
Fase toxicodinámica

- Características de la fase toxicodinámica
- Principales tipos de reacciones involucradas en los efectos tóxicos de los xenobióticos
- Principales tipos de daños provocados por los xenobióticos sobre las funciones celulares

Características de la fase tóxicodinámica

Como consecuencia de todos los procesos implicados en la fase toxicocinética, puede afirmarse que en la sangre circulante del organismo afectado pueden encontrarse el xenobiótico bajo formas activas, adecuadas para su disponibilidad biológica.

Se llega así a la *fase toxicodinámica*, que hace referencia a la sucesión de hechos que tienen lugar tras la interacción de la estructura activa con una molécula endógena, como pueden ser ácidos nucleicos (ADN y ARN); proteínas estructurales, libres o formando parte de las membranas; enzimas; lípidos, etc.

Como consecuencia de esta interacción aparece una lesión, que puede tener lugar a diferentes niveles: primero se produce una lesión primaria bioquímica a nivel biomolecular, que puede pasar a subcelular o celular, que se traduce unas veces en la muerte de la célula y otras en fenómenos muy nocivos: mutagénesis, teratogénesis, carcinogénesis, alergias, etc.

En el caso de verse afectadas las células de un órgano, incidirá en el funcionamiento del mismo y se observarán los síntomas clínicos; en otros, los efectos tóxicos no llegan a ponerse de manifiesto, como con cierta frecuencia ocurre en el riñón, debido a la actividad de mecanismos compensatorios.

Existen diversas razones por las que los efectos tóxicos resultan ser específicos de un órgano determinado:

a) Por reacción específica del tóxico con los receptores de ese órgano:

1. *Hepatotóxicos*: tetracloruro de carbono.
2. *Nefrotóxicos*: cloruro de mercurio.
3. *Neurotóxicos*: ciclohexano, insecticidas organofosforados.

b) Por una distribución desigual en el organismo, como el caso del paracuat, que se acumula preferentemente en el pulmón.

c) Porque el metabolito tóxico se forma en ese órgano y no en otro, como es el caso del paracetamol.

En cambio, existen sustancias capaces de afectar a varios órganos:

- *Plomo*: intestinos, riñones, sistema nervioso, médula ósea.
- *Cadmio*: riñones, hígado, testículos, placenta, huesos.

En resumen, las variadas incidencias involucradas en la toma de contacto de un xenobiótico con un ser vivo se traducen en diferentes implicaciones, que pueden ser resumidas en tres posibilidades:

- Que se elimine con rapidez, sin que se afecten las funciones del organismo.
- Que se fije y acumule en un tejido, por lo que permanece sin efecto sobre las funciones del organismo.
- Que produzca un efecto nocivo, bien por su naturaleza química, bien porque la biotransformación le ha convertido en una estructura tóxica. En cualquier caso, el efecto que aparece puede ser provocado por la asociación entre el tóxico y el receptor, que unas veces puede ser reversible, y entonces permanece solamente mientras exista tal asociación, o bien se trata de una asociación irreversible que hace irreparable el daño ocasionado.

La fase Toxicodinámica es la última de las implicadas en el desarrollo del fenómeno tóxico como respuesta a las interacciones entre las formas toxicodisponibles de los xenobióticos, o de sus metabolitos y los sistemas biológicos. En esta fase se integran diversos mecanismos, que son las vías a través de las cuales se induce el efecto tóxico.

Un objetivo fundamental de la Toxicología es la comprensión de estos mecanismos de toxicidad por su gran trascendencia práctica: proporcionan información que ha de servir de base para conseguir diversos fines vinculados al ámbito toxicológico:

- Interpretar los datos aportados por la Toxicología descriptiva.
- Estimar la probabilidad que tiene una sustancia química de provocar efectos adversos en el organismo vivo.
- Establecer procedimientos para prevenir, o contrarrestar los efectos tóxicos.

- Diseñar los métodos complementarios *in vitro* de las experiencias con animales para optimizar la comprensión de las toxicidades de los xenobióticos.
- Disponer las modificaciones adecuadas en las estructuras de medicamentos para reducir, o eliminar sus efectos adversos, o de los plaguicidas para hacerlos más selectivos frente a las especies animales de interés.

De aquí la importancia de estudiar las interacciones entre el xenobiótico y los puntos biológicos donde provoca el daño, puntos denominados *receptores*, que suelen ser estructuras moleculares, portadoras de zonas nucleófilas, implicadas en la acción primaria de un tóxico. Para que un sistema biológico pueda ser considerado como un receptor del xenobiótico es preciso que responda a dos propiedades esenciales:

- Reconocer de modo específico al agente químico.
- Responder con un efecto bioquímico, o biofísico, a la acción de ese agente.

De manera bastante simplificada se puede afirmar que las acciones tóxicas de los xenobióticos que llegan al organismo humano pueden ser resumidas en dos grupos principales:

- Las que afectan a la estructura celular: alteración de órganos subcelulares (retículo endoplásmico, mitocondrias, ribosomas, lisosomas), alteración de las membranas, etc.
- Las que afectan a la función de las células: modificación de la actividad enzimática, alteración de la permeabilidad de las membranas, cambios en la reproducción, etc.

No obstante, siempre debe ser tenido en cuenta que la perturbación de una de ellas puede repercutir en la otra; es decir, una lesión celular puede llevar empujada un trastorno funcional, a la vez que una alteración de la función celular puede, a la larga, afectar a la estructura de dicha célula.

Desde luego, existen muchos modos por los que un organismo vivo puede responder a la acción de un xenobiótico, pero también el tipo de respuesta va a depender de numerosos factores. Aunque la mayoría de los efectos tóxicos tengan una base bioquímica, sin embargo la expresión de esos efectos puede ponerse de manifiesto de las formas más diversas. Así por ejemplo, la interacción de un xenobiótico con un proceso metabólico normal puede desembocar en una respuesta fisiológica, como la parálisis muscular o una caída de la presión sanguínea, o bien dar lugar a una lesión de un órgano o tejido. Igualmente, la interacción covalente entre la molécula xenobiótica y una proteína corporal puede aparecer unas veces como una respuesta inmunológica y otras como una lesión tisular, según las circunstancias bajo las que se produzcan.

Por consiguiente, los caminos que conducen al desarrollo de cualquier efecto tóxico pueden ser no solo muy variados, sino también extraordinariamente complejos. Se pueden señalar tres de ellos, relacionados en orden de menor a mayor complejidad:

1. Puede ocurrir que el xenobiótico produzca un efecto local en el mismo punto de contacto, tal como ocurre con las sustancias cáusticas, que ocasionan una destrucción masiva de los tejidos al desnaturalizar fuertemente sus proteínas. Suelen ser sustancias cuyos pH, muy ácidos o muy básicos, están muy alejados del propiamente fisiológico, aunque también pueden ser agentes oxidantes o deshidratantes.
2. Una vez dentro del organismo, la vía más directa es aquella en la que el xenobiótico es capaz de provocar el efecto tóxico con su mera presencia en un lugar crítico, sin que llegue a interaccionar con una molécula endógena. Tal es el caso de las sulfonamidas, que precipitan en los túbulos renales y bloquean la formación de orina por la obstrucción de esos túbulos.
3. Otros casos derivan de la interacción de las estructuras activas con su molécula diana y, en consecuencia, aparece una alteración de la estructura o de la función celular, que conduce al efecto tóxico. Tales estructuras activas pueden responder a tres formas diferentes del agente xenobiótico que penetró en el organismo por algunas de las vías disponibles:
 - Estructura primaria del xenobiótico.
 - Metabolito del producto inicial.
 - Compuesto intermediario reactivo.

Algunas de estas tres formas actúan de modo específico de manera nociva sobre las moléculas de los órganos dianas, provocando perturbaciones, que pueden resultar irreversibles cuando no pueden ser reparadas por ningún mecanismo disponible. La célula pone en juego sus mecanismos de reparación con el fin de conseguir la reversibilidad del efecto nocivo; sin embargo, cuando la alteración producida supera la capacidad reparadora de la célula surge la toxicidad del xenobiótico bajo el desarrollo de las patologías más diversas y graves: necrosis, tumores malignos, fibrosis, etc.

La intensidad de todos estos efectos tóxicos va a depender de la cantidad de xenobiótico que pueda llegar hasta el receptor o molécula diana. Dicha circunstancia está controlada por diversos factores vinculados al mecanismo global del fenómeno tóxico, unas veces favorecedores de la aparición del efecto tóxico, mientras que en otras representan un impedimento para que pueda tener lugar.

En este sentido cabe señalar los factores capaces de actuar de uno o de otro modo:

- a) Factores favorecedores de la toxicidad:
 - Absorción del tóxico.
 - Distribución por el organismo.
 - Reabsorción en los túbulos renales o en el intestino.
 - Los procesos de bioactivación o de biotoxicación.

- b) Factores que obstaculizan la toxicidad:

- La excreción del tóxico.
- La retención en órganos no diana.
- Los procesos de destoxicación.

En resumen, la fase toxicodinámica del fenómeno tóxico es la que conduce a la aparición de los efectos nocivos, en cuanto consecuencia de las diferentes interrelaciones que puede tener una estructura xenobiótica con la actividad normal del receptor.

De aquí que puedan ser estudiadas bajo dos consideraciones diferentes:

- a) Por el tipo de reacción implicada en el proceso tóxico.
- b) Por el tipo de daño funcional que provoca.

Principales tipos de reacciones involucradas en los efectos tóxicos de los xenobióticos

Los diferentes tipos de reacciones implicadas en los efectos tóxicos que aparecen en la fase toxicodinámica del fenómeno tóxico pueden ser agrupados de la siguiente manera.

- A) Efectos tóxicos debidos a la forma activa de la estructura primaria del xenobiótico:
 - 1) Acción basada en la formación de un enlace débil (reversible).
- B) Efectos tóxicos debidos a metabolitos activados del xenobiótico:
 - 2) Acción basada en la formación de un enlace covalente (irreversible).
- C) Efectos tóxicos debidos a compuestos intermediarios reactivos:
 - 3) Acción basada en la formación de radicales libres (muy reactivos).
 - 4) Acción basada en la formación de peróxidos (muy reactivos).

Acción a través de enlaces débiles

Muchos xenobióticos provocan efectos nocivos en sus receptores por una interacción a través de enlaces débiles, que al necesitar de escasa energía de formación pueden hacerse reversibles. Una de sus propiedades más esenciales es la relación, o dependencia, con la concentración del tóxico en los fluidos orgánicos. La acción desaparece cuando se reduce esa concentración.

Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta si se desea comprender tanto la relación entre la fase toxicodinámica y la fase de exposición (esta última es la

que marca la pauta para las posibles concentraciones internas del tóxico), como el sentido del equilibrio con el receptor. Sólo así se puede entender que una dosis única pueda ser tóxica, e incluso letal, mientras que la misma dosis fraccionada en el tiempo pueda carecer de efectos visibles. No se debe olvidar que el efecto tóxico sólo aparece cuando la estructura tóxica alcanza una cierta concentración a nivel de receptor. Para algunos tóxicos de acción reversible, el mecanismo de su toxicidad vendrá determinado en gran medida por la mayor o menor saturación de las zonas tisulares de almacenamiento, es decir, por el factor regulador de la retención del xenobiótico en un determinado tejido.

Unas veces, el efecto nocivo se debe a una interacción física, como es el caso de los disolventes orgánicos liposolubles, que provocan una fuerte alteración de la transmisión del impulso nervioso al distribuirse con gran rapidez en los fosfolípidos de la mielina de los nervios transmisores. Otras veces, intervienen enlaces simples, propios de las asociaciones entre moléculas, cuya formación exige un escaso aporte de energía: hidrofóbicos, de hidrógeno, ión-ión, dipolo-dipolo, Van der Waals, etc.

Muchos de los tóxicos que actúan de modo directo sin necesitar de una bioactivación previa, suelen basar su acción en un enlace reversible; en la mayoría de los casos, dan lugar a efectos que pueden ser agudos o a corto plazo. Entre ellos cabe destacar aquellas estructuras que interfieren en la neurotransmisión, bien como agonistas (mimetizando el neurotransmisor), bien como antagonistas. Podemos incluir aquí la toxina botulínica, los alcaloides del cornezuelo del centeno y también aquellos compuestos que interfieren con la actividad de hormonas, o con la excreción renal de ácidos y bases.

Acción mediante enlace covalente

En el conjunto de intoxicaciones, no faltan casos cuyos efectos nocivos son el resultado de la formación de enlaces de tipo covalente entre el receptor y las estructuras tóxicas, que normalmente son moléculas que han sido reactivadas en la biotransformación del xenobiótico. Por la elevada energía que necesitan para formarse (60 KJ/mol), estos tipos de enlaces suelen ser irreversibles. Por lo general, las sustancias activadas por los procesos metabólicos se convierten en estructuras electrofílicas.

Una molécula electrofílica es una estructura química que contiene un átomo deficiente en electrones, por lo que reacciona con los átomos ricos en ellos, situados en moléculas nucleofílicas. Viene a ser un mecanismo frecuente en la biotoxicación de los xenobióticos y su formación puede responder a tres causas bien diferentes:

- Por oxidación del xenobiótico, catalizada por la actividad del sistema citocromo P₄₅₀, o por las de otras enzimas, dando lugar a cetonas, epóxidos, quinonas, etc.

- Por ruptura heterolítica de enlaces covalentes del tipo de C-O y N-O, que da lugar a compuestos electrofílicos catiónicos.
- Por reacción con compuestos inorgánicos.

Las estructuras electrofílicas pueden enlazar con cierta facilidad con las zonas nucleofílicas (grupos aminos, grupos sulfhidrilos, etc.) de muchas macroestructuras biológicas, como ADN, ARN, proteínas, lípidos insaturados, etc. En el caso de las proteínas, estas zonas se encuentran representadas por algunos aminoácidos ricos en electrones, tales como cisteína, histidina, lisina, metionina, tirosina y triptófano. En cambio, para el caso de los ácidos nucleicos, la zona de formación del enlace covalente depende del tipo de base y de los sustituyentes que le acompañan, porque se ha comprobado que los hidrocarburos atacan con preferencia los grupos aminos vinculados a la guanina.

La gravedad del daño producido va a depender del tipo de biomoléculas receptoras afectadas por el tóxico; entre los efectos tóxicos a los que pueden dar lugar cabe citar la mutagénesis y la carcinogénesis (provocada por los agentes alquilantes electrofílicos), la teratogénesis, la sensibilización alérgica y las necrosis celulares.

Lo que determina que el daño inducido persista, incluso después que el tóxico haya sido eliminado del organismo, es la irreversibilidad de los enlaces covalentes. Por otra parte, en estos tipos de efectos, al contrario de lo que ocurre con los reversibles, el factor tiempo es determinante de la magnitud del daño producido, que será proporcional a la dosis total acumulada. Esto significa, que aunque el xenobiótico se absorba a dosis muy reducidas, sus efectos pueden manifestarse después de un período de tiempo suficientemente largo como para que con la acumulación haya alcanzado la dosis tóxica.

Un ejemplo típico de compuesto que por biotransformación se convierte en una estructura electrofílica es el N-acetil-p-aminofenol (paracetamol), que las enzimas microsomales convierten en el derivado electrofílico imino benzoquinona, que se une de modo covalente a las proteínas hepáticas (Figura 9.2.). A dosis terapéutica es analgésico y antipirético y se metaboliza en forma de conjugado mercaptúrico por enlace con el glutatión. Sin embargo, a dosis muy altas produce necrosis hepática centrilobular aguda en el ser humano, y en algunos casos también provoca lesiones renales. Parece ser que las macrodosis de paracetamol saturan al hígado de metabolito tóxico y la concentración de glutatión resulta insuficiente para que se pueda conseguir la eliminación total del tóxico.

Otro ejemplo de toxicidad debida a un metabolito se tiene en el hexano, que en la biotransformación sufre una hidroxilación seguida de oxidación y se convierte en 2,5-hexanodiona (Figura 13.1). Esta gammadicetona es la responsable de la degeneración observada en los nervios periféricos después de una larga exposición a este compuesto. El metabolito se combina fácilmente con el grupo amino épsilon de la lisina integrada en las proteínas de los neurofilamentos de las neuronas, dando lugar a estructuras de pirroles. De este modo aparecen polipéptidos que se comportan como moléculas extrañas al organismo.

También son ejemplos de acciones tóxicas mediante enlaces covalentes las alteraciones irreversibles de algunos sistemas enzimáticos con motivos de diferentes causas: unas veces están ocasionadas de un modo muy específico, como ocurre con los insecticidas organofosforados sobre la acetilcolinesterasa; otras veces responden a situaciones inespecíficas, como puede ser el bloqueo de los grupos -SH que poseen algunas enzimas, reacción típica de metales pesados como Hg y Pb. También el As (III) puede reaccionar de modo irreversible con una coenzima, el ácido dihidrolipoico, implicado en la descarboxilación oxidativa de los ácidos alfa-cetónicos; de este modo provoca la acumulación del ácido pirúvico.

Acción por formación de radicales libres

En algunas ocasiones, los efectos tóxicos se deben a compuestos intermedios reactivos que se han formado en la biotransformación del xenobiótico. Casi siempre corresponden a estructuras electrofílicas potentes o a radicales libres.

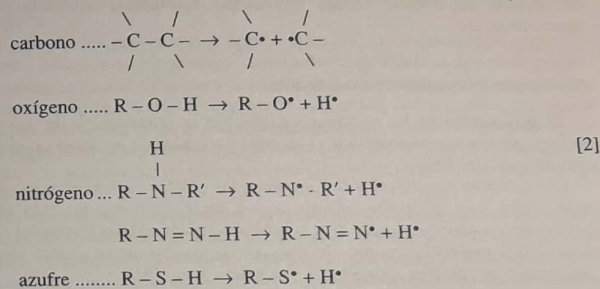
Un mecanismo de acción tóxica importante es el que tiene lugar a través de la formación de radicales libres. Se entiende como tales aquellas moléculas, o fragmentos de ellas, que poseen en su orbital externo un electrón desapareado.

En la práctica existen tres posibilidades por las que una molécula química puede transformarse en un radical libre:

- a) Por ganancia de un electrón: es el caso del insecticida paracuat, del citotático doxorubicina y del antibiótico nitrofurantoína, cuyas moléculas aceptan electrones de las enzimas reductasas para dar lugar a radicales libres. Estos transfieren el electrón extra al oxígeno molecular, que se convierte en un anión radical superóxido ($O_2^{\bullet -}$) con renovación de la molécula original del xenobiótico. Es decir, existe un ciclo redox en el que el xenobiótico actúa de molécula aceptora de electrones y generadora de aniones superóxido. Incluso estos aniones se pueden cambiar en radicales hidroxilo, una especie química mucho más activa y, por ello, más tóxica.
- b) Por pérdida de electrones: como ocurre en muchas moléculas de xenobióticos nucleofílicos, propensos a una reacción catalizada por enzimas peroxidadas en las que se pierde un electrón para formar un radical libre. Este tipo de posibilidad ocurre con fenoles, hidroquinonas, aminofenoles, aminas, fenotiazinas y tioles.
- c) Por fisión homolítica de un enlace covalente: se trata de la escisión homolítica sufrida por una molécula (A:B) cuando recibe la excitación de una energía externa, dentro de un proceso metabólico con reacciones de óxido-reducción que involucran a un solo electrón [1]:

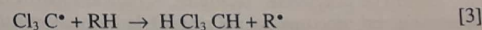


En la práctica, esta molécula A : B puede representar la ruptura homolítica de enlaces muy diversos [2]:

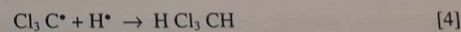


En Toxicología abundan los casos de toxicidad provocada por la formación de radicales libres, que se caracterizan siempre por su gran reactividad, bien de un modo directo o después de una peroxidación. Por lo general actúan dentro de un proceso que se desarrolla a través de tres fases: iniciación (formación de radicales), propagación (reacción en cadena) y finalización (neutralización o bloqueo de los radicales libres por moléculas endógenas capaces de ceder un H, como los tocoferoles).

Entre los ejemplos más conocidos cabe citar dos: el de los hidrocarburos halogenados en general, y la activación del tetracloruro de carbono, un hepatotóxico clásico, en particular. La intervención del citocromo P_{450} reducido es lo que origina la formación del radical triclorometil, $Cl_3C \cdot$, que ofrece una gran reactividad frente a los dobles enlaces de los fosfolípidos (RH) de las membranas celulares y que no sólo lesiona al hígado sino también a otros tejidos, como el pulmonar:



Así mismo, se ha señalado la degradación de aquellas proteínas que portan una función tiol (-SH), propia de muchas enzimas. Por otra parte, el radical triclorometil se puede unir con otro radical hidrógeno, formando *in situ* cloroformo con su actividad biológica específica.



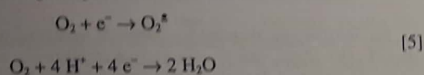
Mecanismos similares se han descrito para otros ejemplos diversos: un exceso de hierro; un defecto de zinc; paracuat; ozono; nitrosaminas, hidrocarburos policíclicos; derivados azoicos; etc.

Como órganos dianas de los radicales libres, aparecidos como consecuencia de transformaciones en muchos xenobióticos, se pueden señalar los más variados tejidos: hepatocitos, células endoteliales vasculares, células bronquiales, neumocitos, etc.

Acción por formación de superóxidos

El mecanismo de las acciones tóxicas con la intervención de superóxidos (O_2^{\bullet}) puede ser considerado como un caso particular de acciones con intervención de radicales libres.

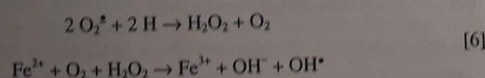
Los radicales superóxidos se forman en las células cuando el oxígeno molecular recibe una reducción univalente, es decir, consume un solo electrón. Representa un caso particular dentro del uso que las células hacen del oxígeno en su forma molecular, porque lo normal es que consuman cuatro electrones para formar una molécula de agua a partir del mismo [5].



El radical superóxido participa en algunas reacciones bioquímicas convencionales, como en el funcionamiento de las enzimas xantina oxidasa y aldehído oxidasa, pero siempre de un modo bien controlado por otros mecanismos biológicos. También son utilizados por los leucocitos y los macrófagos como intermediario para su actividad bactericida.

Pero no sólo este radical superóxido aparece en los procesos bioquímicos normales del organismo, sino también puede surgir en los casos de algunos xenobióticos que son capaces de atraer fuertemente a los electrones: nitrofuranos, nitroimidazol, nitrofenil, paracuat, etc. Estos compuestos pueden provocar una desviación de los electrones transportados por las cadenas respiratorias mitocondriales y dar lugar a la formación del radical activo.

Dentro de la actividad biológica, el radical superóxido no resulta muy activo por sí mismo, sino que bajo el control de las metaloenzimas *superóxido-dismutasas*, localizadas en las mitocondrias o en el citosol, origina peróxido de hidrógeno. Después, este último puede experimentar una fisión homolítica reductiva con transferencia de un electrón procedente de un metal de transición, como Fe^{2+} , y dar lugar al anión hidróxido (OH^-) y al radical hidróxilo (OH^{\bullet}) [6].



Este radical OH^{\bullet} es el agente de oxidación más potente que se conoce en el ámbito de la química biológica y en los organismos vivos no existen mecanismos con capacidad para destruirlos o neutralizarlos.

Los aniones superóxidos suelen estar implicados en las acciones tóxicas de los pesticidas y herbicidas, así como están comprometidos en los procesos de envejecimiento prematuro y de necrosis celular: las formas del oxígeno activado alteran con preferencia los lípidos insaturados con rotura de las membranas biológicas y los radicales libres pueden afectar a diferentes componentes tisulares, como enzimas, retículo endoplásmico, membranas celulares, etc., que desemboca en trastornos metabólicos o en necrosis de las células.

Principales tipos de daños provocados por los xenobióticos sobre las funciones celulares

Como consecuencia de las interacciones que tienen lugar entre las estructuras de los xenobióticos que penetran en el organismo o de sus metabolitos activados, y los sistemas biológicos dianas o receptores específicos, pueden aparecer diversos tipos de daños en las funciones celulares.

Estos daños resultan ser numerosos y variados, aunque pueden ser reunidos en los seis grupos principales: 1. por interferencias con el funcionamiento de sistemas enzimáticos; 2. por interferencia con las funciones generales de la célula; 3. por interferencia con el funcionamiento del sistema ADN-ARN sintetizador de proteína; 4. por bloqueo de la capacidad transportadora del oxígeno de la hemoglobina; 5. por reacciones de sensibilización; 6. por irritación química directa de los tejidos.

Daños por interferencias con el funcionamiento de sistemas enzimáticos

Conocido que las enzimas son fundamentales para todos los procesos bioquímicos relacionados con la vida, no resulta extraño que el mecanismo de acción nociva de ciertos xenobióticos se corresponda con interferencias sobre la actividad de algunas enzimas.

Unas veces, la interferencia se hace irreversible como ocurre con la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de los insecticidas organofosforados. En este caso, el grupo fosfato del compuesto orgánico se une mediante un enlace covalente con la enzima, justamente en el mismo sitio superficial por donde se hidroliza la acetilcolina, es decir, por la zona activa de la enzima.

Se pueden citar otros inhibidores menos selectivos con respecto al sistema enzimático, como ocurre con los elementos inorgánicos arsénico, mercurio y plomo, que bloquean todo grupo libre $-SH$ portado por cualquier enzima.

En otras ocasiones, se produce una acción competitiva con los sustratos normales por el sitio activo de una enzima, dando lugar a las interferencias correspondientes. Es el caso de los llamados antimetabolitos, que son sustancias químicamente relacionadas con las estructuras de los sustratos normales y resultan

aceptadas por las enzimas a las que quedan incorporados, con pérdida de sus funciones. Un ejemplo típico es el del ácido fluoracético, que se incorpora al ciclo del ácido cítrico, bloqueándolo con todas sus consecuencias. Además, puede ser un ejemplo de bioactivación, porque una vez incorporado al ciclo se transforma en ácido fluorocítrico, que es un inhibidor de la aconitasa, enzima que se encarga de la transformación del ácido cítrico en isocítrico. Se emplea como rodenticida y su toxicidad se manifiesta a través de perturbaciones en el sistema nervioso central en forma de náuseas y convulsiones, así como mal funcionamiento del corazón bajo los síntomas de fallos en el ritmo cardíaco y fibrilación ventricular.

Otro ejemplo de este tipo corresponde al metotrexato usado como citostático en el tratamiento de tumores malignos, que se comporta como antagonista del ácido fólico; por ello, inhibe el sistema enzimático esencial para que puedan ser llevadas a cabo las síntesis de los aminoácidos y de los derivados purínicos y pirimidínicos.

La etionina es un análogo de la metionina y puede resultar hepatotóxica dando lugar a hígados grasos, con evolución hacia cirrosis y carcinomas; en su actividad, se ha observado una carencia de ATP y un desacoplamiento en la síntesis proteica, que origina una deficiencia de enzimas hepáticas con ciertas perturbaciones en el metabolismo intermediario.

Asimismo, el ácido cianhídrico y el sulfuro de hidrógeno, pueden paralizar la respiración aeróbica por bloqueo de las enzimas finales de la cadena de los citocromos.

En algunas especies, la presencia de D-glucosamina libre provoca daños en el tejido hepático al inhibir la síntesis de ARN y de proteínas, con alteración en la composición de las membranas celulares.

También los agentes desacopladores de reacciones bioquímicas pueden interferir con la síntesis de los derivados fosfatos ricos en energía. Cuando esta energía no se puede almacenar bajo la forma de ATP se libera en forma de calor y produce una elevación de la temperatura corporal (fiebre). Tal ocurre cuando se toma dinitrofenol, usado en otros tiempos contra la obesidad.

Finalmente, se puede citar el secuestro de metales, que son esenciales para la función enzimática, llevado a cabo por las sustancias quelantes, como los ditiocarbamatos. Estas sustancias, usadas en la industria de fabricación del hule, provocan en los operarios dolores de cabeza intensos y malestar general, siempre que consumen bebidas alcohólicas. Sus efectos nocivos se deben a que tales sustancias químicas se enlazan con los iones de cobre e inactivan a la deshidrogenasa del acetaldehído, intermediario en el metabolismo del etanol, que resulta tóxico cuando se acumula, al no poder pasar a acético y degradarse a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Daños por interferencias con las funciones generales de la célula

El éter, el ciclopropano y el halotano son sustancias con actividades anestésicas, probablemente debidas a su acusado carácter lipófilo por el que pueden ser acumuladas en las membranas de las células. Es posible que esta acumulación

afecte al transporte de glucosa y de oxígeno a través de esas membranas, pues las células del sistema nervioso central son las más susceptibles y se caracterizan por su fuerte reacción frente a una reducción en los niveles de glucosa y en la tensión de O_2 .

También pueden provocar este tipo de daño tóxico los disolventes orgánicos no polares. Se conocen disolventes industriales muy volátiles que están planteando problemas de intoxicaciones juveniles a nivel mundial. Son sustancias que responden a estructuras de hidrocarburos, alcoholes, cetonas, etc., que tienen una acción enervante, es decir, una combinación de efectos estimulantes y de efectos depresores sobre el sistema nervioso central. Dan lugar a fenómenos de adicción, y se acompañan de neurotoxicidad, hepatotoxicidad, etc. según el tipo de sustancia.

Otros tipos de sustancias pueden provocar interferencias con la neurotransmisión, es decir, con la transmisión del impulso nervioso en la sinapsis entre las neuronas. Tal es el caso del curare, la atropina, la nicotina empleada como insecticida, así como la familia de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo, que incluye sustancias adrenérgicas, colinérgicas y algunos psicofármacos antidepresivos. También la toxina producida por el *Clostridium botulinum* interfiere con el proceso de liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular.

Daños por interferencias con el funcionamiento del sistema ADN-ARN, sintetizador de proteínas

Algunas sustancias pueden interferir con el proceso de duplicación del ADN y afectan con ello a la división celular. Así, los derivados de la acridina y los antibióticos del grupo de la actomicina se fijan a las cadenas del ADN, o bien se pueden intercalar entre vueltas consecutivas de la doble espiral. Muchas sustancias alquilantes polivalentes suelen portar en sus moléculas grupos muy reactivos, que son capaces de formar puentes entre dos cadenas de ADN y no permitir su separación.

Determinadas sustancias, como la rifampicina, actúan como inhibidores de la enzima polimerasa del ARN e interfiere con la transcripción de la información del ADN hacia el ARN-mensajero.

Dentro de esta línea, la puromicina presenta la capacidad de sustituir a la tirosina en la cadena proteica, interrumpiendo así la síntesis proteica. También los antibióticos tetraciclina y cloranfenicol interfieren con la síntesis proteica a nivel de los ribosomas.

La acción citostática consiste en una inhibición de la división celular y, por consiguiente, del desarrollo de los tejidos. Por ello, las sustancias que presentan dicha propiedad se emplean en el tratamiento de tumores cancerígenos, pero como no sólo inhiben el crecimiento del tejido tumoral, dan lugar a efectos tóxicos secundarios, como puede ser una reducción en la actividad de la médula

ósea que lleva a una significativa baja en el número de componentes celulares de la sangre, que en algunas ocasiones llega a ser mortal.

Un grupo importante de citostáticos lo forman los denominados «agentes alquilantes», como el muy usado trietilenmelamina. Son sustancias agresivas capaces de reaccionar de modo principal mediante enlaces covalentes con los grupos NH₂ y OH. Debido a ello, pueden formar conexiones con las cadenas de ADN e impedir su duplicación por lo que imposibilitan la síntesis proteica. En la práctica, las aplicaciones clínicas de estas sustancias llevan consigo la aparición de muchos efectos colaterales, como el alopecico y otro más interesante aplicable como control de las plagas de insectos, que es el efecto esterilizante.

Relacionada con los efectos ejercidos por los compuestos citostáticos cabe citar su acción inmunodepresora, que consiste en una reducción de las reacciones de defensa inmunológicas, como consecuencia de haber inhibido la proliferación de los linfocitos. Esta propiedad se suele aplicar para evitar los rechazos en los trasplantes de órganos, pero implica una mayor susceptibilidad frente a las infecciones.

Por último, hay que hacer referencia a la posibilidad de otro tipo de efecto colateral no deseable bajo la aparición de un incremento del riesgo de carcinogénesis. Algunas sustancias pueden provocar una acción mutagénica, que alteran las características genéticas de las células y desembocan en una actividad carcinogénica, debida a una proliferación celular descontrolada.

Daños por bloqueo de la capacidad transportadora del oxígeno de la hemoglobina

Algunos de los xenobióticos con estructuras nitrogenadas que, de algún modo, penetran en nuestro organismo pueden dar lugar a una oxidación del catión ferroso (Fe²⁺) a catión férrico (Fe³⁺). Es un mecanismo de reacción que tiene lugar con ciertos tipos de pesticidas e incluso algunos antibióticos, que resulta de cierta relevancia tanto para el ser humano como para los mamíferos, porque puede transformar la hemoglobina de la sangre, en metahemoglobina.

La hemoglobina, considerada como el principal y más abundante transportador de oxígeno a las células, actúa fijando el oxígeno de modo reversible a su átomo de hierro ferroso, secuestrado en el anillo de porfirina propio de su estructura química. Cuando este metal pasa al estado oxidado férrico, propio de la metahemoglobina, pierde la capacidad de fijar oxígeno y, en consecuencia, se produce una anoxia de los tejidos. En general, la penetración en el organismo de cualquier sustancia capaz de oxidar al hierro será un agente que actúe como metahemoglobinizante.

En los seres vivos este tipo de reacciones son bastante complejas y representan un ejemplo de interrelaciones entre los procesos metabólicos oxidantes y reductores, que pueden tener lugar sobre aquellos compuestos portadores de estructuras con funciones nitros y aminas.

Existen algunos xenobióticos cuyas estructuras químicas bloquean la función de la molécula de hemoglobina con los trastornos consiguientes de efectos nocivos. El ejemplo más paradigmático es la intoxicación por monóxido de carbono, donde la molécula de CO reemplaza a la de O₂ debido a su mayor afinidad por el enlace que le vincula a la hemoglobina transportadora. Como resultado aparecen los síntomas propios de una reducción de oxígeno en los tejidos. En otros casos, se forma sulfohemoglobina que tampoco tiene capacidad de transportar oxígeno.

En la región geográfica del Mediterráneo se pueden encontrar individuos que genéticamente presentan una mayor sensibilidad frente a los medicamentos que propician la formación de metahemoglobina por una deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, lo mismo que puede observarse en muchos recién nacidos. Entre estos medicamentos caben citar sulfonamidas, acetanilida, antipirina, ácido p-amino-salicílico, nitrofurantoína y quinina.

Daños por reacciones de sensibilización

Consiste en el desarrollo de una mayor susceptibilidad por parte de algunos seres biológicos frente a la actividad de un xenobiótico. Se debe a la formación de anticuerpos específicos que funcionan como antígenos; en realidad, puede ser considerada como una reacción de un hapteno (xenobiótico) con una proteína. En la práctica se denominan alérgenos a toda estructura química que presenta una gran reactividad frente a las proteínas y dan lugar a una hipersensibilidad alérgica. Casos especiales vienen a ser aquellos en los que en la sensibilización interviene la acción de la luz. En consecuencia se puede hablar de daños alérgicos, fototóxicos, fotosensibilizadores, etc.

Daños por irritación química directa de los tejidos

Se trata de reacciones de sustancias, que producen dermatitis química o una irritación de la mucosa, como ocurre con los gases irritantes (cloro, fosgeno) y lacrimógenos (bromoacetona, bromuro y cloruro de acetofenona, acroleína, cloropicrina, etc.).