

I. CONCEPTES GENERALS

1.1 Toxicologia. Conceptes bàsics

La toxicologia és la ciència que estudia les substàncies químiques i els agents físics, mentre siguin capaços de produir alteracions patològiques als éssers vius. Alhora, també estudia els mecanismes de producció d'aquestes alteracions i els mitjans per contrarestar-les, així com els procediments per detectar, identificar i determinar aquests agents i valorar el grau de toxicitat (Repetto, 1997).

Una substància es considera agent tòxic quan és capaç de produir a un organisme un efecte nociu o perjudicial. Aquest efecte nociu generat per qualsevol agent químic, que administrat a dosis prou elevades pot provocar accions tòxiques als éssers vius, és el que es defineix com a *toxicitat*. Pot manifestar-se en poques hores o tardar diversos mesos a aparèixer. Així, seguint un criteri cronològic, podem classificar la toxicitat en:

- Toxicitat aguda*: els efectes adversos apareixen en un període menor a 24 hores després de l'exposició a l'agent tòxic.
- Toxicitat subaguda*: els efectes nocius apareixen a partir de les 24 hores i fins a 14 dies després de l'exposició.
- Toxicitat subcrònica*: els efectes adversos es manifesten a partir dels 15 dies i fins a 3 mesos.

-*Toxicitat crònica*: la manifestació dels efectes nocius apareix a partir dels 3 mesos (Ladron de Guevara i Moya Pueyo, 1995).

La toxicitat també es pot classificar en funció de l'efecte nociu que provoca a l'organisme. Així doncs, es parla de toxicitat tisular inespecífica, toxicitat tissular específica, carcinogènesi i teratogènesi (Ladron de Guevara i Moya Pueyo, 1995).

Per altra banda, els efectes tòxics d'una substància química poden ser reversibles i irreversibles, ja que depenen en gran manera de la capacitat dels teixits on actua per a regenerar-se. Els efectes induïts per un tòxic en el teixit hepàtic són, en gran manera, reversibles, perquè aquest teixit té una gran habilitat de regeneració. No obstant això, els efectes tòxics produïts al sistema nerviós central (SNC) solen ser irreversibles, perquè les cèl·lules diferenciades de l'SNC no poden dividir-se ni ser regenerades. Normalment els efectes carcinogèns i teratogènics d'agents químics es consideren efectes tòxics irreversibles (Goyer, 1996).

Altres conceptes importants en toxicologia són:

- DL_{50} o dosi letal 50: és la dosi calculada estadísticament d'un agent químic o físic (radiació) que s'espera que produeixi mortalitat al 50% dels organismes d'una població sota un conjunt de condicions definides.

- NOEL o nivell sense efecte observable: és la concentració més elevada o quantitat d'una substància que no causa alteracions en la morfologia, capacitat funcional, creixement, desenvolupament o duració de la vida dels organismes sota condicions definides d'exposició.
- NOAEL o nivell sense efecte advers observable: es poden detectar alteracions en la morfologia, capacitat funcional, creixement, desenvolupament o duració de la vida de l'organisme, les quals són considerades no adverses.
- LOEL o nivell mínim al que s'observen efectes.
- LOAEL o nivell mínim al qual s'observen efectes adversos (Faustmann i Omenn, 1996)
- Xenobiòtic: en sentit estricte, és qualsevol substància que interactua amb un organisme i que no és un dels seus components naturals (substància exògena, substància estranya) (Repetto, 1997).
- TI o ingesta tolerable: la ingesta d'una substància, que pot donar-se al llarg de la vida, sense risc apreciable per a la salut (s'expressa com a mg/kg de pes corporal per dia).

La toxicologia experimental, bé sigui en models *in vitro* o *in vivo*, tracta de descriure els efectes dels tòxics, estudia els mecanismes d'acció i possibles tractaments sota condicions que permetin controlar un gran nombre de variables. En els estudis amb animals s'han de seguir una sèrie de normes. En primer lloc, l'estudi s'ha de realitzar en espècies que tinguin un metabolisme similar a l'home, amb la finalitat de poder extrapolar els resultats obtinguts. En segon, la via d'administració del tòxic ha de ser la mateixa en els animals d'experimentació que en els homes.

1.2 Toxicologia de la reproducció i el desenvolupament.

Conceptes bàsics

Els efectes adversos que les substàncies químiques produeixen sobre la reproducció i el desenvolupament en mamífers varia en funció de l'etapa en la qual es produeix l'exposició a la substància.

Generalment, els efectes produïts en els sistemes reproductors dels adults es refereixen a canvis en la fertilitat i alteracions en l'espermatogènesi o ovogènesi. L'exposició perinatal s'associa amb dèficits en el desenvolupament i dèficits en les funcions orgàniques, mentre que els efectes produïts prenatalment s'associen amb defectes en el naixement i canvis en el desenvolupament i maduració del sistema nerviós central (SNC) (Zelikoff i col·ls., 1995).

Els efectes més greus de l'exposició prenatal a agents tòxics s'associen amb la mort abans del naixement (embrioletalitat) i d'altres de valorats en el moment del naixement: les malformacions i el retard en el creixement (Neubert i col·ls, 1980). Un dels períodes crítics de susceptibilitat als tòxics és l'organogènesi, etapa en què la majoria dels sistemes orgànics s'estan formant. El període d'organogènesi varia d'unes espècies a altres. Així per exemple l'organogènesi en el ratolí es considera des del dia 6 al 15 de gestació. En humans seria del dia 20 al 55 de gestació (Slikker, 1994).

Per estudiar de manera experimental els efectes dels agents tòxics, els animals més utilitzats són rates i ratolins, a causa del període de gestació curt i l'ampli nombre d'individus per ventrada, així com el baix cost i la fàcil manipulació. Actualment, per poder classificar i interpretar millor els resultats, la majoria dels protocols divideixen els treballs en tres fases per estudiar els tòxics en la reproducció i el desenvolupament (Bosque i col·ls., 1993). Segons els objectius plantejats, serà necessari elaborar un estudi de fase I, II o III.

Fase I: Es tracta de determinar els efectes que la substància química exerceix sobre la fertilitat, etapes inicial i final de la gestació, part i lactància. El tòxic s'administra a mascles i femelles adults abans de la concepció.

Fase II: S'avaluen la toxicitat materna i els potencials embriotòxic i teratogènic de la substància química. Els experiments de la fase II són molt rellevants ja que s'examinen els efectes maternotòxics i els potencials embriotòxics i teratogènics de l'agent tòxic quan s'administra durant el període d'organogènesi (Manson i Kang, 1989).

En la fase II, la dosi pot administrar-se durant tota la gestació, que s'assemblaria més a l'exposició humana, o durant certs moments o períodes de la gestació que es consideren més sensibles a l'efecte del tòxic que es vol estudiar. D'aquesta manera, podem perfilar millor els efectes de l'exposició tòxica en moments concrets del desenvolupament.

S'acostumen a valorar les variables següents:

- La toxicitat materna es refereix al conjunt d'efectes nocius sobre la mare gestant, el comportament, l'increment de pes, la ingesta, el pes dels òrgans, la funcionalitat orgànica, i la incidència de lesions macroscòpiques o microscòpiques en animals gestants exposats a una determinada substància química (Khera, 1987; Domingo i col·ls., 1988).
- L'embriotoxicitat i la fetotoxicitat es refereixen a qualsevol efecte tòxic sobre el producte de la concepció com a resultat de l'exposició prenatal.

La característica distintiva entre aquests dos termes és la fase del desenvolupament durant el qual es produeix aquest efecte, si és en la fase d'embrió embriotoxicitat o en la fase de fetus fetotoxicitat. Els termes inclouen malformacions i variacions, alteracions en el creixement i mort en l'úter.

En humans, l'estadi d'embrió dura fins aproximadament 8 setmanes després de la concepció i és seguida de l'estadi fetal (U.S. EPA, 1986, 1991). En ratolins, l'estadi d'embrió es dona entre els 4 dies i mig fins als 15 dies després de la concepció aproximadament, al qual segueix l'estadi de fetus (Rugh, 1990).

En rates, fins a finals de la segona setmana de gestació es dona l'estadi d'embrió, al qual segueix l'estadi de fetus (Rowett, 1960). Així, en rosegadors, comença l'estadi fetal a partir del dia 15 de gestació fins al moment del part.

La fetotoxicitat acostuma a donar-se quasi sempre junt amb la toxicitat materna, i molt sovint se'n considera conseqüència directa (Khera, 1984).

- Podem parlar de teratogènia quan una substància provoca l'aparició d'anomalies permanents, estructurals o funcionals (Manson i Kang, 1989).

Fase III: s'avaluen els efectes de la substància sobre l'etapa final de la gestació, el part, la lactància, la viabilitat neonatal i el desenvolupament de les cries. En aquesta fase el tòxic s'administra des del període final de la gestació fins al deslletament (Domingo i col·ls., 1988).

1.3 Neurotoxicologia

La neurotoxicologia és la ciència que estudia els efectes adversos estructurals i funcionals en el sistema nerviós (SN) provocats per l'exposició a agents químics. La neurotoxicologia pot ser permanent o reversible i es pot expressar en canvis estructurals o alteracions funcionals (neuroquímiques, electrofisiològiques, conductuals) (Dorman, 2000).

L'SN està format pel cervell, el cerebel, el tronc del cervell, la medul·la espinal (SNC) i els nervis perifèrics (SNP) que proporcionen innervació motora i sensitiva. Està clarament involucrat en el manteniment de la conducta sota condicions normals i sota l'exposició a agents químics (MacPhail, 1994).

En neurotoxicologia, tant els símptomes i signes com les alteracions motores, modificacions sensorials o l'estat mental alterat sorgeixen dels trastorns de les funcions de cèl·lules especialitzades de l'SNC i de l'SNP.

Desviacions dels nivells de rendiment esperat en tasques específiques i tests de funcionament neurològic són considerades com a anormalitats (Feldman i col·ls., 1999).

L'SN ofereix una diana única amb especials vulnerabilitats a agents tòxics. L'organització intricada que té aporta innumbrables oportunitats per al trastorn i la conducta reflectiria una sortida integrada de l'SN (Weiss i O'Donoghue, 1994).

La toxicologia del comportament és un camp emergent que està esdevenint molt important a l'hora d'avaluar el risc d'exposició a substàncies neurotòxiques, a causa de l'alta sensibilitat de la conducta cap a l'acció neurotòxica i la integració en funcions conductuals de diferents processos subjacents i neurofuncions, com la motora, la sensorial, l'atencional i la motivacional (Lucchini i col·ls., 2000).

Les anàlisis de la conducta han aportat, i continuaran fent-ho, importants contribucions al coneixement dels efectes tòxics dels agents químics en general i dels efectes neurotòxics en particular (MacPhail, 1994).

Els canvis conductuals poden influir en el desenvolupament de les cries, en l'increment de l'activitat motora, en la disminució de la força a les extremitats, en l'increment de les conductes d'escapament i en dèficits de l'aprenentatge cognitiu (Dobbing i Sands, 1971; Moorcraft, 1981; Gerber i O'Shaughnessy, 1986).

Existeixen molts exemples en la bibliografia en què alguns agents tòxics provoquen neurotoxicitat a les cries i no necessàriament a la mare. En d'altres casos, també s'ha trobat en animals d'experimentació que els adults són més susceptibles que no pas els animals en desenvolupament (Paule i col·ls., 1986; St. Omer i col·ls., 1991).

També s'ha proposat que de les exposicions perinatals a alguns agents en podria resultar una toxicitat silenciosa (o latent), la qual es manifestaria amb l'edat o els canvis ambientals (Weiss, 1990). Per tant, hi ha una evidència creixent que l'exposició durant el desenvolupament a molts agents químics pot produir alteracions a llarg termini en la conducta i en l'SNC (MacPhail, 1994).

1.4 Toxicitat dels metalls

Els metalls són probablement un dels grups de tòxics més antics coneguts per la humanitat. Difereixen d'altres substàncies químiques en el fet que no són creats ni destruïts per l'home; no obstant això, l'ús que en fa influeix en els potencials efectes que poden produir sobre la salut. En primer lloc, per la presència al medi ambient deguda a la contribució humana o antropogènica a l'aire, sòl, aigua i aliments. En segon lloc, per alteracions d'espècies o formes bioquímiques de l'element (Beijer i Jernelöv, 1986).

Els metalls es redistribueixen de forma natural en el medi ambient mitjançant els cicles biològics i geològics. Des del punt de vista geològic, l'aigua de pluja dissol roques i minerals, transporta el material dissolt cap a torrents i rius, i afegeix o treu en el seu trajecte part d'aquest material al sòl adjacent. Per altra banda, als oceans poden precipitar com a sediments, o bé passar a l'aigua de pluja per ser transportats cap una altra banda.

Els cicles biològics inclouen la bioconcentració de metalls en plantes i animals, els quals s'incorporen a cicles alimentaris. De la seva banda, els metalls presents en l'aigua i el sòl poden entrar alhora a la cadena alimentària (Goyer, 1996).

L'activitat de l'home pot reduir considerablement el temps de permanència dels metalls en forma mineral, formar nous compostos i augmentar-ne la distribució. Per això, la contaminació mediambiental per metalls reflecteix totes dues fonts naturals, així com la contribució procedent de l'activitat industrial.

Per a la població general, la dieta constitueix la principal font d'exposició a metalls amb una contribució addicional procedent de l'aire. A més a més, s'han de tenir en compte fonts potencials d'exposició procedents de productes i residus industrials, i una exposició potencial ocupacional.

L'estudi toxicològic d'un metall requereix una informació quantitativa respecte a les dosis o concentracions rebudes i els corresponents continguts del metall en òrgans i teixits. Les relacions dosis-efecte estan en funció del temps d'exposició i de la concentració del metall. Una exposició a metalls pot ser recent i prolongada segons el temps de retenció del metall al teixit. Un paràmetre important del metabolisme i del comportament del metall tòxic en l'organisme és el temps de semivida ($t_{1/2}$), és a dir, el temps que tarda l'organisme a excretar la meitat del tòxic acumulat.

Hi ha molts factors exògens que poden influir en la toxicitat produïda per metalls, entre els quals s'han de destacar l'edat i el grau de desenvolupament, ja que nens i gent gran semblen ser més susceptibles davant una exposició a metalls tòxics que la majoria d'adults (NRC, 1993). D'altres factors exògens són els relacionats amb l'estil de vida i inclouen l'hàbit de fumar o la ingesta d'alcohol. El consum de cigarretes, a més de provocar efectes pulmonars adversos, és una font d'exposició perquè en la composició hi ha alguns metalls tòxics. Per altra banda, la ingesta d'alcohol pot fer alterar la dieta i disminuir l'absorció d'elements essencials.

II. URANI

2.1 Generalitats

L'urani (U) és un element platejat blanc, dens, natural i normalment radioactiu dèbil. Es troba en tot el medi natural de forma variada, però en petites quantitats en roques, terra, aigua, aire, plantes, animals i en tots els éssers humans.

Taula 1. Concentracions d'urani en diferents materials i ambients (Kaye i Laby, 1993)

Material	Concentració (mg/kg)
Roques	1,8
Mar	0,0033
Aigua Corrent	0,00004
Homes	0,001

L'urani elemental té un nombre atòmic de 92, un pes atòmic de 238,0289 g/mol i forma part de la sèrie actínids de la taula periòdica. L'urani metàl·lic té una gran densitat, 19 g/cm³. El metall brilla a l'aire i és dúctil, mal·leable.

L'urani natural conté tres isòtops radioactius (o radioisòtops): ²³⁴U, ²³⁵U i ²³⁸U. El percentatge de cada radioisòtop en pes és 0,0054% ²³⁴U, 0,72% ²³⁵U i 99,27% ²³⁸U.

La vida mitjana (temps perquè la radioactivitat disminueixi a la meitat del seu valor) d'aquests isòtops és molt llarga, 244.000 anys per ^{234}U , 710 milions d'anys per ^{235}U i 4.500 milions d'anys per ^{238}U . L'urani decau en altres radioisòtops, anomenats progènie, fins que acaba com a isòtop estable (no radioactiu) de plom.

Quan es fragmenta en l'aire, l'urani metall és combustible i inflamable, una propietat anomenada piroforicitat, comuna a d'altres metalls com l'alumini (Al) i el ferro (Fe).

Tots els isòtops de l'urani tenen les mateixes reaccions a la natura i presenten gairebé les mateixes característiques físiques, com el punt d'ebullició, la volatilitat i el punt de fusió. En canvi les propietats radioactives dels isòtops són diferents.

En estat pur, l'urani natural, l'urani empobrit i l'urani enriquit només difereixen en la composició d'isòtops i per aquesta raó són pràcticament idèntics químicament, ja que tenen les mateixes reaccions al medi i produeixen els mateixos efectes químics, bioquímics i biològics a l'home.

2.2 Urani empobrit (DU)

El DU com a subproducte de l'enriquiment de l'urani requerit per la indústria nuclear s'obté des de 1940. L'urani es classifica com a DU quan les quantitats de ^{235}U i ^{234}U es redueixen cap a ^{238}U . El DU conté aproximadament de 0,3% a 0,2% ^{235}U , i 99,8% ^{238}U .

L'urani empobrit té una activitat específica de 14,8 Bq/mg que és aproximadament el 60% de la de l'urani natural (25,4 Bq/mg) a causa de l'extracció parcial del ^{234}U .

Tant l'U com el DU i els seus productes (^{234}Th , ^{234}mPa i ^{231}Th) es desintegren i emeten partícules α i β que no són gaire penetrants i s'absorbeixen fàcilment per mitjà de l'aire i la pell.

L'U i DU es consideren poc radioactius. Durant el procés que el DU es forma per l'enriquiment, els radioisòtops addicionals en el DU augmenten la dosi radioactiva del DU menys d'un 1%. Aquesta radiació afegida no produeix efectes radiològics addicionals.

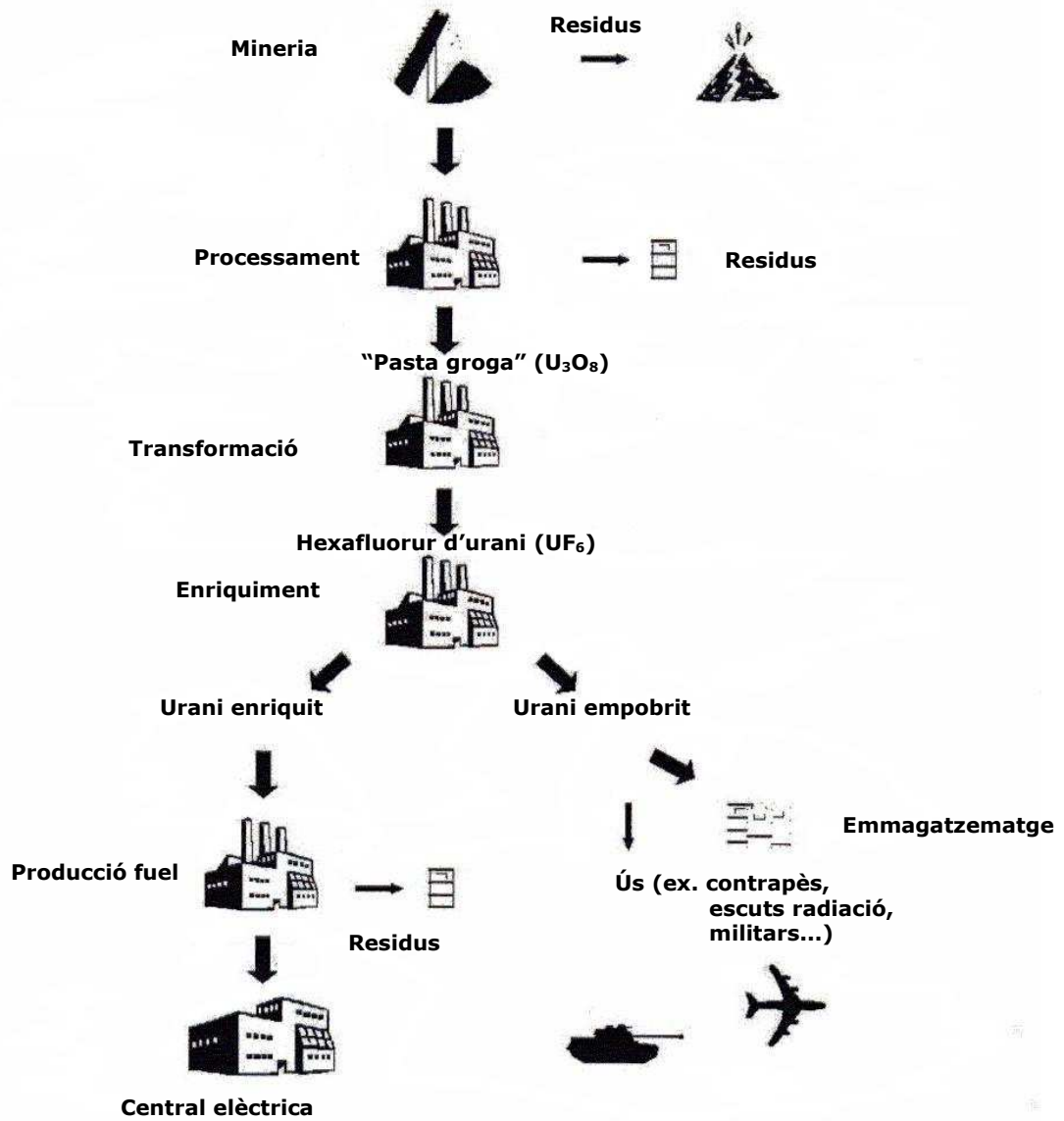


Figura 1. Esquema de la producció, enriquiment i ús de l'urani.

2.3 Fonts d'urani a l'ambient

L'urani es troba a les roques, l'aigua i el cos humà. Es tracta d'un element natural amb una abundància a la terra aproximada de 2 mg/kg (rang de 0,1 a 20 mg/kg). És més abundant que la plata i l'or.

Principalment l'exposició a l'urani es produeix per inhalació, ingestió o irradiació externa, mentre que de forma secundària, mitjançant absorció dèrmica o més concretament formes mòbils de l'urani.

La naturalesa pirotècnica de l'urani té una rellevància especial sobre l'exposició humana a causa de la producció de pols que contenen òxids d'urani. Els òxids més importants són el diòxid d'urani (UO₂), el triòxid d'urani (UO₃) i l'octaòxid de triurani (U₃O₈) (Harley i col·ls., 1999; CHPPM, 2000).

La biosolubilitat i la disponibilitat dels òxids U₃O₈ i UO₂ són relativament baixes, comparades amb d'altres formes d'urani a les quals estan exposats els treballadors de la indústria nuclear (ex. UO₃).

2.3.1 Aire

Segons l'Organització Mundial de la Salut (WHO 1998) els valors d'U en l'aire van de 0,02 ng/m³ a 0,076 ng/m³. Durant aquests estudis s'ha vist que el quocient ²³⁴U/²³⁸U varia molt en les mostres de pols.

A més d'altres carcinògens, el fum del tabac conté quantitats significatives d'urani i ^{210}Po . Així doncs, fumar dos paquets de tabac produeix a la zona 50 ng d'U que poden ser inhalats (WHO, 1998).

S'ha estudiat la solubilitat pulmonar de les partícules ($<10\mu\text{m}$ de diàmetre) produïdes immediatament després dels impactes de les municions (Jette 1990). Algunes d'aquestes partícules poden ser extretes pel transport mucociliar al tracte gastrointestinal (GI) i arribar a l'intestí on s'han de tenir en compte factors d'absorció.

El nivell d'exposició humana a la pols i aerosols derivats del possible impacte de DU oxidat incontrolat està en funció de la proximitat de l'home a la font de contaminació, el grau en què l'urani s'ha dispersat físicament i químicament al medi local, la mida de les partícules i la densitat de la pols produïda.

L'agència de protecció mediambiental americana (US EPA) estima que una exposició típica d'urani en l'aire resulta en una inhalació total d'aproximadament 2-20 ng ^{238}U /dia (US EPA, 2000).

2.3.2 Aigua

L'U sempre es troba en les aigües superficials i en les freàtiques. Hi ha un gran rang de concentracions des de 0,01 $\mu\text{g/l}$ a 1.500 $\mu\text{g/l}$ d'aigua.

En l'aigua de pluja les concentracions d'urani són baixes i variables (rang de 0,018 a 0,17 µg/l als EUA durant març-maig 1993; ATSDR, 1999). Diverses activitats antropogèniques implicades en el procés o ús de materials rics en urani poden modificar-ne l'abundància natural en aigua. Aquestes activitats mineres (urani, plata, altres minerals) i els processos industrials de l'urani per aconseguir la manipulació de fuel nuclear i d'altres productes inclouen el DU en diferents usos.

Els acetats, sulfats, carbonats, clorats i nitrats d'urani es dissolen ràpidament en aigua i generalment predomina la forma carbonatada. Aquests complexos poden estar carregats negativament o ser neutres i com a tals són molt movedissos als sòls i a les aigües infiltrades en regions àrides i semiàrides, com les zones mediterrànies. Sota condicions lleument àcides, típiques de climes humits, la propietat química de l'urani dominant serà la formació de complexos estables amb el terra orgànic. Això implica l'acumulació i retenció de l'U en dipòsits de turba (Benes i col·ls., 1998; Ebbs i col·ls., 1998).

Herranz i col·ls. (1997, 1999) van determinar el contingut mitjà d'urani en l'aigua de beguda de quatre plantes de tractament de la zona nord d'Espanya, i el valor obtingut va ser de 0,11 µg/l. Els mateixos autors van observar una davallada del 60% en el contingut d'urani de les aigües residuals vessades durant el procés de tractament, cosa que indicava un augment del contingut d'urani en els fangs d'aquestes aigües.

2.3.3 Terra

Els nivells d'urani al sòl, normalment no associats amb les fonts antropogèniques de contaminació conegudes, són d'1 a 2 mg/kg. Tot i això, poden haver-hi variacions que reflecteixin no només fonts geològiques, sinó també zones de dispersió amb el transport de sediments fluvials. Les concentracions tan elevades com 4 mg/kg es troben en zones llunyanes de qualsevol activitat antropogènica.

En llocs industrialitzats, l'urani es pot trobar associat a plantes processadores (ex. British Geological Survey, 1992) i residus del sector miner (Ledvina i col·ls., 1996; McConnell i col·ls., 1998), i també en zones d'agricultura on s'han fet servir fertilitzants fosfats rics en urani.

A diferència d'altres metalls, tals com el plom, la mobilitat de l'urani és deguda a la formació de complexos negatius estables (oxianions) amb oxigen i carbó.

2.3.4 Menjar

L'urani com a component del medi natural és present en quantitats ínfimes en tots els aliments. S'incorpora a la fibra dels aliments o s'adhereix a la superfície com a partícula de la contaminació. Les arrels vegetals són les que en contenen els nivells més elevats.

L'ATSDR (1999) cita una revisió de la ingesta oral d'urani als EUA amb un rang de 0,9 a 4,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$ al menjar i el mateix rang a l'aigua de beguda, per una ingesta total de 1,8 a 3 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Harley (1988) cita una revisió de diferents fonts naturals de contaminació radioactiva duta a terme a diferents països europeus i estima la ingesta d'urani en un rang d'entre 0,5 i 2 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Aquestes dades comparades amb la xifra de 0,5 a 3 $\mu\text{g}/\text{dia}$ al Japó i de 0,5 a 0,9 $\mu\text{g}/\text{dia}$ al Regne Unit suggereixen als autors una ingesta mitjana al món de 4 $\mu\text{g}/\text{dia}$ tot i que afirmen que no és clar si l'aigua de beguda s'ha inclòs o no en les afirmacions revisades.

Segons els estudis realitzats (taula 2) les concentracions d'U més elevades s'han trobat al marisc, als mol·luscos i a les margarides llises (9,5 a 31 $\mu\text{g}/\text{dia}$), suposadament a causa de les elevades concentracions d'urani a la mar. En d'altres aliments com el pa i les verdures fresques, les concentracions eren dues magnituds inferiors ($\approx 2 \mu\text{g}/\text{kg}$) mentre que en l'arròs i la carn era de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Els aliments amb un contingut elevat de fibra, afecten la incorporació d'urani a l'intestí humà, de la mateixa manera que ho farà amb altres minerals (Gibson, 1994). L'eficàcia en la neteja dels vegetals frescos pot variar significativament aquests valors.

La concentració mitjana en nou begudes diferents, incloent-hi te i cafè, és de 0,98 µg/l (rang de 0,26 a 1,65 µg/l) i en sèries d'aigua minerals, de 9,20 µg/l (Cheng i col·ls., 1993). Misund i col·ls. (1999) van fer un seguiment de 56 aigües minerals embotellades triades a l'atzar i van observar que el contingut d'urani oscil·lava de 0,0104 a 9,45 µg/l.

Com molts altres metalls, la disponibilitat als aliments, aigua i terres, afecta l'absorció del cos a través del tracte gastrointestinal. Per exemple, dietes riques en fibra en disminueixen l'absorció (Gibson, 1994; Golden i Golden, 1981) mentre que dietes amb la presència de lligands de baix pes molecular, tals com el citrat, en promouen l'absorció. Spencer i col·ls. (1990) van investigar els patrons d'ingesta i excreció d'urani i calci en l'home. Aquests estudis van confirmar el comportament similar dels diferents isòtops al cos i també l'eliminació d'una part significativa de tota la ingesta per via fecal (l'excreció per via urinària és aproximadament del 2% de tota l'excreció) (Leggett i Harrison, 1995).

L'ATSDR (1999) considera que la font principal d'exposició a l'urani és la ingesta. En una dieta estàndard la ingesta s'estima entre 0,9 i 4,5 µg/dia amb una mitjana d'1,5µg/dia (Linsalata, 1994).

Aliments	Concentració d'urani (ng/kg)
Verdura fresca	1900 ¹
	590-920 ²
Verdura en conserva	340 ¹
	90-180 ²
Arrels de vegetals	620 ¹
	940-1200 ²
Patates	72 ¹
	2660-2920 ²
	15000-18000 ³
Fesols	2200 ¹
	1500-3670 ²
Fruita fresca	160 ²
	710-1290 ²
Fruita enllaunada	81 ¹
	180-290 ²
Sucs de fruites	49 ¹
	40-120 ²
Productes de forns de pa	1900 ¹
	1320-1500 ²
	12000 ³
Farina	390 ¹
	250-680 ²
Productes integrals	1400 ¹
	1450 ²
Macarrons	300 ¹
	400-630 ²
Arròs	240 ¹
	1430-6000 ²
	15000 ³
Carn	190 ¹
	580-1320 ²
	20000 ³
Aus	64 ¹
	140-420 ²
Ous	150 ¹
	230 ²
	9600 ³
Peix fresc	110 ¹
	430-850 ²
	11000 ³
Marisc	16000 ¹
	9500-31000 ²
Productes làctics	59 ¹
	80-310 ²
Te	5000 ³
Cafè	6000 ³
Aigua	49

Taula 2. Concentració mitjana d'urani en productes alimentaris (¹Fisenne i col·ls., 1987; ²NCRP, 1984; ³US EPA, 1985).

El comitè científic de les Nacions Unides sobre els efectes de la radiació atòmica (UNSCEAR, 2000) ha calculat que tota la ingesta anual de l'home és de 460 µg en menjar i aigua, i de 0,59 µg per inhalació.

La bioacumulació del DU en la cadena alimentària està subjecta a un període de retard (*lag*) la magnitud del qual depèn de la climatologia, la disponibilitat de l'urani metàl·lic i les barreges dels òxids d'urani.

2.3.5 Altres fonts d'urani en la dieta humana

Les altres fonts d'urani en la dieta humana inclouen pols i terra, tots dos ingerits de forma inadvertida, ja que provenen dels estris que s'utilitzen per servir els aliments i la cocció.

- Material i procés de cocció

Landa i Councell (1992) van dur a terme diferents estudis en què van calcular la pèrdua d'urani de 33 productes de vidre i dos de ceràmics en els quals l'urani s'havia emprat com a colorant. Els productes de vidre van desprendre un màxim de 30 µg/L i en els productes ceràmics mantinguts en contacte amb una solució d'àcid acètic al 4% durant 24 hores, la concentració d'urani era de 3,1 mg/L.

- Urani a la pols i al sòl

Hi ha tres categories diferents d'ingestió de terra i pols:

a) Ingestions inadvertides de petites quantitats de terra i pols. L'elevada densitat de l'urani i la seva reactivitat química poden provocar una concentració amb diferents rangs de mida i densitat. Això pot comportar concentracions d'urani elevades.

b) Consum deliberat ocasional. Molts nens ho fan a causa del seu comportament explorador i durant un període curt de temps.

c) Geofàgia. Es refereix al consum persistent i intencionat de terra i/o pols, molt sovint en grans quantitats. Històricament s'ha reconegut un fenomen mundial, tot i que la prevalença s'ha associat a determinades comunitats (urbanes i rurals) i persones malnodrides (Geissler i col·ls., 1997)

El percentatge d'urani absorbit depèn de diferents factors com la forma físicoquímica del metall, la forma d'ingerir el terra, el pH de l'estómac, el consum d'aliments, el temps de permanència intestinal.

2.3.6 Exposició laboral

Les condicions de treball dels llocs on els homes s'exposen a l'urani són molt variables i depenen de la cultura de la salut i la seguretat. Els riscos potencials també depenen del tipus d'urani, de la química de l'urani i dels materials que es manipulen al lloc de treball. S'han identificat cinc grups principals de treballadors:

1. Els relacionats amb el sector miner.
2. Els relacionats amb la fabricació i processament del fuel nuclear.
3. Els relacionats amb la manipulació d'urani metàl·lic, components associats i aliatges durant la manufacturació i assemblatge de components industrials.
4. Els relacionats amb la indústria en la qual l'urani està present com a contaminant o producte.
5. Els implicats en serveis d'emergència d'accidents i moments posteriors o incidents implicats amb DU (incendis de fàbriques, accidents aeris).

2.4 Metabolisme de l'urani

Tot i la ubiqüitat de l'urani al medi, no s'ha trobat que tingui cap funció metabòlica en l'home ni en els animals, i gaire bé sempre s'ha considerat com un element no essencial.

- Biodistribució i tòxicocinètica

La seva gran afinitat per molts components fisiològics suggereix que normalment no es troba com a ions lliures. Per exemple, en molts fluids corporals i la sang, qui controla la mobilitat de l'urani en la circulació sistèmica són el carbonat, bicarbonats i complexos citrats de l'urani (VI) (Cooper i col·ls., 1982). Aproximadament la meitat de l'urani que circula a la sang es troba com a complex carbonatat (UO_2CO_3 i $\text{UO}_2(\text{CO}_3)_2^{2-}$) (Durbin, 1984) o associat amb complexos citrats. Tot i així, a pH lleugerament inferiors, en el rang de 5 a 6, l'urani s'adapta a molts lligands orgànics i se suposa que actuen en l'assimilació de l'urani als teixits corporals de la circulació sistèmica. En l'orina, l'urani predomina com a complex bicarbonat (Cooper i col·ls., 1982).

- Ingestió

L'absorció de l'urani del tracte gastrointestinal depèn de la biosolubilitat del component, el consum d'aliments previs i l'exposició continuada a agents oxidants. Wrenn i col·ls., (1985) han valorat la mitjana d'absorció humana a escala gastrointestinal entre l'1% i el 2%. Tenint en compte que els valors recomanats són del 2% (Leggett i Harrison, 1995; ICRP-72, 1996; WHO, 1998), aquests valors són acceptats.

Estudis realitzats en animals sobre els factors que influencien l'absorció gastrointestinal han mostrat que depèn de la quantitat d'urani administrada, l'edat i l'estrès dietètic com una deficiència de ferro.

- Inhalació

Estudis realitzats *postmortem* a treballadors exposats de forma ocupacional mostren grans quantitats d'urani als teixits pulmonars (Kathren i col·ls., 1989). Això implica que la inhalació és una via important d'acumulació. Acumular partícules al tracte respiratori depèn de diversos factors, com la mida i la forma de les partícules, la taxa respiratòria etc. Aquests factors s'han descrit en detall a *ICRP Human Respiratory Tract Model* (HRTM) (ICRP-66, 1994). L'absorció d'urani inhalat a la circulació sistèmica dependrà de la taxa perquè les partícules es dissolguin als pulmons i de les seves interaccions amb els lligands presents al fluid pulmonar.

En anàlisis realitzades *in vitro* de partícules (<10µm AED en diàmetre) produïdes després d'impactes de munició de DU, s'ha trobat que entre el 24% i el 43% del total de les partícules carregades es dissolen ràpidament (Jette, 1990).

- Danys i absorció dèrmica

Estudis realitzats en soldats amb fragments de DU (Hooper i col·ls., 1999) mostraven augments en la concentració d'urani en l'orina (més de 150 vegades superiors als controls). Aquests estudis també mostren una petita pèrdua constant d'urani en individus amb fragments durant un any, la qual cosa suggereix una petita pèrdua controlada de DU. En estudis paral·lels realitzats en rates s'observa un augment de la concentració de DU en ronyons i os, i també se'n van detectar certes quantitats al cervell, als testicles i als nòduls limfàtics d'animals exposats (Pellmar i col·ls., 1999a)

- Excreció i eliminació

La baixa absorció d'urani a l'intestí implica que la majoria de producte ingerit no absorbit se secreta per les femtes. Experimentalment s'ha vist que un cop l'urani entra a la circulació sistèmica, aproximadament el 90% s'excretarà a través dels ronyons en forma d'orina durant un període de pocs dies. La quantitat excretada depèn de les seves característiques químiques en sang. La retenció d'urani als ronyons s'ha atribuït a la creació de complexos amb proteïnes i fosfolípids al túbul proximal (Wedeen, 1992). L'excreció fecal comprèn menys de l'1% de l'urani ingerit (ICRP-69, 1995).

L'eliminació de l'esquelet és considerablement més lenta; s'han estimat vides mitjanes de 300 i 5.000 dies, basades en models de dos compartiments (WHO, 1998; Kathren i col·ls., 1989)

El nivell d'exposició ocupacional s'ha fixat en 0,8 µg/l en orina (FEMP, 1997). Aquest valor assumeix una inhalació aguda d'urani moderadament soluble durant un període de 60 dies de mostreig d'orina.

- Acumulació

En estudis realitzats en individus exposats de forma crònica, es reflecteix l'afinitat de l'urani pel fosfat, que és molt abundant a l'os. (Wrenn i col·ls., 1985; Arruda-Neto i col·ls., 2004). En d'altres estudis realitzats per Pellmar i col·ls. (1999a) en rates, es veu com en aquest model animal l'urani s'acumula a l'interior de l'SNC i als testicles. L'acumulació de l'urani als teixits del cervell també l'han estudiat Ozmen i Yurekli (1998) i Lestaevel i col·ls. (2005).

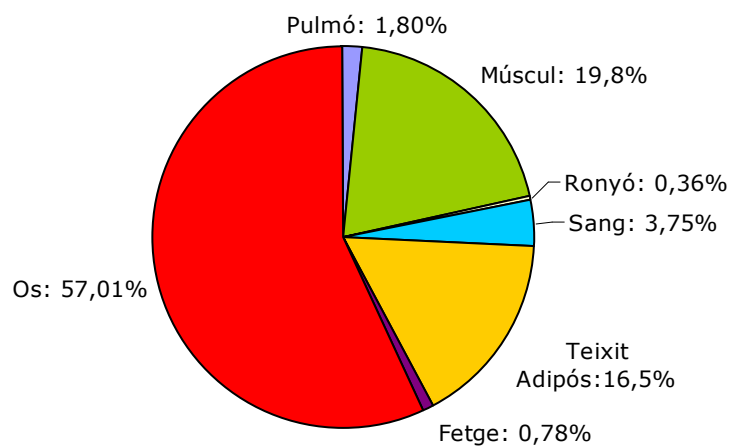


Figura 2: Distribució de ^{238}U en el l'home (Fisenne, 1993)

2.5 Aplicacions de l'urani a la indústria

La producció total calculada d'urani des del 1920, quan es va començar a enregistrar, és d'1,5 milions de tones (British Geological Survey, 2000), tot i que això és només una petita fracció de les 10^{14} tones que s'ha estimat hi ha a la litosfera.

Taula 3. Producció d'urani el 1998 (British Geological Survey, 2000).

País	Tones
Argentina	35
Austràlia	4.901
Canadà	11.041
Xina	500
República Txeca	611
França	508
Gabon	731
Índia	200
Kazakhstan	1.250
Namíbia	2.778
Níger	3.713
Pakistan	23
Portugal	19
Romania	100
Rússia	2.000
Sud-àfrica	965
Espanya	255
Ucraïna	500
EUA	1.872
Uzbekistan	1.930
Total al món	33.900

L'urani té pocs usos industrials. Històricament s'ha emprat en ceràmica i material de vidre, odontologia, catàlisi química, producció d'armes nuclears, etc. En l'actualitat les aplicacions que se li donen inclouen munició i armament militar. L'ús de DU s'ha reconegut en molts conflictes militars, incloent-hi les guerres del Golf, Bòsnia i Kosovo, i en molts fronts militars. L'ús en aquests conflictes demostra clarament els beneficis militars del DU.

2.6 Toxicitat química de l'urani

La toxicitat química de qualsevol element està relacionada amb la interacció d'aquest component amb els processos bioquímics del cos humà. Algunes d'aquestes interaccions poden ser beneficioses i fins i tot essencials, mentre que d'altres poden ser negatives.

Les accions químiques de tots els isòtops i barreges d'isòtops d'urani són idèntiques i independents de la seva activitat específica, perquè l'acció química depèn només de les propietats químiques. Per això, la toxicitat química de l'urani natural, l'empobrit i l'enriquit és idèntica (ATSDR, 1999).

Als anys noranta es van estudiar molt els símptomes i signes de malaltia entre els veterans de la guerra del Golf, i el paper a l'exposició de l'urani com a possible agent causant (Durakovic, 1999; Harley i col·ls., 1999; CHPPM, 2000; Fulco i col·ls., 2000).

Els riscos sobre la salut causats pels efectes químics de l'exposició a l'urani no relacionats amb les radiacions ionitzants es poden calcular mitjançant les guies IPCS (WHO, 1994).

2.6.1 Toxicitat de l'urani en animals d'experimentació

El comportament dosi-resposta d'una substància específica inhalada depèn molt de la mida de les partícules i de la naturalesa química. La toxicitat pulmonar de l'urani varia entre les espècies i depèn de la forma química de l'element (Tannenbaum i col·ls., 1951). L'hexafluorur d'urani pot provocar la mortalitat a rates i cobais a concentracions elevades (entre 26 i 35 mgU/m³). La causa de mort aguda és aparentment la irritació del tracte respiratori. Probablement no és deguda a l'urani sinó a l'àcid hidrofluòric, un producte de la hidròlisi de l'hexafluorur d'urani (Spiegel, 1949; Leach i col·ls., 1984), tot i que la mortalitat pot ser causada pels efectes als ronyons. Es van constatar edemes pulmonars, hemorràgies, inflamacions i emfisemes en rates, ratolins i cobais després de 30 dies d'exposició a 13 mgU/m³ en forma d'hexafluorur d'urani.

S'han observat petits canvis degeneratius en rates i gossos exposats a triòxid d'urani i gossos exposats a nitrat d'uranil hexahidratat a nivells d'exposició d'aproximadament 10 mgU/m³ durant 4-5 setmanes, però no, en canvi, després d'exposicions a diòxid d'urani o octaòxid de triurani (Dygert, 1949; Roberts, 1949; Rothstein, 1949).

Els conills són sensibles al dany pulmonar induït per l'urani. S'han observat edemes pulmonars i hemorràgies després d'exposicions a diuranat d'amoni, peròxid d'urani i triòxid d'urani, però no després d'exposicions a diòxid d'urani (Dygert, 1949; Pozzani, 1949; Rothstein, 1949).

En estudis a llarg termini, amb exposicions de fins un any de diferents animals (rates, conills, cobais, hámsters i gossos) i amb diferents components de l'urani (soluble i insoluble), no es van observar canvis pulmonars en un rang de concentracions de 0,05 a 10 mgU/m³ (Cross i col·ls., 1981a, 1981b). Exposicions cròniques en rates, gossos i micos de diòxid d'urani en dosis de 5 mgU/m³ d'1 a 5 anys no van mostrar canvis histològics ni al pulmó ni als ronyons. Un seguiment posterior a l'exposició mostra una lleugera fibrosi vascular i intersticial en gossos i fibrosi pulmonar en micos (Leach i col·ls., 1970, 1973). Tot i això els investigadors afirmaven que va ser la radiació i no la toxicitat química la causa dels danys apreciats.

Es poden produir efectes renals en animals després d'exposicions per inhalació de durada aguda i intermèdia. Deu minuts d'exposició en rates a 675 mgU/m³ en forma d'hexafluorur d'urani provoca una degeneració greu dels túbuls corticals entre 5 i 8 dies després de l'exposició (Spiegel, 1949).

Els mateixos efectes s'han observat en gossos entre 1 i 3 dies després d'1 hora d'exposar-los a 250 mgU/m^3 en forma de fluorur d'urani (Morrow i col·ls., 1982). S'ha observat proteïnúria i glucosúria en rates després de 2-10 minuts d'exposició a hexafluorur d'urani (Leach i col·ls., 1984).

En estudis de durada intermèdia amb cobais, porcs, ratolins, rates, gats, conills i gossos, les exposicions per inhalació a diferents compostos d'urani van danyar-los els ronyons. Els efectes eren compost-dependent i concentració-dependent i anaven des de lesions mínimes microscòpiques a l'epiteli tubular fins a necrosis greus de l'epiteli tubular en diferents espècies (Dygert, 1949; Rothermel, 1949; Stokinger i col·ls., 1953). En un d'aquests estudis, els ratolins van ser exposats a pols de tetraclor d'urani durant 30 dies. L'exposició els va causar degeneració greu, necrosis de l'epiteli tubular corticorenal i mortalitat en el grup d' 11 mgU/m^3 al tercer dia. Al final de l'estudi es va observar una degeneració tubular moderada en el grup de $2,1 \text{ mgU/m}^3$ i una degeneració mínima en el grup de $0,1 \text{ mgU/m}^3$.

Els efectes nefrotòxics de l'urani en els animals poden incloure danys als glomèruls, evidenciats per signes histopatològics als ronyons de les rates i conills exposats a 15,3 mgU/m³ de diòxid d'urani durant 23 dies (Dygert, 1949) i gossos exposats a 15 mgU/m³ de fluorur d'urani durant 5 setmanes i 16 mgU/m³ de triòxid d'urani durant 4 setmanes (Rothstein, 1949).

En estudis d'inhalació a llarg termini fets amb rates i gossos amb urani soluble i insoluble, en exposicions tan baixes com 0,05 mgU/m³ i tan elevades com 10 mgU/m³ entre 1 i 5 anys, es van veure danys als ronyons. Els efectes nefrotòxics trobats en aquests animals anaven de petites lesions microscòpiques en l'epiteli tubular a necrosis tubulars agudes (Leach i col·ls., 1970; Stokinger i col·ls., 1953).

La toxicitat oral dels compostos d'urani s'ha avaluat en diverses espècies animals. L'LD₅₀ oral de l'AUD s'ha estimat de 114 mg/kg per a rates i de 136 mg/kg per a ratolins (Domingo i col·ls., 1987).

Rates exposades a dosis de 5,6 mg U/kg van patir lleugeres disfuncions renals i petites lesions microscòpiques en l'epiteli tubular (Domingo i col·ls., 1987, 1989a).

En estudis de durada mitjana, exposicions a dosis orals d'urani (fluorur d'urani, octaòxid de triurani, nitrat d'uranil hexahidratat, tetraclor d'urani, peròxid d'urani, diuranat d'amoni) des de 0,05 mg/kg/dia fins a 7.858 mg/kg/dia durant 30 dies van danyar els ronyons. Els efectes nefrotòxics trobats en aquests animals van anar de petites lesions microscòpiques a necrosis extensives en l'epiteli tubular (Maynard i Hodge, 1949).

En rates exposades a nitrat d'urani en l'aigua de beguda durant 91 dies es van trobar lesions renals als túbuls, glomèruls i interstici en el grup d'animals tractats amb la dosi més petita (mascles 0,06 mg U/kg/dia; femelles 0,09 mg U/kg/dia) (Gilman i col·ls., 1998a). Estudis realitzats per McDonald-Taylor i col·ls. (1992, 1997) en conills van produir lesions renals similars (membrana glomerular basal engruixida). En conills, es van observar canvis histopatològics dosi-dependents al ronyó. Aquests canvis eren més evidents en els mascles (Gilman i col·ls., 1998b).

La patogènesi del dany renal en els animals indica que la regeneració de l'epiteli tubular es produeix en els animals supervivents després d'una exposició a urani discontinua (Dygert, 1949; Maynard i Hodge, 1949; Pozzani, 1949; Rothemel, 1949; Rothstein, 1949; Spiegel, 1949; Stokinger i col·ls., 1953; Bentley i col·ls., 1985).

Leggett (1989) esmenta que la tolerància es desenvolupa segons les exposicions repetides a urani, però no preveu el dany crònic al ronyó, com es mostra amb unes cèl·lules regenerades que són força diferents. Canvis persistents en els túbuls proximals de conills s'associen amb la capacitat del ronyó d'emmagatzemar urani (McDonald-Taylor i col·ls., 1997).

En diversos estudis fets amb ratolins als quals s'han subministrat components solubles d'urani (nitrat d'uranil hexahidratat, acetat d'uranil dihidratat) s'han estudiat els efectes teratogènics, embriotòxics i reproductius (Domingo, 1989a, 1989b). Es va observar fetotoxicitat relacionada amb l'exposició, pesos corporals fetals reduïts, malformacions externes i internes, augment d'alteracions del desenvolupament i disminució de la fertilitat. En rates es van detectar canvis degeneratius als testicles després d'administracions cròniques de nitrat d'uranil hexahidratat i de fluorur d'urani a la dieta (Maynard i Hodge, 1949; Maynard i col·ls., 1953; Malenchenko i col·ls., 1978).

Pellmar i col·ls. (1999a) van dur a terme estudis en rates a les quals els van implantar fragments esterilitzats de DU. Els resultats van concloure que en un model animal com les rates, l'urani es podia acumular al sistema nerviós central i als testicles.

En un altre estudi continuació del primer (Pellmar i col·ls., 1999b) es van observar canvis electrofisiològics a l'hipocamp d'aquests animals. Als 12 mesos les amplituds dels potencials sinàptics van ser més grans als teixits derivats de la dosi més elevada d'urani implantada respecte als controls. Tot i això, en el mateix model animal l'activitat motora no va ser afectada, ni van trobar-se diferències d'aprenentatge (Pellmar i col·ls., 1997), la qual cosa fa més difícil interpretar la significació de l'acumulació d'urani al cervell. Tampoc es van trobar signes de nefrotoxicitat en aquests animals, fet que dista molt d'estudis on el tractament era per via oral.

2.6.2 Toxicitat de l'urani en humans

Tot i les evidències que indiquen efectes letals de l'urani sobre els animals, estudis epidemiològics demostren que l'exposició de forma rutinària a urani en l'aire no està associada amb un l'augment de mortalitat (ATSDR, 1999). Diversos estudis epidemiològics no han observat cap augment de la mortalitat en treballadors exposats a urani com a conseqüència d'una patologia renal (Archer i col·ls., 1973a, 1973b; Polednak i Frome, 1981; Brown and Bloom, 1987; Checkoway i col·ls., 1988). A més a més, aquests estudis mostren que els treballadors exposats de forma accidental a nivells elevats d'urani no pateixen dany renal, tot i 38 anys després de l'exposició (Eisenbud i Quigley, 1956; Kathren i Moore, 1986). Cal tenir en

compte, però, que els tests emprats en aquests estudis no eren gaire sensibles.

Una comparació recent de ronyó obtingut d'autòpsies de set treballadors exposats a urani i sis controls va mostrar que patòlegs amb experiència sobre les patologies renals induïdes per urani no podien diferenciar els grups (Russell i col·ls., 1996).

Efectes retardats sobre el ronyó es van veure després que un treballador es va exposar de forma accidental a una elevada concentració de pols de tetrafluorur d'urani durant 5 minuts aproximadament en una habitació tancada (Lu i Zhao, 1990).

En canvi, no es van veure efectes renals en un altra sobreexposició per accident (Fisher i col·ls., 1990) en la qual es va fer un seguiment durant 2 anys a 24 de 31 treballadors. Tot i així, s'ha observat un augment de la mortalitat per nefritis crònica entre 2.514 treballadors que processen urani. Aquest estudi es va basar en sis morts, la qual cosa no presentava diferències estadístiques (Dupree-Ellis i col·ls., 2000).

Dipino i col·ls. (1998) va comparar cinc maneres de funcionament intel·lectual premòrbid entre un grup de pacients danyats per munició de DU en la Guerra del Golf. Desafortunadament només es van realitzar comparacions entre grups i va ser impossible comparar les dades amb aquells que patien danys no associats a l'urani empobrit.

McDiarmid i col·ls. (2000) van estudiar una cohort de veterans de la Guerra del Golf que tenien fragments de DU en teixits tous. Els resultats de la bateria de tests neurocognitius van suggerir una relació estadística entre els elevats nivells urinaris d'urani i una actuació "problemàtica" en els tests. Els tests sobre la funció neurocognitiva no mostren diferències estadístiques entre els veterans de la Guerra i el grup control. Tot i això, tal com es va discutir al Comité sobre els Efectes de la Salut Associats a l'Exposició Durant la Guerra del Golf (Fulco i col·ls., 2000) a causa de problemes metodològics és difícil proporcionar conclusions fermes sobre aquest estudi.

La funció renal en els veterans de la Guerra del Golf amb fragments de DU era normal després d'anys d'exposició, tot i la concentració d'urani en l'orina fins a 30,7µg U/g creatinina (McDiarmid i col·ls., 2000).

2.6.3 Estudis *in vitro*

Estudis *in vitro* en osteoblasts humans han indicat que es poden transformar en el fenotip tumorigènic (canvis morfològics, inducció de tumors quan són implantats en ratolins sans, diferències en l'expressió de l'oncogen ras i fosforilació de pRb) a causa del DU administrat en forma de clorur d'urani (Miller i col·ls., 1998a). Els autors consideren que aquesta transformació és deguda als efectes químics més que als radiològics, tals com la interacció de l'urani amb els grups que contenen fòsfor al DNA, i consideren que la magnitud de l'activitat és similar a l'observada en el cas del sulfat de níquel i acetat de plom.

El nitrat d'uranil és citotòxic i genotòxic en les cèl·lules ovàriques de hámster xinès (CHO). Provoca disminució de la viabilitat de les cèl·lules dosi-dependents, una disminució de la cinètica del cicle cel·lular i un augment de la freqüència de micronuclis, intercanvi entre cromàtides germanes i aberracions cromosòmiques (Lin i col·ls., 1993). Es va pensar que els efectes genotòxics d'aquest estudi es van produir per la unió del nitrat d'uranil als grups fosfat del DNA. Es va suggerir que aquests resultats proporcionaven un possible mecanisme pels efectes teratogènics observats (WHO, 1998). Miller i col·ls. (1998b) també van observar activitat mutagènica en l'orina de rates a les quals s'havia implantat DU (en múscul), tot i que no es va observar mutagenicitat significativa en sèrum.

III. ESTRÈS

3.1 Generalitats

El concepte d'*estrès* va ser introduït per Hans Selye (1907-1982), el qual va contribuir a establir l'endocrinologia moderna. Segons Selye (1955), el terme *estrès* defineix un estat o situació del cos produït per diversos agents nocius i manifestat per una síndrome de canvis que donen a conèixer la presència de l'estrès al cos. Selye va denominar aquests canvis "síndrome general d'adaptació", i es produeixen en tres fases:

- *Reacció d'alarma*: va incloure en aquesta fase la hipertròfia de l'escorça suprarenal, atròfia dels òrgans limfàtics i úlceres sagnants a l'estómac i duodè. A més, el sistema nerviós simpàtic (SNS) i la medul·la suprarenal augmenten la seva activitat.
- *Fase de resistència o adaptació*: en aquesta fase, l'escorça i la medul·la suprarenal retornen al seu ritme normal de secreció hormonal. Els canvis produïts durant la fase d'alarma com a conseqüència de l'augment de secreció de corticoides desapareixen durant aquesta etapa.
- *Fase d'esgotament*: aquesta última fase només apareix quan l'estrès és molt greu o es perllonga durant molt de temps. La secreció de corticoides i l'adaptació acaben per disminuir notablement. (Selye, 1936; Valdés i De Flores, 1986).

Altres definicions d'estrès més recents són:

1. L'estrès és una resposta altament individualitzada d'un organisme davant d'una sèrie de reptes externs i interns que l'individu no pot controlar o ho fa només amb una més o menys dificultat (Vogel, 1993).
2. L'estrès és una amenaça percebuda cap a l'homeòstasi i un estímul que causa increment en l'activitat autònoma i/o secreció hormonal (particularment hormones com cortisol i prolactina). El terme estrès "percebut" emfatitza que cada individu pot reaccionar de forma diferent a un esdeveniment o situació, segons l'estat físic i les experiències anteriors (McEwen, 1994a).

3.2 L'estrès com a resposta fisiològica.

Des del punt de vista fisiològic, l'estrès és una resposta altament individualitzada a un repte extern o intern. Altera el sistema nerviós vegetatiu (SNV) i provoca un desequilibri a favor del sistema nerviós simpàtic (SNS), i en aquestes situacions també s'observa una modificació en l'alliberament de glicocorticoides.

Els glicocorticoides són necessaris perquè el nostre organisme respongui d'una forma eficaç a l'estrès, però l'excés d'una manera mantinguda pot ser perjudicial per a l'individu (McEwen, 1994b; Sapolsky, 1994a; Stout i Nemeroff, 1994). En qualsevol cas, la resposta serà una programada per característiques genètiques, constitucionals o adquirides, i constantment modulada per factors ambientals (Valdés i De Flores, 1986).

Hi ha una evidència considerable que mostra que la resposta de l'eix hipotalamohipofític (HPA), es redueix progressivament després d'exposicions repetides al mateix estressor. L'habitució dependria de molts factors: la intensitat de l'estrès, l'interval de temps intersecció o la variabilitat interindividual (Lachuer i cols, 1994).

L'estrès, biològicament i evolutivament, és una resposta fisiològica que produït de forma puntual és estrès agut però en l'actualitat la majoria de les situacions que ens provoquen estrès són d'origen social o psicològic (relacions personals, promoció en el treball...). Així, activen d'una forma permanent estrès crònic aquest sistema i això augmenta la vulnerabilitat del subjecte a desenvolupar patologies.

Els glicocorticoides poden ser tant un risc afegit com un factor protector, segons els nivells i la durada. Tant el dèficit com l'excés d'aquestes hormones poden engegar mecanismes que facilitin la instauració de patologies tant generals com específicament a l'SNC.

Els glicocorticoides, juntament amb els mineralcorticoides són les principals hormones segregades per la glàndula suprarenal (còrtex suprarenal). Se secreten des de les zones fasciculades i reticulars del còrtex suprarenal, i depenen de la secreció de l'hormona adrenocorticotropa (ACTH) des de la hipòfisi, que al seu torn és regulada per l'alliberament del factor alliberador d'hormona adrenocorticotropa (CRH) des de l'hipotàlem (nucli paraventricular, NPV). La secreció d'aquests factors segueix un ritme circadiari ben desenvolupat després dels primers anys de vida (Nelson i col·ls., 1980) i el seu patró d'alliberament pot estar modulats per diverses variables, per exemple, l'exposició prèvia a situacions estressants (Curtis i col·ls., 1995), estrès físic o psicològic, exercici (Del Corral i col·ls., 1994), o nivells de glucosa (Dallman i col·ls., 1994); així el dejuni també tindria un efecte inhibidor sobre la secreció del cortisol en determinades situacions.

A més, aquest sistema té un mecanisme d'autoregulació de l'alliberament anomenat *retroalimentació negativa* (feedback negatiu), que l'exerceix principalment l'hipotàlem a través dels dos subtipus de receptors per als glicocorticoides: els receptors mineralcorticoides (MR o subtipus I) i els receptors glicocorticoides (GR o subtipus II).

Els receptors MR tenen una alta afinitat tant per als glicocorticoides com per als mineralcorticoides. Tenen efectes excitadors i són els responsables dels efectes tòncics d'aquestes substàncies. En canvi, els receptors GR tenen una baixa afinitat tant per als mineralcorticoides com per als glicocorticoides, de tal manera que només són ocupats a altes concentracions de glicocorticoides, i els efectes són de tipus inhibitori (efectes fàsics). L'ocupació a l'hipotàlem i a altres estructures centrals provoca que l'hipotàlem no alliberi CRH i per tant, disminueixi l'ACTH i els glicocorticoides (McEwen, 1994b). Per altra part, l'hipotàlem és una estructura que rep inputs de pràcticament totes les estructures del cervell i de la perifèria. Els receptors de tipus II o GR sembla que tenen el rol més important en la regulació de l'estrès fisiològic, i també serien els més afectats per les experiències primerenques (Gunnar i Barr, 1998).

El cortisol és el principal glicocorticoide que secreten els humans i altres primats, mentre que en rosegadors pràcticament no existeix; en el seu lloc es troba la corticosterona. En línies generals, podem considerar-los com les hormones de l'estrès, que permeten a l'organisme respostes ràpides, eficaces i adaptatives. Els efectes generals són:

- Augment dels nivells de glucosa a la sang mitjançant:
 - * La conversió de proteïnes en carbohidrats
 - * El trencament del glucogen

- * Reducció de la glucogènesi
- * Augment de la lipòlisi
- Immunosupressors
- Antiinflamatoris

Els efectes sobre els SNC es donen principalment sobre l'hipotàlem, l'hipocamp, l'amígdala, el còrtex prefrontal i el tronc del cervell. En general, es pot dir que:

- * Introdueixen una resposta perifèrica al cervell
- * Controlen a llarg termini l'excitabilitat d'alguns grups neurals
- * Modulen les funcions cognitives durant l'estrès

A les cèl·lules hi podem observar canvis ràpids (supressió o excitació) o lents (a llarg termini), que modifiquen la resposta a neurotransmissors o les propietats de membrana (Joels, 1997).

3.2.1 Diferències individuals en la resposta a l'estrès

Els organismes difereixen en la seva vulnerabilitat a l'estrès en resposta a estressors físics i sobretot psicològics. Hi ha una variabilitat interindividual més gran en la magnitud i qualitat de les respostes als estressors psicològics. En els estressors psicològics és acceptat que en realitat la interpretació d'un estímul com a nociu o perillós és el que determina la resposta d'estrès, i no necessàriament l'estímul en si.

L'estrès psicològic és un procés que depèn de l'avaluació cognitiva que cada individu fa de la situació, a més de la seva capacitat d'habitació. Situacions d'amenaça són percebudes i avaluades de diferent forma pels individus, i les respostes presenten igualment notables diferències (Buendia, 1993). Les respostes al repte són individualitzades, i per tant hi haurà diferències individuals tant en les respostes endocrines com autonòmiques (McEwen, 1994a).

Alguns investigadors han posat l'èmfasi en el rol de la genètica, i d'altres, en les diferents experiències perinatals pel que fa a l'augment de les diferències en la resposta de l'adult a l'estrès (Sapolsky, 1994b).

La resposta de l'hipotàlem a qualsevol estrès depèn no només de l'estressor específic, sinó també de la durada del patró d'estimulació, dels factors constitucionals, de les experiències prèvies, de l'edat i del sexe de l'individu, de les experiències perinatals i de la posició o no de dominància dins d'un grup social (Lightman, 1994). Així, altres autors existeixen també autors que han estudiat els trets de personalitat com a moduladors de la resposta cardiovascular a l'estrès (Al'Absi i col·ls., 2000).

L'estrès és una resposta altament individualitzada, que està determinada per factors genètics i ambientals, cosa que fa les generalitzacions força difícils. Un organisme se pot suportar l'estrès per un cert temps sense experimentar trastorns significatius. Tanmateix, si existeix vulnerabilitat en algun òrgan, l'estrès hi pot causar canvis patològics (Vogel, 1993).

3.3 Models d'estrès en animals d'experimentació

Els animals poden ser sotmesos a diferents tipus d'estressors, en els quals predominaran segons el tipus, l'estrès físic (calor, injeccions...), psicològic (aïllament) o mixt (immobilització o *restraint*) (Chernoff i col·ls., 1988; Kimmel i col·ls., 1993; Murata i col·ls., 1993; Rasco i Hood, 1994, 1995; Domingo, 1995; Miller i Chernoff, 1995; Grandin, 1997).

També es pot estudiar l'estrès provocant de forma química l'augment de glucocorticoides, per exemple administrant de corticoesterona (Magariños i McEwen, 1995). Això permet estudiar de forma aïllada un dels sistemes involucrats en la resposta a l'estrès.

3.3.1 Estrès per soroll

Està àmpliament acceptat que el soroll pot ser un estressor que causa canvis en les funcions biològiques. S'ha descrit que pot provocar modificacions endocrines tal com provoquen altres models d'estrès (Paparelli i col·ls., 1992; Soldani i col·ls., 1997; Salvetti i col·ls., 2000).

El soroll es considera generalment un factor d'estrès ambiental que les persones troben en el dia a dia (Gesi i col·ls., 1999) i és fàcilment aplicable a l'experimentació en animals. A la vegada, estudiar-lo és força interessant a causa de l'increment que hi ha hagut en les societats industrialitzades, on les persones s'hi poden trobar exposades no només en el lloc de treball, sinó també en el seu ambient familiar i de lleure. Així, molts investigadors han utilitzat el soroll com a model d'estrès en els seus estudis, com un model d'estimulació crònica de l'eix HPA (Alario i col·ls., 1987; Stam i col·ls., 1999). També s'ha utilitzat per avaluar els efectes de l'estrès sobre el desenvolupament (Kimmel i col·ls., 1976; Nawrot i col·ls., 1980) i la interacció amb d'altres tòxics durant el desenvolupament (Murata i col·ls., 1993).

Aquests experiments s'han portat a terme utilitzant diversos paradigmes (diferents tipus de soroll, intensitat, duració, amb intervals etc.), i fins i tot alguns autors han intentat comparar paradigmes de soroll amb possibles diferències en l'efecte estressant de cadascun (Nawrot i cols., 1980).

3.3.2 Administració d'hidrocortisona

Els efectes de l'estrès estan relacionats principalment amb els glucocorticoides. La hidrocortisona administrada en animals d'experimentació es pot fer servir com a substitut de condicions estressants, per reduir els efectes indesitjables d'altres condicions d'estrès físic. Per altra banda, estan descrites i es coneixen les dosis d'hidrocortisona que substitueixen situacions d'estrès lleuger-moderat (Magariños i McEwen, 1995).

3.3.3 Estrès per immobilització (*restraint*)

Un dels models més coneguts i utilitzats com a inductor d'estrès en animals és la immobilització. Aquest model s'utilitza en l'actualitat però té una llarga història. Així, el 1936 Selye ja va realitzar un treball sobre la influència de l'estrès per immobilització en animals de laboratori.

L'estrès per immobilització o *restraint*, és un model molt comú perquè és un estressor fàcilment controlable que es considera un model mixt d'estrès físic moderat i psicològic. S'ha utilitzat en moltes àrees de la biologia per avaluar la base dels canvis fisiològics associats a l'estrès (Marcilhac i Siaud, 1996; Colomina i col·ls., 1997, 2000; Alonso i col·ls., 2000).

En els últims anys s'ha utilitzat per avaluar els efectes de l'estrès sobre l'SNC i més concretament els seus efectes en l'aprenentatge i la memòria (per exemple Luine i col·ls., 1994, 1996; Szuran i col·ls., 1994).

3.4 Efectes de l'estrès en el desenvolupament

El desenvolupament de l'SNC està determinat per factors genètics i per l'entorn postnatal, però també per l'entorn matern durant la gestació. En aquest sentit, s'ha trobat una correlació altament significativa entre morbimortalitat infantil i estrès matern (Stott, 1973).

S'han fet estudis en humans utilitzant tests psicològics per determinar els nivells d'estrès. Els resultats indiquen que l'ansietat aguda podria estar associada amb un augment en el nombre de parts prematurs, parts amb menor pes del bebè i probablement parts amb d'altres factors afegits a l'estrès, els quals influeixen sobre la gestació, com són l'hàbit de fumar, una nutrició pobre o un nivell socioeconòmic baix entre d'altres (Scialli, 1988; Wadhwa i col·ls., 1993).

En contrast amb els resultats d'estudis epidemiològics, les investigacions amb animals de laboratori hi aporten dades més concretes, encara que més controvertides (Morishina i col·ls., 1978; Scialli, 1988).

Durant els últims anys diversos estudis han demostrat alteracions primerenques en el desenvolupament motor i anormalitat en el comportament de la descendència de mares estressades, amb increment de l'emocionalitat en les cries durant la seva maduresa, respostes alterades davant una situació nova i desordres en el curs normal de la diferenciació sexual, perdurables fins a la maduresa (Barlow i col·ls., 1978; Fride i col·ls., 1986; Chantal i col·ls., 1994).

En humans, al naixement i durant el període neonatal, neonats i lactants tenen el sistema adrenocortical altament làbil i sensible a l'estimulació (Gunnar, 1998). La investigació en animals mostra clarament que les experiències primerenques "programen" els circuits d'estrès del cervell d'una manera que afectarà la posterior competència cognitiva, la resposta emocional i l'activitat dels sistemes fisiològics que orquestren les nostres reaccions a l'estrès i al repte (Meaney i col·ls., 1994; Gunnar i Barr, 1998).

El cortisol, igual que altres hormones, és necessari per al desenvolupament normal de l'organisme. Els nivells de cortisol regulen la mort neuronal (apoptosi) i modulen la diferenciació i el creixement neuronal (Koob i col·ls., 1994; Gunnar i Barr, 1998; King i Edwards, 1999).

Les experiències prenatales i postnatales determinen la quantitat de receptors per a glicocorticoides al cervell (Gunnar, 1998). L'exposició prenatal a corticoides induïx una disminució de la neurogènesi al gir dentat de l'hipocamp (Lemaire i col·ls., 2000), disminueix els nivells de receptors, i per tant augmenta i perllonga la resposta de l'eix a l'estrès.

Així, s'ha descrit un augment de la por, disminució de la capacitat d'atenció, disminució de la resposta immune i augment de les catecolamines (Gunnar, 1998). Fins i tot, s'ha suggerit que l'estrès matern podria tenir efectes a llarg termini en els sistemes noradrenèrgic i dopaminèrgic de les cries (Schneider i col·ls., 1998). En aquest sentit, es va comprovar que l'estrès prenatal en rates produeix una descendència que és hipersensible a estímuls que provoquen ansietat, la qual cosa suggereix menor capacitat d'habitució perquè es mostren més vulnerables a estímuls estressants (Peters, 1982; Fride i col·ls., 1986).

Alguns investigadors han proposat que les diferències que es troben durant la maduresa de rates prenatalment exposades a estrès respecte a rates control només es manifestarien si aquestes s'enfrontessin a situacions que constitueixen una novetat o una situació estressant per a l'animal (Fride i col·ls., 1986; Szuran i col·ls., 1991).

Una altra diferència que es va observar en rates prenatalment estressades és el funcionament cognitiu (McGivern i col·ls., 1986). Se sap que l'hipocamp és crític per l'aprenentatge espacial, i que l'estrès fa empitjorar les tasques espacials relacionades amb l'hipocamp (Lemaire i col·ls., 2000). Es va veure que l'estrès prenatal disminuïa el pes de l'hipocamp en ambdós sexes (Morris, 1984; Szuran i col·ls., 1994).

Chantal i col·ls. (1994) van trobar en rates diferents respostes davant un estímul, tant en mascles com en femelles prenatalment estressats. Només els mascles presentaven uns nivells de corticosterona elevats als dies 3 i 21 després de la situació nova. Aquests nivells perduraven fins als 90 dies. També es va observar una disminució dels receptors de corticosteroides I i II de l'hipocamp als dies 21 i 90, però no es va trobar quan es va observar al tercer dia de vida.

Altres estudis constaten que en tots dos sexes, diferents estímuls estressants com la calor, la immobilització, etc. alteren el curs normal de la diferenciació sexual i també comporten alteracions del comportament sociosexual. Els efectes són més a llarg termini i acostumen a ser desmasculinització i feminització. En molts rosegadors, l'estrès prenatal va disminuir la freqüència de copulació i va augmentar les agressions entre mascles i l'infanticidi. En les femelles, es va produir alteració dels cicles, reducció de la sensibilització sexual i reducció del comportament agressiu postpart, alteracions en el comportament matern i reducció de la fertilitat i la fecunditat (Vom Saal, 1983; Anderson i col·ls., 1985).

Una qüestió que està encara per resoldre és si els efectes de l'estrès prenatal són mediats per la reducció de la ingesta i per la disminució del guany de pes dels animals gestants sotmesos a estrès.

Tampoc és clar si aquesta reducció de la ingesta i de l'increment de pes deguts a l'estrès estimulen els canvis hormonals que es donen en el fetus i en les femelles gestants durant situacions d'estrès o hi actuen juntament (Kinsley i Svare, 1986).

S'han observat reduccions agudes en els nivells materns de progesterona i de gonadotropina en rates amb malnutrició durant la gestació, les quals són molt similars a les que s'han descrit per estrès o immobilització (Rhees i Fleming, 1981). Ward i Wainwright (1988), després de sotmetre ratolins a estrès per immobilització sota diverses condicions, van comprovar que la baixa nutrició resultant de l'estrès per immobilització és suficient per produir els dèficits observats en la descendència quant al pes del naixement i pes del cervell als 32 dies de vida. Així doncs, confirmen els resultats obtinguts per Kinsley i Svare (1986) en rates.

En el sentit contrari a l'estrès prenatal, una cura materna adequada postnatal, pot provocar augment dels receptors dels glicocorticoides i, per tant, millor regulació de la resposta als estressors que poden arribar a revertir en els efectes adversos de l'estrès prenatal (Gunnar, 1998).

Els organismes i les psiques difereixen tremendament en la vulnerabilitat a l'estrès en resposta a estressors físics i sobretot psicològics. En aquesta variabilitat interindividual hi tenen a veure la genètica, les experiències perinatals, així com altres experiències al llarg de la vida que augmentaran les diferències en la resposta de l'adult a l'estrès (Sapolsky, 1994b).

3.5 Efectes de l'estrès en l'adult

En un principi, els canvis fisiològics i metabòlics que es produeixen en l'organisme davant una situació estressant ajudarien l'individu a afrontar la situació. Però quan la intensitat i/o durada de l'estímul estressant supera determinats nivells, la resposta desencadenada pot suposar una amenaça per a la salut i el benestar de l'individu, i es poden produir alteracions fisiològiques, metabòliques i psicològiques.

Els trastorns relacionats amb l'estrès que han rebut força atenció són:

a. *Alteracions en el sistema cardiovascular*

Quan els nivells plasmàtics de glucocorticoides són elevats durant un llarg període de temps, les cèl·lules impedeixen l'acció de la insulina sobre la captura de la glucosa de manera que es produeix un increment en els nivells plasmàtics de glucosa.

L'increment dels nivells de glucosa juntament amb l'elevació dels nivells de glucocorticoides produeix un emmagatzematge important de greix i la formació de plaques d'arteriosclerosi. Com a conseqüència es redueix enormement el rec sanguini al cor i es pot arribar a produir una isquèmia coronària.

b. *Alteracions en el sistema digestiu i problemes associats*

L'augment en els nivells de glucocorticoides que es produeix en situacions d'estrès sembla que és responsable de l'increment en la producció d'àcid clorhídric i en la reducció de les cobertes de protecció de les parets de l'estómac. Aquest procés incrementa la vulnerabilitat de l'estómac al dany, així com la possibilitat que en períodes d'estrès es reactivin o compliquin possibles úlceres pèptiques ja existents.

c. *Alteracions sexuals i del sistema reproductor*

L'estrès redueix considerablement els nivells de testosterona en mascles, i d'estradiol en femelles. Mentre que en homes la inhibició de la testosterona no produeix greus conseqüències manifestes, la reducció dels estrògens en femelles, a més de reduir la libido, provoca importants alteracions del cicle menstrual (dismenorrees), que causen generalment retards i disminució, i fins i tot pot arribar a desaparèixer completament el procés d'ovulació.

A més l'increment dels nivells de prolactina en femelles interfereix en l'acció de la progesterona. Per tant, en cas de produir-se fecundació, les possibilitats que l'òvul fecundat s'implanti en l'úter es redueixen.

En homes es pot veure inhibida la resposta davant de l'acte sexual, ja que es necessita un predomini simpàtic en la major part de l'organisme, mentre que per a l'erecció es necessita un to parasimpàtic (Sandi i col·ls., 2001).

La CRH inhibeix aspectes fisiològics i conductuals de la funció reproductiva. La reproducció és un estat que requereix un alt cost metabòlic, particularment en les femelles i ha d'estar lògicament ajornada durant l'estressor (Sapolsky i col·ls., 2000).

L'exposició a estressors o a nivells de corticosteroides elevats, inhibeix les conductes reproductives en molts vertebrats. Aquestes respostes conductuals són consistents amb la idea que les funcions "no essencials" són suprimides durant la resposta d'estrès per permetre a l'organisme respondre més efectivament a l'estressor (Orchinik, 1998).

3.6 Estrès i tòxics

La interacció tòxica fa referència a la modificació qualitativa o quantitativa de la toxicitat d'una substància per l'acció d'una altra. Aquest procés apareix principalment en l'organisme animal després de l'exposició, i dona com a resultat una resposta tòxica superior o inferior a la suma dels efectes (Krishnan i Brodeur, 1994).

En general, aquestes interaccions tòxiques poden ser bàsicament de quatre tipus:

1. Additives, quan l'efecte global és la simple suma dels efectes individuals.
2. Sinèrgiques, quan l'efecte de l'exposició a dos agents és més gran que els efectes de cadascun d'ells considerats de forma individual.
3. Potenciadores, quan un agent no provoca efectes tòxics en un determinat òrgan; però si l'exposició es produeix conjuntament amb un altre agent tòxic, la toxicitat d'aquest últim s'incrementa significativament.
4. Antagonistes, quan l'acció dels dos agents alhora resulta menys tòxica que cadascun d'ells per separat (Nelson, 1994).

Independentment del tipus, la interacció és conseqüència d'una alteració en la toxicocinètica i/o toxicodinàmica dels agents implicats. Una alteració de la toxicocinètica suposa una modulació en l'absorció, distribució, metabolització i/o excreció d'un agent per l'efecte d'un altre. Una alteració de la toxicodinàmica suposaria la competència entre dues substàncies per un teixit "diana", o bé que un dels tòxics alteraria la susceptibilitat de cèl·lules "diana" cap als efectes de l'altre tòxic (Krishnan i Brodeur, 1994).

En aquest sentit, les diferències entre organismes estressats i no estressats poden canviar la cinètica i la dinàmica d'un agent químic. S'ha demostrat la capacitat de l'estrès per augmentar la motilitat gastrointestinal a més d'alterar el rec sanguini, circumstàncies que afecten l'absorció, distribució, metabolització i eliminació de tòxics (Vogel, 1987).

L'estrès matern durant la gestació és també capaç d'afectar de forma adversa el desenvolupament embriofetal. S'han investigat les interaccions d'agents químics tòxics amb l'estrès matern i s'ha vist que la teratogenicitat dels tòxics pot veure's incrementada per l'acció de l'estrès (Rasco i Hood, 1994; Colomina i col·ls., 1995, 1997, 1998). Tot i així, en general aquest increment es manifesta quan el tòxic és administrat a dosis que ja són tòxiques per si mateixes per a les mares; és a dir, l'estrès només actuaria sobre els tòxics quan les dosis són prou altes per produir ja toxicitat materna (Chernoff i col·ls., 1988).