

TOXICOLOGIA AMBIENTAL Y CONTAMINACION

Por: E. LABORDA* Y P. LABORDA**

*A Antonio Cano, que amó y vivió
en plenitud la naturaleza.*

* Profesor de Investigación CSIC.

** Lda. en Farmacia. Becaría ERT/CSIC.

Podemos definir la toxicología ambiental como el estudio en profundidad de los efectos nocivos de las sustancias químicas que se encuentran en ambientes naturales y en ambientes construidos por el hombre. Nuestra inquietud actual referida a la toxicología o a la investigación toxicológica, es también la referida al conocimiento de las posibles interacciones de los productos químicos con los sistemas biológicos, dando lugar a un riesgo no sólo para el hombre, sino también para los ecosistemas. Aclaremos en este artículo, que es claro que nuestro fin, es el hombre, pero sin olvidar que él vive en un contexto ecológico que el toxicólogo debe de tener siempre presente.

Un concepto que hemos de dejar aclarado desde un principio es cuando empleamos las palabras "tóxico" y "toxicidad", ya que se confunde corrientemente que la sustancia que se define, tiene un efecto indeseable para el hombre. Sin embargo, es evidente, que lo que nosotros expresamos como nocivo para un mecanismo biológico, puede presentar inocuidad para otro. De ello, tenemos testimonio constante en nuestra farmacología, por consiguiente siguiendo el criterio de Loomis, así como de Duffus, podemos expresar: "la toxicidad es una propiedad relativa de una sustancia química y puede ser directa o indirectamente deseable o indeseable hasta donde afecte al hombre, pero siempre se requiere a un efecto nocivo sobre algún mecanismo biológico" y "la principal" tarea de un toxicólogo ambiental es evaluar objetivamente los riesgos resultantes de la presencia de dichas sustancias.

Hemos de destacar que la Toxicología actual es una ciencia multidisciplinar, químico-biológica de aplicación a la Sanidad que tras una evaluación a lo largo del tiempo, desde el Papiro de Ebers a las preocupaciones de Ramazzini y Ximenez de Lavite, hasta nuestros días, en que ya es considerada como ciencia desgajada de la Farmacología, aunque con las relaciones que les son propias. Así tenemos

que la propia C.E.E. y el Consejo de Europa, consideran en el plano de la formación del personal cualificado en la licenciatura de farmacia, a la toxicología como materia fundamental. Se insiste, y así lo venimos defendiendo desde hace años (1977) que es necesario fortalecer los estudios de toxicología tanto en el grado como en el postgrado, y así coincidiremos con los países de las Comunidades. Estos estudios podrían quedar enmarcados en la licenciatura: naturaleza química de los tóxicos; mecanismos de toxicidad; absorción; biotransformación y eliminación del tóxico; tipo de toxicidad en la valoración del riesgo; extrapolación de los resultados al hombre; influencia del mecanismo de toxicidad en las relaciones dosis/respuesta y estructura activa (Laborda 1977 y 1985).

Queremos señalar las nuevas tendencias de la toxicología, diferenciando la forense, que se ocupa de los aspectos médicos y legales de los efectos nocivos de los productos químicos en el hombre. Es de destacar en este sentido que la toxicología forense, se refiere tanto a las exposiciones intencionales como de las accidentales a los productos químicos, siendo una de sus cualidades desde el diagnóstico, tratamiento de los efectos nocivos, así como la información causa/efecto, y la problemática social creada por las "muertes químicas". No pretendemos desarrollar estos criterios, de gran trascendencia, pero que son más de tipo legal que del problema de investigación/prevenición. No entramos en la *toxicología económica* en profundidad, aunque sí queremos dejar matizado su contenido, ya que enfoca los efectos nocivos de los productos químicos que se administran intencionalmente a un tejido biológico para conseguir un efecto determinado. Según Loomis, "las infecciones bacterianas o bien las parasitarias pueden ser tratadas con productos químicos que posean propiedades selectivas, es decir, sustancias que producen un efecto letal en el parásito sin producir un efecto similar sobre el hospedador". Dicho quizá más claramente, es un xenobiótico intencional para realizar en un momento determinado una acción terapéutica (medicamento), teniendo presente que este producto ha de ejercer un efecto útil, siempre a concentraciones por debajo de las cuales el producto puede ser nocivo al hospedador.

Como veremos más adelante, el medicamento es un producto xenobiótico intencional mientras que un plaguicida puede presentarse en el alimento como producto xenobiótico con relación al hombre, pero no intencional, sino como contaminante que puede producir en el hombre los efectos nocivos, muchas veces sin contar el antecedente.

Loomis, define la toxicología ambiental, como la rama de la toxicología que se ocupa de la exposición incidental de los tejidos biológicos (más en concreto de la vida humana) a productos químicos que son fundamentalmente contaminantes del medio ambiente, alimentos o del agua. Es el estudio de las causas, efectos y límites de seguridad de esta exposición a sustancias químicas.

Al referirnos, a la toxicidad de un producto químico, hablamos en términos generales de la determinación de la DL50 y CL50, así como de las posibilidades

de las toxicidades subagudas crónicas, retardadas, etc. Este criterio lo hemos de considerar como partida en la base de los estudios e investigaciones que es necesario conocer de un producto para luego realizar su clasificación con perspectivas al riesgo actual y potencial. Sin embargo, queremos indicar las nuevas tendencias toxicológicas, y más en el momento actual, donde la experimentación animal, está sufriendo grandes restricciones en el campo de la investigación toxicológica, por lo que ya se vienen desarrollando nuevos test, que matizamos en el apartado de los productos plaguicidas, para obtener nuevos datos que puedan modificar la clasificación anterior basado en la DL50 y CL50 en términos generales como estudios previos solicita la C.E.E., OMS/FAO, etc. No obstante, hemos de referirnos a las nuevas tendencias toxicológicas para establecer los conceptos de teratogénesis, carcinogénesis, mutagénesis, así como los conceptos de ecotoxicología, que pueden condicionar un conocimiento en el proceso de contaminación y en la expresión del impacto ambiental, para llegar a las cadenas tróficas y como final al hombre.

Podemos expresar, que debido al gran desarrollo industrial, recordamos que son más de cuatro millones de productos químicos los que se conocen, de los que más de 70.000 son de uso corriente y todos los años se ponen en el mercado unos 1.000 productos nuevos, que han contribuido y contribuyen a aumentar la producción, así como los procesos de elaboración y conservación de alimentos. No hace mucho tiempo, ya recordaba, la gran trascendencia de la síntesis química en el campo farmacéutico, dando lugar a una terapéutica nueva y al mismo tiempo a una gran apertura en el espectro de salud en el campo médico y veterinario. Indicábamos al mismo tiempo, que estos productos químicos figuran entre los principales contaminantes del medio humano, cadena social como nosotros la denominamos, para dar a entender que forman parte de los mecanismos biológicos en todas sus consecuencias. Al hablar de productos químicos y desarrollo, deseo expresar que ya en la década de los 60, se empieza a introducir la palabra *contaminación* con lo cual casi podríamos indicar que la humanidad estaba en peligro. Recordemos los estudios del Club de Roma, en los que se señala a la contaminación como una de las causas límites principales del crecimiento, y una de las causas posibles de aniquilación de la humanidad. Sin embargo, recordando a Murais, podemos expresar que los "acontecimientos por los que nos preocupamos nunca suceden, antes se presentan otros peores", así tenemos la crisis del petróleo, que unida a la crisis social y económica, reduce la crisis del medio ambiente a una más entre muchas (Laborda *et al.* 1981). No obstante, hemos de destacar que es indiscutible que los productos químicos han aportado y aportan, grandes beneficios a la sociedad tanto en los países desarrollados como en los en vía de desarrollo, sin embargo, actualmente se viene advirtiendo que esos beneficios tienen un precio que hay que pagar en términos de salud humana y en calidad del medio ambiente, precio que puede ir en aumento a menos que se emprenda una acción vigorosa para regular el empleo de las sustancias o productos químicos. En este

sentido, la C.E.E., así como la OMS/FAO, OCDE, EPA, etc. están dando normativas muy estrictas para conseguir una armonización y contribuir al desarrollo, sin afectar a la calidad de vida. Deseamos expresar nuestro criterio (1977) que el desarrollo económico y conservación de la naturaleza que lejos de presentar un antagonismo deben de ser complementarios, si el desarrollo se hace las bases científicas específicas. La conservación de la naturaleza no puede ni debe de estar reñida con el desarrollo económico (Laborda *et al.* 1982).

Como resumen de esta producción sobre el concepto de toxicología ambiental podemos expresar que los estudios toxicológicos y ecotoxicológicos previos, son imprescindibles a la introducción de un producto químico, natural o sintético en la cadena social, ya que un principio o fin de la toxicología es el descubrir los peligros potenciales y actuales de los productos químicos para los mamíferos, plantas, aves y peces sin olvidar las repercusiones de los mismos en el medio ambiente. Indicando que para nosotros, es fundamental que, con independencia de la actividad positiva de un producto químico, se realicen de forma exhaustiva los estudios toxicológicos, a fin de determinar el riesgo potencial y contribuir de forma clara a los programas de salud, mediante el establecimiento de las prevenciones toxicológicas, necesarias para conseguir un mejor uso de los productos químicos de posible registro o autorización de venta (Laborda, 1984).

La salud ambiental, mediante normas, debe de conducir a la protección de los individuos, las poblaciones humanas y su progeñie, así como a la flora y fauna, de los efectos adversos de los factores ambientales peligrosos, incluidos claro está, las sustancias químicas. Las normas de salud ambiental aplicables a las sustancias químicas se pueden formular en términos de concentraciones en componentes ambientales (aire, agua, alimentos, suelo); o de cuantías de sustancias que pueden ser absorbidas por el organismo. Dichas concentraciones o cantidades deben ser suficientemente bajas para no alcanzar la dosis umbral o que la población no esté sujeta a un riesgo inaceptable (OMS/PNUMA, 1980).

Contaminación por metales

Siguiendo el criterio Duffus (1983), los metales traza en sentido geológico son las principales fuentes de los problemas de toxicidad debidos a los metales, puesto que los organismos en su mayoría no se adaptan a ellos cuando se encuentran en el ambiente en altas concentraciones. Los metales traza pueden dividirse en pesados ($d > 5 \text{ g.cm}^{-3}$) y ligeros ($d < 5 \text{ g.cm}^{-3}$).

Con independencia de que la liberalización y la presencia de niveles excesivos de metales traza puede ser motivado por procesos geológicos naturales podemos expresar que los seres humanos pueden producir liberalización de más metales, quemando combustibles fósiles, descargando residuos industriales, agrícolas y domésticos, o bien mediante la aplicación intencionada de ciertos compuestos pla-

guicidas. Es un hecho, que los metales se acumulan, al no sufrir transformación, ni proceso de destoxicación y, de ahí que constituyan un problema grave en los procesos de contaminación y que su paso al medio ambiente debe de ser rigurosamente controlado. Hemos de indicar que el problema de los metales como elementos contaminantes no es fácil de enfocar, no obstante ello es cierto, que han presentado problemas y los presentan hoy día, dando lugar a procesos de intoxicaciones e incluso a enfermedades, que es preciso enfocar a fin de establecer los procesos de prevención adecuados y no encontramos que los hechos causales, como la enfermedad de Minamata por metil-mercurio, sea ya el hecho desencadenante para afrontar el problema. Es necesario controlar las descargas de los residuos para enfocar toda la problemática de la contaminación ambiental por metales, problema difícil, pero que es necesario canalizarlo si queremos evitar el grave problema debidos a los peligros y secuelas de los metales.

Dentro de los metales, enfocaremos de entre los pesados los más importantes, indicando que conocemos los criterios de la Agencia para la Protección del Medio Ambiental de Estados Unidos sobre los peligrosos y candidatos a peligrosos. Así enfocaremos, el Mercurio, Plomo, Cadmio, Estaño y Cinc.

En términos generales y siguiendo el criterio de Municio (1981), "todos los metales pesados exhiben una toxicidad elevada frente a los sistemas biológicos, de modo más importante por la acción que ejercen entre las actividades enzimáticas; las interacciones que tienen lugar entre los metales pesados y las proteínas, en general, se centran ya sobre una especial disposición primaria de los aminoácidos o sobre determinados sustituyentes, imidazol, tiol, carboxilo, etc., que participan de forma decisiva en la actividad de la macromolécula catalítica de modo más importante. En algunas circunstancias el efecto biológico de los cationes depende de su concentración, de modo que frente a la inhibición, que se produce a elevadas concentraciones, se logra una máxima actividad a niveles óptimos del metal".

Con referencia al mercurio, es de todos conocido el grave incidente de la bahía de Minamata (Japón), con la grave intoxicación por metil-mercurio al contaminar las aguas como consecuencia de liberar aguas residuales de una fábrica química que usaba catalizadores de sulfuro de mercurio en la producción de acetaldehído; dando lugar a 115 muertos y muchas personas parálíticas. Otra manifestación ocurrió en el río Agana (Nijata - Japón, 1964 - 1965) con 23 muertos, y estas dos manifestaciones han dado lugar a la ya conocida enfermedad de Minamata. De todos los compuestos de mercurio, el derivado metil, es el que tiene mayor toxicidad. El mercurio inorgánico, con pequeña toxicidad, puede transformarse en los sedimentos por la acción de los microorganismos en metil-mercurio y contaminando moluscos y peces que al ser ingeridos, producen la sintomatología típica de parálisis, anormalidades en la división celular, inhibición de enzimas, e incluso en el nacimiento de niños con complicaciones cerebrales, (parálisis y retraso mental), sin que la madre sufriese daño alguno, lo que puede demostrar el paso a tra-

vés de placenta y una concentración preferencial de feto. Hemos de indicar que los animales tienden a acumular mercurio, así el atún y el pez espada pueden acumular una concentración de 3.000 veces superior a la del agua en la que vive. Es necesario recordar las intoxicaciones producidas por el consumo de alquil-mercurio empleado en el tratamiento de semillas. Varios casos de intoxicación han sido atribuidos a los compuestos mercuriales (alquil-oxialquil y aril), así tenemos los casos de muerte en Guatemala, Irak y Pakistán a consecuencia de haber consumido semillas tratadas (1966, 61-63). En el año 1972, se repite numerosamente la intoxicación en el Irak al utilizar para la fabricación de pan semillas tratadas, con un balance de más de 200 muertos. Con posterioridad y a través de ganado vacuno, en Estados Unidos, alimentado con grano tratado, fue usado para el consumo humano produciendo intoxicaciones.

Debemos recordar que con independencia de lo anteriormente expuesto, ha sido preocupante los posibles efectos ecológicos. Ya desde 1950, se ha observado una relación entre semillas tratadas con alquilmercurio y un mayor contenido de mercurio en hígado y pulmón de aves (rapañas principalmente). Si bien los microorganismos son bastante insensibles al mercurio y derivados; el fitoplancton marino y dulceacuicola (diatomacpos), es muy sensible a los fungicidas organomercuriales pudiendo reducir su eficiencia fotosintética. Por otro lado muchas algas pueden producir concentraciones de mercurio del ambiente circundante.

Es lógico en éste marco hablar aunque sea de pasada de los agentes o contaminantes del medio marino y principalmente con arreglo a las rías gallegas. No entraremos en relatar todos, es frecuente la contaminación por microorganismo y de ellos se puede apreciar las grandes disposiciones de vigilancia a fin de asegurar un consumo con fines sanitarios.

En cuanto a los productos químicos, el principal problema que plantean es en términos generales su toxicidad directa con efectos mortales para la mayoría de los organismos marinos, a bajas concentraciones. En el caso de los mercuriales sus efectos se han hecho sentir en las zonas gallegas y recordemos que hubo un programa de vigilancia para conocer sus procesos de transformación. Quiero recordar que las condiciones de las magníficas Rías Gallegas, los aumentos del peligro en términos generales son mayores, y que es lenta la renovación de sus aguas.

En cuanto al tratamiento por intoxicaciones mercuriales, no se puede decir que se han conseguido muchos adelantos, sin embargo podemos hablar de un efecto que llamaríamos amortiguador o mitigador con el etilen-diamin tetraacetato de calcio, conocido como BAL.

Del *plomo*, podemos expresar que se encuentra ampliamente repartido o distribuido en la naturaleza, si bien, sus riesgos aparecen en el ambiente asociados al uso humano del metal y de sus derivados. Es ampliamente utilizado, así podemos citar industrias de cables, industria química (pinturas, insecticidas, etc.), en los procesos de fundición, vidrios y en gran cantidad en la industria del automóvil

y en especial la gasolina que contienen aditivos en forma de aquilino de plomo, siendo la causa más importante de las descargas al ambiente de plomo inorgánico. Los problemas de vertidos, como en general para todos los metales, contribuye a un problema grave ya que pueden contaminar aguas continentales y producir grandes acúmulos en los lodos, de gran importancia en los procesos de compostaje, para conseguir materia orgánica como fertilizantes y produciendo contaminación del suelo, que luego puede pasar a la planta y producir los procesos de contaminación en la cadena trófica. En este proceso, debemos indicar que el plomo puede afectar al proceso de degradación heterótrofa de la materia orgánica. Referente a la acción sobre la planta, no se conoce muy bien su toxicidad, si bien su acumulación tiende a ubicarse en el sistema radicular. Referido a los animales, sus acciones pueden ser por inhalación e ingestión, y solamente el tetraetilo de plomo puede ser absorbido por la piel. En cuanto a éste metal hemos de indicar que tanto la absorción como la excreción es muy lenta por consiguiente presenta el problema de acumulación, factor a tener muy presente. Dado que el plomo puede absorberse por los glóbulos rojos y circular por el cuerpo, encontramos sus acumulaciones en hígado y riñón, pudiendo pasar posteriormente a los huesos, cerebro y dientes, dando lugar a un peligro potencial, en su movilización en procesos febriles. En cuanto a su sintomatología, se conoce desde hace mucho tiempo con manifestación de vómitos, dolor epigástrico, pérdida de apetito, ulceración, etc. Hemos de recordar que la anemia es el síntoma primero que se aprecia en las intoxicaciones crónicas, al interferir el sistema hemo; pueden presentarse síntomas de degeneración del sistema nervioso central.

Conviene recordar las políticas de eliminar las descargas de plomo, por consumo de gasolina con aditivos de derivados alquílicos, en este sentido la C.E.E. está llevando a cabo una política de eliminar dicho aditivo para evitar esa importante fuente de contaminación ambiental.

Podemos resumir que la atmósfera es la vía principal para el transporte y distribución del plomo desde fuentes estacionarias o móviles en otros medios ambientales. Dada la bajísima solubilidad de los compuestos de plomo, tiende a localizarse cerca de los puntos de descarga y así ocurre en aguas naturales y en los suelos. No se conoce bien la transferencia masiva de plomo del aire a otros medios, aunque es probable que en una gran proporción sea debida a la sedimentación, siendo quizá el mecanismo más eficaz la lluvia. Parece ser que hay dudas sobre la biotransformación del plomo por microorganismos en el medio ambiente. Se debe que la planta toma plomo del suelo y del aire, si bien en cuanto a las mismas hay grandes diferencias, se han realizado y se vienen realizando estudios sobre determinaciones del plomo emitido por automóviles en zonas de tránsito denso, llegando a establecerse tres categorías; "precipitación cercana" o de las inmediaciones de la carretera, "precipitación distante" la precipitación alejada de ellas, pero dentro de la cuenca y "transporte por el aire" corresponde a pequeñas partículas

acarreadas fuera de la cuenca y depositadas en otras partes; pudiendo concluirse que la mayor parte del plomo emitido se depositó dentro de la cuenca. La eliminación del plomo del organismo se realiza principalmente por la orina y el tracto gastrointestinal.

Para el *cadmio*, podemos expresar que no es imprescindible para el organismo humano. Lo encontramos en suelos y agua en pequeña proporción, y como elemento de contaminación en los alimentos. Su importancia, desde la perspectiva de la contaminación ambiental, es debida a que en 1955 se produjo un incidente tóxico, dando lugar a la enfermedad de "itai-itai (ay-ay) como consecuencia a una acumulación de cadmio en arroz y soja, producida por una contaminación de las aguas procedentes de una explotación minera cercana (Tuyama Japón). Viene confirmada la enfermedad por los dolorosos síntomas de las fracturas múltiples producidas por osteomalacia, aumento de la porosidad de los huesos, al inhibir el mecanismo de reparación de los mismos. Parece ser que afecta al período posmenopáustico de las multíparas, lo que sugiere que además del cadmio intervienen otros factores. Parece que la fosfatasa alcalina del suero aumenta y el fósforo inorgánico disminuye. Se producen deformaciones del esqueleto con una pronunciada disminución de la estatura, proteinuria y glaucoma. Ultimamente se viene relacionando posible carcinoma de próstata principalmente en los agricultores, debido quizá a una mayor presencia de cadmio, en suelo, agua, alimentos, como consecuencias de vertidos industriales y contaminación de lodo, dedicados actualmente a compostaje.

Las principales fuentes de contaminación, son la minería y metalurgia, la industria química, la transformación de chatarra metálica, galvanoplastia, baterías, etc. Hemos de indicar que el cadmio en el ambiente puede ser peligroso debido a que muchas plantas y algunos animales lo absorben eficazmente y lo concentran en sus tejidos. Se puede asociar a las proteínas de bajo peso molecular, metalotio-neína, y se acumula en los riñones, hígado y los órganos reproductores (testículos).

Existe una estrecha relación con el cinc, ya que normalmente se extrae a partir de minerales de este metal, principalmente sulfuro de cinc, cuyo metal parece conferir cierta protección contra las intoxicaciones del cadmio. La acción tóxica del cadmio se atribuye a su vinculación a los grupos sulfhidrílicos de enzimas esenciales. Parece que existe una correlación con el calcio de forma que la absorción del cadmio está inversamente relacionado con el nivel de calcio.

Cinc (ZN). Hemos querido expresar este metal como elemento de contaminación por su estrecha relación con el cadmio. Es poco abundante. Se emplea principalmente para recurrir otros metales, en especial hierro y el acero galvanizado. Se le considera micronutriente formando parte de varios componentes y de la propia planta, poco peligroso, aunque su toxicidad puede aumentar debido a la presencia de arsénico, plomo y antimonio como impureza. Puede producir la "fiebre del cinc".

Los contenedores de cinc, no son adecuados para el almacenamiento de alimentos, sin embargo pueden ser adecuados para el agua y, ello es debido a que los alimentos ácidos pueden disolver suficiente cinc para producir intoxicación. Una ventaja del cinc, es que no tiene poder acumulativo a diferencia del metil-mercurio.

Estaño: ampliamente distribuido y usado, con preferencia en la fabricación de hojalata y varias aleaciones y compuestos. Es un micronutriente esencial, y su preocupación toxicológica es debida a su empleo como biocida (fungicida e insecticida), así como antimicrobiano y en pinturas anticorrosivas marinas. Debe tenerse mucha precaución al usarlo ya que puede causar daños a las cosechas y a los animales al acumularse en el sistema nervioso central con efectos dafinos.

Como final de este capítulo, quisiera indicar que con independencia de lo expuesto al principio referido a que las secuelas tóxicas de la acción de los metales pesados sobre los tejidos resultan de una "lesión bioquímica" primaria, en virtud de la cual se inhibe un proceso enzimático o metabólico crítico. Sin embargo, yo quisiera dejar bien aclarado es el de que la membrana celular es el primer punto atacado por los metales pesados y ello es debido a la presencia a grupos sulfhidrilos que son esenciales para las propiedades normales de permeabilidad y transporte de la membrana celular.

Contaminación por plaguicidas

Desde hace más de 20 años, nosotros venimos trabajando en toda la problemática que presentan los productos químicos, plaguicidas o fitosanitarios, que han tenido un gran incremento tanto en la defensa de los cultivos, como en las campañas sanitarias en la lucha antivectorial. No obstante, estos compuestos que presentan una acción positiva, y que han sido sintetizados como elementos de progreso, presentan en mayor o menor grado, toxicidad para el hombre y los animales beneficiosos, así como de impactos ambientales, que es necesario evaluar antes de su registro y comercialización. Al mismo tiempo, podemos considerarlos entre los principales contaminantes, tanto del medio ambiente como de la cadena trófica.

Hemos de expresar, desde un principio, que hoy por hoy, los plaguicidas en su utilización permiten evitar pérdidas tanto en cantidad como en calidad de las producciones agrarias, tan necesarias en el momento actual, con un fuerte desarrollo tecnológico, para cubrir la demanda de alimentos de la población mundial que se incrementa con una tasa del 2 por ciento anual y que para el año 2.000 sobrepasará la cifra de los 7.000 millones de población que hay que alimentar. De ahí el uso de productos químicos, plaguicidas, si bien es necesario potenciar la lucha biológica e integral para disminuir el consumo de dichos productos químicos y disminuir sus riesgos y por consiguiente los problemas de contaminación.

Hemos de recordar que con independencia de su acción de protección de los cultivos, su repercusión económica industrial, supera los valores de 39.000 millones de pts., precio fábrica, lo que puede comprenderse la importancia que estos productos químicos presentan desde la perspectiva económica, social y sanitaria.

Hemos de aclarar que estos compuestos, son productos xenobióticos para los cultivos con una misión específica, es decir proteger a la planta de plagas y enfermedades y permitir los procesos de conservación de las cosechas que luego han de ser alimento. Sin embargo, cuando el producto es aplicado a la planta, es necesario conocerle exhaustivamente, desde la identificación de la sustancia; la información relativa a la sustancia, al tiempo que se expresen a ser posible los procesos de transformación y biotransformación; propiedades físico-químicas; estudios de metabolización y residuos; estudios toxicológicos; estudios ecotoxicológicos y posibilidad de volver inofensiva la sustancia.

Por nuestra parte consideramos de gran trascendencia las normas y ensayos, encaminados a una reglamentación o normas que nos permitan el control de sustancias tóxicas en general, y los plaguicidas lo son sobre: los efectos sobre la salud; efectos ecológicos y propiedades físico químicas, con las características de su destino en el medio ambiente.

Indicamos que la persistencia de algunos plaguicidas, clorados por ejemplo, y el que determinados residuos aparezcan en la cadena trófica, han de profundizar en la evaluación de riesgos de estos compuestos. Es lógico que el peligro o riesgo de los plaguicidas dependa de muchos factores, ya que al ser compuestos que han de entrar en primera instancia en los sistemas ecológicos, han de presentarse las interacciones correspondientes del producto originario, como de sus metabolitos o productos de biotransformación. De ahí que hemos de tener muy presente sus propiedades tóxicas, que siempre destacamos como factor prioritario y posiblemente limitativo, ya que el mismo debe de ser restrictivo de valorar el efecto/riesgo tanto del producto activo como del formulado, así como la cantidad aplicada el método y momento, como la intensidad de aplicación, movilidad y persistencia en el medio ambiente.

Con independencia de su acción positiva biocida, aunque esta propiedad debe de ser preferente para desarrollar el producto, y conocidas todas las propiedades físico-químicas del ingrediente activo, composición del material técnico, propiedades del preparado así como la movilidad, junto con las producciones; como factor elemental inicial hemos de hacer los estudios toxicológicos. Para ello, ya hemos dejado definido, que el punto de partida es la determinación de la DL50 y CL50, al tiempo de conocer, las dosis subagudas, crónicas e incluso la aguda retardada, para con estos datos conseguir o efectuar su clasificación toxicológica con arreglo a las normativas o reglamentaciones vigentes. En el momento actual y después de una armonización de las Directivas de la C.E.E., se ha publicado el Real Decreto 3349/1983 de 30 de Noviembre (BOE nº. 20 de 24/I/1985), como desa-

rollo del Código Alimentario. Mediante la determinación de la toxicidad aguda y concentración letal, podemos clasificar el producto en las categorías: a) Baja peligrosidad; b) Nocivos; c) Tóxicos; d) Muy tóxicos, y con arreglo a los efectos ecológicos, en los niveles, con arreglo a su producción.

No obstante lo anteriormente expuesto, hemos de indicar, que desde hace años, nosotros venimos insistiendo y ello ya es norma en los Organismos internacionales, que el concepto de toxicidad ha sido totalmente modificado, aunque insistimos es punto de partida, la determinación de la DL50 y CL50. Hoy día se sabe que un producto clasificado como poco peligroso según el criterio anterior, puede producir procesos cancerígenos o mutagénicos, o bien presentar teratogénesis, y por lo tanto el término poco peligroso debe de ser eliminado en este caso, dándole como peligroso o bien sometido a vigilancia para conseguir resultados más clarificados. Sin embargo si se trata de un nuevo producto en estudio para su comercialización y registro, y presenta mutagénesis positiva, debe de ser eliminado pues es preferible su eliminación a equivocarse a registrar un producto potencialmente mutagénico y quizá cancerígeno.

En este sentido venimos trabajando desde hace años, para poner a punto distintos test, que nos permitan evaluar y conceder el riesgo potencial desde las perspectivas toxicológicas y ecotoxicológicas.

En este caso las pruebas de corta duración, nos permitirán conocer más exhaustivamente ese riesgo potencial toxicológico a través de los siguientes ensayos:

- a) ensayos mutagénicos con bacterias
- b) ensayos mutagénicos con hongos y levaduras
- c) ensayos mutagénicos con *Drosophila*
- d) ensayos mutagénicos con células de mamífero
- e) transformación en cultivos celulares
- f) daños y reparación del DNA en células de mamífero
- g) daños citogenéticos
- h) ensayos mutagénicos con mamíferos
- i) ensayos de cambios espermáticos

En nuestros laboratorios se hacen puesta a punto y se realizan los siguientes ensayos:

- Test estandar en placa o test de Ames con *S. Typhimurium*
- Test de fluctuación o test de Greer con *S. Typhimurium*
- Test de fluctuación o test de Green con *E. coli*
- Test citogenético de aberraciones cromosómicas

- Test de verificación de ensayo con eucariotas *Drosophila*
- Estudio de cambios espermáticos en mamíferos

En la perspectiva ecotoxicológica, se viene estudiando junto con los Test de *Daphnia* y *Clorella*, es necesario tener en cuenta los métodos de aplicación, lugar, dosis, extensión y clima y situación geográfica, a fin de conocer la movilidad, transporte, transformación, destino y la posible eliminación. Es decir, se necesita conocer muy bien al plaguicida para determinar su repercusión ecológica. Cuando empleamos un producto formulado, debemos tener presente su solubilidad en agua, su volatilidad, así como los fenómenos de adsorción con los elementos activos del suelo, ya que ello determinará los procesos de retención del plaguicida e influirá en el factor trascendental de la persistencia. Cuando nosotros aplicamos un producto plaguicida, ya conocida su clasificación, hemos de guardar las normas establecidas por la reglamentación. Así hay un período que va desde el último tratamiento a la fecha de recolección (Período de Seguridad PS), que tiene por misión mitigar la presencia del producto originario, de sus metabolitos en los procesos de biotransformación en la planta, para que llegue al consumidor en las mejores condiciones, esto es que la presencia del producto o de su transformado (Residuo), esté dentro de los límites autorizados a fin de que su acción nociva, de existir, sea la menor posible. Viene definido por límite máximo de residuos (LMRS), o cantidad autorizada, tanto por los organismos nacionales como por los internacionales. Ello tiene relación con la toxicidad, tanto del producto aplicado o del transformado o metabolito. Paralelamente es necesario fijar la IDA, ingesta diaria admisible para un producto o sus metabolitos que puede fijarse sin producir efectos nocivos. Estos parámetros son hoy de gran trascendencia pues sobrepasados los mismos las cosechas y alimentos pueden ser rechazados. Es muy importante, por nuestras investigaciones, tener en cuenta cuando se habla de residuos y de IDA, los nuevos criterios toxicológicos, es decir en el caso de la mutagénesis, daño a la información genética, es preciso valorar esta ingesta diaria para conocer los efectos mutantes, referidos al producto originario como al de biotransformación en su ruta metabólica. Periódicamente y por los organismos internacionales, que como es lógico España interviene con sus representantes, y mediante comisiones de expertos FAO/OMS, se publica para los distintos cultivos y para cada producto los LMRS y los IDA, a fin de ser tenido en cuenta por todas las naciones dentro del CODEX ALIMENTARIUS.

Otro factor a tener muy presente, es el referente a las posibles interacciones sinergismo y antagonismo, en cuanto al proceso de toxicidad, que es quizá el factor limitativo de la aplicación o establecimiento de prevenciones de un producto. Así cuando hablamos de una posible intoxicación de Aldrin, Dieldrin ó DDT, al estimular la actividad de los microsomas del hígado de rata, puede incrementar el metabolismo de otros compuestos administrativos con posterioridad y alterando

en consecuencia la toxicidad de éstos. Así el Aldrin y Dieldrin, aumentan la toxicidad del Clordano y Malatión, mientras que disminuyen la toxicidad de Toxafeno, DDT, Delnav y Diazinon.

Estos criterios han de ser investigados, para poder realizar una clasificación toxicológica adecuada y por consiguiente dar seguridades al consumidor, como a los impactos en el medio ambiente. Es necesario tener planificado el proceso de contaminación desde el concepto de investigación a priori, para tener las respuestas adecuadas en su momento. Estamos en una gran dependencia química, pero no por ello debemos de frenar el desarrollo, sino más bien contribuir al mismo con nuestras investigaciones.

BIBLIOGRAFIA

- DUFFUS, J.H. Toxicología ambiental. Editorial Omega.
- LABORDA, E.- Perspectivas de la Fitofarmacia. *Proc. I Jornadas Farmacéuticas (1977)*. 337-354.
- LABORDA, E. *et al.* "Registro Internacional de Productos Químicos Potencialmente Tóxicos". *Rev. Sanid. Hig. Pública*, LV: 1-10. 1981.
- LABORDA, E. *et al.* "Protección de la Naturaleza: Riesgos de los productos químicos potencialmente tóxicos". *Ann. Edafol. Agrobiol.*, 41: 2083-2097. 1982.
- LABORDA, E. "Criterios ecológicos en el uso de plaguicidas" *Ann. Edafol. Agrobiol.*, nº 5-6: 877-884. 1983.
- LABORDA, E. "Problemática actual de la investigación toxicológica". *Bol. Cons. Gen. Coleg. Of. Fcos.*, 86: 18-21. 1984.
- LABORDA, E. "Productos Químicos y Cáncer". *Bol. Inf. Coleg. Of. Fcos.*, 4: 29-32. 1985.
- LOOMIS. "Fundamentos de Toxicología". Ed. Acribia. 1982.
- MUNICIPIO, A.M. "Bioquímica Ambiental". *CEOTMA. Monogr.* nº 9: 185-205. 1981.
- REPETTO, M. "Toxicología fundamental". Ed. Científica Médica. 1981.
-