

JOSÉ BELLO GUTIÉRREZ
ADELA LÓPEZ DE CERAIN SALSAMENDI
Profesores del Departamento de Bromatología, Tecnología de Alimentos
y Toxicología. Universidad de Navarra

**FUNDAMENTOS
DE CIENCIA
TOXICOLÓGICA**



Etapas que caracterizan al fenómeno tóxico: fase de exposición y fase toxicocinética

- Consideraciones generales
- La fase de exposición: disponibilidad física y absorción del tóxico
- Los procesos involucrados en la fase toxicocinética

Consideraciones generales

El organismo vivo es un complejo biológico integrado por una serie de órganos, protegido de su medio ambiente por membranas o cubiertas especializadas, que además de resguardarle de las temperaturas extremas, evita las pérdidas de fluidos o los daños mecánicos, así como de bloquear la libre transferencia de sustancias químicas hacia el interior de órganos y células.

Para que una estructura química, ajena al ser vivo pueda ocasionar algún tipo de efecto sobre los mecanismos biológicos es preciso que tenga lugar una reacción, de naturaleza química o fisicoquímica, entre esa estructura y algunos de los compuestos químicos presentes en el sistema biológico. El desarrollo de estas reacciones ha de seguir los mismos criterios que rigen para los mecanismos no biológicos:

- a) Contacto físico entre las sustancias reaccionantes.
- b) Solubilidad en los fluidos, para que haga posible el contacto entre ellas.
- c) Eliminación de los productos de la reacción, para que el equilibrio químico no impida que la reacción se complete.

Todo ello debe cumplirse para que aparezca el fenómeno tóxico vinculado a la actividad perniciosa de una sustancia química extraña (xenobiótico) que ha

penetrado en un organismo vivo: los efectos nocivos de sustancias biológicamente activas son una consecuencia de la interacción, a nivel molecular, entre su estructura química y algunos de los sistemas biológicos. Por consiguiente, para realizar su actividad tóxica una sustancia química determinada resulta necesario que no solo tome contacto con un ser vivo, sino que la mayoría de las veces penetre en su interior.

En consecuencia, el contacto con una sustancia tóxica puede afectar al ser vivo de dos maneras diferentes:

- En el mismo lugar de contacto y, por ello, esas sustancias reciben el nombre de *tóxicos de acción local*. Son los que ejercen su acción de un modo inmediato sobre la piel, el aparato respiratorio, las mucosas corporales, etc. Suelen actuar por destrucción de la estructura celular al romper sus membranas mediante una alteración de las estructuras secundarias y terciarias de sus proteínas. A este grupo corresponden los productos químicos conocidos como corrosivos, cáusticos y vesicantes: ácidos, lejías, disolventes orgánicos, etc. Son sustancias con capacidad para ocasionar daños *in situ* bajo los trastornos más diversos, tales como bronquitis, conjuntivitis, etc., o bien forman un antígeno con las proteínas cutáneas, dando lugar a una dermatitis.
- En un lugar distante al de penetración y, en este caso, se les denomina *tóxico de acción sistémica*. Suelen ser la mayoría de las sustancias tóxicas, que mediante una translocación llegan a contactar con los puntos específicos sobre los que pueden ejercer su actividad nociva.

Genéricamente, la penetración de una estructura química en el interior de un organismo vivo se denomina *absorción*, fenómeno que en la práctica puede suceder a través de un amplio espectro de posibilidades. De acuerdo con lo indicado en la Figura 3.1, las posibles rutas de penetración son muy variadas, como diferentes resultan los caminos que han de recorrer para alcanzar sus sistemas biológicos específicos aquellas que han conseguido penetrar. Todo ello desemboca en numerosas interacciones posibles con los resultados más variados. Para desembocar en el efecto tóxico, el mecanismo implicado en las acciones tóxicas sistémicas exige la concatenación de una serie de procesos.

Desde un punto de vista conceptual hay que distinguir claramente entre dos términos:

- **Acción tóxica:** conjunto de procesos vinculados a la presencia de una estructura química que conduce a un efecto tóxico como resultado final.
- **Efecto tóxico:** resultado pernicioso que resulta de una alteración provocada sobre algún equilibrio fisiológico, o bioquímico, propio de un organismo vivo. En la práctica, este efecto nocivo puede ser reversible o irreversible.

La génesis de un efecto tóxico, que pudiéramos calificar de «clínicamente observable», responde a la suma de toda una serie de procesos bastante complejos

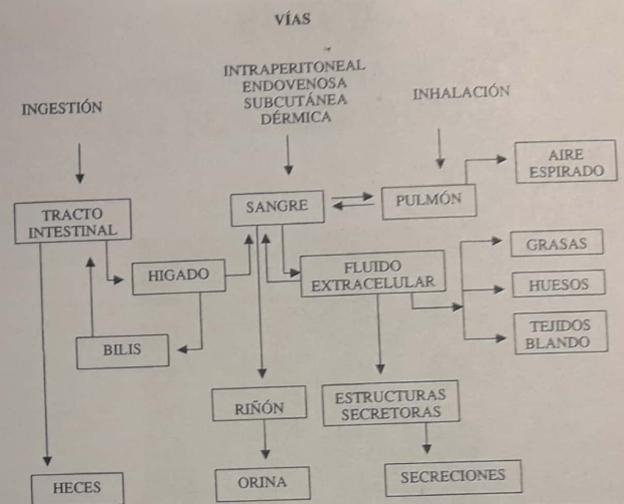


Figura 3.1. Posibles rutas a seguir por una sustancia tóxica que contacta con un organismo vivo.

que, de un modo arbitrario, se suelen agrupar en tres fases diferenciadas: Exposición, Toxicocinética y Toxicodinámica. En la Figura 3.2 se representa una sinopsis del mecanismo vinculado a la acción tóxica de una sustancia que permite llegar, a través de cada una de estas fases, desde el contacto hasta el efecto tóxico.

La fase de exposición: disponibilidad física y absorción del tóxico

En primer lugar, hay que considerar todo lo relacionado con la posible incidencia externa de una estructura a través de las eventualidades más diversas: el medio ambiente, la alimentación, la medicación, etc.

En este sentido, recibe el nombre de *fase de exposición* el conjunto de factores que permiten la penetración, o absorción, de una estructura química externa hasta el interior del organismo vivo.

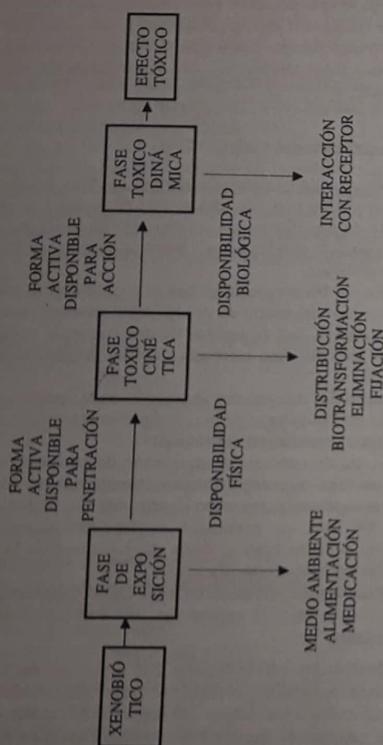


Figura 3.2. Fases de la acción de una sustancia tóxica.

Disponibilidad física del tóxico

En esta fase inicial del mecanismo tóxico, puede ocurrir que la molécula química alcance la forma activa que le capacita, o le dispone, para su penetración. Su resultado es lo que se suele conocer bajo el concepto de *disponibilidad física*.

Para poder cuantificar el nivel de exposición de un organismo vivo frente a la actividad nociva de una sustancia tóxica es preciso que se conozcan algunos datos relacionados con la procedencia de dicho tóxico y con su cinética ambiental. La liberación de sustancias químicas a la atmósfera se conoce con el nombre de *emisión*, mientras que el vertido en las aguas de ríos, lagos, mares, etc. se denomina *descarga*.

Cuando se trata de un accidente, el proceso suele ser ocasional, o esporádico, y casi siempre muy concentrado; en cambio, cuando responde a un hecho habitual y frecuente los niveles de vertido son más bajos, pero generalmente continuos durante un largo período de tiempo. Estos niveles se miden en masa/unidad de tiempo, aunque en las proximidades de la fuente de producción es interesante valorar también la concentración de la sustancia vertida en el medio, con el fin de poder prevenir la posibilidad de que aparezcan intoxicaciones agudas.

El proceso de transmisión de una sustancia química al medio ambiente se denomina *dispersión*; en él suele tener lugar una dilución en el aire o en el agua. Cuando se trata de una sedimentación en suelo, aguas subterráneas, suelo forestal, etc. recibe el nombre de *deposición*, que puede ser «seca» si resulta por la acción de la gravedad o «húmeda» si es ocasionada por el agua de lluvia (deposición húmeda).

Como resultado de una u otra se tiene una *concentración de exposición*, que se expresa en masa/unidad de superficie/unidad de tiempo. Para poder cuantificar una previsible exposición futura, resulta importante conocer tanto la concentración ambiental como la deposición. En principio, cuando se trata de sustancias que ejercen su acción tóxica de un modo inmediato, interesa saber los valores de las concentraciones en un momento determinado, pero en el caso de sustancias que se acumulan y dan lugar a una toxicidad crónica resulta más importante disponer de los valores medios correspondientes a largos períodos de tiempo.

Por lo general, el nivel de exposición al que puede estar sometida una población se valora de diversas formas:

- Como *exposición externa*. Se estima la cantidad de tóxico ingerida, o inhalada, a partir de sus concentraciones en los alimentos, bebidas, medio ambiente, etc.
- Como *exposición interna*. Se determina la presencia del tóxico dentro del organismo a partir de los valores del tóxico, o de sus metabolitos, en sangre y orina. Lo ideal sería conocer estas concentraciones en el órgano diana, pero pocas veces resulta factible.

Cuando las valoraciones de tipo ambiental (exposición externa) o de tipo biológico (exposición interna) se realizan con cierta regularidad durante un período, más o menos largo, de tiempo se habla de una *monitorización*.

Uno de los problemas que se le plantea a la Toxicología, de modo especial a la ambiental y ocupacional, radica en el hecho frecuente de una implicación de otras sustancias en el proceso de exposición al tóxico. Además, el conjunto de sustancias que pueden interactuar con el tóxico en el ambiente puede ser diverso, no sólo desde un punto de vista cualitativo (sustancias muy diferentes), sino también cuantitativo (concentraciones relativas muy distintas). En todos estos casos puede resultar muy difícil hacer una predicción adecuada de los riesgos que implica la exposición a ese tipo de tóxico. Dentro de los límites técnicos y económicos, se debe intentar mantener en el medio ambiente unas concentraciones mínimas de esas sustancias para que sea posible alcanzar los niveles requeridos para lograr un *riesgo cero*.

Dentro de los numerosos casos posibles en la práctica, hay que destacar aquellas *combinaciones peligrosas* de sustancias que, por el peligro implicado en la capacidad de reaccionar entre sí, puede obligar a un empaquetado, transporte y almacenamiento por separado. También en algunos de los incendios se puede formar mezclas de gases y vapores tóxicos. Así mismo, el empleo de agua para extinguir aquellos incendios que ocurren en industrias químicas implica un grave problema por el riesgo de formación de sustancias tóxicas. En lo que respecta al medio ambiente, cabe citar el peligro de los *smogs* (mezcla de humo y niebla) cuando incluyen anhídrido sulfuroso o tricloroetileno. Un ejemplo muy particular es el caso de los vertidos en óxido de mesitilo que algunas industrias hacen a los ríos. Por lo general, este producto suele ser vertido a concentraciones muy bajas y apenas resulta molesto; sin embargo, cuando coincide con la presencia de SH_2 , formado en esas aguas por un proceso independiente de putrefacción bacteriana, se transforma en un derivado mercaptano (4-mercapto-4-metil-pentan-2-ona), que incluso a muy bajas concentraciones presenta un desagradable olor a «orina de gato».

De una parte, la presencia de varias sustancias en el medio ambiente puede dar lugar a que sean absorbidas de modo simultáneo o bien por separado. De otra, cuando dos xenobióticos coinciden en el medio ambiente pueden ocurrir tres posibilidades:

- a) Que den lugar a efectos tóxicos diferentes.
- b) Que potencien su actividad tóxica.
- c) Que se reduzcan sus actividades tóxicas.

En los dos últimos casos se puede hablar de una interacción entre los dos xenobióticos, durante la fase de exposición. Ante el riesgo de que se produzca la segunda posibilidad, hay que evitar la coincidencia de sustancias peligrosas, es decir, no se deben mezclar aquellas sustancias que presenten peligros especiales cuando están juntas. Así por ejemplo, no se deben mezclar cianuros y ácidos, porque enseguida se produce ácido cianhídrico fuertemente tóxico; tanto los

metales alcalinos, como el Al y Mg finamente divididos, deben ser mantenidos separados de los halógenos y los hidrocarburos halogenados, porque pueden reaccionar entre ellos de un modo violento. Las consecuencias de estas interrelaciones pueden ser de lo más diversas: unas veces, pueden suponer un aumento del tiempo en el que las sustancias tóxicas quedan disponibles; por el contrario, otras veces se reduce este tiempo y con ello se disminuye el riesgo tóxico. No deben ser confundidas estas situaciones con la combinación intencionada de sustancias peligrosas.

La absorción o penetración del tóxico

Las principales fuentes de sustancias químicas capaces de contactar con los organismos humanos suelen proceder del medio ambiente y de los alimentos. Como ha sido puesto de manifiesto con anterioridad en la Figura 3.1, los xenobióticos que toman contacto con los seres vivos pueden llegar a su interior a través de las rutas más diversas.

En general, suelen ser las propiedades físicas y químicas de cada compuesto los factores determinantes del modo de penetración, muchas veces accidental y en algunas otras voluntario. Así, lo normal de una sustancia volátil es su penetración por las vías respiratorias, mientras que los productos sólidos han de hacerlo por la vía oral.

Por tanto, el estudio del mecanismo implicado en el fenómeno tóxico ha de comenzar por tomar en consideración todos aquellos factores que permiten, o facilitan, la absorción o penetración del tóxico.

En realidad, se trata de conocer la exposición de nuestros organismos a la posible actividad de tales agentes químicos, porque de su magnitud van a depender las concentraciones que pueden alcanzar dentro de los diferentes puntos del organismo. De aquí, que esta etapa resulte esencial para que un tóxico logre alcanzar a nivel de su receptor la dosis que hace factible la asociación con el órgano diana y dar lugar al efecto nocivo.

Aunque se podrían señalar diversos factores como determinantes del *Grado de riesgo* vinculado a la fase de exposición, sin embargo cabe destacar tres como los más relevantes:

- a) Factores relacionados con la higiene y la seguridad del lugar de trabajo, con la vivienda, o con el lugar donde se desarrolle la vida de las personas.
- b) Factores vinculados a los hábitos alimentarios de las personas.
- c) Factores fisicoquímicos ligados a la estructura química, reguladores de la posibilidad de atravesar las membranas biológicas que se le oponen a su paso hasta localizar al receptor biológico. Normalmente, las estructuras de los xenobióticos han de atravesar las barreras biológicas a través de mecanismos de difusión pasiva, porque los sistemas de transporte activo quedan reservados a las moléculas que tengan una analogía estructural con las biológicas naturales.

Una propiedad molecular esencial para facilitar la difusión a través de las barreras biológicas, por lo normal ricas en componentes lipídicos, es precisamente la liposolubilidad, hasta el punto que sólo las sustancias liposolubles tienen capacidad para ser difundidas con cierta velocidad. En este sentido cabe destacar tres parámetros, relacionados entre sí de alguna manera, que inciden sobre ella: el pH, el grado de ionización de la molécula y el coeficiente de reparto.

El pH es un factor determinante del grado de ionización, o de disociación, de una molécula y por tanto de su solubilidad en los lípidos, porque las formas no ionizadas, o no disociadas, son más liposolubles.

La difusión pasiva tiende a equilibrar las concentraciones a uno y otro lado de una membrana biológica, pero siempre en función de las distintas capacidades que tenga una sustancia para disolverse en la fase lipídica y en la fase acuosa, es decir, en función del coeficiente de reparto. De aquí la importancia práctica que adquiere la relación entre las concentraciones del agente tóxico en la fase lipídica (C_l) y en la fase acuosa (C_a), relación que se denomina *factor de bioacumulación* (K_b).

$$C_l \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} C_a \quad k_1 \cdot C_a = k_2 \cdot C_l$$

$$\frac{C_l}{C_a} = \frac{k_1}{k_2} = K_b$$

En relación con los agentes externos que pueden incidir sobre los seres vivos, el tiempo que tarda un organismo en equilibrarse con su medio ambiente va a depender de varios factores:

- Grado de lipofilia del agente extraño.
- Concentración del tóxico en el medio exterior.
- Superficie de intercambio.
- Volumen total del organismo.
- Masa grasa que caracterice al organismo.

En el caso de alimentos, el tracto gastrointestinal representa una superficie de intercambio muy importante: en el medio exterior, los enterocitos de la mucosa intestinal enriquecen su contenido en el tóxico, mientras que en el medio interior del tejido la concentración del tóxico viene a ser muy baja, por lo que se facilita la difusión pasiva.

Para la absorción de un xenobiótico por el organismo vivo no existen vías especializadas, sino que las estructuras tóxicas han de seguir las mismas vías disponibles para las sustancias que pueden ser consideradas como fisiológicamente normales. Por ello, dejando a un lado las vías especiales utilizadas en la

experimentación toxicológica, sólo existen tres vías que pueden ser conceptuadas como *naturales* para la penetración de los xenobióticos que llegan a través de la alimentación o del medio ambiente: la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

Penetración por la piel

La piel del ser humano puede estar en contacto con numerosos agentes tóxicos, pero por fortuna son muy pocos los que tienen capacidad para penetrarla. Dispone de unas barreras lipídicas que separa al organismo de su medio y le hace bastante impermeable. No obstante, existen estructuras químicas que pueden ser absorbidas por el tejido cutáneo en cantidades suficientes para llegar a provocar efectos sistémicos. Así, por ejemplo, el Cl_4C puede ser absorbido a través de la piel y ocasionar daño en el hígado; muchos plaguicidas pueden ser absorbidos por la piel de los obreros que los aplican y provocarles patologías graves.

Sin embargo, la posibilidad de que un xenobiótico penetre en el organismo a través de la piel está marcada, en primer lugar, por la estructura del tejido, que opone al paso del tóxico una barrera formada por un gran número de células. En el tejido epitelial caben distinguir varios tipos de células y organizaciones estructurales con unas características específicas y peculiares, que responden de modos diferentes al paso de cada xenobiótico: células epidérmicas, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, folículos pilosos.

Hay que tener en cuenta que la *velocidad* y *grado de penetración* pueden variar con bastante amplitud debido a lo heterogéneo de este tejido, que suele presentar zonas de grosores muy diferentes. Lo normal es el paso a través de las células epidérmicas, que ocupan la mayor proporción de superficie, mientras que el tamaño reducido de los folículos pilosos solo permiten el paso inmediato de sustancias de bajo peso molecular. Dada las características peculiares de estas estructuras cutáneas no extraña que el paso a través de ellas deba responder a procesos de difusión pasiva, marcados por la liposolubilidad de las sustancias. Por tanto, las sustancias con mayor riesgo en cuanto a su penetración en el organismo a través de la piel serán todas aquellas con características muy lipófilas: compuestos orgánicos nitrados; anilinas y aminas orgánicas de uso frecuente en la síntesis de colorantes; fenoles; ácido salicílico; etc.

Varios son los principales factores que determinan la absorción cutánea de un compuesto: las propiedades fisicoquímicas, sobre todo las vinculadas a la liposolubilidad; el pH; la magnitud de la ionización molecular; el tamaño de las moléculas; etc. También algunos factores locales, tales como la temperatura y el flujo sanguíneo pueden modificar la velocidad de absorción del tóxico.

Por otra parte, ha sido comprobada la existencia de otros dos factores reguladores de la velocidad y grado de penetración: la especie animal y la integridad del tejido epidérmico. Así por ejemplo, se sabe que el gato tiene una piel mucho

menos permeable que las ratas y los conejos, mientras que la permeabilidad de los cobayas es semejante a la del ser humano. Precisamente, esto explica que los insecticidas sean mortales para los insectos, donde son absorbidos a través de la gran superficie de su exoesqueleto quitinoso, mientras que a través de la piel de los mamíferos apenas llegan a niveles tóxicos.

También, todas aquellas circunstancias que afectan a la integridad del tejido cutáneo modifican la penetración de los xenobióticos a través de la piel: cuando la capa sebácea lipóide se encuentra intacta apenas resulta permeable a las sustancias hidrófilas, mientras que las lipófilas penetran con cierta facilidad; en cambio, cuando resulta dañada, ambos tipos de sustancias pueden ser absorbidas con toda facilidad. En este sentido, la penetración de los xenobióticos resulta facilitada por el daño ocasionado por la acción de álcalis y ácidos. También algunos disolventes orgánicos de alta polaridad, como pueden ser el dimetilsulfóxido, la dimetilformamida o la dimetilacetamida, pueden atravesar la piel con toda facilidad y arrastrar, a su vez, aquellas sustancias que les son solubles.

Penetración por las vías respiratorias

En los organismos vivos se pueden observar respuestas tóxicas como consecuencia de la absorción a través de los pulmones de xenobióticos que se encuentran en la atmósfera ambiental; en este caso se trata de una inhalación a la que sigue un proceso de difusión a través de los alveolos del tejido pulmonar. Como factor limitante hay que citar el tamaño de las partículas: solamente pueden pasar desde los pulmones a la sangre aquellas partículas cuyo tamaño sea inferior a una micra.

Las sustancias con estas posibilidades pueden ser de dos tipos:

- Gases y vapores: CO, NO₂, SO₂, Cl₂, C, C₆H₆, etc.
- Pequeñas partículas en suspensión: líquidas (aerosoles) o sólidas (nubes, polvos, humos, polen, etc.)

Tanto unos como otros pueden ser absorbidos con gran rapidez en los alveolos pulmonares, debido a que la gran superficie de estos favorece el contacto intenso con la sangre que fluye por los mismos.

No obstante, se pueden señalar varios factores que entran en juego para la difusión del xenobiótico hacia la sangre circulante a nivel de los alveolos pulmonares:

- La presión parcial de los gases.
- Las concentraciones del tóxico en los pulmones y en la sangre.
- La capacidad del tóxico para enlazar con las proteínas de la sangre.
- La solubilidad del tóxico en los lípidos sanguíneos.

Algunos pocos contaminantes ambientales apenas si plantean problemas de molestias; en cambio, muchos otros tienen capacidad para provocar intoxicaciones,

tanto locales como sistémicas. Los peligros actuales, o potenciales, asociados a una exposición del ser vivo a los contaminantes atmosféricos a través de las vías respiratorias, tienen particular importancia en los ambientes industriales, donde no resulta extraño encontrar con cierta frecuencia intoxicaciones que son una consecuencia directa de los ambientes de trabajo.

Por ello, la legislación sobre seguridad laboral ha establecido los niveles máximos atmosféricos permisibles para algunas sustancias, como garantía de unos márgenes de seguridad. Sin embargo, estos umbrales de seguridad solamente sirven como una orientación acerca de la peligrosidad relativa que conlleva cada uno de los numerosos contaminantes localizables en muchos ambientes profesionales.

Penetración por la vía oral

La vía oral representa la tercera de las rutas convencionales de penetración de xenobióticos en el organismo vivo y alcanza todo el tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Aunque se encuentra en la parte interior del cuerpo, sin embargo su contenido no debe ser considerado como algo integrante del mismo, como pueden serlo los fluidos biológicos, sino que desde el punto de vista toxicológico corresponde al espacio exterior.

Solamente unos pocos xenobióticos que llegan por la vía oral son agentes irritantes primarios, o cáusticos, que por ser tóxicos de acción local dan lugar a daños a nivel mucosal: ácidos, álcalis, fenoles, etc. Sin embargo, la mayoría de los tóxicos ingeridos por vía oral son absorbidos en el tracto gastrointestinal y provocan en el organismo efectos sistémicos.

La penetración de un xenobiótico a través del aparato digestivo tiene lugar fundamentalmente por difusión pasiva. Bajo las condiciones ordinarias, la absorción por boca y esófago suele ser poco significativa; sin embargo, va a ser en estómago e intestino donde adquiere su importancia, debido a los especiales valores de sus pH que van a ser los determinantes del grado de disociación molecular exhibidos por los compuestos iónicos débiles.

Por consiguiente, el proceso se desarrollará a velocidad diferente según se trate de ácidos débiles o de bases débiles:

- Para los ácidos débiles rige la fórmula

$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

En estos casos, la acidez estomacal (pH = 2) favorece las formas *no ionizadas* de los ácidos débiles y, por tanto, estas estructuras se difundirán (y absorberán) con mayor facilidad en el estómago, no así en el intestino donde la escasa acidez de su pH facilita la ionización de las moléculas.

- Para las bases débiles rige la fórmula

$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

En este caso, el pH básico del intestino delgado (pH = 6) da lugar a que las bases débiles apenas se disocian y, por tanto, tengan una mejor difusión (y absorción) en esta zona digestiva, al contrario de lo que ocurría con los ácidos débiles.

De gran importancia es la estabilidad de la estructura del xenobiótico frente a los diversos factores que pueden incidir sobre ella en el tracto gastrointestinal y modificar la magnitud de su absorción intestinal:

- La actividad de las enzimas digestivas sobre sus moléculas puede dar lugar a nuevos tipos de estructuras, con mayor o menor capacidad de ser absorbidas y una toxicidad potencial diferente.
- La interacción con los alimentos ingeridos puede afectar a los niveles de absorción.
- La actividad de las bacterias intestinales capaces de utilizar el xenobiótico como sustrato para su metabolismo específico.

Los procesos involucrados en la fase toxicocinética

Se entiende como *fase toxicocinética* al conjunto de procesos que dentro del organismo vivo determina la cantidad de tóxico que será capaz de tomar contacto con el sistema biológico específico con el que reacciona.

Se trata de una fase intermedia, pero importante, en el mecanismo global del fenómeno tóxico, que está integrada por una serie de procesos de índole muy diversa, cada uno de los cuales puede actuar como un factor determinante, o regulador, de la concentración que el tóxico puede alcanzar en el receptor y conseguir el nivel adecuado para provocar el daño tóxico; es decir, son responsables de que el tóxico se encuentre en las condiciones idóneas para poder actuar como tal. En consecuencia, los procesos implicados en esta fase toxicocinética determinan lo que se suele conocer bajo el nombre de *disponibilidad biológica* del tóxico.

Cuatro son los distintos procesos involucrados en esta fase del mecanismo tóxico: la distribución, la biotransformación, la fijación y la eliminación o excreción del tóxico. Cada uno de ellos son susceptibles de ser estudiados mediante tratamientos cinéticos, que implican una evaluación matemática con relación al tiempo de actuación del tóxico.

La toxicocinética clásica, muy vinculada al estudio de los medicamentos, ha establecido unos modelos relativamente sencillos y susceptibles de ser interpre-

tados con la ayuda de conceptos matemáticos. En estos modelos se postula una división del organismo en *compartimentos*, aunque en la práctica no tengan una correspondencia exacta con la realidad anatómica y fisiológica.

Cuando un determinado xenobiótico difunde de *modo homogéneo e instantáneo* hacia toda la masa corporal, lo que equivale a no presentar una afinidad específica por algún tejido u órgano que le retenga, se estima que el organismo funciona como un *único compartimento*. En este caso se tiene lo que se ha denominado *modelo monocompartmental*.

Por el contrario, cuando el xenobiótico se distribuye de *modo heterogéneo y lento*, lo que puede ser motivo a que se concentre más en unos tejidos que en otros, se habla entonces de *modelos bi y multicompartimentales*.

De modo general puede afirmarse que todos aquellos órganos, tejidos y fluidos del organismo que tienen una cinética semejante forman parte del mismo compartimento, denominado en este caso *compartimento central*, mientras que aquel órgano o tejido que con una cinética diferente lo retiene y concentra se le considera *compartimento periférico*.

Desde el punto de vista teórico, el número de compartimentos posibles puede ser bastante amplio, aunque son las propiedades fisicoquímicas del xenobiótico y las características del riego sanguíneo los factores que van a marcar la pauta para que un órgano, tejido o fluido sea considerado como tal.

En la actualidad se han desarrollado otros modelos basados en la fisiología del organismo, que permiten obtener ecuaciones específicas para cada órgano o tejido. Teóricamente, tales modelos permiten predecir con exactitud las concentraciones tisulares de un xenobiótico, siempre que se disponga de los suficientes datos fisiológicos y bioquímicos. Por desgracia, esto no suele ser posible en la mayoría de los casos que se presentan bajo estudio.

La distribución del tóxico

Una vez que el xenobiótico ha conseguido llegar a la sangre, puede decirse que se encuentra en condiciones para que tenga lugar su *distribución*, o translocación, por todo el cuerpo. Sin embargo, solamente una fracción de la cantidad de agente tóxico que penetra en el organismo vivo por cualquiera de las vías consideradas, va a tener la posibilidad de alcanzar su lugar de acción: el tejido considerado como órgano diana, en aquellos puntos de asociación con las moléculas de los sistemas biológicos, denominadas receptores.

La distribución del tóxico es un proceso dependiente de la capacidad que tenga su estructura química de pasar a través de las membranas celulares y, también, de su afinidad por los diversos componentes celulares. Es decir, las posibilidades de su distribución van a depender de sus propiedades fisicoquímicas. Cuando no pueden superar las barreras biológicas la distribución estará restringida; cuando tenga cierta capacidad de enlace o sea muy soluble en los tejidos grasos, quedará retenido en algunas partes del cuerpo. A su vez, en su caminar

por el organismo, la molécula se ha de enfrentar con procesos de metabolización, que pueden transformarla en otras estructuras químicas.

Normalmente, la velocidad de distribución hacia los diferentes tejidos viene determinada por el flujo sanguíneo a través de los mismos y por la facilidad con que cada sustancia es capaz de cruzar el lecho capilar y penetrar en las células de cada tejido en particular. Cuando el xenobiótico es hidrófilo, como ocurre con los ácidos y bases fuertes o los polialcoholes, se concentrará casi exclusivamente en la zona acuosa; cuando presenta un carácter intermedio, como las sustancias tensoactivas, la distribución vendrá dada por su coeficiente de reparto entre la fase acuosa y la lipídica. De hecho, el agua desempeña un importante papel dentro de sus tres posibilidades de presencia: a) en el plasma sanguíneo; b) en los espacios intersticiales; c) en el interior de las células.

La distribución de xenobiótico entre estos tres compartimentos acuosos no tiene lugar de modo proporcional sino que depende de sus propiedades moleculares, por lo que unas estructuras químicas pueden presentar una distribución más restringida que otras. Esta distribución del xenobiótico por todo el organismo resulta un proceso muy complejo, de tal modo que no es fácil determinar la posible concentración en cada compartimento corporal.

En algunos casos, el agente tóxico origina el daño en la propia sangre que circula, como ocurre por ejemplo con la molécula de arsenamina (AsH_3), que puede provocar la hemólisis de los eritrocitos sanguíneos. Sin embargo, lo normal es que sea transportado por el sistema circulatorio hasta los diversos órganos y tejidos donde tal vez desarrolle su actividad tóxica. Así, cabe citar los efectos nocivos que el mercurio o el plomo producen sobre el sistema nervioso central; los del tetracloruro de carbono sobre el tejido hepático; etc.

En definitiva, el proceso distribuidor del xenobiótico va a depender, en gran parte, de dos factores:

- a) De su capacidad de atravesar las membranas celulares.
- b) De su afinidad por los diversos tejidos.

En general, los xenobióticos son transportados dentro de la corriente circulatoria enlazados a otras estructuras, sobre todo a las proteínas plasmáticas, de la misma manera que lo hacen los componentes fisiológicos normales. De este modo, sustancias poco solubles en agua pueden ser fácilmente distribuidas a través de la circulación sanguínea. En este aspecto, la albúmina representa un papel preponderante al servir de transporte y depósito de numerosísimos compuestos, tanto endógenos como exógenos. Al igual que otras moléculas endógenas, con la albúmina sérica se enlazan la mayoría de las sustancias xenobióticas: Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , ácido ascórbico, ácidos grasos, ácido úrico, bilirrubina, digitonina, cloranfenicol, salicilato, penicilina, histamina, tiroxina, etc. Otras proteínas plasmáticas también desempeñan papeles significativos: una beta-1-globulina (la transferrina) resulta esencial para el transporte del hierro; una alfa-2-globulina (la ceruloplasmina) enlaza a la mayor parte del cobre sérico; las alfa y beta lipoproteínas transportan las sustancias liposolubles, como el coleste-

rol, las hormonas esteroideas y vitaminas. En cambio, las gammaglobulinas son anticuerpos que solo reaccionan con antígenos específicos.

Estas asociaciones con las proteínas plasmáticas suelen tener lugar a través de diversos tipos de enlaces débiles: iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. Es decir, se trata de uniones no covalentes y por tanto reversibles. A causa de su elevado peso molecular, el conjunto tóxico-proteína queda confinado en el espacio vascular al no poder cruzar las paredes capilares. Por ello, en principio no se encuentra disponible para ser transferido al espacio extracelular, ni para la filtración a través de los túbulos renales. No obstante, como esta asociación proteica tiene un carácter reversible, permite una lenta disociación a medida que la estructura no enlazada difunde por la red capilar.

Además, la competitividad con otras estructuras puede dar lugar a un desplazamiento del xenobiótico de su enlace y provocar, en su caso, una toxicidad inducida por una segunda sustancia química. Un ejemplo ya clásico se tiene en la mortalidad que provoca el tratamiento con sulfonamidas en niños prematuros: su mayor afinidad de enlace por la albúmina sérica, origina un desplazamiento de la bilirrubina, que en su forma libre difunde al cerebro del recién nacido, que tiene poco desarrolladas sus barreras protectoras, provocando el daño correspondiente.

Precisamente, el organismo humano tiene dos zonas diseñadas de modo muy especial para dificultar el paso de xenobióticos:

- a) El cerebro, protegido por la barrera hematoencefálica.
- b) El feto, protegido por la placenta.

El cerebro dispone de membranas caracterizadas por su escasa permeabilidad, por lo que son muchos los tóxicos incapaces de penetrar dentro del mismo en cantidades apreciables; no obstante, la eficacia de esta barrera no es total y varía de una zona cerebral a otra. Varias razones anatómicas y fisiológicas justifican esta capacidad protectora:

- Las células endoteliales de los capilares del SNC están situadas muy juntas.
- Los capilares del SNC están rodeados por células de la glía.
- Los niveles proteicos del fluido intersticial del SNC son bastante más reducidos que en cualquier otra parte.

En general, la penetración de cualquier sustancia tóxica en el cerebro se rige por los mismos principios que regula la transferencia a través de otras células corporales: solamente pueden penetrar en el mismo las formas estructurales libres y nunca las enlazadas a las proteínas plasmáticas.

También en este caso la liposolubilidad juega un papel importante para la velocidad de penetración de una sustancia en el SNC. Esta circunstancia justifica que algunos compuestos sean más tóxicos en el recién nacido que en los adultos, porque en el momento del nacimiento la barrera hematoencefálica no se encuentra todavía completamente desarrollada.

La placenta es una barrera mucho menos selectiva y ofrece menos dificultad para el paso de muchos xenobióticos. Desde el punto de vista histológico, los mamíferos difieren en el número de capas celulares que separan la sangre materna de la fetal. Al funcionar como un órgano intermediario entre la madre y el feto, la placenta está preparada para un intercambio de compuestos entre ambas partes: la madre suministra oxígeno y sustancias nutrientes, mientras que el feto cede sus residuos metabólicos, como pueden ser urea, ácido úrico y creatinina.

El paso de sustancias a uno y otro lado de la barrera placentaria puede tener lugar por cualquiera de los tres mecanismos conocidos: difusión pasiva, difusión facilitada o transporte activo. Sin embargo, la mayoría de los xenobióticos la atraviesan por difusión simple, con la excepción de aquellos con estructuras químicas semejantes a las de las purinas y pirimidinas endógenas.

Normalmente, el paso de xenobiótico a través de la placenta suele ser una consecuencia de la exposición de la madre a los efectos de un agente tóxico durante el embarazo; sin embargo, no se puede descartar el hecho de una posible redistribución de sustancias, que estaban almacenadas en algún tejido materno y han quedado liberadas durante esta etapa de gestación.

La fijación o retención del tóxico

A menudo, los xenobióticos que circulan por el torrente circulatorio y se distribuyen por todo el organismo, pueden acumularse, y por tanto concentrarse, en algunos tejidos y órganos específicos como resultado de las causas más diversas: afinidad por una estructura determinada, solubilidad en una fase concreta, transporte activo, etc. Unos tóxicos pueden alcanzar su máxima concentración en aquellos puntos corporales donde provocan sus efectos nocivos, como es el caso del monóxido de carbono (CO), que tiene gran afinidad por la hemoglobina de la sangre. Otros, se concentran en lugares muy diferentes a los puntos donde ejercen su actividad tóxica, como ocurre con el plomo, que se acumula en el tejido óseo, aunque suele dañar a los tejidos blandos.

Como el tóxico fijado, o retenido, en un determinado tejido se encuentra siempre en equilibrio con su forma libre, quiere decir que el fenómeno de la fijación o retención, puede ser considerado como un mecanismo protector cuando permite mantener la concentración del tóxico a nivel del receptor por debajo de la dosis tóxica. En tales casos, mientras permanezca vinculado a su depósito de retención, el xenobiótico puede considerarse como una sustancia *toxicológicamente inactiva*.

Dentro de los distintos sistemas biológicos del organismo humano, el hígado y el riñón son dos órganos que presentan una elevada capacidad de enlazar estructuras xenobióticas y, sin duda, pueden ser considerados como los órganos que concentran más tóxicos de todos los del cuerpo. No se conoce con precisión cual pueda ser el mecanismo empleado para captar algunas estructuras de la cir-

culación sanguínea, pero sí se sabe que una vez están implicados procesos de transporte activo, mientras que en otras ocasiones son procesos de enlace a componentes tisulares. En este sentido, pueden desempeñar un papel importante ciertos tipos de proteínas enlazantes que se encuentran en hígado y riñón: ligandina o proteína Y, que tiene una alta afinidad por los ácidos orgánicos, las hormonas corticoesteroides y los colorantes azoicos; la metalotioneína, que enlaza los cationes cadmio; la transferrina que se une al hierro; la céruloplasmina que fija el cobre; etc. Por otra parte, la captación hepática de plomo puede ilustrar la rapidez con la que este órgano es capaz de enlazar algunos xenobióticos: treinta minutos después de una sola administración de compuestos de plomo se detecta en el hígado una concentración de este catión cincuenta veces superior a sus niveles en sangre.

Como muchos compuestos orgánicos que nos llegan desde el medio ambiente son altamente lipofílicos, no puede extrañar que con facilidad atraviesen las membranas celulares y se acumulen en las grasas corporales, como suele ocurrir con el DDT o los bifenilos polihalogenados. Estos xenobióticos lipofílicos se suelen acumular en el tejido adiposo por simple disolución física en las grasas neutras, o triacilgliceroles, que representan un 50 % del peso corporal de un individuo obeso o un 20 % de una persona magra y atlética. De este modo, los xenobióticos que tienen un elevado coeficiente de reparto quedan retenidos por los depósitos de grasas corporales y actúan como un mecanismo protector del órgano diana frente a la actividad tóxica de esa sustancia.

También el tejido óseo puede servir de reservorio para algunos elementos, como fluor, plomo o estroncio, hasta el punto de llegar a ser el lugar de almacenamiento más importante para algunas estructuras químicas. Así por ejemplo, el 90 % del plomo corporal se encuentra localizado en el esqueleto. Se considera que el fenómeno de captación consiste fundamentalmente en un proceso de actividad superficial, con intercambio de estructura entre la superficie ósea formada por los cristales de hidroxiapatito y el fluido extracelular con el que contacta. Muchos de estos cristales son de dimensiones tan pequeñas que presentan una superficie de contacto muy elevada en proporción a la masa ósea. En virtud de la similitud de tamaño y de carga, los iones flúor pueden ocupar el espacio que corresponde a los aniones OH⁻, mientras que el plomo y el estroncio pueden sustituir al catión Ca²⁺, dentro de las estructuras cristalinas de hidroxiapatito, mediante una reacción de adsorción con intercambio iónico. Por lo general, el plomo no produce daño mientras se encuentra depositado en los huesos; en cambio, el flúor sí puede dar lugar a efectos crónicos (fluorosis esquelética) y la radioactividad del estroncio puede provocar osteosarcomas y otros tumores malignos.

Hay que señalar cómo la captación de un xenobiótico por el tejido óseo no representa un secuestro irreversible, hasta el punto que algún tipo de intercambio iónico podría separarlo del cristal, así como cualquier otra actividad de tipo osteoclástica que sea capaz de disolver los cristales óseos.

La excreción o eliminación del tóxico

Se entiende por *excreción* al conjunto de procesos que en el organismo conducen a la eliminación de la estructura primaria del xenobiótico o de sus metabolitos. El organismo humano puede recibir una serie de sustancias químicas ajenas al mismo, que somete a la actividad de sus sistemas enzimáticos y sus mecanismos fisicoquímicos con el fin de facilitar la eliminación de la molécula extraña, porque en caso contrario se acumularía y podría alcanzar niveles tóxicos.

Cuando una sustancia extraña penetra en el organismo pueden ocurrir tres posibilidades:

- Que corresponda a una molécula hidrosoluble y, por tanto, pueda ser eliminada directamente a través de alguna de las vías excretoras conocidas, sin necesidad de modificación alguna.
- Que su molécula se vea sometida a la actividad de alguna vía metabólica, de tal modo que pueda sufrir una transformación estructural con incremento de su hidrosolubilidad, por lo que podrá ser excretada principalmente por la vía renal.
- Que su estructura molecular sea retenida o fijada por algún tejido.

Es decir, una vez que un organismo detecta en su interior la presencia de un xenobiótico pone en juego los diversos mecanismos disponibles para conseguir su eliminación por la vía que sea más congruente con sus propiedades químicas.

Por tanto, no resulta extraño que la excreción de tales sustancias tenga lugar por las rutas más diversas, hasta el punto que cualquier tipo de excreción corporal tiene la posibilidad de servir de medio para ello: orina, bilis, pulmones, jugo gástrico, leche, saliva, sudor, etc., con gran preferencia por la primera.

Hay que tener en cuenta que cualquier dificultad en la eliminación de un tóxico incrementa el tiempo de permanencia en el organismo y, en consecuencia, el riesgo de producir daño. Además, facilitará la retención de esa sustancia en el organismo que, más o menos pronto, alcanzará los niveles de dosis tóxica.

En definitiva, la eficacia de esta etapa toxicocinética puede ser considerada como un factor de gran importancia dentro del fenómeno tóxico, porque de ella depende la vida media de ese compuesto dentro del organismo y la duración de su actividad tóxica. Cuando las sustancias, como los bifenilos policlorados (PCB), son muy liposolubles y escasamente transformables pueden alcanzar una vida media de meses, e incluso de años; con ello se aumenta el riesgo de provocar el daño correspondiente. Además, puede darse el fenómeno de *bioacumulación* por la incorporación de este tipo de sustancias a la cadena alimenticia, lo que hace que se incremente progresivamente la carga corporal en la cadena biológica. Así por ejemplo, ha sido calculado que 0.06 ppm de insecticidas o derivados bifenílicos (PCB) en el plancton puede llegar a 15 ppm en las aves acuáticas que se alimentan de peces.

Excreción urinaria

El riñón resulta ser un órgano muy eficiente para eliminar todas aquellas moléculas de xenobióticos que tengan un carácter hidrosoluble, a través de los mismos mecanismos que usa para los productos finales del metabolismo corporal: filtración glomerular, difusión tubular pasiva y secreción tubular activa.

Se calcula que los glomérulos filtran un 20 % de la sangre circulante a través de poros cuyo tamaño sólo permite el paso de las moléculas de peso molecular inferior a 60.000 Dalton. La velocidad de filtración está regulada por la intensidad de enlace entre el xenobiótico y las proteínas plasmáticas, puesto que sólo podrá ser filtrado una vez que se ha disociado el complejo molecular.

Conseguida su filtración, la molécula xenobiótica tiene dos opciones de acuerdo con el carácter de su solubilidad: las hidrosolubles permanecen dentro del lumen tubular y son excretadas con la orina, mientras que las liposolubles se reabsorben a través de las células tubulares de las nefronas y pasan de nuevo a la circulación sanguínea.

En la práctica, el organismo consigue la eliminación del xenobiótico cuando sus metabolitos resultan ser más polares (más hidrosolubles) que la estructura inicial. Por desgracia, no siempre ocurre así, como es el caso de las sulfonamidas que, al ser acetiladas *in vivo*, se transforman en sustancias menos solubles y precipitan en el riñón donde provocan un daño.

Así mismo, el pH de la orina puede influir al favorecer o impedir la eliminación del xenobiótico, cuando se trata de ácidos o bases orgánicas débiles, por ser un factor determinante del grado de ionización de la molécula. Al ser más hidrosolubles las formas ionizadas, los primeros se eliminan con mayor facilidad en orinas alcalinas y los segundos en orinas ácidas.

También los xenobióticos pueden ser excretados por la orina mediante una difusión pasiva a través de los túbulos renales, pero es posible que este mecanismo sea poco relevante. Debido a que las orinas son normalmente ácidas, solo se excretarán por este modo las bases orgánicas, pues los compuestos ácidos débiles serán reabsorbidos en los túbulos renales y su excreción urinaria será bastante lenta y escasa.

Los túbulos proximales disponen de dos sistemas de transporte activo: uno para los aniones orgánicos como las penicilinas, el ácido acetilsalicílico y los compuestos conjugados con glicina o con ácido glucurónico; otro para las bases orgánicas como la morfina o la histamina.

La evaluación de metabolitos en la orina se considera un dato enormemente útil para determinar el nivel de exposición a que están sometidos las personas en su medio laboral, así como para poder efectuar un diagnóstico de las intoxicaciones.

Excreción biliar

La situación anatómica del hígado le coloca en una posición muy ventajosa para eliminar xenobióticos que, absorbidos en el tracto gastrointestinal, le llegan

por la circulación portal antes de alcanzar la circulación sistémica general. Por ello, está en condiciones de actuar sobre muchos de estos compuestos e impedir que sean distribuidos a otras partes del organismo. Aparte de su papel metabólico, el hígado también desempeña una importante función en el proceso de eliminar a través de la bilis diversas moléculas primarias de xenobióticos, o bien algunos de sus metabolitos, bajo la forma de complejos conjugados, sin necesidad de que pasen a la corriente sanguínea para que puedan ser excretados por la vía renal.

Se ignora el fundamento determinante de la preferencia para que una estructura química sea eliminada por la bilis, aunque se conocen algunos factores que influyen en ello: peso molecular superior a 300 Dalton y la ionización molecular. También se sabe que la posibilidad que tiene una sustancia de ser excretada por la bilis varía mucho con la especie animal, por lo que resulta bastante problemático extrapolar al ser humano las informaciones obtenidas con animales de laboratorio. Buenos excretores biliares han resultado ser las ratas y los ratones.

A menudo, los compuestos excretados por la bilis se dividen en tres clases, en función de los valores que alcanza la relación entre sus concentraciones en bilis frente al plasma sanguíneo, $[bilis]/[plasma]$:

- Clase A ($\approx 1,0$) : mercurio, talio, cesio, cobalto, etc.
- Clase B ($> 1,0$) : plomo, arsénico, manganeso, etc.
- Clase C ($< 1,0$) : zinc, hierro, cromo, etc.

No se conoce con certeza cuál es el mecanismo por el que un xenobiótico es transportado del plasma al hígado y de éste a la bilis, aunque se piensa que los que pertenecen a la clase B lo hacen a uno y otro lado de los hepatocitos mediante transporte activo.

Las sustancias excretadas por la bilis, generalmente polares, vuelven al intestino delgado para ser arrastradas con las heces. Sin embargo, puede ocurrir que en determinadas ocasiones las enzimas hidrolasas, producidas por las bacterias intestinales, hidrolicen los compuestos conjugados y le devuelvan su carácter lipofílico primario. En estos casos, se favorece que las moléculas sean reabsorbidas por la mucosa intestinal, dando lugar a que se forme un ciclo enterohepático, que prolonga su permanencia en el organismo.

El mecanismo excretor hepático se puede promover administrando sustancias inductoras de enzimas microsomales. Por otra parte, se ha comprobado que la toxicidad intestinal de compuestos como la indometacina, está directamente relacionada con su excreción biliar, mientras que en el caso de los glucósidos cardiacos, dicha toxicidad puede ser reducida, o evitada, aumentando la excreción biliar. Al igual que ocurría con el riñón, el recién nacido no tiene todavía bien desarrollado su sistema excretor hepático y, por ello, algunos compuestos resultan más tóxicos en el neonato que en el adulto.

Cualquier injuria hepática por enfermedad, o por agresión química, puede provocar un desequilibrio en la excreción biliar de un xenobiótico y dar lugar a un incremento de su vida media biológica, con el consiguiente riesgo de actividad tóxica.

Excreción pulmonar

Por la vía pulmonar se pueden eliminar aquellas sustancias que a la temperatura corporal se encuentran predominantemente en fase gaseosa, o son líquidos volátiles en equilibrio con su fase de vapor. Se ha comprobado que la cantidad de sustancia volátil excretada por los pulmones está relacionada con su presión de vapor, principio que tiene una aplicación práctica en el método para determinar el grado de alcoholemia en las personas. Incluso los líquidos altamente volátiles, como es el éter etílico, se excretan de modo prácticamente exclusivo por los pulmones.

No ha sido descrito ningún sistema de transporte especializado para la excreción de xenobióticos por esta vía pulmonar y, por lo general, se admite que lo hacen por simple difusión. La velocidad de eliminación resulta ser inversamente proporcional a la velocidad de absorción y depende de la solubilidad en sangre. Así, las sustancias volátiles con una solubilidad en sangre reducida se eliminan por los pulmones con cierta rapidez, como ocurre con el etileno, mientras que el cloroformo lo hace con gran lentitud debido a su elevada solubilidad. Posiblemente, esta circunstancia influya en la acumulación de este tipo de sustancias en el tejido adiposo.

Glándulas mamarias

Muchos xenobióticos pueden ser excretados con la leche producida en las glándulas mamarias y alcanzar en ella concentraciones más elevadas que en el plasma sanguíneo. Desde un punto de vista toxicológico, representa una vía de excreción muy importante, porque una sustancia tóxica puede llegar al niño lactante a través de la leche que le proporciona su madre y también, vehiculado por la leche de rumiantes, ser ingerido por el ser humano.

Este tipo de excreción se lleva a cabo mediante un mecanismo de difusión simple, que depende de varios factores: el pK_a del xenobiótico, su liposolubilidad y su concentración plasmática. Como el pH de la leche (6,5) suele ser más ácido que el del plasma (7,4), con frecuencia puede acumular los compuestos de carácter básico, como la nicotina de las madres fumadoras. Debido al contenido graso de la leche, en ella se pueden acumular bastante compuestos liposolubles, como DDT, dioxinas, bifenilos polihalogenados, etc. También puede contener cationes metálicos semejantes al Ca^{2+} , como Pb^{2+} y Cd^{2+} , y aquellos agentes quelantes que forman complejos con el catión cálcico.

Sudor y saliva

Son dos rutas de menor importancia cuantitativa y su excreción depende de la capacidad de difusión de las formas no ionizadas, siempre más liposolubles. Los tóxicos excretados por el sudor pueden dar lugar al desarrollo de una dermatitis, mientras que los eliminados por la saliva pueden ser incorporados al tracto gastrointestinal y quedar disponibles para su absorción.