

La toxicología post-Paracelso: ¿«dosis sola facit venenum»?

González-Martín, C.

Dra. Carmen González-Martín
Profesora Titular de Toxicología
Universidad CEU San Pablo

e-mail: carmen.gonzalezmartin@ceu.es

Palabras clave: Toxicología — dosis — nanopartículas

Relacionar la actividad de un producto con la dosis permitió a Paracelso, (1493-1541) introducir el mercurio como fármaco para el tratamiento de la sífilis. Sus investigaciones sobre sustancias tóxicas aportaron nuevos puntos de vista a la Medicina y condujeron a la famosa aseveración «**dosis sola facit venenum**» (sólo la dosis hace el veneno).

«Si una sustancia no tiene efecto a una concentración alta, tampoco lo tendrá a concentraciones menores». Este es el principio clásico del análisis toxicológico para la regulación de sustancias químicas. En la evaluación clásica del riesgo, se busca la máxima concentración de un producto a la que no se observan efectos negativos (NOAEL) y de ahí para abajo, se supone que no hay ya riesgo alguno. A partir de este parámetro, aplicando un factor de incertidumbre, se obtiene la dosis considerada segura. Este análisis toxicológico de los compuestos químicos se basa en que todos siguen una curva **monotónica** (más dosis-más efecto); sin embargo, se ha comprobado que la curva de toxicidad de algunos compuestos tiene forma de U invertida y otras formas en las que se observa que el máximo efecto se produce a dosis bajas (menos dosis-más efecto). Son las respuestas **no monotónicas**.

Este tipo de comportamiento que no cumple las reglas habituales de Toxicología es especialmente

preocupante en el caso de los perturbadores o disruptores endocrinos, compuestos que interfieren en la función de las hormonas naturales de los individuos expuestos y de su descendencia. Se trata de un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos que encontramos en productos como pesticidas (atrazina), plastificantes (bisfenol A, BPA), tensioactivos (ftalatos), limpiadores (que contienen el agente antibacteriano triclosan), conservantes (que contienen el fungicida vinclozolin) o conservantes de cosméticos (parabenos). Están también presentes de forma natural en algunas plantas (fitoestrógenos).

El sistema endocrino está particularmente puesto a punto para responder a concentraciones muy bajas de hormonas; por esta razón tiene sentido que los disruptores endocrinos, que actúan como las hormonas y comparten con ellas los mecanismos de acción, tengan efectos a bajas dosis que son similares a los niveles de hormonas encontrados en los fluidos corporales. Podrían así producir pequeños cambios en la síntesis, secreción, metabolismo o excreción de las hormonas naturales con importantes consecuencias biológicas. Esto no es algo que se haya descubierto ahora: hace más de 50 años ya lo había advertido Rachel Carson en «La primavera silenciosa» (1962). Los disruptores endocrinos podrían contribuir a una amplia gama de

problemas de salud humana, incluida la obesidad. En 2002 se acuñó el término «obesógeno» para denominar a sustancias químicas como éstas que polucionan el medio ambiente y que, incorporadas al organismo, pueden interferir con la regulación y conservación del equilibrio energético. También se les relaciona con disfunción inmune, trastornos neurológicos, diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infertilidad y trastornos del desarrollo. Entre los perturbadores endocrinos se ha estudiado especialmente el BPA, un ingrediente omnipresente en plásticos de policarbonato y recubrimientos epoxídicos utilizados en el envasado de alimentos. Se descubrió su comportamiento no monótono y los epidemiólogos encontraron asociaciones entre sus niveles en orina, la obesidad en los niños, y otras alteraciones endocrinas como la diabetes. Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea han prohibido su uso en la fabricación de los chupetes y las tetinas de los biberones. Recientemente se ha publicado la primera curva dosis-respuesta no monótona completa para el ingrediente plástico ampliamente utilizado conocido como DEHP o di(2-etilhexil) ftalato, presente en juguetes infantiles. Otros disruptores endocrinos que han sido prohibidos por la Unión Europea en 2014 son los parabenos isopropilparabeno e isobutilparabeno.

Por otra parte, las Nanotecnología ha ocasionado la aparición de una gran variedad de productos compuestos por nanopartículas (NP) de un tamaño entre 1 y 100 nm con múltiples aplicaciones biomédicas potenciales como en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en terapias antitumorales (NP de oro combinadas con el anticuerpo cetuximab), para el Nanodiagnóstico (nanosistemas de imagen y nanobiosensores) o en la Nanomedicina regenerativa, así como para bienes de consumo como son el material de las raquetas de tenis, la superficie de sartenes, los componentes de la ropa que consiguen que no se ensucie, la ropa impermeable y en especial los alimentos y en el mundo de la cosmética las cremas de protección solar. Si las NP se diseñan para aplicaciones biomédicas deben satisfacer unas pruebas de seguridad exigentes (estudios preclínicos y clínicos), pero esto no es así cuando están destinadas a formar parte de bienes de consumo.

Las NP tienen propiedades fisicoquímicas distintas a las de sus homólogas en la escala macroscópica, no solo por su pequeño tamaño, sino también por su mayor relación superficie/volumen que les proporciona una mayor reactividad y un mayor potencial para alterar mecanismos celulares para los

que no han sido diseñadas. Además, las partículas a escala nano se comportan de forma diferente cuando están dispersas que cuando están agrupadas. Estas propiedades distintas y específicas hacen suponer que las mismas cantidades de un determinado producto no tendrían el mismo perfil toxicológico si se presentan en forma de NP o de partículas mayores, y por tanto los datos conocidos para estas últimas no podrían extrapolarse directamente a las primeras. Esta incertidumbre ha hecho necesario el estudio de la posible toxicidad específica de las NP, de lo que se encarga la Nanotoxicología.

En algunos productos cosméticos están incluidas las nanopartículas inorgánicas de dióxido de titanio (TiO_2) y dióxido de silicio (SiO_2) usados como colorantes, filtros ultravioleta (para dispersar la radiación) y conservantes. La industria alimentaria maneja también NP: óxido de silicio (E551) como agente anti-aglomerante, óxido de titanio (E171) y óxido de hierro (E172) como colorantes alimenticios frecuentemente usados para mejorar el color blanco de ciertos alimentos, productos lácteos y dulces. El medio ambiente contiene numerosas NP de origen diverso. Se encuentran en anti-aglomerantes, en componentes de la pintura de las chapas de los coches, y sobre todo en la contaminación atmosférica, cuyas NP de carbono provienen de la combustión de los coches y las calefacciones.

Estas NP pueden ser absorbidas por inhalación, ingestión o por absorción dérmica y tener una distribución sistémica. Es posible que interaccionen con el ADN o influyan en el metabolismo celular produciendo reacciones indeseadas: además de genotoxicidad, se ha descrito estrés oxidativo, inmunogenicidad e inflamación asociadas a NP.

Aplicando el «principio de precaución», y debido a todo lo anterior, los valores límites ambientales (VLA) establecidos para algunos agentes no deberían utilizarse para las formas nano, por lo que los trabajadores e investigadores expuestos a estos materiales deben asesorarse sobre las medidas individuales de protección necesarias en cada caso. Por otra parte, el Reglamento (CE) n° 1907/2006 sobre Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de sustancias y mezclas químicas (REACH) para la comercialización de los nanomateriales obliga a aclarar su impacto desde su fabricación hasta su conversión en residuo, y establece que en el etiquetado se debe indicar claramente con la palabra «nano» si los ingredientes contienen NP. En lo que respecta a la industria cosmética, el Reglamento Europeo de Cosméticos 1223/2009 contempla en

su artículo 16 la vigilancia de los nanomateriales por parte de la Comisión Europea en una sección separada.

Por lo tanto en Toxicología no siempre se mantiene el principio «dosis bajas-efectos pequeños», como es el caso de los perturbadores endocrinos. Además es importante, como en el caso de las NP, el tamaño, grado de dispersión, propiedades fisicoquímicas, forma, superficie y pureza del producto considerado, rompiendo el esquema de que el parámetro fundamental en Toxicología es la dosis.

Al margen de esto último, la sensibilidad de cada individuo puede jugar también un papel determinante. El análisis genético ha demostrado que todos tenemos diferentes sensibilidades y vulnerabilidades a los tóxicos, y que éstas pueden variar por factores internos y externos al individuo (edad, sexo, raza, enfermedades, temperatura, etc.). Sin embargo, en la evaluación clásica de riesgos que se caracteriza por la ecuación Riesgo = Peligro x Exposición, basada en la postulación de Paracelso, no se considera la variabilidad individual.

A medida que aprendemos más sobre las formas complejas en que los organismos interactúan con los químicos a los que se ven expuestos, se hace más difícil sacar conclusiones que puedan ser generalizadas a diferentes organismos y a diferentes sustancias químicas.

Por lo tanto, *la Toxicología de hoy en día va más allá de Paracelso y podemos asegurar que «la dosis hace el veneno, pero no siempre».*

BIBLIOGRAFÍA

- BAILLIE-HAMILTON, PF. (2002). *Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic*. J. Altern Complement Med. 8 (2):185-92.
- BIRNBAUM LINDA, S. (2012). *Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects*. Environ Health Perspect. 120(4): a143-a144.
- CARSON, R (1962): «*La primavera silenciosa*». ISBN 0-317-59798-1.
- FAGIN D. (2012). *Toxicology: The learning curve*. Nature. 490 (7421):462-5.
- FOSTER KR, VECCHIA P, REPACHOLI MH (2000). *Risk management: Science and the precautionary principle*. Science. 288: 979-81.
- FRASER TWK, KHEZRI A, LEWANDOWSKA-SABAT AM, HENRY T, ROPSTAD E (2017). *Endocrine disruptors affect larval zebrafish behavior: Testing potential mechanisms and comparisons of behavioral*

sensitivity to alternative biomarkers. Aquat Toxicol. 193:128-135.

MILEVA G, BAKER SL, KONKLE AT, BIELAJEW C. (2014). *Bisphenol-A: epigenetic reprogramming and effects on reproduction and behavior*. Int J Environ Res Public Health. 11(7):7537-61.

MOCHALIN VN, SHENDEROVA O, HO D, GOGOTSI Y. (2011). *The properties and applications of nanodiamonds*. Nat Nanotechnol. 7(1):11-23.

VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB, HEINDEL JJ, JACOBS DR, LEE DH, SHIODA T, SOTO AM, VOM SAAL FS, WELSHONS WV, ZOELLER RT, MYERS JP. (2012). *Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses*. Endocrine Reviews 33(3):378-455.