

FASE TOXICODINÁMICA

Unidad 5: Características de la fase toxicodinámica. Principales reacciones químicas relacionadas a los efectos tóxicos. Principales daños tóxicos sobre la función celular.



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

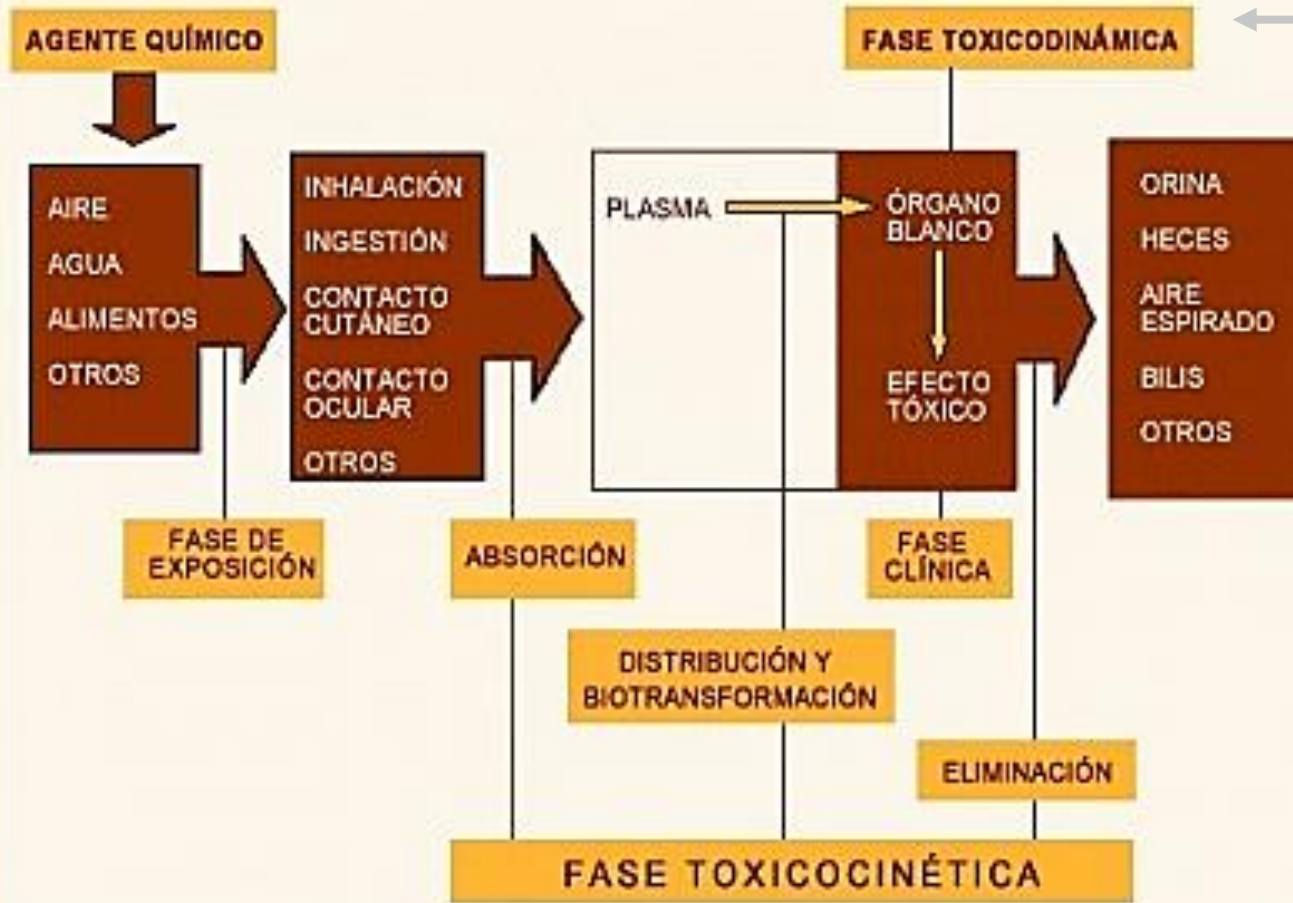
FCEN
FACULTAD DE CIENCIAS
EXACTAS Y NATURALES
Naturaleza - Ciencia - Humanismo

Toxicología-2021





FASES DE LA INTOXICACIÓN



Interacción del tóxico y receptores en el sitio de acción

Movimiento del tóxico en el organismo



FASE TOXICODINÁMICA

Se refiere a la *interacción* de los tóxicos (moléculas, iones, coloides) con lugares de acción específicos en las células o dentro de ellas –receptores-, con el resultado último de un *efecto tóxico*.

Lesión primaria bioquímica
(nivel biomolecular)



Subcelular



Celular

LESIÓN A DISTINTOS NIVELES



CONCEPTOS FUNDAMENTALES

ACCIÓN DEL TÓXICO

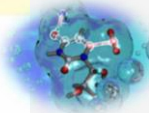
Es la modificación de la función propia de una célula (aumenta o disminuye).

MECANISMO DE ACCIÓN

El proceso por el cual se ejerce la acción del tóxico que se evalúa en el órgano o tejido efector. Resulta de la interacción con la estructura blanco.

EFECTO DEL TÓXICO

Es la apreciación o evaluación del mismo empleando procedimientos técnicos simples o complejos. El órgano en el que se produce la acción cuyo efecto se mide se designa órgano efector o efector.



- Comprender las alteraciones que se producen a nivel bioquímico.
- Aplicar pruebas diagnósticas.
- Proponer un tratamiento adecuado en casos de intoxicación.
- Estudiar el desarrollo y uso de un antídoto.



EFECTOS TÓXICOS

MOLECULAR

- Resultado de interacción entre las moléculas del tóxico y las del sistema biológico: receptores, enzimas, mecanismos de transporte y componentes moleculares del aparato genético.

CELULAR

- Corresponde a las acciones evaluadas en organoides o componentes subcelulares en los que se ubican los receptores involucrados en el nivel molecular: membrana celular, citosol, mitocondrias, microtúbulos, vesículas sinápticas, etc.

ORGÁNICO

- Por reacción específica del tóxico con los receptores de un órgano (hepatotóxico, nefrotóxico, neurotóxico).
- Porque el metabolito tóxico se forma en ese órgano y no en otro, ej. Paracetamol.
- Por distribución desigual en el organismo. Por ej: paracetamol (pulmón).

SISTÉMICO

- Sustancias capaces de afectar varios órganos (plomo, cadmio, etc).





Incidencias involucradas en la interacción del xenobiótico con un ser vivo se traducen en 3 posibilidades:

- 01 ➤ Que se elimine con rapidez, sin que se afecten las funciones del organismo.
- 02 ➤ Que se fije y acumule en un tejido, por lo que permanece sin efecto sobre las funciones del organismo.
- 03 ➤ Que se produzca un efecto nocivo, bien por su naturaleza química o bien porque la biotransformación le ha convertido en una estructura tóxica.

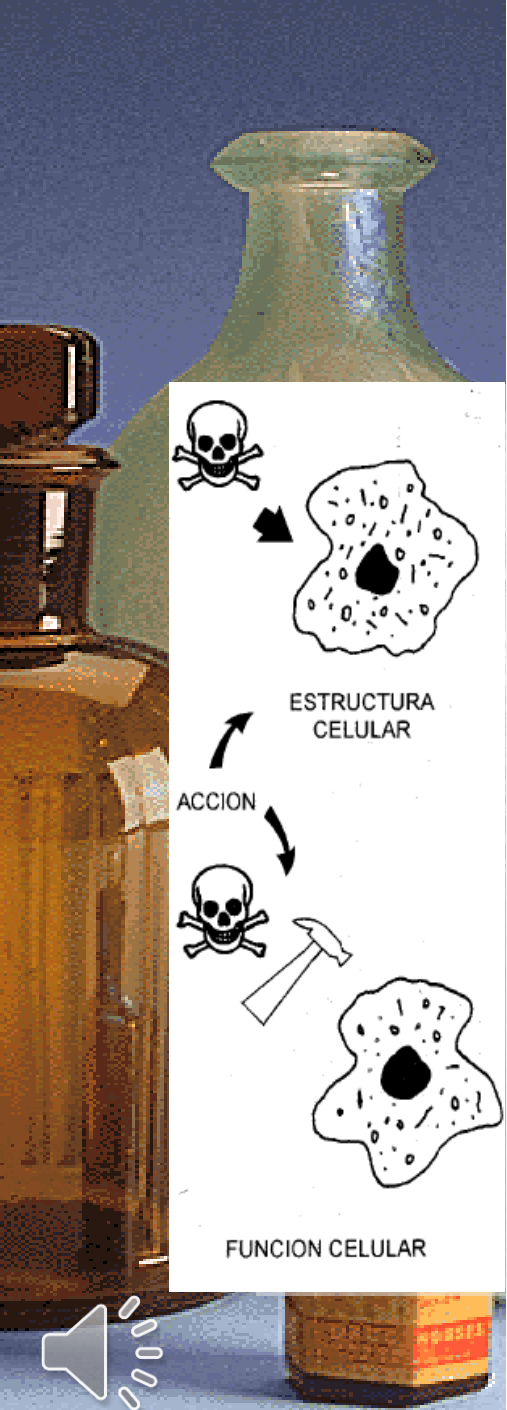


Para que se produzca un efecto tóxico



Estructuras moleculares portadoras de zonas nucleófilicas implicadas en la acción primaria de un tóxico

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



ACCIÓN TÓXICA

AFECTAN LA ESTRUCTURA CELULAR

Alteración de órganos subcelulares (retículo endoplasmático, mitocondrias, ribosomas, lisosomas)

Alteración de membranas

AFECTAN LA FUNCIÓN CELULAR

Modificación de la actividad enzimática

Alteración de la permeabilidad de las membranas

Cambios en la reproducción

- Las acciones tóxicas son complejas.
- Existen muchos modos por lo que un organismo vivo puede responder a la acción de un xenobiótico pero la respuesta va a depender de numerosos factores.



EFEECTO LOCAL

El xenobiótico produzca un efecto local en el mínimo punto de contacto.

EFEECTO SIN INTERACCIÓN

Una vez dentro del organismo, el tóxico puede ejercer su efecto por vía directa con su mera presencia en el lugar crítico, sin que llegue a interaccionar con una molécula diana (sulfonamidas).

EFEECTO CON INTERACCIÓN

De la interacción de las estructuras activas con su molécula diana, y en consecuencia aparece una modificación de la estructura o función celular, que conduce al efecto tóxico.



INTENSIDAD DEL EFECTO TÓXICO

- ♣ Concentración del agente químico en el medio.
- ♣ Tiempo de exposición.
- ♣ Estado físico-químico del agente tóxico.
- ♣ La hidro y liposolubilidad.
- ♣ La afinidad del agente químico con moléculas orgánicas.
- ♣ Suceptibilidad del individuo.

FACTORES FAVORECEDORES

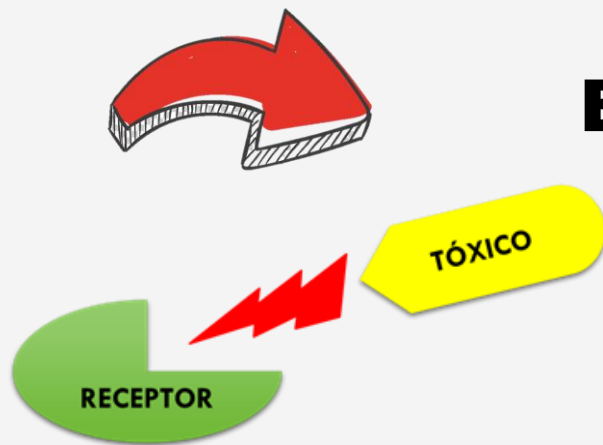
- 01 Absorción del tóxico
- 02 Distribución por el organismo.
- 03 Reabsorción en los túbulo renales o en el intestino.
- 04 Los procesos de bioactivación o de biotoxicación.

FACTORES QUE OBSTACULIZAN

- 01 La excreción del tóxico.
- 02 La retención en órganos no diana.
- 03 Los procesos de detoxificación.



FASE TOXICODINÁMICA



EFECTO NOSIVO

INTERRELACIÓN



POR EL TIPO DE REACCIÓN
IMPLICADA EN EL PROCESO
TÓXICO



POR EL TIPO DE DAÑO
FUNCIONAL QUE PROVOCA



TIPOS DE REACCIONES INVOLUCRADAS EN LOS EFECTOS TÓXICOS DE LOS XENOBIÓTICOS

EFFECTOS TÓXICOS DEBIDO A LA FORMA ACTIVA DE LA ESTRUCTURA PRIMARIA DEL XENOBIÓTICO

Acción basada en la formación de un enlace débil (reversible)

EFFECTOS TÓXICOS DEBIDOS A METABOLITOS ACTIVOS DEL XENOBIÓTICO

Acción basada en la formación de un enlace covalente (irreversible).

EFFECTOS TÓXICOS DEBIDOS A COMPUESTOS INTERMEDIARIOS REACTIVOS

Acción basada en la formación de radicales libres (muy reactivos).

Acción basada en la formación de peróxidos (muy reactivos).



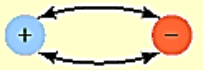
Efectos tóxicos debido a la forma activa de la estructura primaria del xenobiótico.

ACCIÓN A TRAVÉS DE ENLACES DÉBILES

- ✓ Requieren escasa energía de formación → **Son reversibles**
- ✓ Depende de la **concentración** del tóxico en los fluidos corporales.
- ✓ Puede deberse a: una interacción física o a enlaces intermoleculares (puentes hidrógenos, ión-ión, dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, fuerzas de Vander Waals).
- ✓ Producen por lo general **efectos agudos**.

(a) Charge-charge

Longest-range force; nondirectional



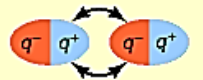
(b) Charge-dipole

Depends on orientation of dipole



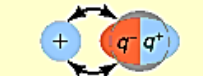
(c) Dipole-dipole

Depends on mutual orientation of dipoles



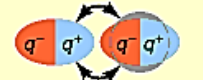
(d) Charge-induced dipole

Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced



(e) Dipole-induced dipole

Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced



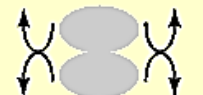
(f) Dispersion

Involves mutual synchronization of fluctuating charges



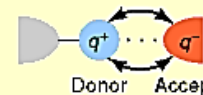
(g) van der Waals repulsion

Occurs when outer electron orbitals overlap



(h) Hydrogen bond

Charge attraction + partial covalent bond



Efectos tóxicos debidos a metabolitos activos del xenobiótico

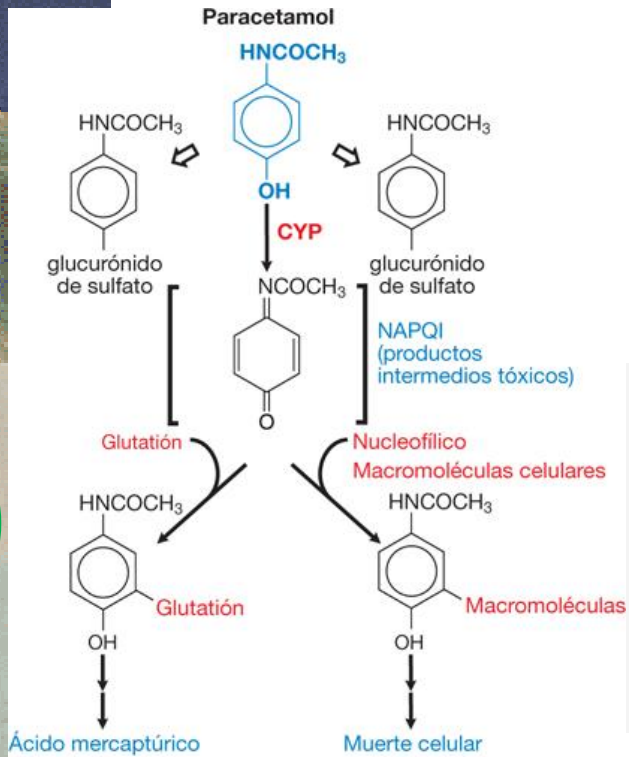
ACCIÓN A TRAVÉS DE ENLACES COVALENTES

- ◆ Xenobióticos reactivados en procesos de biotransformación.
- ◆ Requieren elevada energía de formación ($>60\text{KJ/mol}$).
- ◆ Son irreversibles.
- ◆ Las sustancias activadas se convierten en estructuras electrofílicas. Su formación responde a 3 causas:
 - Por oxidación del xenobiótico, mediada P450 u otras enzimas.
 - Por ruptura heterolítica de enlaces covalentes del tipo C-O y N-O.
 - Por reacción con compuestos inorgánicos.
- ◆ Los electrófilos se enlazan con zonas nucleofílicas de macromoléculas biológicas.
- ◆ El efecto que producen depende de la biomolécula con la que se enlazan (teratogénesis, mutagénesis, carcinogénesis, y necrosis celular).
- ◆ El factor tiempo es determinante de la magnitud del daño, que será proporcional a la dosis total acumulada.





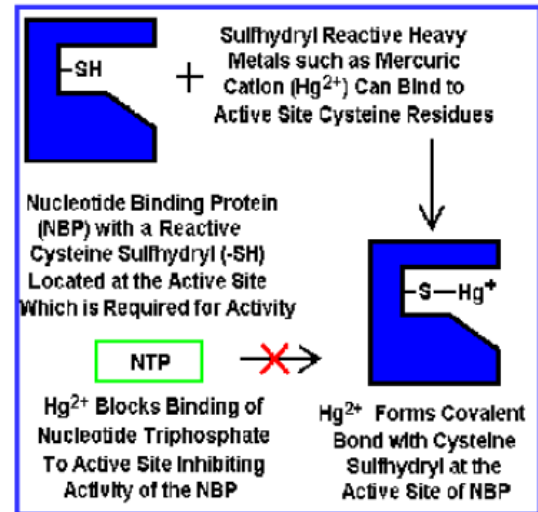
A dosis terapéuticas es analgésico y antipirético



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton: *Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e*: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

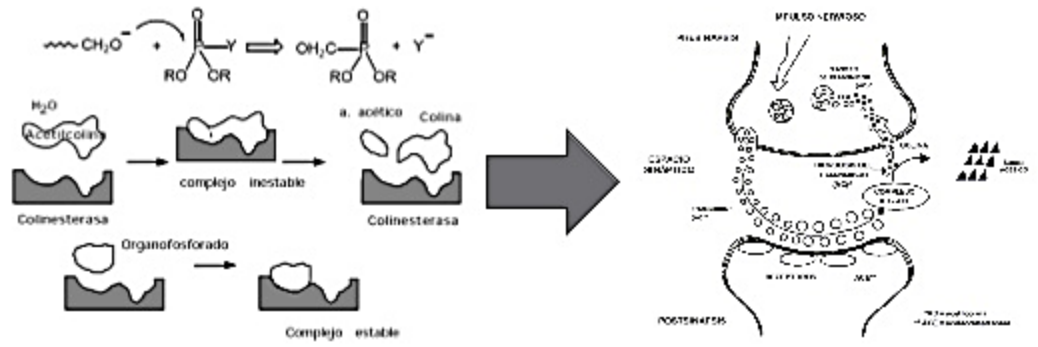
A dosis muy altas produce necrosis hepática centrilobular aguda

Mercury Can Covalently Bind to Active Site Sulphydryls (-SH) and Inhibit Enzyme Activity



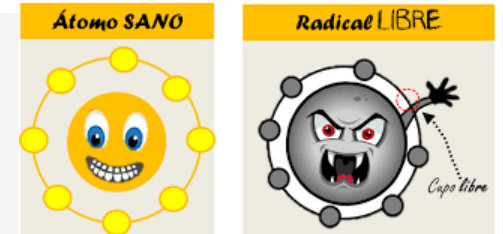
ALT Affinity Labeling Technologies, Inc. 1999

MECANISMO DE ACCIÓN: desarrollan su toxicidad a través de la fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas.



Efectos tóxicos debidos a compuestos intermediarios reactivos

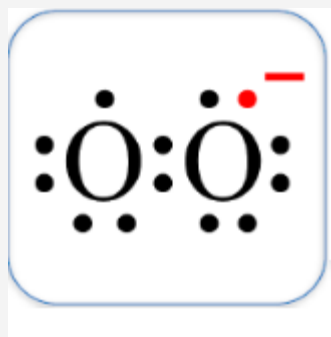
FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES



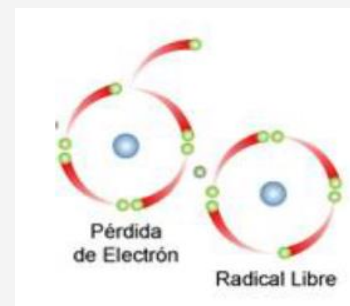
- ▶ Formados durante la biotransformación del xenobiótico.
- ▶ Los radicales libres son moléculas o fragmentos de ellas que poseen en su orbital externo un electrón desapareado.
- ▶ Se caracterizan por gran reactividad de modo directo o después de una peroxidación.
- ▶ Los radicales recorren nuestro organismo intentando robar un electrón de las moléculas estables, con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica.
- ▶ Órganos diana: hepatocitos, células endoteliales vasculares, células bronquiales, neumocitos.



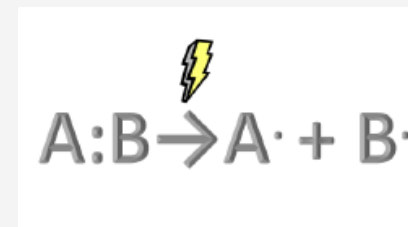
FORMACIÓN DE LOS RADICALES LIBRES



Ganancia de un electrón
Insecticida paracuat



Pérdida de un electrón
Fenoles, hidroquinonas,
aminas y tioles

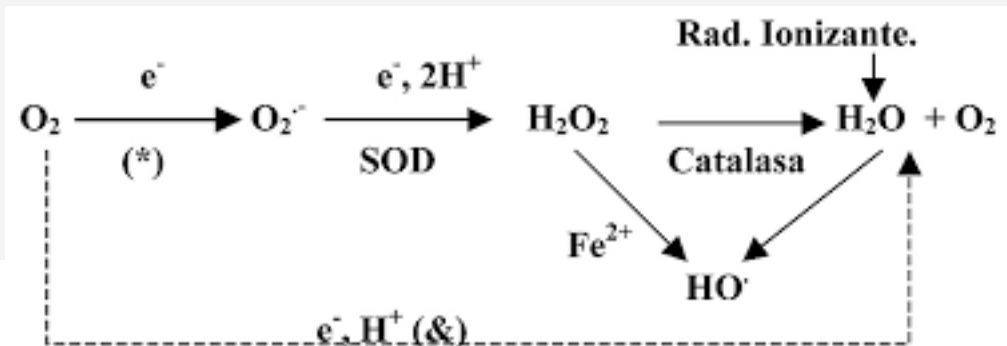


**Fisión homolítica de un
enlace covalente**
Hidrocarburos halogenados
por ej Cl_4C



FORMACIÓN DE SUPERÓXIDOS

- ▶ Los radicales superóxido se forman en las células cuando el oxígeno molecular sufre una REDUCCIÓN UNIVALENTE.
- ▶ Es un caso particular de forma de utilizar el oxígeno en las células (lo normal es que se consuma oxígeno para formar moléculas de agua).
- ▶ No es de los radicales más activos, pero puede sufrir reacciones que desencadenan la formación del radical HIDROXILO (OH·), agente de oxidación más activo.
- ▶ Suelen estar implicados en las acciones tóxicas de los plaguicidas, procesos de envejecimiento prematuro, y de necrosis celular.





| Propiedades | $O_2^{\bullet -}$ | H_2O_2 | $\bullet OH$ | $ONOO^-$ |
|-----------------------------------|--|--|--|--|
| Mecanismos de Producción | Reducción incompleta del O_2 en F.O; por Oxidasa de Fagocitos o leucocitos | SOD a partir de $O_2^{\bullet -}$ y oxidasas en peroxisomas | Generado de H_2O por radiación; de H_2O_2 por reacc. Fenton; $O_2^{\bullet -}$ | Interacción $O_2^{\bullet -}$ y NO mediante NO sintetasa |
| Mecanismos de Inactivación | Conversión H_2O_2 y $O_2^{\bullet -}$ /SOD | H_2O y O_2 /catalasa | H_2O / glutatión - peroxidasa | HNO_2 /Peroxirredoxinas |
| Efectos Patológicos | Estimula producción enzimas degradantes por leucocitos; lesión lípidos, proteínas, ADN | Puede convertirse a OH y OCl^- , destruyen microbios y células. | Lesiones de lípidos, proteínas y ADN | Daña proteínas, lípidos ADN |
| | HNO_2 nitrito H_2O_2 peróxido de hidrógeno NO óxido nítrico | $O_2^{\bullet -}$ anión superóxido: OCl^- hipoclorito $\bullet OH$ radical hidróxilo | SOD superóxido-dismutasa $ONOO^-$ peroxinitrito | |

TIPOS DE DAÑOS PROVOCADOS POR LOS XENOBIÓTICOS SOBRE LAS FUNCIONES CELULARES

01

Por interferencias con el funcionamiento de sistemas enzimáticos.

02

Por interferencia con las funciones generales de la célula.

03

Por interferencia con el funcionamiento del sistema ADN-ARN sintetizador de proteína.

04

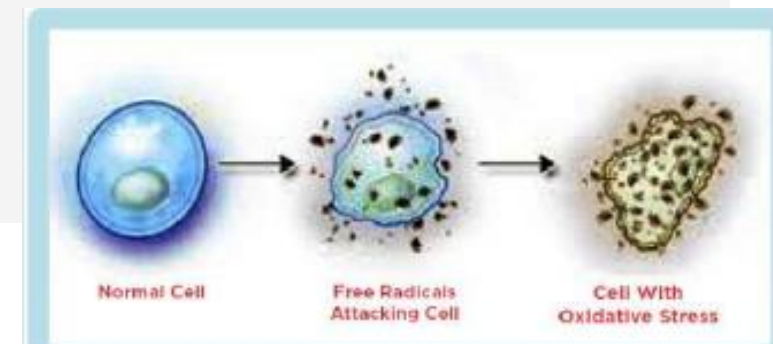
Por bloqueo de la capacidad transportadora del oxígeno de la hemoglobina.

05

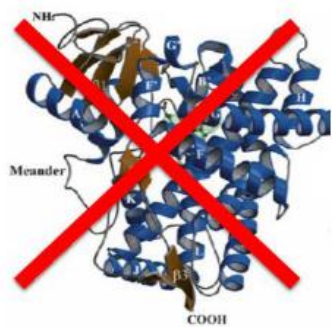
Por reacciones de sensibilización.

06

Por irritación química directa de los tejidos.



Por interferencias con el funcionamiento de sistemas enzimáticos

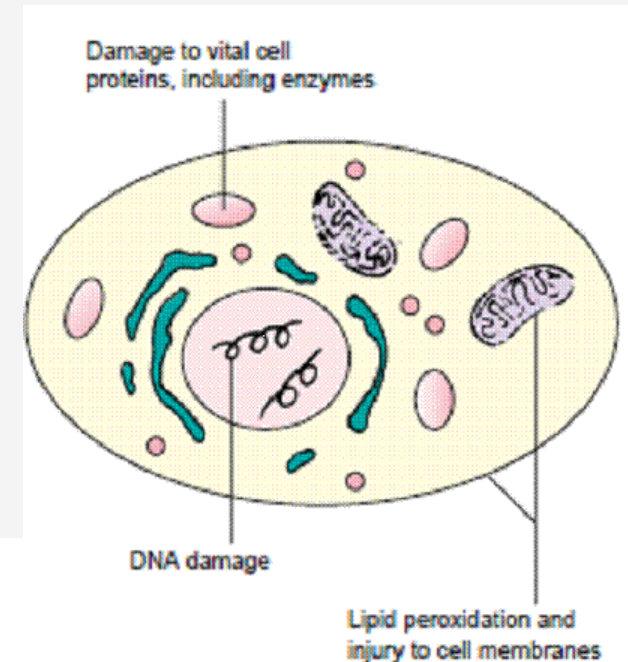


- ❖ La interferencia puede ser reversible o irreversible.
- ❖ Puede haber **acción competitiva** en sitios activos, es el caso de los llamados **antimetabolitos**. Ej.; ácido fluoroacético (rodenticida, inhibe la aconitasa impide el ciclo del ácido cítrico)
- ❖ Algunos son **inhibidores selectivos** por ej. elementos inorgánicos (Pb, Hg, As) que bloquean grupos SH- libres portado por enzimas.
- ❖ Metotrexato (antagonista del ác. Fólico, inhibe enzimas sintetizadoras de aminoácidos y derivados purínicos y pirimidínicos).



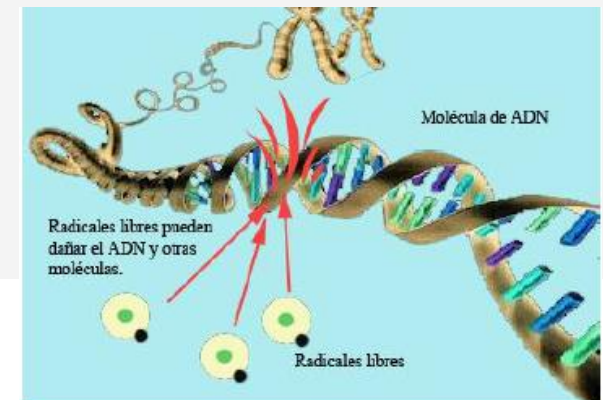
Por interferencias con las funciones generales de la célula

- Pueden verse afectadas las membranas fosfolipídicas (éter, ciclopropano) afectando también el transporte de glucosa y oxígeno.
- También producen estos efectos solventes orgánicos no polares (alcohol, hidrocarburos, cetonas, etc).
- Otras impiden la neurotransmisión afectando enzimas.



Por interferencias con el funcionamiento del sistema ADN-ARN sintetizador de proteínas

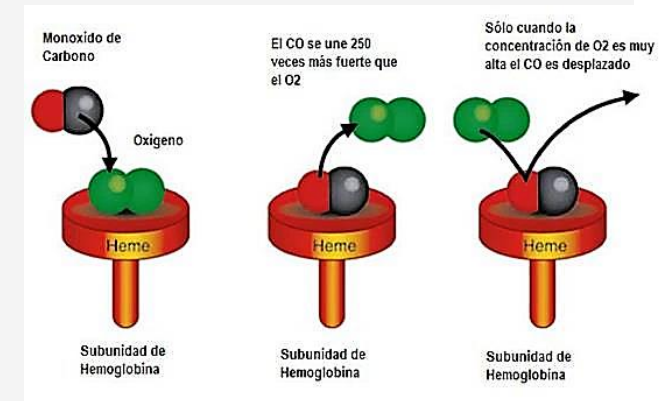
- ∂ Algunos interfieren en el **PROCESO DE DUPLICACIÓN DEL ADN**, afectando a su vez la división celular. (acridina, actomicina, alquilantes)
- ∂ Otras son **INHIBIDORES DE LA ADN POLIMERASA** (rifampicina). Interfieren con transcripción del ADN a m-ARN (tetraciclina y cloranfenicol actúan sobre sint proteica a nivel de ribosomas)
- ∂ **CITOSTÁTICOS**: inhiben la división celular por consiguiente el desarrollo de tejidos, se emplean en el tratamiento de tumores (sustancias alquilantes, comotrietenmelamina). Ej: agentes alquilantes que forman enlaces covalentes con NH₂ y OH impidiendo la duplicación del ADN y la sint. proteica.



Por bloqueo de la capacidad transportadora del oxígeno de la hemoglobina

MONÓXIDO DE CARBONO

- La molécula de CO reemplaza a la de O₂ debido a su mayor afinidad por el enlace que le vincula a la hemoglobina transportadora.
- Se forma sulfohemoglobina que tampoco tiene capacidad transportadora de oxígeno.



Agentes comunes que provocan metahemoglobinemia

| Clase de fármaco | Ejemplos |
|------------------|---|
| Antibióticos | Dapsona, trimetoprima- sulfametoxazol, sulfonamida |
| Anestésicos | Benzocaína, lidocaína, procaína, prilociína |
| Analgésicos | Acetaminofeno |
| Antimaláricos | Primaquina, cloroquina |
| Antineoplásicos | Ciclofosfamida, flutamida |
| Otros | Nitroglicerina, nitroprusiato sódico, mesalamina, rasburicasa |

Por reacciones de sensibilización

1

Se debe a la formación de anticuerpos específicos que funcionan como antígenos, puede ser considerada como una reacción de un hapteno (xenobiótico) con una proteína.

2

Se denominan alérgenos dando lugar a una hipersensibilidad alérgica.



Por irritación química directa de los tejidos

Se trata de sustancias que producen dermatitis química o una irritación de la mucosa, por ej.: cloro, fosgeno y lacrimógenos por ej.: bromoacetona, cloropricrina).



Bibliografía



Bello Gutiérrez J. y López A. Fundamentos de Ciencia Toxicología. Parte II: Aspectos Generales del Fenómeno tóxico. Fase Toxicodinámica. Pág. 108-123.