno, mirex, toxafeno y Policlorobifenilos (PCBs)

- **Prohibiendo** la producción y utilización de DDT, salvo en países que notifiquen su uso para el control de vectores de enfermedades, bajo directrices de la OMS

- **Reduciendo** las emisiones de los COP generados de forma **no intencional:** dioxinas, furanos, hexaclorobenceno y PCBs, con el objetivo de su eliminación

2. Fomentar el tránsito a alternativas más seguras con apoyo a la investigación.

3. Abrir las puertas a la inclusión de nuevos COP

4. Determinar los residuos que contienen COP para gestionarlos de manera eficaz y ambientalmente racional, eliminando su contenido hasta donde sea posible.

Asimismo, se prevé la identificación y la recuperación ambiental de los emplazamientos contaminados

5. Promover el intercambio de información, la sensibilización y la educación

para que se tenga conciencia del peligro real que suponen los COP

La Docena Sucia del Tratado de Estocolmo

Son las primeras 12 sustancias consideradas más peligrosas dentro de los COPs

- **Aldrina:** Insecticida ([Anexo A](#))
- **Clordano:** Insecticida de amplio espectro ([Anexo A](#))
- **Dicloro difenil tricloroetano (DDT):** Insecticida. Usado contra el paludismo y la malaria ([Anexo B](#))
- **Dieldrina:** Insecticida ([Anexo A](#))
- **Endrina:** Insecticida y rodenticida ([Anexo A](#))
- **Heptacloro:** Insecticida de uso en suelo y cultivos ([Anexo A](#))
- **Hexaclorobenceno (HCB):** Subproducto en la fabricación de plaguicidas ([Anexos A y C](#))
- **Mirex:** Insecticida y pirorretardante ([Anexo A](#))
- **Toxafeno:** Insecticida y acaricida (combate garrapatas) ([Anexo A](#))
- **Bifenilos policlorados (PCB):** Aislantes en equipos eléctricos, intercambiador líquido de calor, también producido durante la combustión ([Anexos A y C](#))
- **Dioxinas (PCDD):** Subproducto de procesos industriales ([Anexo C](#))
- **Dibenzofuranos (PCDF):** Subproducto de procesos industriales ([Anexo C](#))

Tratado de Estocolmo

Ampliación de la lista de sustancias para eliminar o restringir su producción

- Ácido sulfónico de perfluorooctano (PFOS), sus sales, y fluoruro de sulfonilo perfluorooctano (PFOS-F): Uso industrial, retardante de llama (**Anexo B**)
- Clordecona: Pesticida (**Anexo A**)
- Hexabromobifenilo: Retardante de llama (**Anexo A**)
- Hexabromocyclododecano (HBCD): Retardante de llama (**Anexo A**)
- Hexaclorociclohexano (α y β): Insecticidas (**Anexo A**)
- Endosulfanos y sus isómeros: Insecticidas (**Anexo A**)
- Lindano: Insecticida (**Anexo A**)
- Octabromodifenil eter: Procesos industriales (**Anexo A**)
- Pentaclorobenzeno (PeCB): Fungicida (**Anexos A y C**)
- Tetra y Pentabromodifenil eter: Uso industrial (**Anexo A**)

Clasificación:

Anexo A: Eliminación

Anexo B: Producción restringida

Anexo C: Producción no intencionada

Web del tratado de Estocolmo:
<http://chm.pops.int/>

¿Cómo evitar los tóxicos?

- Los tóxicos están entre nosotros y su eliminación total no es posible
- Solo podemos minimizar su impacto reduciendo su contacto

- Reducir el consumo de carne y grasa animal
- Si se consume fruta y verduras, lavarlas muy bien o pelarlas para evitar la ingestión de plaguicidas de contacto
- Consumir preferentemente pescado de la zona baja de la cadena trófica (boquerones) y apenas consumir depredadores (atunes)
- Tener una alimentación diversificada (reduce los riesgos de consumir un tóxico en grandes dosis)
- Cuando se asan los alimentos, no consumir las partes carbonizadas
- Minimizar el consumo de asados
- Utilizar envases de vidrio antes que envases de plástico
- Evitar ambientes con humos, o con olores no agradables o extraños (gasolina, disolvente, etc.)