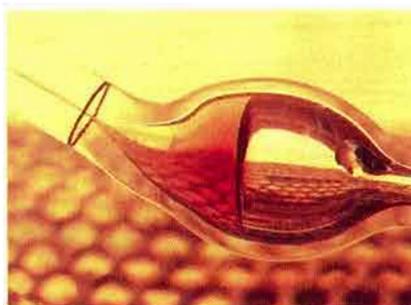


# Factores que modifican la toxicidad de los xenobióticos industriales

**E**N Toxicología Laboral es perfectamente conocido que existe una amplia gama de factores que determinan la intensidad del efecto tóxico, e incluso, en algunas ocasiones, alteran o modifican notablemente la naturaleza de dicho efecto. Así, se admite que la estructura química y el estado físico de agregación del xenobiótico, su concentración en la atmósfera laboral, la ruta de entrada al organismo implicada y la duración y periodicidad de la exposición laboral juegan un papel fundamental en las características fisiopatológicas de la respuesta biológica de los xenobióticos industriales.

MANUEL MENENDEZ GALLEGO  
*Doctor Ciencias Químicas.  
 Instituto Nacional de Toxicología.  
 Sevilla*



También se conoce que el carácter lipófilo y el tamaño molecular de la sustancia tóxica, la ventilación pulmonar, el ritmo cardíaco, la solubilidad del xenobiótico en el aire alveolar, en la sangre, en el fluido intersticial extracelular y en el líquido citoplasmático y el denominado «volumen aparente de distribución» del organismo humano, influyen de manera notable en la velocidad y efectividad con que los tóxicos son absorbidos y distribuidos por el organismo.

No obstante, y a pesar de que estas variables sean conocidas en las exposiciones laborales o predecibles y repetibles en las exposiciones experi-

mentales, existe un amplio margen de oscilación para los efectos tóxicos en la respuesta individual de un grupo de personas, lo cual no significa que el efecto tóxico sea independiente de la dosis absorbida.

Esta dispersión, supuestamente aleatoria de los efectos tóxicos, se debe, bien a una incorrecta valoración de las variables anteriormente enunciadas, bien al desconocimiento de los factores que modifican los procesos de biotransformación del xenobiótico, o bien a una incapacidad para reconocer ciertos pequeños cambios que pueden alterar la respuesta tóxica y, subsiguientemente, impedir una correlación exacta entre los efectos tóxicos observados y la supuesta similitud de condiciones entre los individuos expuestos estudiados.

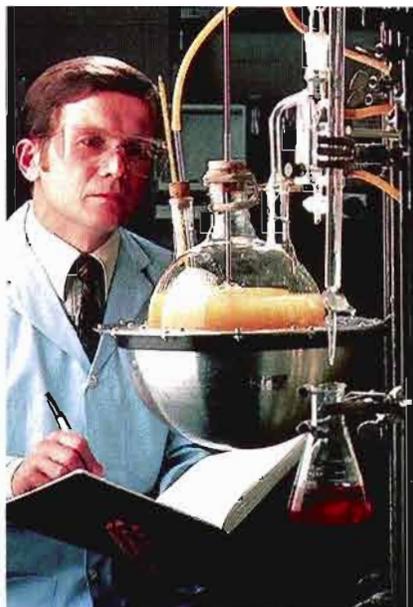
Genéricamente, y con la finalidad de sistematizar una clasificación, los factores que modifican la respuesta del organismo al tóxico pueden agruparse en factores ambientales, genéticos y fisiológicos (1). Además, es necesario considerar separadamente las interacciones químicas entre los xenobióticos dentro del organismo.

## FACTORES AMBIENTALES

El análisis de los factores medioambientales debe ser abordado desde el punto de vista de comprender a través de qué mecanismos interaccionan estos factores exógenos con el organismo biológico afectado.

La *temperatura ambiental* juega un papel importante en cada uno de los distintos procesos de absorción, distribución, acumulación, metabolismo y eliminación. Intervienen en ellos una serie de fenómenos fisicoquímicos, tales como volatilidad, difusión, solubilidad, permeabilidad de las biomembranas y reactividad, en los que la temperatura ambiental actúa de manera crítica. Puede afirmarse que esta variable climatológica es directamente proporcional a la efectividad y rendimiento de los procesos farmacocinéticos del tóxico.

El aumento de la temperatura externa origina una respuesta inmediata en los procesos reflejos de regulación de la temperatura corporal, con el fin de eliminar la carga calórica que recibe el organismo. Esta termorregulación se consigue a través de un aumento de la circulación sanguínea por los capilares dérmicos y del ritmo respiratorio. Ello implica una dilatación de la piel y una mayor sudora-



ción, lo cual, evidentemente, facilitará la absorción dérmica de los tóxicos. También, al aumentar la frecuencia respiratoria, se incrementa la cantidad de tóxico inhalado y, consecuentemente, se produce un aumento en el rendimiento de los fenómenos de difusión gaseosa o, lo que es lo mismo, un incremento en la cantidad del xenobiótico que atraviesa la pared alveolocapilar y se disuelve en la sangre.

Las reacciones químicas entre el tóxico y los receptores específicos intracelulares y las reacciones de biotransformación cumplen las leyes termodinámicas que relacionan temperatura y velocidad de reacción. Por tanto, puede afirmarse que el incremento de la temperatura ambiental, a través del incremento de la temperatura corporal, aumentará la respuesta tóxica tanto en cuantía como en velocidad. Así, se ha demostrado la influencia adversa de la temperatura sobre la toxicidad del plomo (2) y del mercurio (3).

Una disminución de la temperatura lleva implicado un decremento de la respuesta biológica del organismo a la agresión tóxica y una duración más prolongada de los efectos tóxicos, como consecuencia del entortecimiento de los procesos de metabolización y eliminación (4). Por el contrario, se ha descrito que, tras la aclimatación a temperaturas frías, se produce una activación de ciertos procesos enzimáticos oxidativos microsomales, lo cual puede llevar a un incremento de la toxicidad de ciertas sustancias, tales como la acetamida (5),

*La estructura química y el estado físico de agregación del xenobiótico, su concentración en la atmósfera laboral, la ruta de entrada al organismo y la duración y periodicidad de la exposición juegan un papel fundamental en las características fisiopatológicas de la respuesta biológica de los xenobióticos industriales.*

la  $\beta$ -naftilamina (6) y el etanol (7).

La *presión atmosférica* influye notablemente en la absorción y eliminación de los tóxicos gaseosos por vía pulmonar. Al disminuir la presión barométrica, decrecen las presiones parciales de los gases atmosféricos y de los contaminantes gaseosos, con lo que se aumenta la velocidad de evaporación y, consecuentemente, la concentración del contaminante en la atmósfera. De acuerdo con la ley de Henry, la solubilidad de un gas en un líquido es proporcional a la presión parcial de dicho gas sobre el líquido e independientemente de las presiones parciales de los distintos componentes de la mezcla gaseosa. Por tanto, al aumentar la cantidad del tóxico en el aire, se incrementará su presión parcial, con lo que aumentará el rendimiento de la absorción respiratoria.

Al aumentar la presión atmosférica se produce una disminución de la concentración del tóxico gaseoso, ya que han aumentado notablemente las cantidades de los gases mayoritarios constituyentes del aire atmosférico. Por tanto, la absorción a través de la membrana alveolocapilar disminuye puesto que ha aumentado la proporción entre las concentraciones del tóxico en la sangre arterial y en el aire alveolar, y, para mantener constante el valor del coeficiente de partición sangre/aire alveolar, deberá disminuir la concentración sanguínea o, lo que es lo mismo, decrecer la absorción o aumentar la eliminación respiratoria.

Un aumento de la presión atmosférica

*El carácter lipofílico y el tamaño molecular de la sustancia tóxica, la ventilación pulmonar, el ritmo circadiano, la solubilidad del xenobiótico y el denominado «volumen aparente de distribución» del organismo humano, influyen en la velocidad y efectividad con que los tóxicos son absorbidos y distribuidos por el organismo.*

rica origina un incremento de la concentración intracelular del xenobiótico, con lo que, de acuerdo con las leyes de la cinética química, se produce un incremento de las velocidades de reacción y, consecuentemente, del efecto tóxico.

Los datos objetivos que existen sobre la influencia en la toxicidad de las radiaciones ultravioleta y visible están relacionados con las dermatitis producidas a través de mecanismos de sensibilización alérgica y de fotosensibilización. Actualmente existe un número creciente de investigaciones que intentan relacionar el ritmo circadiano o, lo que es lo mismo, los ciclos día-noche o luz-oscuridad con la farmacocinética de los xenobióticos. La relación real que existe puede atribuirse mejor a las variaciones de los niveles hormonales en la sangre, lo cual parece que debe encuadrarse dentro de las variables o factores que dependen del individuo.

Aunque no existen datos sobre el efecto de las vibraciones en el hombre, sí se ha encontrado que los animales de laboratorio sometidos simultáneamente a vibraciones y a manganeso o a sales mercuricas, exhiben una mayor gravedad en los efectos tóxicos típicos de estos metales. También parece ser que el ruido incrementa la toxicidad de algunos insecticidas organofosforados (1).

## FACTORES GENETICOS

Actualmente se admite que las diferencias en el comportamiento de



los tóxicos entre los individuos de una misma raza o familia sólo son explicables si se tienen en cuenta los factores genéticos, los cuales justifican estas diferencias en la toxicidad como consecuencias de su intervención en la acumulación del xenobiótico, en la prolongación del período de actividad, o explican estas desviaciones en los efectos tóxicos a través de una sensibilidad mayor para el tóxico o por alteraciones estructurales en determinadas macromoléculas biológicas.

El ejemplo más conocido de efectos tóxicos anormales relacionados con la idiosincrasia individual o, lo que es lo mismo, con los factores genéticos son las reacciones de hiper e hiposensibilidad. Puesto que el efecto tóxico se produce tras la unión del xenobiótico o de un metabolito con el receptor específico, es evidente que cualquier modificación estructural de origen genético existente en el receptor redundará en una mayor o menor facilidad para la unión entre el tóxico y el receptor. La mayoría de los receptores son proteínas, y las modificaciones en la estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de estos receptores proteínicos dará lugar al comportamiento hiper o hiposensible de un individuo

dentro de un colectivo o de una familia. Normalmente, estas diferencias estructurales de las proteínas son debidas a factores genéticos, y, por tanto, la idiosincrasia individual debe ser relacionada con actividades anormales dependientes de diferencias genéticas. También se ha relacionado el código genético con la actividad enzimática. Así, se ha comprobado, entre otros muchos tóxicos, que el benceno es más tóxico para los individuos que presentan un bajo contenido eritrocitario de la enzima glucosa-6-fosfatodehidrogenasa (4).

Las diferencias inmunitarias en el comportamiento individual frente a los tóxicos están relacionadas con los factores genéticos. Estas diferencias se patentizan como reacciones de sensibilización, las cuales no deben ser confundidas, según Loomis (8), con la hipersensibilidad exhibida por determinados individuos. De acuerdo con este autor, las diferencias fundamentales entre ambas son que las reacciones de hipersensibilidad son efectos anormales sólo en su cuantía, pero no en su naturaleza. Es decir, son efectos normales o esperados y proporcionales a dosis absorbidas muy inferiores a la dosis normal y que, además, no necesitan un acondicionamiento previo del individuo al xeno-

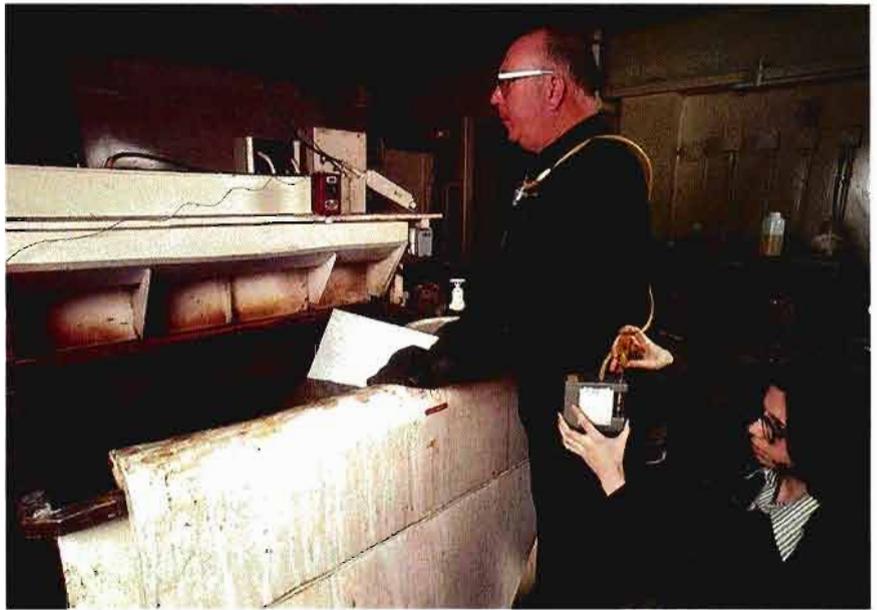
biótico. Por el contrario, las reacciones de sensibilización son efectos anormales, tanto en su naturaleza como en su gravedad, independientemente de las dosis tóxicas, y requieren, imprescindiblemente, una exposición previa del individuo al compuesto tóxico (8). En consecuencia, puede decirse que el fenómeno de hipersensibilidad se trata de un efecto tóxico real, aunque ocurre sólo entre los individuos más susceptibles de la población expuesta. A su vez, las reacciones de sensibilización se caracterizan porque, tanto su aparición y gravedad como la sintomatología y otras circunstancias, están relacionadas con el desarrollo de mecanismos inmunitarios antes que con un efecto tóxico directo (4).

El número de sustancias químicas capaces de intervenir en procesos de sensibilización es prácticamente infinito, ya que estos fenómenos no dependen de factores estructurales del tóxico, sino del receptor específico implicado en el individuo. Estos fenómenos se originan tras la unión del tóxico o hapteno con una proteína endógena para formar el antígeno, el cual da lugar a la biosíntesis de anticuerpos que, a través de reacciones biológicas diversas, originan los efectos tóxicos en el individuo.

## FACTORES FISIOLÓGICOS

Entre los factores fisiológicos que pueden alterar la respuesta biológica a un xenobiótico caben destacar el sexo, la raza, la edad, la dieta alimentaria y el estado emocional.

Aunque la mayoría de las sustancias tóxicas producen iguales respuestas en ambos sexos, existen ciertas ocasiones en las que se observan comportamientos diferentes. Obviamente, estas diferencias están ligadas a la presencia de las hormonas sexuales, por lo que estas discrepancias no se presentan normalmente hasta después de la pubertad. Parece ser que las hormonas sexuales favorecen la síntesis de diferentes enzimas, lo cual se manifiesta en una disminución de la toxicidad cuando la enzima afectada está implicada en procesos de biodesintoxicación o, en una mayor respuesta tóxica, si la estimulación de la síntesis enzimática ocurre sobre alguna responsable de procesos de biotransformación (4). La mayoría de las diferencias intersexuales conocidas lo son sobre animales



de laboratorio, existiendo pocos datos de la raza humana. Uno de los casos conocidos corresponde al benceno, que, según parece, es más activo en su toxicidad sobre el sistema hematopoyético de la mujer (9).

Dentro de la especie humana se han observado diferencias en las reacciones tóxicas que presentan individuos de distintas razas. Se admite que la raza negra es más resistente a la mayoría de los tóxicos y que la raza amarilla presenta diferencias cualitativas en las intoxicaciones originadas por la morfina y sus derivados.

Nuestro organismo, desde el nacimiento hasta la muerte, va sufriendo un constante cambio bioquímico, lo cual hace depender en cierta cuantía el efecto tóxico de la edad. Está demostrado que el recién nacido suele ser menos susceptible a los tóxicos que estimulan el sistema nervioso central, mientras que exhibe una mayor toxicidad frente a los depresores. Estas diferencias pueden comprenderse si recordamos que el bagaje y la efectividad de los sistemas enzimáticos es menor en el recién nacido que en el individuo adulto, o si tenemos en cuenta la mayor permeabilidad de las membranas cerebrales en los primeros estadios de la vida, lo cual permite una eliminación de los depresores del sistema nervioso central, desde el líquido cefalorraquídeo al sistema hemático, menos efectiva en el recién nacido. También, al final de la vida disminuyen las enzimas microsomales hepáticas responsables de los procesos de

metabolización, por lo que, al igual que al principio de su vida, el organismo humano es más susceptible a la actividad de los xenobióticos cuando los procesos de envejecimiento se han implantado (4).

La interdependencia más directa entre una sustancia tóxica y la *dieta alimentaria* se produce en los casos de absorción gastrointestinal del tóxico, ya que puede haber una reacción química entre el tóxico y los alimentos que conduzca a compuestos más o menos tóxicos. También la dieta alimenticia puede inducir cambios en la composición corporal, en las funciones bioquímicas y fisiológicas y, por supuesto, en el estado nutricional del individuo que pueden influir en la respuesta tóxica.

Además de la composición de la dieta, se ha comprobado que los períodos de tiempo transcurridos entre sucesivas aportaciones de alimentos producen cambios en los niveles y en las actividades de las enzimas metabolizantes de los tóxicos. Períodos cortos de ayuno de dos horas originan una disminución de glucógeno hepático, mientras que, si los aportes de alimentos se espacian con lapsos de tiempo de ocho horas, dan lugar a una disminución de la glucosa en sangre y a cambios en la actividad de diversas enzimas. Evidentemente, la inanición también afecta a la toxicidad (4).

Se han realizado numerosos estudios con animales de laboratorio para estudiar los efectos de dietas pobres o ricas en determinados principios fundamentales y vitaminas sobre la respuesta a distintos tóxicos. Se ha

*El incremento de la temperatura ambiental aumentará la respuesta tóxica tanto en cuantía como en velocidad.*

*Un aumento de la presión atmosférica origina un incremento de la concentración intracelular del xenobiótico, produciéndose un incremento de las velocidades de reacción y consecuentemente del efecto tóxico.*



encontrado que una dieta baja en proteínas produce en las ratas un efecto protector sobre la hepatotoxicidad y la letalidad, motivada por el tetracloruro de carbono, mientras que, sorprendentemente, no ejerce ningún efecto sobre la toxicidad hepática del cloroformo. Por el contrario, una dieta rica en grasas incrementa los efectos tóxicos del cloroformo (4).

Las *tensiones emocionales* influyen en el comportamiento de los animales de laboratorio frente a los xenobióticos en estudios experimentales realizados en condiciones de estabulación predeterminadas. Existen también estudios epidemiológicos que intentan correlacionar la etiología de las intoxicaciones o enfermedades producidas por la contaminación atmosférica, con los tipos de urbanización, con el ruido urbano y con las tensiones económicas y sociales. Todo ello parece demostrar que el ser humano ve influenciada su susceptibilidad a los tóxicos por determinados factores emocionales (4).

## INTERACCION ENTRE XENOBIOTICOS

Cuando el organismo humano absorbe dos o más sustancias extrañas simultáneamente es evidente que tanto los procesos metabólicos que van a tener lugar, como los posibles efectos tóxicos característicos específicos se verán afectados por la presencia recíproca de las diferentes sustancias. Las interacciones pueden manifestarse según dos tipos de modalidades genéricas diferentes —efec-

tos antagonísticos y sinérgicos— sobre la base de que la toxicidad de un compuesto depende fundamentalmente de la efectividad con que el organismo es capaz de realizar su biotransformación, y que, en consecuencia, cualquier interferencia en su metabolización tendrá reflejo en la calidad y gravedad de la respuesta tóxica. Sin embargo, existen unos mecanismos de adaptación y versatilidad de la dotación hepática enzimática que disminuyen las interacciones entre los xenobióticos. Por el contrario, puede haber otros mecanismos, tales como la sensibilidad alterada de los receptores específicos y competiciones hormonales por los lugares de unión sobre el constituyente o sustrato biológico específico, que contribuyan a las interacciones entre los tóxicos (1).

De las dos modalidades anteriormente mencionadas, la que ha sido estudiada más ampliamente es el sinergismo. Se entiende por tal cuando la respuesta tóxica exhibida por la absorción conjunta de dos tóxicos es igual a la suma de los efectos tóxicos individuales —efecto aditivo—, o bien es superior a la suma de ambos efectos tóxicos individuales —potenciación—. El fenómeno de potenciación tiene lugar como consecuencia de una inducción enzimática de los procesos metabólicos localizados en los microsomas hepáticos, tendentes a la detoxificación y eliminación de los tóxicos. El incremento de actividad de las enzimas oxidativas microsomales va acompañada por una elevación en el contenido proteico de la

fracción microsomal hepática y, en algunos casos, por una mayor concentración de los componentes microsomales que intervienen en los procesos de transporte de electrones responsables de las biotransformaciones oxidativas. La inducción enzimática puede eliminarse fundamentalmente mediante la administración simultánea de inhibidores de la biosíntesis de proteínas, lo cual demuestra que los mecanismos de sinergismo están íntimamente ligados con los procesos de biosíntesis de proteínas (10).

Existe una segunda modalidad de interacción entre tóxicos simultáneamente absorbidos, denominada genéricamente como antagonismo, la cual consiste en que los efectos tóxicos realmente promovidos son menores que la suma de los efectos individuales específicos de cada xenobiótico. Los procesos antagonísticos tienen lugar a través de inhibiciones enzimáticas del metabolismo de los tóxicos. Existen diversos mecanismos posibles para esta acción que implican a las enzimas microsómicas de la fracción hepática. En algunos casos se ha demostrado que la inhibición es simplemente una competición de ambas sustancias por un mismo sistema enzimático biotransformativo, produciéndose una disminución de ambos procesos metabólicos (10). Obviamente, estas reacciones de inhibición han sido estudiadas más profundamente en Farmacología que en Toxicología, debido al interés que presentan al poder explicar y prever la disminución de los efectos clínicos benéficos de los fármacos.

Los efectos sinérgicos están recibiendo más atención en la actualidad, como consecuencia de ser mayor el número de casos descubiertos y, muy principalmente, por la existencia de este fenómeno entre sustancias con potencialidad carcinogénica, hablándose de sincarcinogénesis e incluso de la interesante modalidad, desde un punto de vista práctico, de la anticarcinogénesis.

Los casos más estudiados de sinergismo se hallan encuadrados dentro del grupo de plaguicidas carcinógenos y disolventes industriales. Por ser más interesantes en Toxicología Ocupacional, vamos a ocuparnos solamente de algunos ejemplos de acción sinérgica, y también de antagonismo, en la que están implicados los disolventes.

Existen diversas experiencias con

ratas que demuestran que el pretratamiento del animal con fenobarbital sensibiliza al hígado para la acción hepatotóxica producida por la posterior absorción de tetracloruro de carbono, tricloroetanos, tricloroetileno o cloruro de vinilo. Esta acción potenciadora se debe a que el barbitúrico actúa a través de un mecanismo de inducción de las enzimas microsomales responsables de la metabolización del hidrocarburo halogenado. Otras sustancias que han demostrado actuar potenciando la capacidad de biotransformación posterior del tetracloruro de carbono son el DDT, los bifenilos policlorados y ciertos esteroides del tipo de la progesterona (1). Ello hace suponer que cualquier compuesto que sea capaz de activar las enzimas microsomales que metabolizan al tetracloruro de carbono puede poseer un efecto sinérgico en la toxicidad hepática característica de los hidrocarburos clorados. En contra de lo anterior, se encuentra el hecho de que la inhalación simultánea de tetracloruro de carbono y monóxido de carbono parece tener una acción sinérgica sobre la hepatotoxicidad del disolvente. Bioquímicamente se sabe que el monóxido de carbono destruye el sistema microsomal, por lo que debería inhibir las reacciones metabólicas del tetracloruro de carbono (1).

Entre los casos de antagonismos de toxicidad en los hidrocarburos halogenados pueden mencionarse los casos de la acción protectora del cloruro de vinilo sobre el daño hepático producido por el 1,1-dicloroetileno y de inhibidores microsomales tan diversos como el SKF-525A, los derivados de la fenotiazina, los dialquilditiocarbamatos, el sulfuro de carbono, la reserpina, las sales metilmercuríicas y los compuestos de plomo que disminuyen la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono y la acción antagónica del pretratamiento con ditiocarbamatos sobre la acción tóxica característica del cloroformo y del tetracloruro de carbono (1).

Los alcoholes alifáticos, desde el metanol hasta los distintos isómeros del butanol, la acetona y la butanona-2, poseen también una acción sinérgica sobre la toxicidad hepática del tetracloruro de carbono, la cual se manifiesta en una mayor capacidad necrosante sobre el tejido hepático. El efecto potenciador se debe a la capacidad de los alcoholes y cetonas mencionados para activar las enzi-



mas microsomales hepáticas, permitiendo así una metabolización más activa del hidrocarburo clorado. La acción sinérgica es mayor cuando el pretratamiento con las sustancias sinérgicas ha precedido al menos dieciséis-dieciocho horas a la absorción del tetracloruro de carbono (1).

La toxicidad del etanol puede ser modificada, bien potenciándola, como sucede con la preexposición a los cloroetanos, o disminuyéndola, efecto que se concibe con un pretratamiento con pirazol, que reduce notablemente la acumulación de grasas por el hígado, característica del etanol (1). Existen ciertas sustancias que se comportan de forma similar al disulfiran en su acción sobre la toxicidad del etanol, dando lugar a una acumulación de acetaldehído en la sangre a través de una inhibición de la enzima aldehidodeshidrogenasa. Entre ellas cabe destacar los disolventes tricloroetileno y sulfuro de carbono y los pesticidas de la familia de los ditiocarbamatos, tales como el ziram y el manam. Entre los casos más notables de sinergismo se halla la fuerte incidencia que presenta el consumo excesivo o crónico de bebidas alcohólicas en las sobreexposiciones laborales al tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, dándose una respuesta fisiológica más grave en los trabajadores habituales

consumidores de alcohol que en los abstemios, presentándose incluso manifestaciones de intolerancia vasomotora al alcohol con bajas exposiciones al tricloroetileno (1).

El etanol también presenta efectos sinérgicos con otros xenobióticos de origen industrial, tales como el DDT, dieldrín, cobalto e hidrato de cloral. Esta última interacción ha sido estudiada profundamente, habiéndose demostrado que tiene lugar como consecuencia de un impedimento para la oxidación metabólica del hidrato de cloral. Esta inhibición enzimática podría ser la explicación del efecto potenciador del etanol sobre el tricloroetileno, ya que aquél impediría la oxidación del metabolito tricloroetanol a ácido tricloroacético, y esta alteración de la ruta metabólica normal sería la responsable de una mayor formación del hidrato de cloral y, consecuentemente, de la potenciación tóxica (1). También se ha descrito un efecto sinérgico entre el metanol y el tricloroetileno.

El etanol presenta una acción protectora para la intoxicación por inhalación de mercurio metálico. Parece ser que el alcohol etílico modifica la absorción pulmonar del mercurio volátil, por disminución de la conversión del metal inhalado a forma iónica, favoreciendo una mayor eliminación del metal inhalado por vía respiratoria

*Parece ser que el ruido incrementa la toxicidad de algunos insecticidas organofosforados. El ser humano ve influenciada su susceptibilidad a los tóxicos por determinados factores emocionales.*

*Entre los casos más notables de sinergismo se halla la fuerte incidencia que presenta el consumo excesivo o crónico de bebidas alcohólicas en las sobreexposiciones laborales al tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno.*

y una disminución del nivel hemático de mercurio. También se han demostrado acciones antagónicas entre el etanol y sustancias tan diversas como el parathion, metanol, etilenglicol, diclorometano, trifluoroetanol, 2-mercaptoetanol y los alcoholes monohalogenados (1).

Un efecto similar al anteriormente descrito entre el alcohol etílico y el tricloroetileno se produce entre este hidrocarburo halogenado y el metanol, dando lugar a una agravación en la intoxicación característica del tricloroetileno (1).

Entre las acciones antagónicas es necesario mencionar el efecto benéfico de la administración del pirazol sobre la toxicidad del etilenglicol, y la del disulfiran en las exposiciones al tricloroetileno y a otros hidrocarburos halogenados, como consecuencia de una disminución de los metabolitos tóxicos (1).

Entre los hidrocarburos aromáticos también se han descrito acciones sinérgicas. Así, el tolueno disminuye notablemente la eliminación urinaria de los metabolitos normales del benceno y del estireno, lo cual da lugar a una toxicidad de estos últimos. La explicación a este fenómeno es una inhibición competitiva entre los tres xenobióticos enumerados por las enzimas oxidantes que intervienen en su metabolismo (11). También se ha

demostrado una interacción sinérgica en las exposiciones laborales conjuntas entre tolueno y tricloroetileno (12).

Como ejemplo de no interacción hay que resaltar que la absorción simultánea de tolueno y n-hexano da lugar, simplemente, a efectos aditivos, como consecuencia de que sus metabolismos cursan por rutas independientes, no obstante ser ambos narcóticos y neurotóxicos periféricos (13). Parece por tanto deducirse que, aunque ambas sustancias son metabolizadas por las enzimas oxidativas microsomales, el n-hexano es un sustrato que no influye en las biotransformaciones de otros tóxicos también metabolizados por el mismo sistema enzimático (14).

Recientemente se han descrito los efectos aditivos entre el benceno y el etanol en su acción sobre el sistema hematopoyético, en experimentos «in vitro» sobre muestras hemáticas de conejos ricas en reticulocitos. Los resultados sugieren la conveniencia de tener en cuenta los hábitos alcohólicos de los trabajadores expuestos al benceno (15).

En experiencias efectuadas con animales de laboratorio se ha demostrado que el tratamiento previo con fenobarbital aumenta el nivel de excreción urinaria de algunos metabolitos del n-hexano y del n-heptano (16,

17, 18), dando lugar a una mayor neurotoxicidad de estos hidrocarburos. Por el contrario, experimentos similares con animales expuestos a la hexanona-2 indican que el metabolismo y toxicidad de este compuesto no se ven incrementados (19, 20), a pesar de que tanto el n-hexano como la hexanona-2 producen el daño sobre el sistema nervioso periférico por un mismo mecanismo bioquímico. También se ha comprobado que existe un efecto sinérgico entre la butanona y la hexanona-2 cuando son absorbidas simultáneamente (21) y que la preadministración de hexobarbital influye en la toxicidad de la mezcla de cetonas (19).

Entre las sustancias que presentan interacciones que dan lugar a alteraciones en sus efectos cancerígenos cabe destacar el caso de tetracloruro de carbono, que actúa como un sincarcinogénico del 4-dimetilazobenceno, de la dimetilnitrosamina y del 3,4-benzopireno. Parece ser que es debido a una alteración del metabolismo de estas sustancias carcinogénicas en el hígado. También existen evidencias epidemiológicas de que la absorción crónica de alcohol está relacionada con el desarrollo de cánceres de origen ambiental, posiblemente asociado con las alteraciones hepáticas derivadas del alcoholismo (1). ■

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) DE BRUIN, A.: «Biochemical Toxicology of Environmental Agents». Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press (1976).
- (2) BAETJER, A. M.; JOARDAR, S. N. D.; McQUARY, W. A.: Arch. Environ. Health, 1, 463 (1960).
- (3) TRACHTENBERG, I. M.; SAVITSKII, I. V.; STERENGARO, R. J.: Gig. Tr. Prof. Zabol., 12, 7 (1965).
- (4) DOULL, J.: «Factors Influencing Toxicology». En: «Cassaret and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons». Ed. por Doull, J.; Klaassen, C. D., y Amdur, M. O. 2.ª Ed. Nueva York, Mac Millan (1980).
- (5) INSCOE, J. K.; AXEROLD, J.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 129, 128 (1960).
- (6) DEWHURST, F.: Experientia, 19, 648 (1963).
- (7) PLATONOW, N.; COLDWELL, B. B.; DUGAL, L. P.: Quart. J. Stud. Alcohol, 24, 385 (1963).
- (8) LOOMIS, T. A.: «Essentials of Toxicology». 2.ª Ed. Filadelfia, Lea & Febiger (1974).
- (9) HURST, E. W.: «Sexual Differences in the Toxicity and Therapeutic Action of Chemical Substances». En: «The Evaluation of Drug Toxicity». Ed. por Walpole, A.L. y Spinks, A., Boston, Little, Brown & Co. (1958).
- (10) PIOTROWSKI, J. K.: «Exposure Tests for Organic Compounds in Industrial Toxicology». National Institute for Occupational

- Safety and Health. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health Service. Center for Disease Control. Washington, U.S. Government Printing Office (1977).
- (11) IKEDA, M.; OHTSUJI, H., e IMAMURA, T.: Xenobiótica, 2, 101 (1972).
- (12) IKEDA, M.: Int. Arch. Arbeitsmed., 33, 125 (1974).
- (13) SUZUKI, T.; SHIMBO, S.; NISHITANI, H.; OGA, T.; IMAMURA, T., e IKEDA, M.: Int. Arch. Arbeitsmed., 33, 115 (1974).
- (14) ICHIARA, K.; KUSUNOSE, E., y KUSUNOSE, M.: Biochim. Biophys. Acta, 176, 173 (1969).
- (15) GREENBLATT, D. R.; ROSMAN, J., y FREEDMAN, M. L.: Env. Res., 13, 425 (1977).
- (16) FROMMER, U.; ULLRICH, V.; STANDINGER, H., y ORREHIUS, S.: Biochim. Biophys. Acta, 250, 487 (1972).
- (17) COURI, D.; ABDEL-RAHMAN, M. S., y HETLAND, L. B.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 39, 295 (1976).
- (18) PERBELLINI, L.; BRUGNONE, F.; PASTORELLO, G., y GRIGOLINI, L.: Int. Arch. Occup. Environ. Health, 42, 349 (1979).
- (19) COURI, D.; HETLAND, L. B.; ABDEL-RAHMAN, M. S., y WEISS, H.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 285 (1977).
- (20) DI VINCENZO, G. D.; HAMILTON, M. L.; KAPLAN, C. J., y DEBINAS, J.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 41, 547 (1977).
- (21) ABDEL-RAHMAN, L. B.; HETLAND, L. B., y COURI, D.: Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 2, 95 (1976).