

FASE TOXICOCINÉTICA: CONCEPTOS GENERALES.

- **Absorción, distribución, biotransformación y excreción de tóxicos**

La piel es la principal barrera que separa al hombre de las sustancias tóxicas. Sin embargo, el organismo no está completamente aislado de su medio ambiente y los tóxicos pueden entrar a él produciendo algún daño. Para la mayoría de los agentes tóxicos el efecto guarda una relación directa con la concentración alcanzada dentro del sitio de acción. A su vez, esa concentración es una función de la cantidad total de tóxico a la que el individuo estuvo expuesto, aunque también depende de la velocidad con que fue absorbido, de la distribución interna que ha seguido, de la velocidad de metabolización (biotransformación) y de la efectividad en la excreción del tóxico y/o de sus metabolitos.

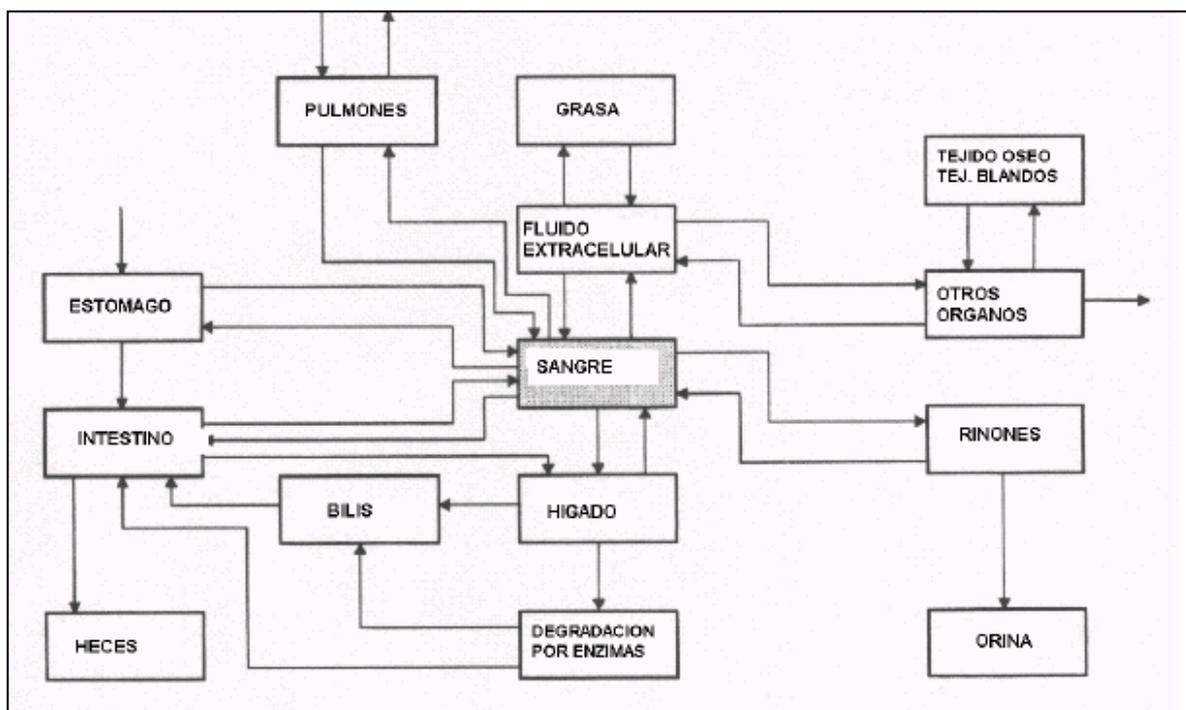


Figura 1: Principales vías y compartimentos del organismo vinculados con la absorción, distribución, biotransformación y excreción de sustancias tóxicas

Un tóxico usualmente se absorbe y entra a la sangre antes de producir un efecto indeseable, a menos que pueda actuar tópicamente (como es el caso de un ácido o un producto cáustico). Las principales rutas de exposición a los tóxicos son los pulmones, el tracto gastrointestinal y la piel. Cuando la sustancia ya ha ingresado a la corriente sanguínea, está disponible para alcanzar cualquier sitio en el organismo, donde eventualmente podrá producir un daño. También puede ejercer su acción directamente en la sangre, como en el caso del gas arsina (AsH_3), que produce hemólisis. El sistema circulatorio transporta el tóxico a otros órganos donde puede ejercer su acción: mercurio y plomo dañan el sistema nervioso central (SNC), los riñones y el sistema hematopoyético, el benceno actúa sobre este último también, el tetracloruro de carbono lo hace en hígado y riñón, etc. Para que un compuesto produzca un efecto tóxico en un determinado órgano, primero debe alcanzar una concentración adecuada en ese lugar. Por otra parte, no siempre el sitio de máxima concentración se corresponde con el de máxima toxicidad;

por ejemplo tenemos el caso de los insecticidas organoclorados, que se acumulan preferentemente en los depósitos de grasa del cuerpo pero no tienen ninguna toxicidad allí.

El tóxico puede eliminarse del torrente sanguíneo por biotransformación, excreción y acumulación en distintos sitios de almacenamiento. La importancia relativa de estos procesos depende de las propiedades físico-químicas de la sustancia en cuestión. El riñón juega un rol principal en la eliminación de tóxicos pero otros órganos también tienen gran importancia en la eliminación: los tóxicos volátiles (ejemplo: CO, alcanos) se excretan fundamentalmente por los pulmones.

Si bien el hígado es el órgano más activo en la biotransformación de sustancias extrañas al organismo, hay enzimas en otros tejidos (esterasas plasmáticas, enzimas en riñón, pulmón y tracto gastrointestinal) que contribuyen significativamente al metabolismo. La biotransformación a menudo es un requisito para la excreción renal de tóxicos muy liposolubles y que de otro modo se reabsorberían en los túbulos renales luego de su filtración. Luego de su metabolización, los productos pueden ser desechados a la bilis o a la orina.

Membranas celulares

Existe un número de barreras a través de las cuales un tóxico debe pasar antes de lograr la concentración suficiente en el órgano donde producirá una lesión característica. Estas incluyen las membranas de células como las de las capas gruesas de la piel, las más delgadas de los epitelios pulmonar o del tracto gastrointestinal, los capilares y las células de los órganos donde el tóxico se excreta. Las membranas plasmáticas que rodean todas esas células son muy similares. El espesor es del orden de los 70 Å. El conocimiento científico actual permite visualizar a las membranas celulares como estructuras de dos capas lipídicas cubiertas de cada lado con una capa de proteínas discontinua. Las moléculas proteicas a veces penetran parcialmente en el espesor de la membrana, otras veces la atraviesan de lado a lado. Los ácidos grasos que la conforman no tienen una estructura cristalina rígida sino que a temperatura ambiente le dan un carácter semifluido. Esta propiedad es determinante para la penetración y transporte de sustancias de un lado a otro de la célula, depende de la proporción y tipo de ácidos grasos insaturados en la bicapa (Fig 2).

Los mecanismos por los cuales un tóxico puede atravesar una membrana pueden ser clasificados en dos tipos generales:

- 1) difusión o transferencia pasiva, en la cual la célula no participa activamente.
- 2) transporte especializado, en el cual la célula lleva una parte activa en la transferencia del tóxico a través de las membranas.

Transporte pasivo

Difusión simple. Muchos tóxicos cruzan las membranas celulares por simple difusión y la penetración es determinada principalmente por el coeficiente de partición lípido/agua del compuesto en cuestión. Una sustancia liposoluble como el etanol fácilmente atravesará las membranas celulares por difusión: se absorbe en el estómago y en el intestino y luego pasa al SNC también por simple difusión. La velocidad de ese pasaje estará determinada por el gradiente de concentración a través de las membranas.

Muchos compuestos químicos de interés en toxicología existen en solución en formas ionizada y no ionizada. La forma cargada es incapaz de pasar por el ambiente no polar de la bicapa

lipídica, mientras que lo contrario ocurre con la forma neutra. La difusión entonces estará controlada por la liposolubilidad de la forma no ionizada del compuesto.

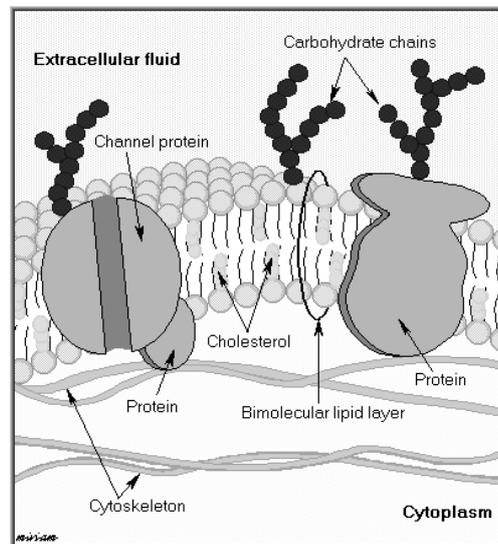


Figura 2: Representación esquemática de una membrana biológica

Filtración. Cuando el agua fluye masivamente a través de una membrana porosa, todo soluto de tamaño comparable al diámetro de los poros también pasará. Este pasaje se llama filtración, ya que supone el flujo masivo de agua promovido por fuerza osmótica o hidrostática. Una de las diferencias entre los distintos tipos de membranas es justamente el tamaño de estos “canales”. En el glomérulo renal y los capilares estos poros son relativamente grandes (40 Å), permitiendo el paso de moléculas con un peso inferior al de la albúmina (79.000 dalton), mientras que los canales en la mayoría de las otras células son mucho más chicos (4 Å): sólo pasarán por aquí moléculas pequeñas (100-200).

Transporte especializado

Muchas veces, el movimiento de una sustancia a través de una membrana no puede explicarse por simple difusión o filtración, porque el compuesto es muy poco liposoluble como para disolverse en la bicapa lipídica o muy grande como para atravesar un poro. En estos casos se postula la existencia de mecanismos especiales de transporte. Así viajan de un lado a otro de la célula azúcares, aminoácidos y pirimidinas y también muchos tóxicos.

Transporte activo. Un sistema de transporte activo se caracteriza por lo siguiente:

- 1) La sustancia se mueve contra un gradiente de concentración (o electroquímico).
- 2) El sistema tiene una capacidad máxima (puede saturarse).
- 3) Es selectivo, o sea que el compuesto transportado debe tener algunas características estructurales químicas para ese sistema de transporte.
- 4) Puede presentarse el caso de inhibición competitiva entre sustratos de un mismo sistema.
- 5) El transporte requiere de un gasto de energía. Por lo tanto los inhibidores metabólicos bloquean el proceso.

Se supone que la sustancia a ser transportada forma un complejo con una molécula transportadora de un lado de la membrana. Luego difunde por la misma manteniendo la

estructura compleja y debe ser capaz de liberarse una vez dentro de la célula. El transportador podría luego volver a su sitio original y repetir el proceso.

El transporte activo es de mucha relevancia en toxicología, en la eliminación de sustancias extrañas al organismo. Por ejemplo, el SNC tiene dos sistemas de transporte, uno para compuestos ácidos orgánicos y otro para bases, localizados en el plexo coroideo y sirven para expulsar sustancias indeseables del fluido cerebroespinal. El riñón también tiene dos sistemas de transporte activo y el hígado tiene al menos tres, según sea la característica ácido-base del compuesto.

Difusión facilitada. Se aplica este término para aquel transporte activo que cumple con las características mencionadas excepto que el sustrato no se mueve contra un gradiente de concentración. Así ocurre el transporte de glucosa, desde el intestino a la sangre, del plasma a los glóbulos rojos y desde la sangre al SNC.

Otros procesos.

El organismo posee algunos mecanismos especiales de transporte para la remoción de materia particulada o moléculas muy grandes. La fagocitosis y la pinocitosis son procesos en los cuales la membrana celular fluye alrededor de un blanco (una partícula o una macromolécula) y lo engloba junto con algo del medio externo. Este tipo de transferencia a través de las membranas es importante en la remoción de partículas de los alvéolos por los fagocitos y en el caso de algunos tóxicos en sangre, por el sistema retículoendotelial del hígado y el bazo.

1-ABSORCION

Se denomina así al proceso por el cual el tóxico puede atravesar las distintas membranas y entrar al torrente sanguíneo (Fig 3.) Los tóxicos aprovechan mecanismos de transporte que tienen un fin fisiológico de absorción (de oxígeno, de alimentos y de otros nutrientes). Las principales rutas de absorción para los tóxicos son la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal. En los estudios toxicológicos experimentales a menudo se eligen otras vías como la intraperitoneal o la subcutánea. Para el estudio de este proceso, en toxicología de alimentos, nos limitaremos a considerar las características de la absorción a través del tracto gastrointestinal.

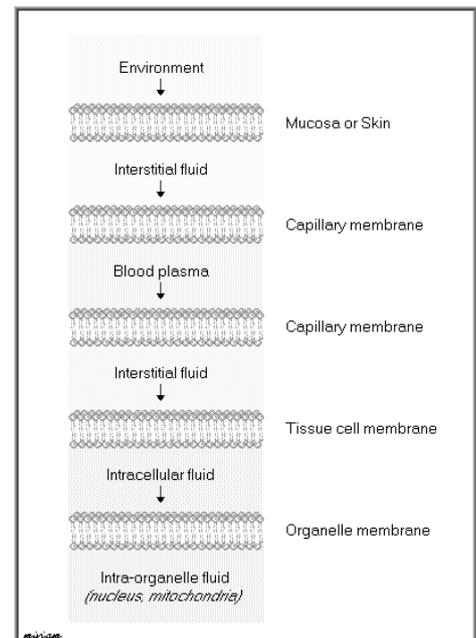


Figura 3: Pasos de la absorción

- **Absorción de tóxicos por el tracto gastrointestinal**

El tracto gastrointestinal (TGI) es también una ruta importante para la absorción de tóxicos. Muchos contaminantes ambientales que están presentes en la cadena alimenticia entran al organismo de esta forma. Los intentos de suicidio generalmente involucran una intoxicación por vía oral. Por último, suele ser la ruta de intoxicación más frecuente en niños.

El sistema digestivo puede visualizarse como un tubo que recorre todo el cuerpo. Su contenido debe ser considerado como exterior al organismo: los tóxicos no producirían daño hasta que no sean absorbidos por las paredes de algún tramo del TGI. La mayoría necesitará pasar a la sangre para ejercer su efecto. La absorción puede producirse en cualquier sitio a lo largo del TGI, desde la boca hasta el recto.

Si bien la estructura básica del TGI es la misma desde la boca hasta el ano, hay diferencias locales muy importantes. En el estómago hay poca absorción, excepto de unas pocas sustancias liposolubles (ej.: alcohol). El lugar de mayor absorción de nutrientes es el intestino (vitaminas, minerales, monosacáridos, aminoácidos y agua). La absorción de sodio es fundamental para la absorción de otras sustancias como glucosa, aminoácidos e iones. El sodio y el cloruro son absorbidos, en tanto que el bicarbonato y el potasio son excretados. Las sales biliares se reabsorben principalmente en el íleon. Finalmente, la función del colon es la de absorber grandes cantidades de agua y de electrolitos.

Existen varios mecanismos importantes que modulan en la práctica la absorción de nutrientes y de xenobióticos:

Si el tóxico es un ácido o una base débil, se absorberá por difusión en aquella zona del tracto donde el pH asegure la máxima concentración de la forma no ionizada, la más liposoluble. Si tenemos en cuenta que el jugo gástrico es muy ácido y que el contenido intestinal es prácticamente neutro, veremos que la absorción de un tóxico puede ser marcadamente distinta según que zona del TGI estemos considerando. La concentración relativa de las formas ionizadas y no-ionizadas de una sustancia en solución está descrita por las ecuaciones de Henderson – Hasselbach:

Para un ácido débil:
$$pK_a - pH = \log \frac{[no - ionizado]}{[ionizado]}$$

Para una base débil:
$$pH - pK_a = \log \frac{[no - ionizado]}{[ionizado]}$$

Por ejemplo, la proporción de ácido benzoico que existe en forma ionizada en el estómago y en el intestino se puede calcular así:

Las conclusiones son claras: un ácido débil alcanza su máxima proporción de forma neutra en el

<p>ácido benzoico: pKa = 4 estómago: pH = 2</p> $4 - 2 = \log \frac{[no ionizada]}{[ionizada]}$ $100 = \frac{[no ionizada]}{[ionizada]}$ <p>La relación favorece la absorción</p>	<p>intestino: pH = 6</p> $4 - 6 = \log \frac{[no ionizada]}{[ionizada]}$ $-2 = \frac{[no ionizada]}{[ionizada]}$ $1/300 = \frac{[no ionizada]}{[ionizada]}$
--	---

estómago (menor pH) y por lo tanto será principalmente absorbido allí. Contrariamente, una base débil se absorberá preferentemente en el intestino (mayor pH). Este análisis es demasiado simple porque no está contemplando la capacidad del intestino delgado para absorber ácidos orgánicos débiles: debido a su gran área absorptiva respecto a la del estómago, la cantidad

absoluta que finalmente pasa de la sustancia es grande, aún cuando la forma no ionizada es proporcionalmente menor.

El TGI de los mamíferos posee sistemas especializados de transporte para la absorción de nutrientes y electrolitos: ya habíamos visto que los azúcares tenían un mecanismo particular; los aminoácidos son absorbidos de tres maneras diferentes; hay un transporte activo para las pirimidinas y los iones calcio, sodio y hierro tienen sistemas de transporte independientes. Los tóxicos aprovechan estos mecanismos fisiológicos para absorberse. Así es que 5-fluoruracilo (una droga anticáncer) entrará como una pirimidina normal, talio engaña al transportador de hierro y el plomo hace lo propio con el de calcio. La absorción de algunos metales es un proceso en dos etapas: el hierro difunde en las células intestinales y luego es transportado activamente a la sangre. Cobalto y manganeso compiten con Fe en este sistema.

Hay unos pocos tóxicos que se absorben de modo activo en el TGI, la mayoría pasa por difusión simple. Es importante tener en claro que los principios generales que regulan la absorción deben ser entendidos como eso: generales. Si un compuesto tiene baja liposolubilidad, no debe pensarse por ello que no será absorbido y que por ende no tendrá efecto dañino; aún la entrada de una pequeña fracción de la dosis total puede resultar tóxica. Los mecanismos que regulan la absorción de compuestos no liposolubles no están aún bien entendidos.

El epitelio del TGI tiene capacidad para absorber también materia particulada. Ejemplos de esto son ciertos colorantes azoicos o polímeros que pasan a las células intestinales como vesículas (por pinocitosis), siguen a la capa conjuntiva, y pasan finalmente al sistema linfático.

La estabilidad química de las sustancias frente al pH ácido del estómago, a las enzimas digestivas de éste y del intestino y a la flora intestinal es de importancia crucial en la toxicidad resultante. Por ejemplo, un veneno de víbora no es demasiado tóxico si es administrado oralmente, por la degradación enzimática que sufre en el TGI. En el estómago pueden formarse nitrosaminas carcinogénicas cuando debido al bajo pH, los nitritos utilizados como conservantes en chacinados reaccionan con aminos secundarios presentes naturalmente en frutas y pescado. La ingestión de nitratos en el agua de consumo es mucho más peligrosa en chicos que en adultos, ya que ambos difieren en la calidad y ubicación de la flora intestinal que puede metabolizar nitrato a nitrito, un agente metahemoglobinizante. La flora intestinal es capaz también de realizar reducciones de grupos nitro orgánicos, resultando en un factor carcinogénico para el hombre.

Varios factores son capaces de alterar la absorción gastrointestinal de tóxicos. El EDTA labiliza las membranas celulares al secuestrar calcio, aumentando la permeabilidad hacia todo tipo de compuestos. La alteración de la motilidad intestinal es otro factor importante pues a mayor tiempo de residencia mayor será la proporción absorbida y más interacciones adversas con la flora bacteriana pueden producirse. Las características físico-químicas de las sustancias influyen: la solubilidad en agua determinará que proporción está efectivamente en solución y en contacto con el epitelio intestinal. A su vez el tamaño de partícula influye sobre la cinética de la disolución. Debido a esto el mercurio metálico tiene baja toxicidad oral y el óxido de As (III) varía su toxicidad de acuerdo con el tamaño del grano.

Otros factores que modulan la absorción:

Superficie: La velocidad de absorción es proporcional a la superficie de absorción, por lo tanto, el intestino delgado tiene la mayor capacidad de absorción. Las condiciones patológicas que atrofién las vellosidades resultarán en una gran reducción de la superficie de absorción.

Motilidad gastrointestinal: Los materiales que se absorben lentamente (colesterol) serán menos absorbidos si la motilidad es alta.

Comida: El ingreso de alimentos cambia la fisiología gastrointestinal. Retarda el vaciado gástrico, libera secreciones gástricas, incrementa la motilidad intestinal, incrementa la perfusión intestinal, los alimentos a veces absorben los xenobióticos. También estimula la liberación de bilis en los intestinos, permitiendo el incremento de una absorción posterior.

Pasaje por hígado: Las sustancias absorbidas por la sangre en el intestino pasan primero por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. En el hígado muchos xenobióticos pueden ser metabolizados extensivamente, reduciendo la dosis de modo significativo. A este efecto se lo denomina de "primera pasada" o presistémico. Los xenobióticos absorbidos por los capilares linfáticos no pasan primero por el hígado.

Persorción: Se refiere a la entrada de macromoléculas a través del hueco dejado por un enterocito que murió.

Daño a la membrana epitelial: Si la membrana está dañada se puede producir la entrada de macromoléculas por ese lugar.

Exposición previa a otras sustancias: Surfactantes catiónicos pueden desorganizar la membrana mucosa y así facilitar la absorción de macromoléculas.

- **Absorción de tóxicos por el sistema respiratorio**

Las vías respiratorias, con sus entradas y salidas, están perfectamente diseñadas para interceptar las partículas transportadas por el aire antes de que lleguen a las partes más profundas de los pulmones, donde podrían causar mayor daño. En primer lugar, cuando el aire entra por la nariz pasa a través de un extenso filtro de revestimientos cubiertos de mucosidad, pelos nasales e intrincados conductos. El **moco** es un lubricante espeso secretado por las células en los revestimientos de muchas cavidades y circuitos corporales. La forma de las cavidades nasales hace que el aire que ingresa se agite y entre en contacto máximo con los revestimientos cubiertos de mucosidad de las vías respiratorias. Las partículas inhaladas que no quedan obstruidas en la región nasal tienen mayor probabilidad de ser interceptadas cuando el aire hace una curva de 90 grados al pasar por la faringe (la parte posterior de la garganta) antes de entrar en la tráquea.

La efectividad de esta región para detectar gérmenes inhalados se pone de manifiesto en la alta incidencia de dolores de garganta. Bajo el nivel de la tráquea, las vías respiratorias presentan numerosas bifurcaciones de diámetro cada vez más pequeño y cada bifurcación genera una nueva oportunidad para la introducción de partículas en las paredes de las vías respiratorias. El cuerpo incluso posee un mecanismo que contrae las vías respiratorias, denominado *broncoconstricción*, que ayuda a incrementar las probabilidades de que las partículas inhaladas entren en contacto con el revestimiento de las vías respiratorias. Ciertos agentes irritantes transportados por el aire pueden provocar una acción refleja por la cual los músculos lisos que rodean parte de las vías respiratorias se contraen y de ese modo reducen el diámetro de los conductos.

Eliminación de elementos invasores de las vías respiratorias por medios mecánicos

No basta solo con interceptar las partículas inhaladas; estas también deben removerse de las vías respiratorias para mantener el funcionamiento efectivo del sistema de intercambio de

gases. Los tres mecanismos que se especializan en la remoción de elementos irritantes de las vías respiratorias son los siguientes:

- el estornudo o la tos;
- el movimiento mucociliar, y los
- macrófagos alveolares

El estornudo, tiene como propósito expulsar el material agresivo fuera del cuerpo. La tos es un mecanismo reflejo que ayuda a la faringe, a la tráquea y a los bronquios superiores. Una tos efectiva expulsa el agente irritante del cuerpo o lo coloca en un lugar donde puede ser removido de las vías respiratorias al expectorar o deglutir. La tos también puede ser provocada voluntariamente, pero no será tan enérgica como la tos refleja.

El movimiento mucociliar: implica, como su nombre lo dice, el movimiento del moco ayudado por la moción ciliar. Los cilios son pequeñas proyecciones de las superficies de algunas células, a manera de pelos. Los revestimientos del tracto respiratorio están ciliados desde la nariz hasta los bronquiolos más pequeños. Todos los cilios respiratorios ejercen fuerza hacia la faringe e impulsan la capa de moco en esa dirección, por medio de ondas. Cualquier partícula atrapada por el moco alcanza un punto en el que puede expectorarse o deglutirse. Tanto la cantidad de moco como la rapidez de evacuación pueden incrementarse durante los periodos de ingreso máximo de partículas en las vías respiratorias.

A pesar de los mecanismos de defensa físicos y mecánicos mencionados, algunas partículas pequeñas regularmente logran alcanzar los alvéolos y penetrar en los pulmones. En este nivel, las partículas irritantes enfrentan la última línea de defensa mecánica, los macrófagos alveolares.

Los *macrófagos alveolares* envuelven las partículas y las expulsan de los pulmones, y bien las transportan para que sean evacuadas mediante el movimiento mucociliar, bien las llevan hasta los espacios existentes entre las células pulmonares. Desde ese punto, las sustancias pueden despejarse a través del sistema linfático.

El último frente de defensa: la guerra química Las sustancias que vencen las barreras físicas y mecánicas del cuerpo quedan libradas a los mecanismos químicos de defensa (se da en el ambiente ácido del aparato digestivo, interacción del sistema inmunológico, o procesos de biotransformación).

Absorción de gases y vapores:

Los gases y vapores en general son absorbidos en todo el sistema respiratorio. El lugar depende de la solubilidad y/o reactividad del gas. La absorción de gases en el mucus, tejido y sangre es por difusión, no existen mecanismos de transporte. Los vapores y gases con poca reactividad no se acumularán en el organismo, ya que se establece un equilibrio con el aire.

La absorción depende de:

- concentración en el aire inhalado
- duración de la exposición
- solubilidad
- nivel de actividad física del individuo expuesto (aumento de la frecuencia respiratoria y del flujo sanguíneo con el ejercicio).
-

Solubilidad: Dependen de la solubilidad en agua.

Vapores muy solubles en agua: Los vapores muy solubles en agua se disuelven a medida que pasan por la nariz y el tracto respiratorio superior, de manera que virtualmente no llega nada a

los alvéolos. Si se respira por la boca, los gases penetran más profundamente. En la exhalación, al salir el aire sin la sustancia, parte de la misma puede ser nuevamente excretada en el aire. El que llegue o no a la sangre dependerá de la reactividad del gas. Sólo llega a la sangre si el gas tiene baja reactividad. Si la reactividad es alta, habrá reaccionado con el mucus o la capa epitelial, y la eliminación de los productos formados dependerá de las propiedades fisicoquímicas de los mismos. Si son inhaladas, estas sustancias ejercerán su acción tóxica en el tracto respiratorio superior.

Gases y vapores de solubilidad intermedia: La absorción en las vías aéreas superiores es limitada, pueden llegar a los alvéolos y tener un buen intercambio con la sangre si la reactividad química es baja.

Si el gas se disuelve bien, la concentración en el aire que llegue a los alvéolos será baja, por lo que solo llegará a sangre una pequeña fracción. En cambio, si no se disuelve bien, la mayoría llegará a los alvéolos, donde podrá ser absorbida en sangre. Ej.: anestésicos, su acción es sistémica. En el caso del ciclopropano (menos soluble en agua), el efecto es rápido, en cambio, en el caso del éter dietílico (más soluble en agua), la anestesia es lenta.

Gases y vapores poco solubles en agua: Este tipo de vapores son poco absorbidos en las vías aéreas, su acción local dependerá de su reactividad química.

Si no es muy reactivo, podrá alcanzar los alvéolos, donde se absorberá en sangre, pudiendo ser distribuido en el organismo, pudiendo causar toxicidad sistémica. Si el gas es muy reactivo, el daño se limitará a los pulmones. Ej.: El formaldehído se disuelve muy bien en el mucus nasal, por lo que no llega a las vías aéreas inferiores, en cambio, el ozono se disuelve mucho menos, por lo que puede alcanzar los alvéolos, causando daño a nivel del epitelio pulmonar.

- **Factores que afectan la absorción percutánea**

El sudor puede disolver partículas sólidas, las cuales pueden causar daño posteriormente (ej.: níquel).

El grosor de la epidermis es el que principal factor en la regulación de la absorción de los xenobióticos. El grosor de la piel varía mucho de acuerdo a su ubicación en el organismo. En la mayoría del cuerpo es de 0,06 mm, en tanto que en las palmas de las manos y plantas de los pies puede ser de varios milímetros. Se debe tener en cuenta además la porosidad de la piel. La epidermis de la palma de la mano es gruesa, pero al mismo tiempo es porosa, por lo que no es una barrera tan buena como se podría suponer en función de su grosor.

Los xenobióticos pueden penetrar la piel a través de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas, aunque es probable que estas rutas no sean importantes, dado que su número es pequeño (0,1% de la superficie de la piel).

La naturaleza química de los xenobióticos o sus solventes (vehículos) son fundamentales para su distribución, por ejemplo, algunos pueden causar vasoconstricción o vasodilatación, alterando de esa manera su pasaje a la sangre. Las sustancias polares entrarían por las zonas hidratadas del estrato córneo en tanto que las no polares lo harían por la matriz lipídica. La mayor temperatura ambiental favorece la absorción porque aumenta la irrigación. Los surfactantes aniónicos y catiónicos (jabones, detergentes) aumentan la absorción de sustancias hidrofílicas y polares porque causan un daño en la estructura del estrato córneo. Los surfactantes no iónicos no son tan efectivos.

Los líquidos orgánicos se pueden dividir entre los que no dañan la membrana (alcoholes mayores que C2) y los que la dañan (acetona, hexano, etc.). Los solventes que dañan la piel la delipidizan, produciendo intersticios que sirven como caminos fáciles para la difusión.

Factores que modulan la permeabilidad de la piel a las sustancias químicas.

Propiedades del xenobiótico	Detalles
<i>Estado iónico</i>	Moléculas no ionizadas penetran fácilmente
<i>Tamaño molecular</i>	Penetran más fácilmente las moléculas pequeñas
<i>Lipofilicidad</i>	Más penetración cuando más lipofílico
<i>Viscosidad</i>	A mayor viscosidad, menor penetración
<i>Concentración</i>	De acuerdo a la concentración de la sustancia tóxica
<i>Solvente</i>	Puede ser facilitar o impedir la entrada (efecto solvente, pH, alteración de la irrigación, etc.)

2. DISTRIBUCION

Luego que el tóxico entró en el torrente sanguíneo, está disponible para su distribución en todo el organismo. La distribución dependerá fundamentalmente de su capacidad para atravesar membranas y de su afinidad por distintas moléculas endógenas. Algunos no pueden pasar las membranas fácilmente, limitando así su distribución. Otros se acumulan en diferentes partes del cuerpo como resultado de una fuerte afinidad físico-química, transporte activo o alta liposolubilidad. Estos sitios pueden o no ser los lugares donde finalmente se ejerza la acción tóxica, generalmente no es así. En este último caso el lugar de acumulación actúa como depósito que está en equilibrio con los sitios de acción tóxica y de excreción, liberándose al medio en forma continua.

- **Volumen de distribución**

En el hombre adulto sus aproximadamente 38 litros de agua corporal están repartidos en tres líquidos: intestinal (11 litros), plasmático (3 litros) e intracelular (24 litros). Determinando el volumen real en el que está disuelta la sustancia, que se conoce como volumen verdadero de distribución (Vd), se tienen una idea de la distribución de un compuesto por los líquidos orgánicos. El Vd es la relación entre la cantidad de toxina en el organismo/concentración de toxina en el plasma. Si el Vd es pequeño (por ejemplo, menor de 5 litros) se puede sugerir razonablemente que la sustancia se limita al plasma. Concentraciones plasmáticas mucho menores, a continuación de la administración de una sustancia y consecuentemente Vds mucho mayores, indicarían que la sustancia se distribuye posiblemente por todo el líquido corporal y no se limita al plasma. Debido a ciertos factores, como la unión a determinados tejidos después de su administración, las concentraciones de algunas sustancias pueden ser muy bajas en el líquido plasmático. El Vd de este tipo de sustancias será muy grande.

- **Almacenamiento de tóxicos en los tejidos**

Los tóxicos a menudo se concentran en algún tejido determinado. Algunos lo hacen en el lugar donde luego ejercen su acción, como es el caso del monóxido de carbono en sangre, o del herbicida paraquat, que se acumula en el pulmón. Muchas veces no ocurre así, como en el caso del plomo, que se almacena en los huesos pero que produce el mayor daño en tejidos blandos. Los lugares de depósito del tóxico pueden pensarse como "órganos protectores", ya que el tóxico almacenado no actúa. Sin embargo los compuestos siempre están en equilibrio con el

tóxico libre en plasma, reponiéndolo a medida que es metabolizado y excretado. Como resultado, la vida media de estas sustancias es muy larga.

- **Almacenamiento en las proteínas plasmáticas**

Las distintas proteínas plasmáticas se unen normalmente a componentes fisiológicos, para facilitar su transporte por la sangre o para evitar su contacto indiscriminado con los tejidos y células. Muchas sustancias extrañas al organismo son afines a estas proteínas, en especial a la albúmina. La unión es reversible y consiste principalmente en puentes de H, uniones de Van Der Waals y iónicas. El tóxico unido está constantemente en equilibrio con la forma libre; y sólo esta es capaz de penetrar en los tejidos o de filtrar por los riñones (en el riñón y en el hígado hay procesos de transporte activo que no se limitan al tóxico libre). La unión a proteínas puede llegar a dar cuenta del total de la dosis administrada y no tiene preferencia por el carácter ácido-base de la sustancia. Es un factor determinante en la farmacocinética de un agente terapéutico.

El interés toxicológico deriva de la modulación que ejerce este fenómeno sobre la toxicidad. La droga unida es incapaz de interactuar con tejidos, como ya dijimos. Sin embargo, se presentan a menudo casos de competencia entre sustancias por los sitios de unión, desplazando una a la primera que se había unido; generando un efecto tóxico debido a esta. Los tóxicos pueden dañar también al desplazar componentes fisiológicos (vitaminas, hormonas, productos de desecho metabólico, metales) que normalmente viajan unidos.

- **Acumulación de tóxicos en el hígado y el riñón**

Tanto el hígado como el riñón tienen una gran capacidad para acumular sustancias extrañas. Esto estaría relacionado al hecho que son órganos con un papel clave en la detoxificación: ambos cumplen funciones de excreción y el hígado además es el principal sitio de metabolización (biotransformación) del organismo.

Los mecanismos por los cuales los tóxicos son retirados de la sangre no están completamente entendidos pero es probable que participen sistemas de transporte activo. En efecto, se ha sugerido que existen proteínas intracelulares que unen tóxicos y que jugarían un rol importante en la acumulación dentro de estos órganos. Se ha demostrado que hay una proteína citoplasmática con alta afinidad por ácidos orgánicos, cuya función sería la de transferir aniones desde el plasma. Esta proteína también liga colorantes azoicos (muchos de ellos carcinogénicos) y corticosteroides. Otras proteínas unen iones metálicos, como cadmio o plomo.

- **Acumulación de tóxicos en grasas**

Como ya hemos visto, la liposolubilidad es un factor determinante para la absorción de un tóxico. Así es también que los tóxicos liposolubles tienden a acumularse en depósitos de grasa del cuerpo. La mayor concentración de DDT en el organismo se alcanza en grasa. Aparentemente la deposición sería consecuencia simplemente de la disolución en las grasas neutras. Estas constituyen alrededor del 50% del peso corporal de un individuo obeso y como un 20% de uno atlético. Podríamos pensar entonces que los tóxicos muy liposolubles afectarían relativamente menos a personas obesas que a delgadas, al actuar la grasa como compartimento de depósito que no interactúa fluidamente con el resto del organismo. Pero que pasaría ante una brusca disminución de peso?

- **Acumulación de tóxicos en huesos**

Aunque uno podría imaginar a los huesos como un tejido relativamente inerte, estos pueden almacenar ciertos compuestos como metales (plomo) y antibióticos (tetraciclinas). Alrededor del 90% del plomo acumulado en un organismo reside en los huesos. Muy poco se sabe acerca de como sucede esto. Probablemente el plomo sustituya al calcio en las redes cristalinas. El tóxico depositado en un hueso no tiene efecto como tal, aunque puede ser liberado al torrente sanguíneo. Por ejemplo la acción osteolítica de la paratohormona produce movilización de plomo.

- **Barrera hemato-encefálica**

La barrera hemato-encefálica puede ser considerada como un órgano que protege al cerebro y mantiene su homeostasis. No es una barrera en el sentido absoluto de la palabra, sino que constituye una frontera semipermeable que permite una absorción diferente a la del resto del organismo. Muchos tóxicos no pueden atravesarla. Se encuentra localizada entre el plasma y el espacio extracelular del tejido nervioso. Esta constituida del tejido conectivo glial, la membrana basal y el fluido intersticial.

La eficiencia de esta barrera es variable con la zona del cerebro que se trate. La razón podría estar en una irrigación diferencial o en una permeabilidad distinta. El ingreso de sustancias al cerebro sigue en general los mismos principios que para otros tejidos del cuerpo. Los tóxicos liposolubles entran muy fácilmente, pues se trata de un tejido con alto contenido lipídico.

La barrera hemato-encefálica no esta completamente desarrollada al momento de nacer, y a esto se debe la susceptibilidad de los niños a muchos neurotóxicos (ej.: morfina es hasta 10 veces más tóxica). El plomo produce encefalopatía en ratas recién nacidas pero no en adultas, también debido a estas diferencias

- **La placenta como barrera al pasaje de tóxicos**

La placenta cumple diversas funciones importantísimas para el normal desarrollo del feto: intercambio de nutrientes y productos de desecho, oxígeno y dióxido de carbono, etc. La mayoría de estos materiales vitales son transportados por mecanismos que consumen energía, los llamados sistemas de transporte activo. Vitaminas, azúcares esenciales, aminoácidos, calcio y hierro son pasados de la madre al feto contra un gradiente de concentración. Incluso el oxígeno atravesaría la membrana por un mecanismo que no es difusión simple. Muchos tóxicos si la atraviesan por difusión, otros engañan sistemas de transporte activo. También pueden pasar moléculas grandes, virus, y aún eritrocitos.

Desde el punto de vista anatómico, la barrera transplacentaria consiste en un número de células ubicadas entre las circulaciones fetal y materna. Este número varía con la especie y con el desarrollo fetal, y esto probablemente afecte su permeabilidad. Así como en el caso del pasaje a través de cualquier membrana, la difusión parece ser el mecanismo más común para los tóxicos. Por lo tanto el concepto de liposolubilidad vuelve a ser determinante en la absorción de una molécula. No es tan seguro que la barrera transplacentaria juegue un rol importante en la protección el feto frente a los tóxicos que llegan por la circulación materna, sin embargo debe notarse que la placenta tiene capacidad de biotransformación, eventualmente detoxificante y protegiendo al feto.

En condiciones estacionarias la concentración de un tóxico en plasma materno y fetal será la misma. No es lo mismo para la concentración en diferentes tejidos fetales, ello será determinado por la capacidad de acumulación de cada órgano en desarrollo (por ejemplo la barrera hemato-encefálica de fetos es inmadura y mucho más permeable que en adultos).

- **Redistribución de tóxicos**

La distribución de un tóxico en el organismo puede cambiar con el tiempo. Originalmente el sitio de localización depende de el flujo de sangre en ese lugar, de la permeabilidad del tejido hacia ese tóxico y de las moléculas que puedan ligarlo. Luego, el tóxico se puede relocalizar en otras áreas de menor irrigación y a tejidos con mayor afinidad por él. Un ejemplo lo presenta el plomo: inmediatamente luego de la absorción se localizará en los eritrocitos, hígado y riñón. A las dos horas el 50% está en el hígado. Más tarde se lo encontrará en huesos. Un mes después, el 90% se habrá ubicado en los huesos, sustituyendo al calcio en las redes cristalinas.

3. EXCRECION

Los tóxicos pueden ser eliminados por diferentes rutas. Se considera al riñón como el órgano de excreción más importante; sin embargo para compuestos particulares otras rutas serán las principales. Por citar algunos ejemplos, el plaguicida DDT y el plomo se eliminan fundamentalmente por el sistema hígado-bilis y el monóxido de carbono es excretado por los pulmones. Todas las secreciones parecen tener la capacidad de excretar sustancias extrañas, es así que se han encontrado tóxicos en el sudor, las lágrimas y la leche.

- **Excreción urinaria.**

Los compuestos tóxicos se excretan en la orina por los mismos mecanismos que el riñón utiliza para remover productos de desecho metabólico. Estos procesos incluyen la filtración glomerular (pasiva), difusión tubular (pasiva) y secreción tubular (activa). El riñón recibe aproximadamente un 25% del flujo cardíaco y de ello un 20% es filtrado en el glomérulo. Los capilares glomerulares poseen poros de gran diámetro (40 Å), lo que implica un umbral superior para un peso molecular de 70000. Si bien la mayoría de las sustancias tóxicas son moléculas mucho más pequeñas, debe tenerse en cuenta que sólo se filtrará la porción que no está unida a proteínas.

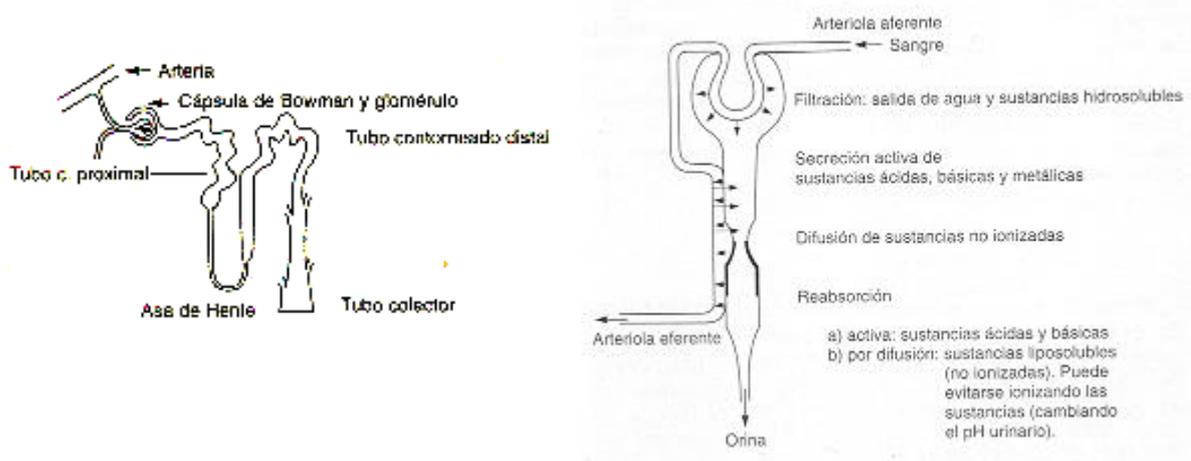


Figura 4: Esquema de un nefrón y del proceso de formación de la orina

Una vez filtrado, el tóxico puede quedar en la luz tubular y seguir su camino a la orina o bien reabsorberse pasivamente a lo largo de las células tubulares, volviendo a la sangre. Los principios que gobiernan este paso de reabsorción tubular son los involucrados en cualquier transferencia pasiva por membranas. Los compuestos lipofílicos serán reabsorbidos, aquellos polares o iónicos no, y seguirán camino a la orina. En general los tóxicos básicos se excretan más fácilmente siempre que el pH sea ácido y lo inverso sucederá en una orina alcalina. Los tóxicos también pueden ser eliminados del plasma por difusión pasiva a través del túbulo. Este mecanismo probablemente es de poca significancia. La orina es ácida en condiciones normales, y así es que algunas bases orgánicas pueden excretarse, ya que estarán ionizadas a ese pH. Para los ácidos orgánicos la difusión tubular no tiene ningún rol porque al pH normal serán excretados por el glomérulo y luego podrán ser reabsorbidos pasivamente en algún grado a nivel tubular. Podría pensarse que la excreción renal de ácidos orgánicos débiles es un proceso muy lento por los sucesivos ciclos de eliminación glomerular-reabsorción tubular, y así es; pero afortunadamente este tipo de compuestos usualmente es biotransformado a moléculas mucho más ácidas (al pH de la orina una mayor proporción estará ionizada) que no serán fácilmente reabsorbidas (pasivamente) a nivel tubular.

Los tóxicos se pueden eliminar también de modo activo. Hay dos procesos secretores tubulares, uno para aniones orgánicos y otro para cationes orgánicos. Estos sistemas estarían localizados en los túbulos contorneados proximales. Al contrario que con la filtración, la fracción del tóxico unida a proteína también estaría disponible para la eliminación. Como es característico de muchos sistemas de transporte activo, varios sustratos pueden competir por la secreción. Este fenómeno fue aprovechado en la clínica con la penicilina, una droga de escasa disponibilidad durante la Segunda Guerra Mundial. Puesto que este antibiótico (un ácido orgánico débil) se excreta activamente, se lo administraba conjuntamente con otro ácido, el Probenecid, para que por competencia retardara su excreción y por ende prolongara su vida media en el organismo. Tenemos otro ejemplo en la excreción del ácido úrico, por el mismo sistema de transporte activo. La presencia de sustancias tóxicas puede alterar la excreción normal y producir un aumento de los niveles plasmáticos de este producto de desecho.

Muchas funciones renales no están completamente desarrolladas al momento de nacer. Debido a esto la eliminación de tóxicos es diferente al caso de un adulto. Se pudo demostrar que el desarrollo del sistema de transporte activo en infantes puede inducirse administrando compuestos que son sustrato del mismo.

- **Excreción biliar.**

Como ya vimos antes, el hígado se encuentra en una posición estratégica para la remoción de materiales tóxicos absorbidos por el tracto gastrointestinal. Muchos de los productos de biotransformación de sustancias extrañas al organismo pueden ser excretados directamente en la bilis, sin necesidad de ingresar a la corriente sanguínea y llegar al riñón. Luego de llegar a la bilis, el tóxico o sus metabolitos pasan al intestino delgado y permanecen allí. Si sus características químicas lo permiten, estos compuestos pueden reabsorberse, cumpliéndose así un *ciclo enterohepático* (Fig 5).

Los tóxicos llegan a la bilis principalmente por secreción activa desde las células hepáticas. Aquí, la difusión simple no es un mecanismo común porque si el tóxico tiene suficiente liposolubilidad para pasar, también la tendrá para ser reabsorbido en el intestino, resultando al

final un proceso fútil. El hígado tiene al menos tres sistemas de transporte activo para la excreción de compuestos orgánicos a la bilis. Uno que se encarga de la excreción de ácidos orgánicos es responsable de la remoción de la bilirrubina plasmática. Obviamente una disfunción hepática severa afectará la funcionalidad de este mecanismo y de hecho se utiliza la medición de la capacidad excretora biliar de ciertas sustancias como parámetro de la malfunción hepática. La disminución de la función hepática resulta en una mayor vida media para aquellas sustancias que se remueven fundamentalmente por vía biliar y puede incrementar su toxicidad.

Otro sistema se ocupa de la excreción de sustancias básicas. Un tercer sistema de transporte es para la excreción de sustancias neutras. Además existiría al menos un sistema para la excreción de metales (ej.: plomo). Así como en el caso de la secreción activa en los túbulos renales, el tóxico unido a proteínas también está disponible para ser excretado.

La importancia relativa de la ruta de excreción biliar depende del tóxico en cuestión. Por último algunas drogas provocan un aumento en la excreción biliar de otros compuestos, resultando en una acción detoxificadora. La función secretora biliar tampoco está completamente desarrollada en infantes y debe ser un factor a tener en cuenta al evaluar la potencial toxicidad de un compuesto, si este se excreta principalmente por esta vía.

- **Otras rutas de excreción.**

Pulmonar. Muchos tóxicos que entran por el tracto respiratorio son excretados por la misma vía. El proceso se puede entender simplemente como un equilibrio de fases entre el medio líquido donde el tóxico está disuelto (células) y la fase gaseosa (aire alveolar). Son ejemplos gases como el monóxido de carbono, algunos alcoholes y muchos solventes. No se ha descrito ningún sistema especializado de secreción, toda ella se realizaría por difusión simple.

La eliminación de los gases transcurre aproximadamente en proporción inversa a la velocidad de absorción. Aquellos gases con una baja solubilidad en sangre se excretan rápidamente (óxido nitroso). En cambio el etanol, muy soluble en agua, es excretado lentamente por los pulmones.

Tracto gastrointestinal. Algunos compuestos tóxicos aparecen en las heces. Esto puede deberse a un número de factores: 1) Mala absorción luego de su ingestión oral. 2) Fue excretado por la bilis y/o 3) fue excretado por el tracto gastrointestinal (TGI). Esta última posibilidad no parecería tener un rol muy importante. En el TGI no existen sistemas especializados para la excreción de tóxicos; cualquier secreción sería por difusión pasiva. Los tóxicos también pueden ser removidos por el reflejo del vómito. Los agentes eméticos actúan localmente o sobre el centro del vómito.

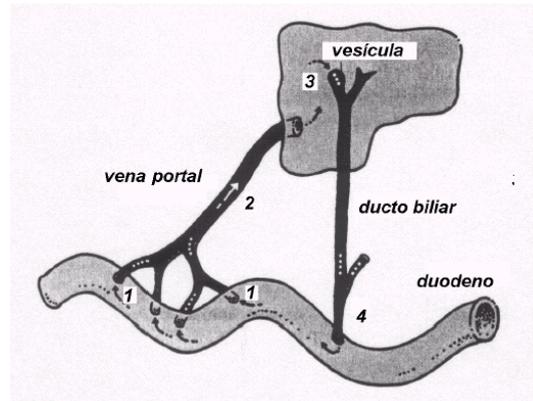


Figura 5: Esquema de la circulación enterohepática

Leche. Esta no es una ruta excretoria de importancia, salvo por lo siguiente: 1) puede producir intoxicación en la descendencia; 2) el hombre puede recibir tóxicos acumulados en la vaca. Los tóxicos pasan a la leche por difusión simple y ya que esta es más ácida que el plasma (pH 6.5), los compuestos básicos se concentrarán en leche respecto del plasma y lo inverso sucederá con los ácidos. Los agentes quelantes (complejantes de iones) también suelen concentrarse en leche. Además debe tenerse en cuenta el contenido lipídico de alrededor del 3-4% (mayor en el calostro): los compuestos lipofílicos pasarán asociados con lípidos desde el plasma a la glándula mamaria y se excretarán con la leche. De hecho, esta es la mayor ruta de excreción para el DDT y los bifenilos polihalogenados. Debe esperarse una diferencia interespecie significativa debido a la marcada diferencia en el contenido de grasa, sintetizada en parte de novo en la glándula mamaria. Los metales con analogías químicas con el calcio (como el plomo o el estroncio) también se excretan por esta ruta.

Sudor y saliva. La excreción de tóxicos por estas dos rutas es de menor importancia cuantitativa. También es dependiente de la difusión pasiva y por ende de todos los factores que la modulan. Los compuestos excretados pueden producir dermatitis. La presencia en saliva de sales metálicas (de plomo, mercurio, etc.) que forman sulfuros muy estables con ácido sulfhídrico (formado en la putrefacción de restos alimenticios) origina en personas poco higiénicas, depósitos oscuros en los dientes, conocidos como ribete de Burton, etc. La deglución de saliva con sustancias disueltas origina una nueva absorción, que establece el llamado *ciclo salivar*, de menor trascendencia cuantitativa que el enterohepático.

Bibliografía

- CASTRO, G. y col. 2003. Apuntes del curso: "Conceptos Fundamentales de Toxicología I" CEITOX-CITEFA-CONICET.
- KLAASSEN, C.1996. "Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons". Ed. McGraw-Hill. Págs. 1111.
- SHIBAMOTO, T y BJELDANES, L. 1996. "Introducción a la Toxicología de Alimentos". Ed. Acribia. Págs.195.
- REPETTO, M. 1997. "Toxicología Fundamental". Ed. Díaz de Santos. Págs. 405.