

CONCEPTOS BÁSICOS EN TOXICOLOGÍA



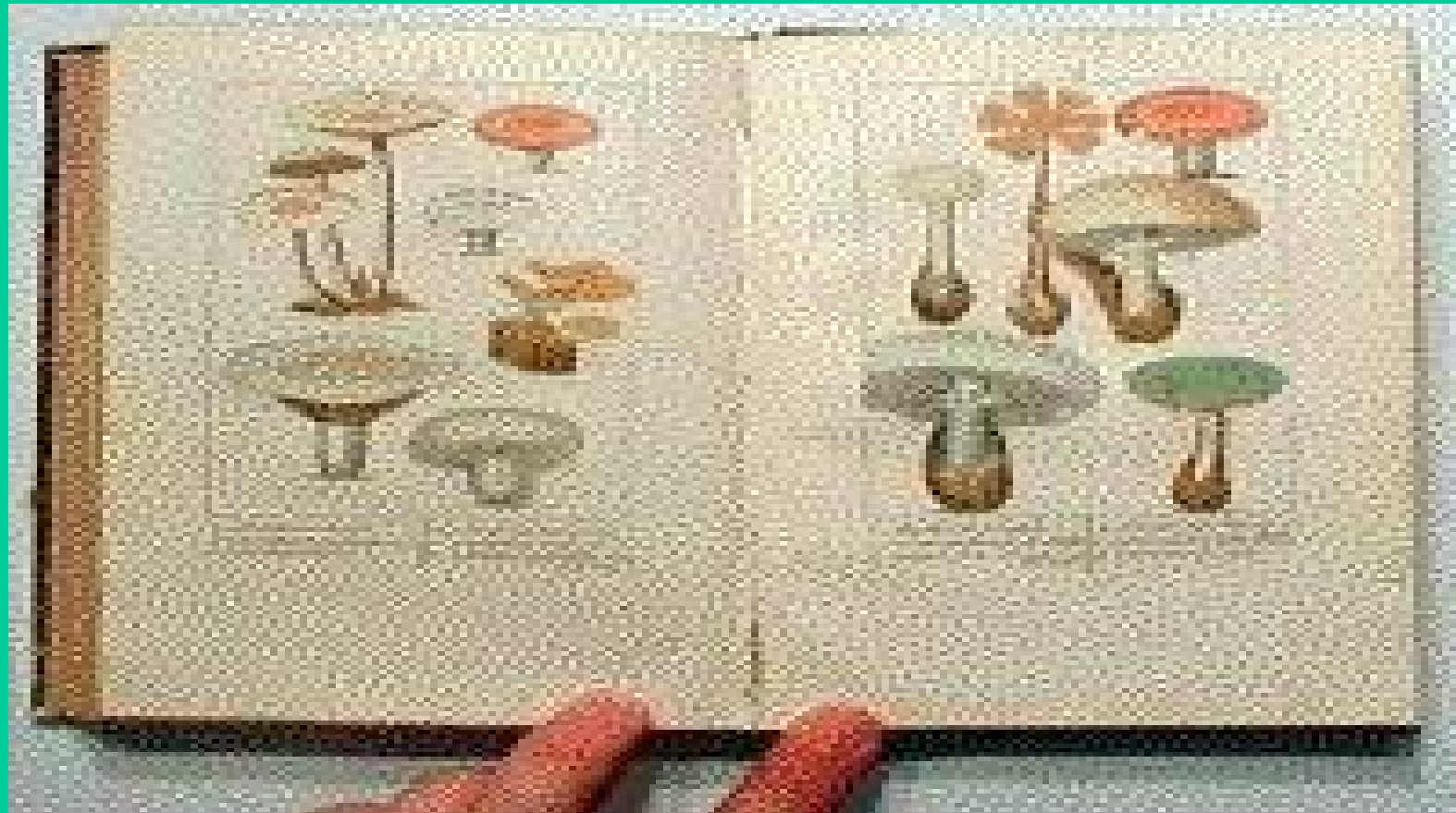


- TOXICOS





CONCEPTO DE TOXICOLOGIA



HISTORIA, DESARROLLO Y EVOLUCIÓN

**Observación
y experiencia**



- Caza
- Exterminio de plagas
- Fines euforizantes
- Fines terapéuticos
- Homicidas y suicidas

- **Toxicología.**
- **Etimología:** toxikon, griego significa “vida de amor”.
- **Ciencia dedicada al estudio de los efectos perjudiciales de agentes físicos o químicos en seres vivos.**
- **Estudia los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarla, así como los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes.**

- **Tóxico:** Tiene sus raíces tanto en latín como en griego y significa flecha.
- **Sustancia física, química que puede producir algún efecto nocivo sobre un ser vivo, alterando los equilibrios vitales.**

- **Tóxico vs veneno**
- **Xenobiótico: Cualquier sustancia externa que se incorpora al organismo.**

- **Efecto tóxico:** cualquier efecto pernicioso sobre el cuerpo reversible o irreversible.
- **DL 50:** causan la muerte al 50% de los individuos que la reciben.
- **DLm:** dosis más baja a la que se haya producido la muerte.
- **MAC:** concentración máxima que no debe estar sobrepasada en ningún momento.

- **IDA: ingesta diaria admisible** – máxima cantidad de sustancias (contaminantes etc.) que, según los conocimientos actuales, pueden ingerirse diariamente sin que se produzcan efectos tóxicos a largo plazo.
- **TLV: concentración** a la que se supone puede permanecer un trabajador expuesto, durante 8 hrs diarias, 5 días por semana.

TOXIKOV

"Ciencia que estudia los tóxicos y las intoxicaciones"

- De acuerdo con la definición de Toxicología que hemos visto con anterioridad, el contenido de esta disciplina podría encuadrarse en dos grandes epígrafes:
 - TOXICOLOGÍA BÁSICA O FUNDAMENTAL
 - TOXICOLOGÍA ESPECIAL O APLICADA

- La Toxicología básica estudia las bases generales de la acción tóxica. Incluye en su consideración los principios generales involucrados en la absorción, la distribución en el organismo, la transformación bioquímica, la eliminación y la acción de los tóxicos sobre los diferentes tejidos.
- Forma así la base de la Toxicología especial. Esta última agrupa las diferentes subdivisiones aceptadas actualmente, fundamentalmente en base a un criterio de aplicación.

- La Toxicología especial o aplicada estaría constituida por una serie de disciplinas que aplican los fundamentos de la Toxicología básica, junto con los de otras ciencias, a campos concretos de actuación.
- Se puede dividir en los siguientes apartados o subdivisiones:
 - Toxicología médica (forense, clínica e industrial)
 - Toxicología veterinaria.
 - Toxicología analítica.
 - Toxicología alimentaria.
 - Toxicología experimental.
 - Toxicología ambiental. (ecotoxicología)
 - Toxinología.



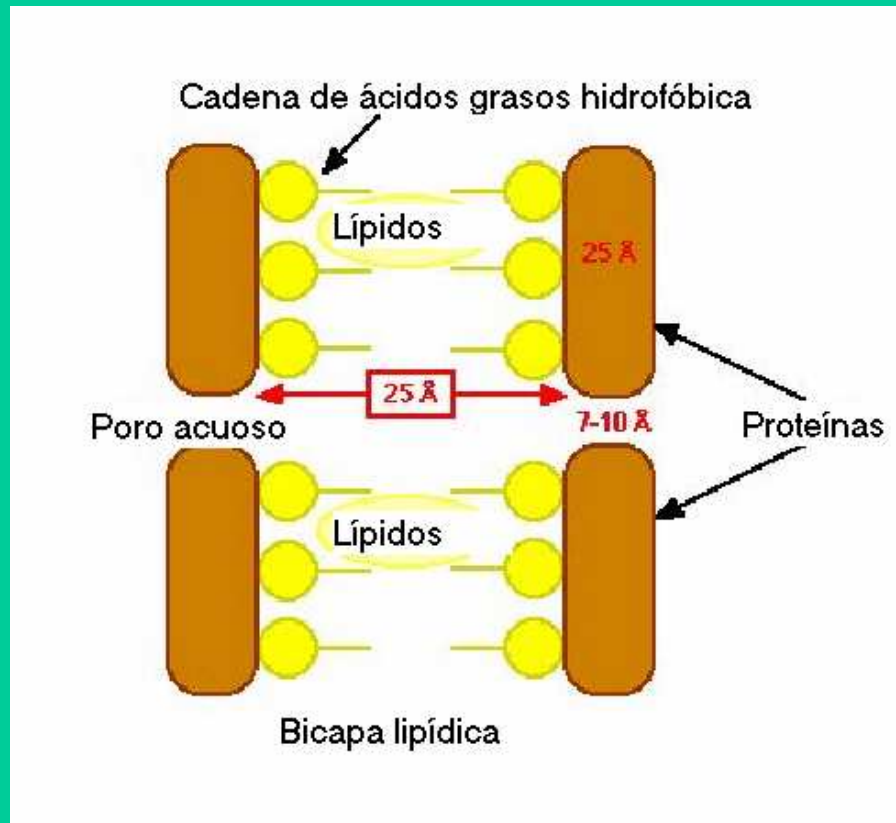
- **INTOXICACION:** Conjunto de trastornos que derivan de la presencia en el organismo de un tóxico o veneno.
- **TOXICO:** Se suelen usar dos términos: tóxico y veneno que pueden dar lugar a cierta confusión.
- En los textos clásicos se utiliza más el término veneno, que se referiría a una sustancia dotada de alta toxicidad y/o utilizada con fines criminales.
- Más recientemente el término utilizado de preferencia es "tóxico" que englobaría a los "venenos" clásicos y también a todas aquellas otras sustancias que pueden resultar perjudiciales en función de la dosis.

- **Así pues, la Toxicología considera como venenos o tóxicos aquellas sustancias que tienen una capacidad inherente para producir efectos adversos perjudiciales en el organismo.**

- En la práctica podemos definir un "tóxico" como "todo agente químico que ingresado en el organismo altera elementos bioquímicos fundamentales para la vida".
- Esta definición excluiría los agentes físicos y los microorganismos causantes de toxiinfecciones que normalmente son objeto de estudio en otras disciplinas.
- Además establece un estrecho nexo de unión entre la Toxicología y la Bioquímica a través de los mecanismos de acción tóxica y la lesión bioquímica inicial.

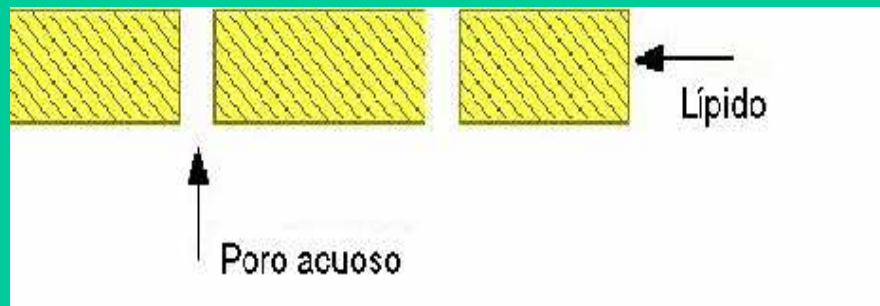
- **PASO DE TOXICOS A TRAVÉS
DE MEMBRANAS**

TRANSPORTE PASIVO



CARACTERÍSTICAS:

1. A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN.
2. SUSTANCIAS CON ELEVADA SOLUBILIDAD EN LÍPIDOS.
3. SUSTANCIAS CON POCO GRADO DE IONIZACIÓN.
4. SUSTANCIAS DE PEQUEÑO TAMAÑO Y PM 100 – 200.(4 AMSTRONG).



DIFUSIÓN PASIVA

- Es el mecanismo de transporte más importante en la absorción de los tóxicos.
- La velocidad de difusión se basa en la ley de Fick:

$$V_d = K A (C_1 - C_2) / d$$

K: ctte de difusión

Peso o tamaño molecular

Forma

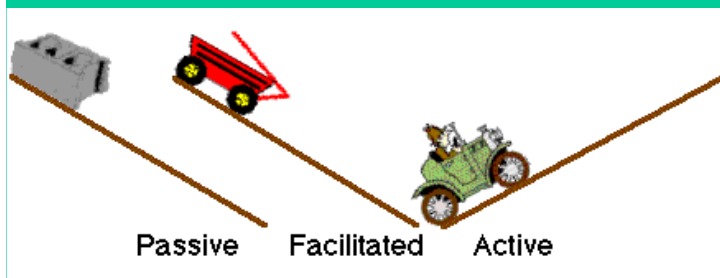
Grado de ionización

Liposolubilidad

A: superficie de la membrana disponible para el intercambio

C1 y C2: concentraciones a uno y otro lado de la membrana.

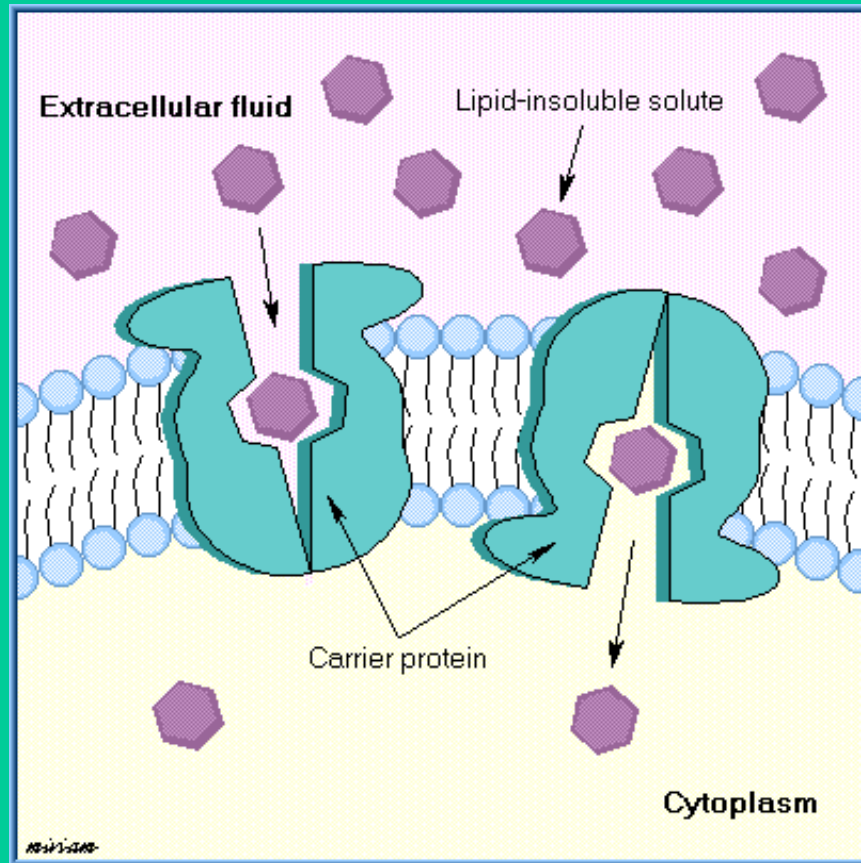
d: grosor



FILTRACIÓN

- A través de los poros acuosos o canales de pequeño tamaño.
- Pueden pasar de modo pasivo los compuestos hidrófilos, iones y electrólitos.(PM menor 100)

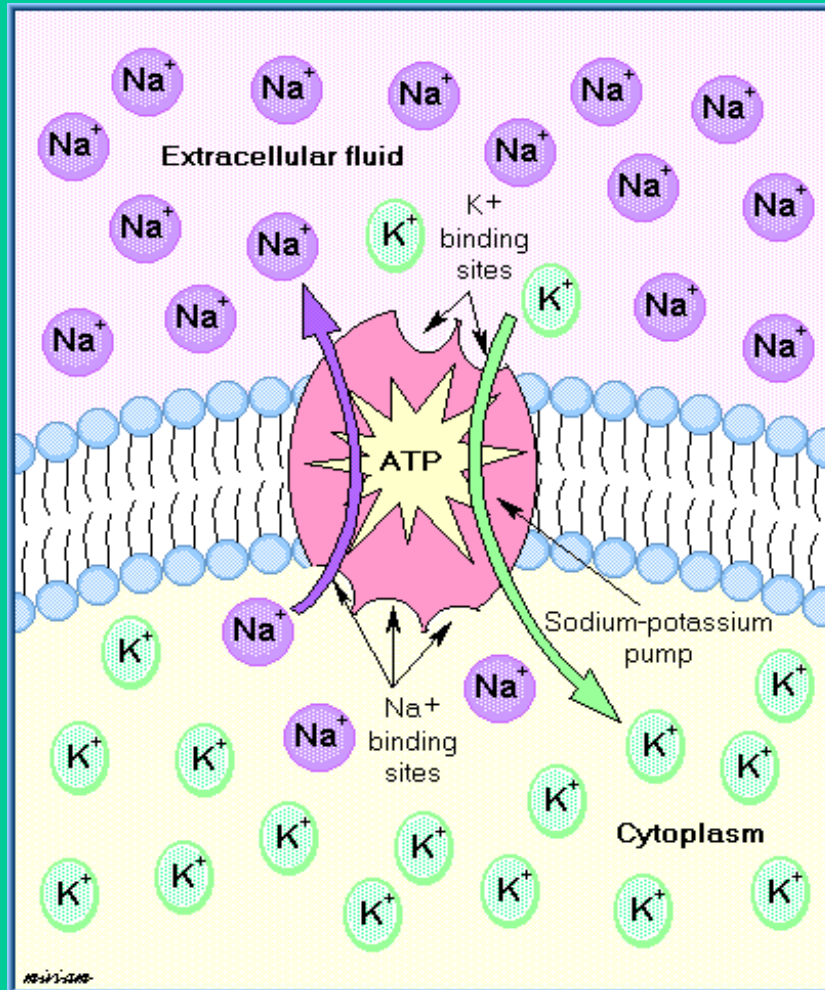
DIFUSIÓN FACILITADA



CARACTERÍSTICAS

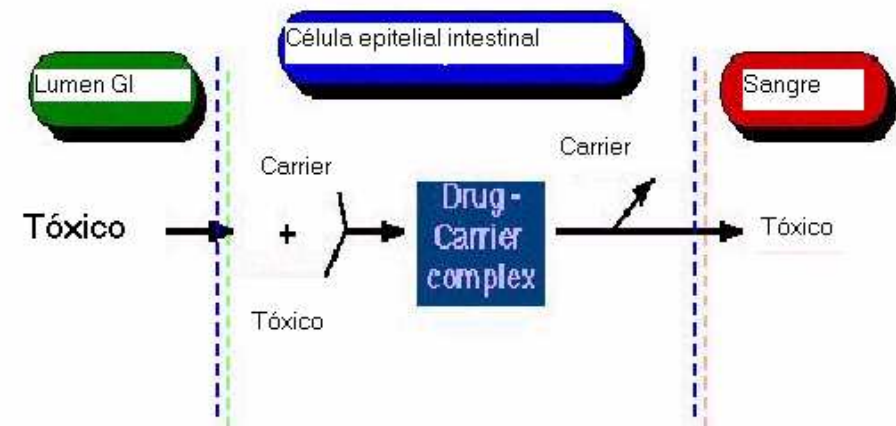
1. SE REALIZA A FAVOR DE UN GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN.
2. NECESITA DE UN “CARRIER”.
3. NO NECESITA DE ENERGÍA.

TRANSPORTE ACTIVO

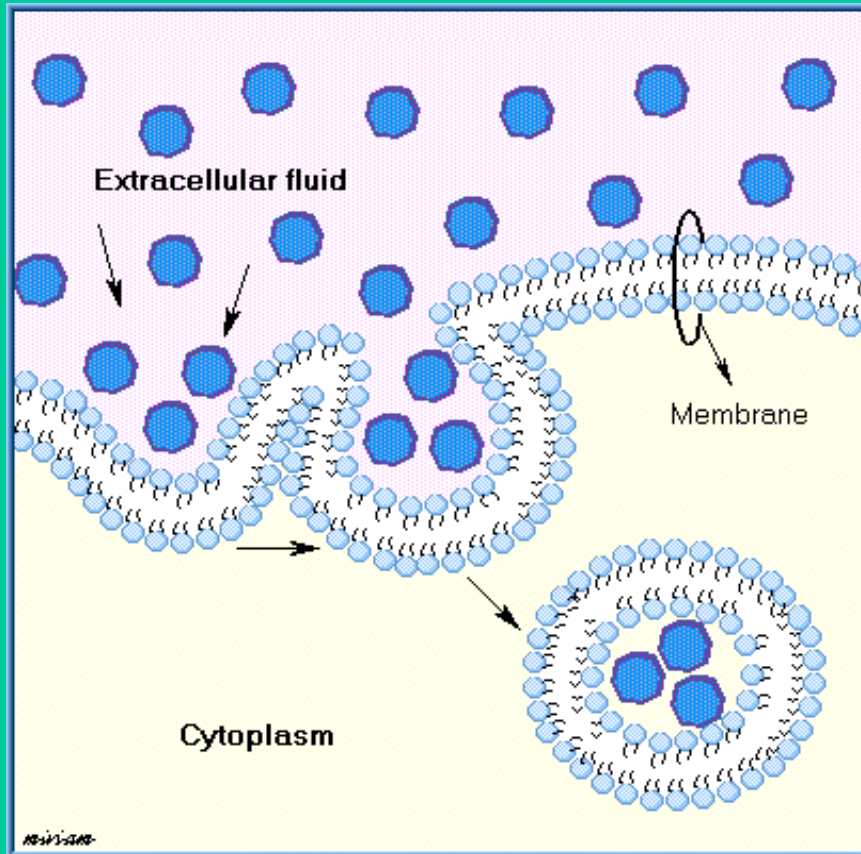


CARACTERISTICAS:

1. FLUJO DE SUSTANCIAS EN CONTRA DE GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN.
2. REQUIEREN DE "CARRIER"
3. SE NECESITA ENERGÍA. (ATP)



ENDOCITOSIS



CARACTERISTICAS:

1. EXISTEN DOS FORMAS: LA FAGOCITOSIS Y LA PINOCITOSIS.
2. SE TRATA DE UN PROCESO ACTIVO.

Ejs.: vitaminas A,D,E

- **La difusión pasiva consiste en el paso de una sustancia a través de la membrana biológica en función del gradiente de concentración; es decir, pasando de la zona de mayor concentración a la de menor concentración.**
- **Es el mecanismo más importante de todos cuantos puede utilizar el tóxico, interviniendo sobre todo en la absorción por vía respiratoria y digestiva.**

- La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana viene determinada por la Ley de Fick, que dice que la velocidad de difusión es directamente proporcional a una constante (K), a la superficie de absorción (A) y al gradiente de concentración ($C_1 - C_2$), e inversamente proporcional al grosor de la membrana (d).
- La constante de difusión "K", depende a su vez de varios factores:
 - Tamaño o peso molecular.
 - Forma.
 - Grado de ionización.
 - Liposolubilidad.

- En el caso de gases y vapores el factor más importante es la presión parcial del gas en cada compartimiento (gradiente de concentración entre el compartimiento alveolar y el sanguíneo).
- En el caso de líquidos es fundamental la liposolubilidad.

- La filtración se realiza a través de los poros de la membrana.
- La membrana biológica tiene "poros acuosos" o canales de 4-40 Angstrom de diámetro ($1 \text{ A} = 0.1 \text{ nm}$) que dejan pasar compuestos hidrófilos, iones y electrólitos de hasta 60.000 daltons de peso molecular.
- Esos poros pueden ser tanto de carácter proteico como fenestraciones o "huecos" intra o intercelulares.

- El transporte activo corresponde al paso de sustancias a través de la membrana en contra de un gradiente de concentración. Ello se produce gracias a un transportador específico o “carrier”, con consumo de energía en forma de ATP. Su interés toxicológico es diverso:
 - a pesar de que pocos tóxicos se absorben por este sistema algunos lo hacen por su semejanza con determinadas sustancias fisiológicas (la penicilamina suplanta al aminoácido valina),

- algunos tóxicos inhiben transportadores, caso del HCN,
- otros tóxicos se eliminan por transporte activo, así, en los plexos coroideos del SNC hay dos sistemas de transporte, uno para los ácidos y otro para las bases; lo mismo ocurre en el riñón, mientras que en el hígado hay tres, uno para ácidos, otro para bases y otro para neutros (sustancias de tipo esteroideo).

- El transporte activo tiene también interés biomédico. Así, uno de los transportadores en cuestión, la glicoproteína p (Pgp) puede ser sobreexpresado por células tumorales, explicando así su resistencia a los fármacos quimioterápicos antitumorales, que entrarían en la célula, por ejemplo por difusión pasiva, pero posteriormente serían expulsados de la misma por medio de transporte activo gracias a la Pgp, antes de que lleven a cabo su acción terapéutica.

- **La pinocitosis consiste en la invaginación de la membrana para introducir una partícula o molécula, generalmente insoluble y de gran tamaño molecular. Este mecanismo se utiliza fundamentalmente para la absorción de partículas sólidas (polvos tóxicos responsables de las enfermedades pulmonares de los mineros (neumoconiosis) y de la antracosis pulmonar de los fumadores de tabaco).**

TOXICOCINETICA

- Es el estudio del curso temporal del xenobiótico desde que se absorbe, hasta que se elimina.

Toxicocinética

Exposición

Vías de exposición

Fenómenos de la exposición

• **Propiedades fisicoquímicas de los xenobióticos**

Grado de ionización

Coeficiente de partición

pKa

Tamaño

Lipofilicidad

Solubilidad

Absorción

• **Mecanismos de transporte**

Pasivo

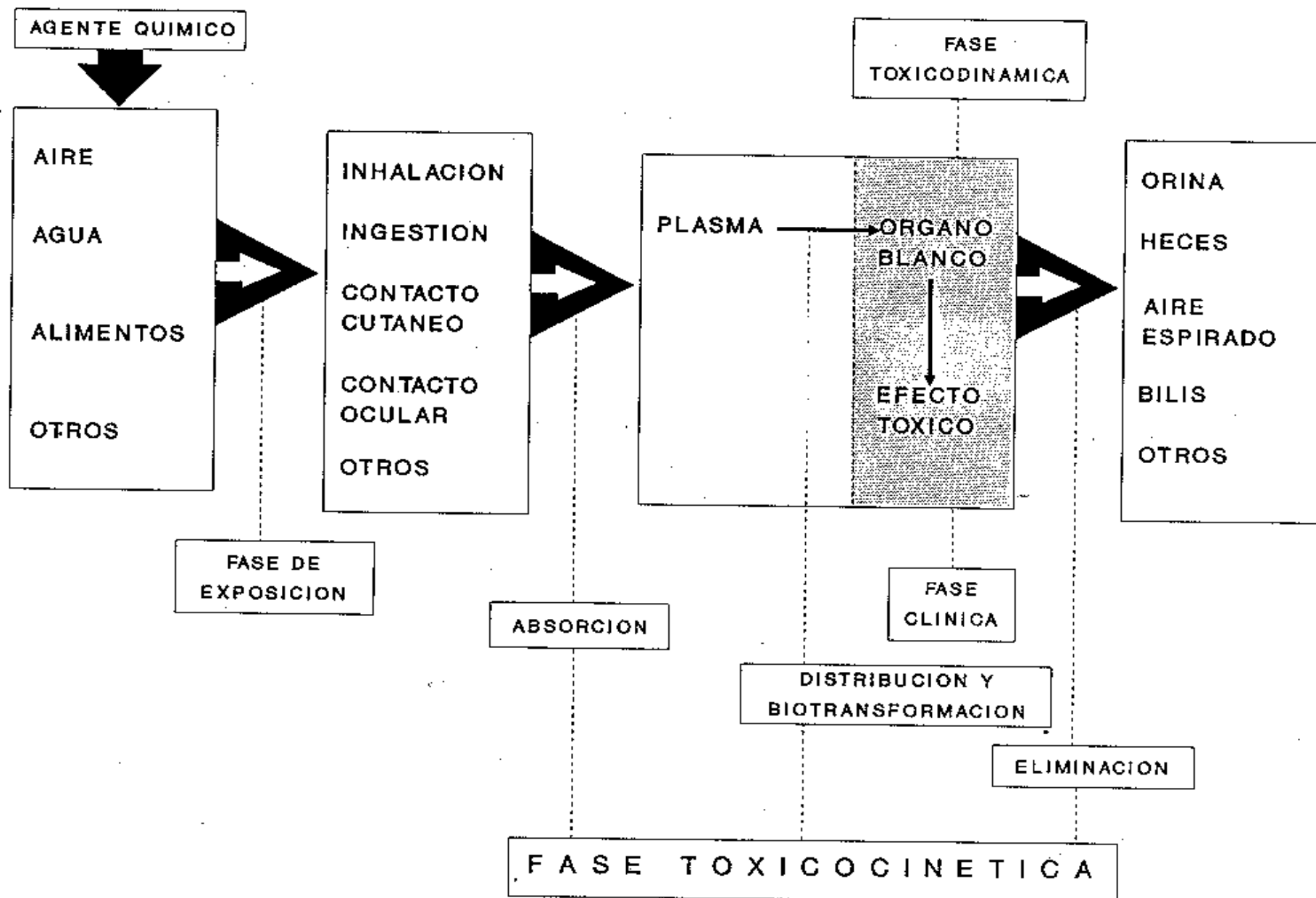
Activo

Filtración

Endocitosis

- **EXPOSICIÓN**
- **Manera cómo el organismo se pone en contacto con los tóxicos.**
- **Vías DE ABSORCIÓN**
- **Mayoritarias (inhalatoria, cutánea, digestiva) y minoritarias (placentaria, leche materna y parenteral).**

FASES DE LA INTOXICACION



ABSORCION

- * El proceso a través del cual las sustancias químicas cruzan una membrana biológica para poder ingresar al torrente sanguíneo.
- * El sitio de absorción está determinado por la vía de administración.
- * Teóricamente, existe efecto local si no hay absorción y efecto sistémico si la sustancia se absorbe.
 - exposición a pesticidas vía dérmica (supuestamente no debería haber absorción) ---

Enteral: administración en sitios relacionados con el tracto gastrointestinal. La absorción puede ocurrir a nivel intestinal (administración oral), mucosa bucal (administración sublingual), o mucosa rectal (administración rectal).

Parenteral: administración a través de una inyección. Las vías más frecuentes son intravenosa (paso directo a la sangre, no hay absorción), intramuscular y subcutánea.

Inhalatoria: administración a través del tracto respiratorio. la absorción ocurre en los alvéolos de los pulmones.

Tópica: administración sobre piel (vía dérmica o percutánea) o mucosas (vía ocular). Bajo esta vía de administración no ocurre absorción, es decir los efectos son locales.

-
- **Vía administración:** es el sitio donde se aplica la droga
 - Cualidades del fármaco
 - Objetivos terapéuticos
 - **Sitio de absorción:** es aquel donde la droga atraviesa las membranas para llegar al torrente sanguíneo
 - **Sitio de acción:** es aquel donde la droga produce su efecto.

CLASIFICACIÓN DE LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vías enterales:

1. Vía bucal
2. Esófago
3. Estomago
4. Intestino delgado
5. Intestino Grueso

- **VÍAS PARENTERALES (PAR ENTERON):**

- **Intravascular:**

- **1. Vía intravenosa**
 - . Bolo Intravenoso
 - . Perfusión Intravenosa
 -
- **2. Intraarterial**

- **Extravascular**

- **1. Vía intramuscular**
 -
- **2. Subcutánea**
- **2. Vía inhalatoria**

- **VÍAS TÓPICAS:**

-

- **Local:**

-

1. Piel

-

2. Mucosa conjuntival

-

3. Mucosa nasal

-

4. Mucosa vaginal

-

- **Sistémica:**

-

1. Vía sublingual

-

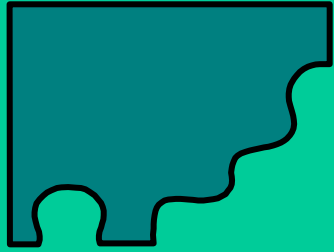
2. Vía rectal

-

- **ABSORCIÓN.**
- **Es el ingreso del xenobiótico en la sangre, atravesando las distintas barreras biológicas.**
- **Absorción es el proceso por el cual un compuesto penetra dentro del torrente circulatorio de un organismo desde el entorno ambiental en el que se mantiene dicho organismo, después podrá llegar hasta el medio celular (órgano, tejido, etc).**

FACTORES QUE MODIFICAN LA ABSORCIÓN

1. **Peso molecular:**
2. **Liposolubilidad**
3. **Concentración:**
4. **Superficie de absorción:**
 - a. estomago: 1 m²
 - b. duodeno-yeyuno: 80 cm²/cm
 - c. Intestino grueso
 - d. Alvéolos 50 a 100 m²
5. **Grado de Ionización**



FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN

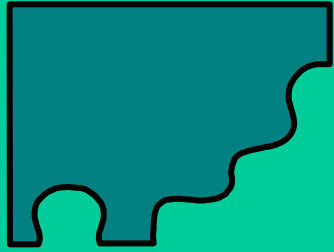
➡ Coeficiente de partición (CP)

Es la relación entre la concentración del agente en la fase lipídica y la fase acuosa

Determina el grado de liposolubilidad de un compuesto

Concentración en disolvente orgánico
(aceite de oliva, heptano o n-octanol)

$$C_p = \frac{\text{Concentración en disolvente orgánico}}{\text{Concentración en agua}}$$



FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN

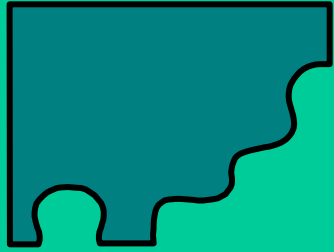


Coeficiente de partición (CP)

Un CP alto indica gran liposolubilidad

Los compuestos liposolubles atraviesan rápidamente las membranas y viceversa.

Las moléculas con coeficiente de partición alrededor de 1 son mejor absorbibles por los sistemas biológicos



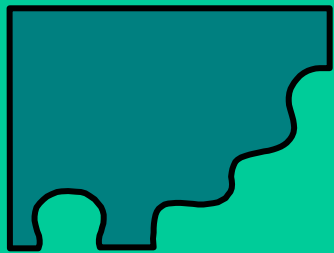
FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN

Elementos estructurales que aumentan las propiedades hidrofílicas:

$-\text{OH}$; $-\text{COOH}$; $-\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$;

y con menor intensidad los grupos:

$-\text{COOCH}_3$; $-\text{CONH}_2$; $-\text{OCH}_3$



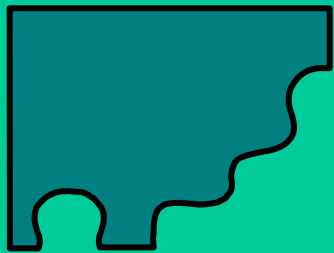
FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN (cont.)

Elementos estructurales que aumentan las propiedades lipofílicas (hidrofóbicas):

Extensión del grupo alquilo

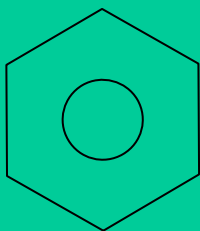


Presencia del grupo fenilaromático y naftilo ligados a las cadenas alifáticas y aromáticas.

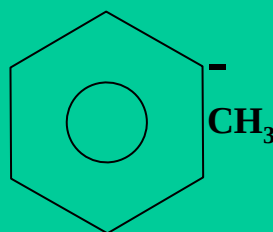


Ejemplos de fórmulas químicas de compuestos liposolubles

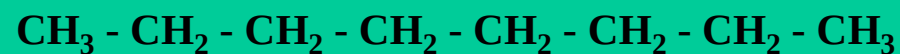
1) ALTAMENTE LIPOFÍLICOS



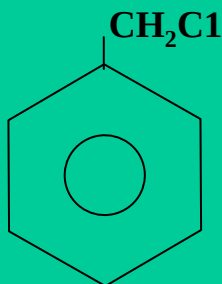
BENCENO



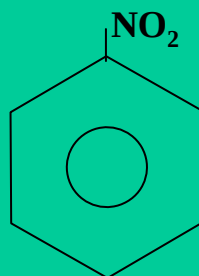
TOLUENO



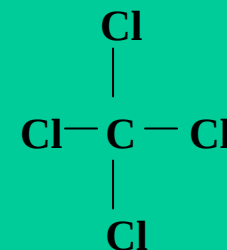
n-OCTANO



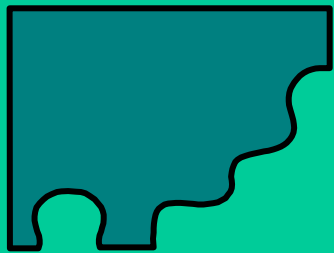
Cloruro
de Bencilo



Nitrobenceno

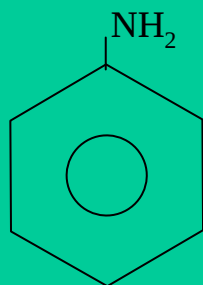


Tetracloruro de Carbono

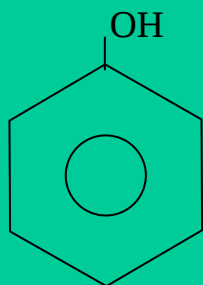


Ejemplos de fórmulas químicas de compuestos liposolubles

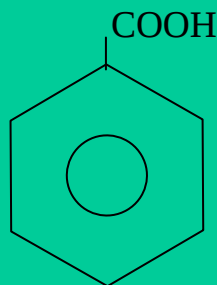
2) MODERADAMENTE LIPOFÍLICOS



Anilina



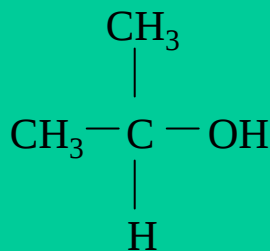
Fenol



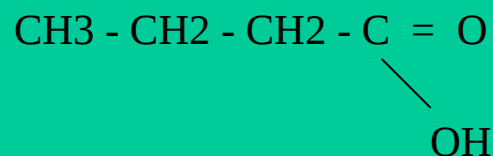
Ac. Benzoico



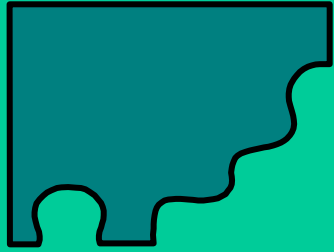
Butanol



Isopropanol



Ac. Butírico

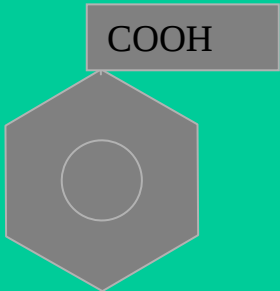
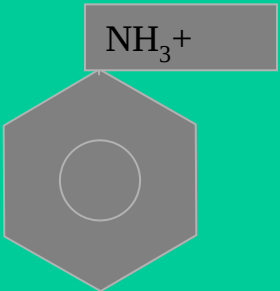
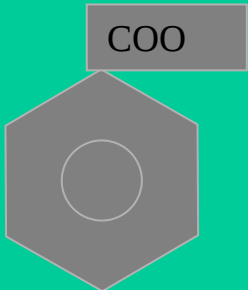
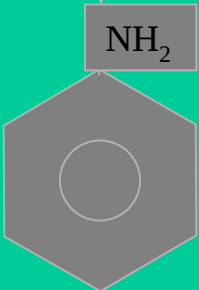


FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN (cont.)

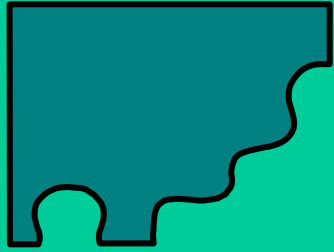
2. Grado de ionización

El grado de ionización depende del pKa del compuesto y del pH del medio.

pKa es el pH del medio al que el 50% de las moléculas están en la forma no ionizada y el 50% en la forma ionizada.

PH	Ácido benzoico	% no ionizado	Anilina	% no ionizado
1		99,9		
2		99		0,1
3		90		1
4		50		10
5		10		50
6		1		90
7		0,1		99

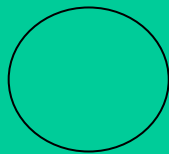
**Efecto del pH en la ionización del Ácido Benzoico (pKA = 4)
y de la Anilina (pKA = 5)**



FACTORES RELACIONADOS AL PROCESO DE ABSORCIÓN (cont.)

3. Tamaño y forma de la molécula

La permeabilidad de la membrana parece ser inversamente proporcional al tamaño molecular



> dificultad



< dificultad

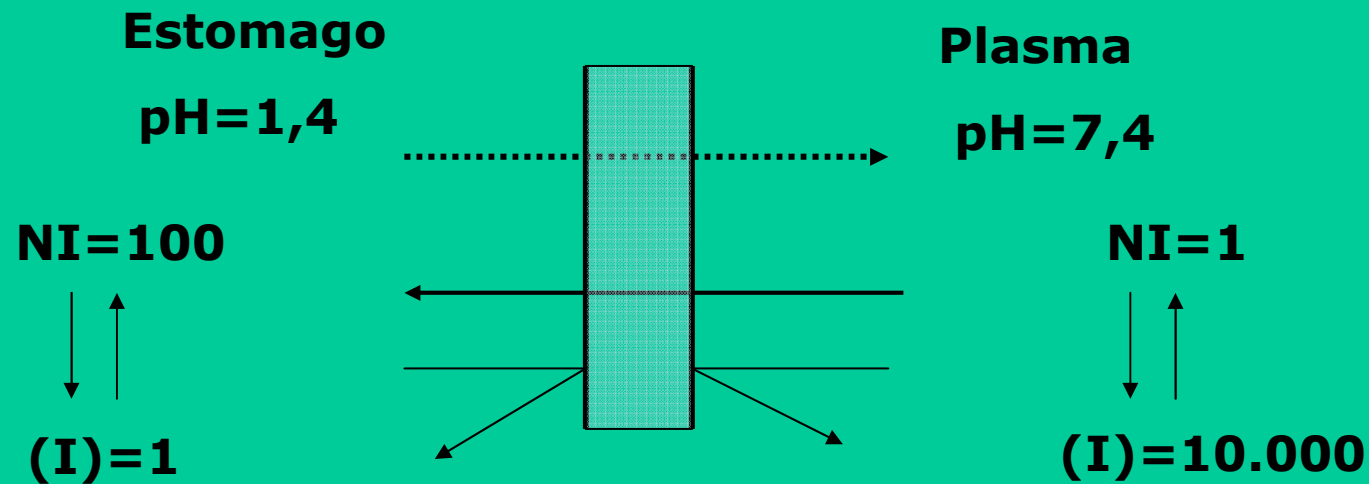


Moléculas esféricas

> facilidad

ECUACIÓN DE HENDERSON

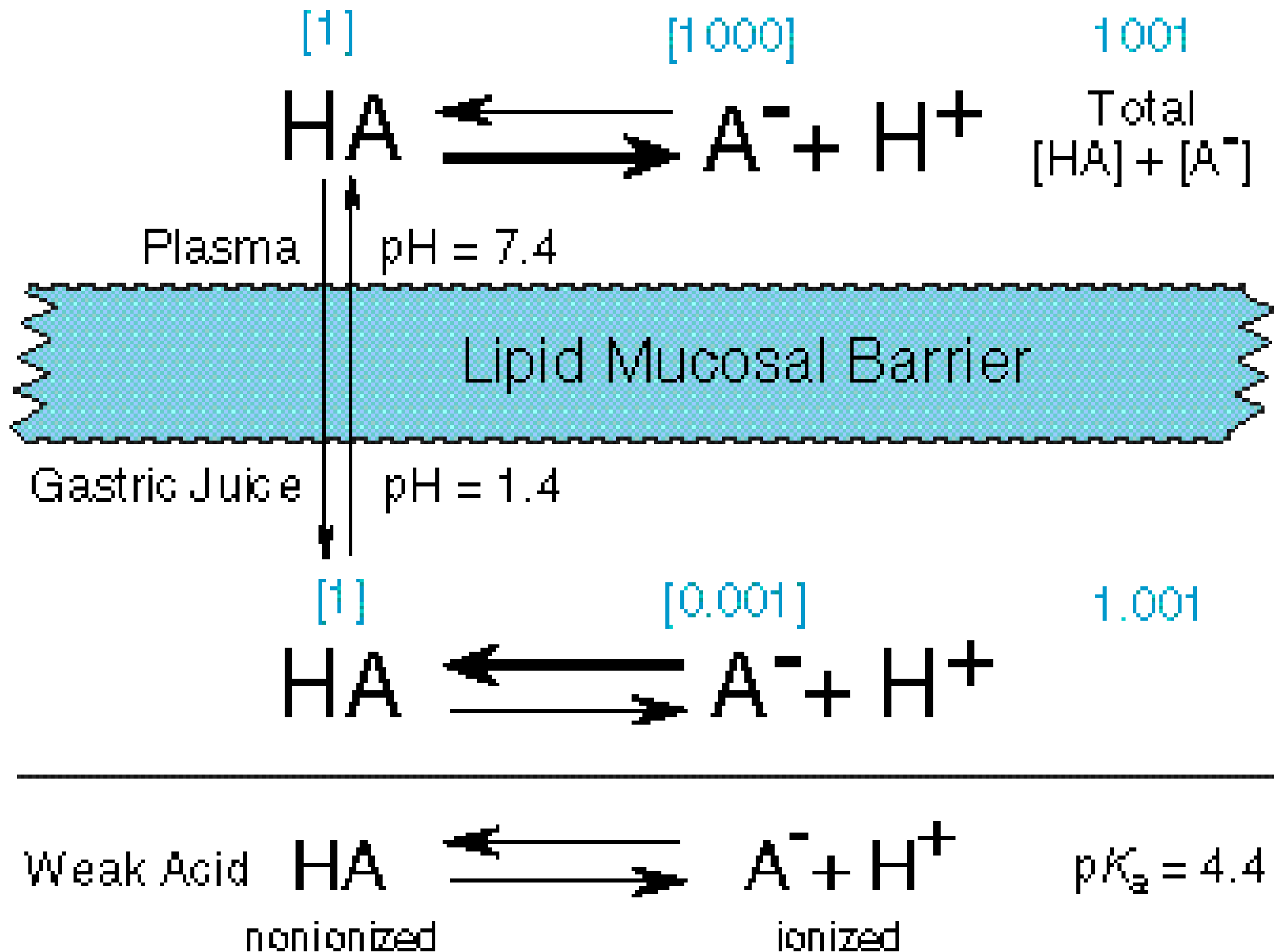
$$pK_a - pH = \log \frac{AN I}{AI}$$

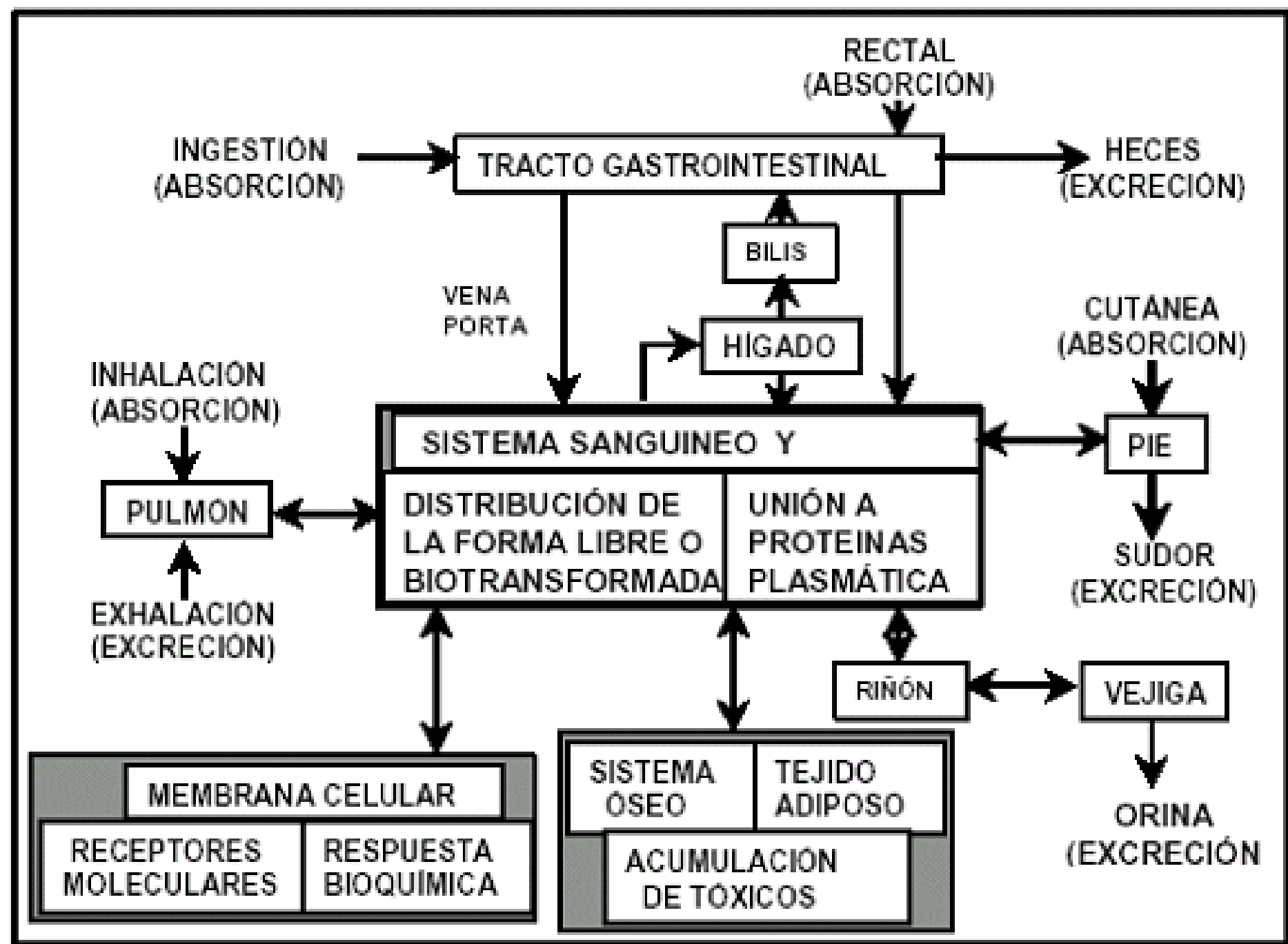


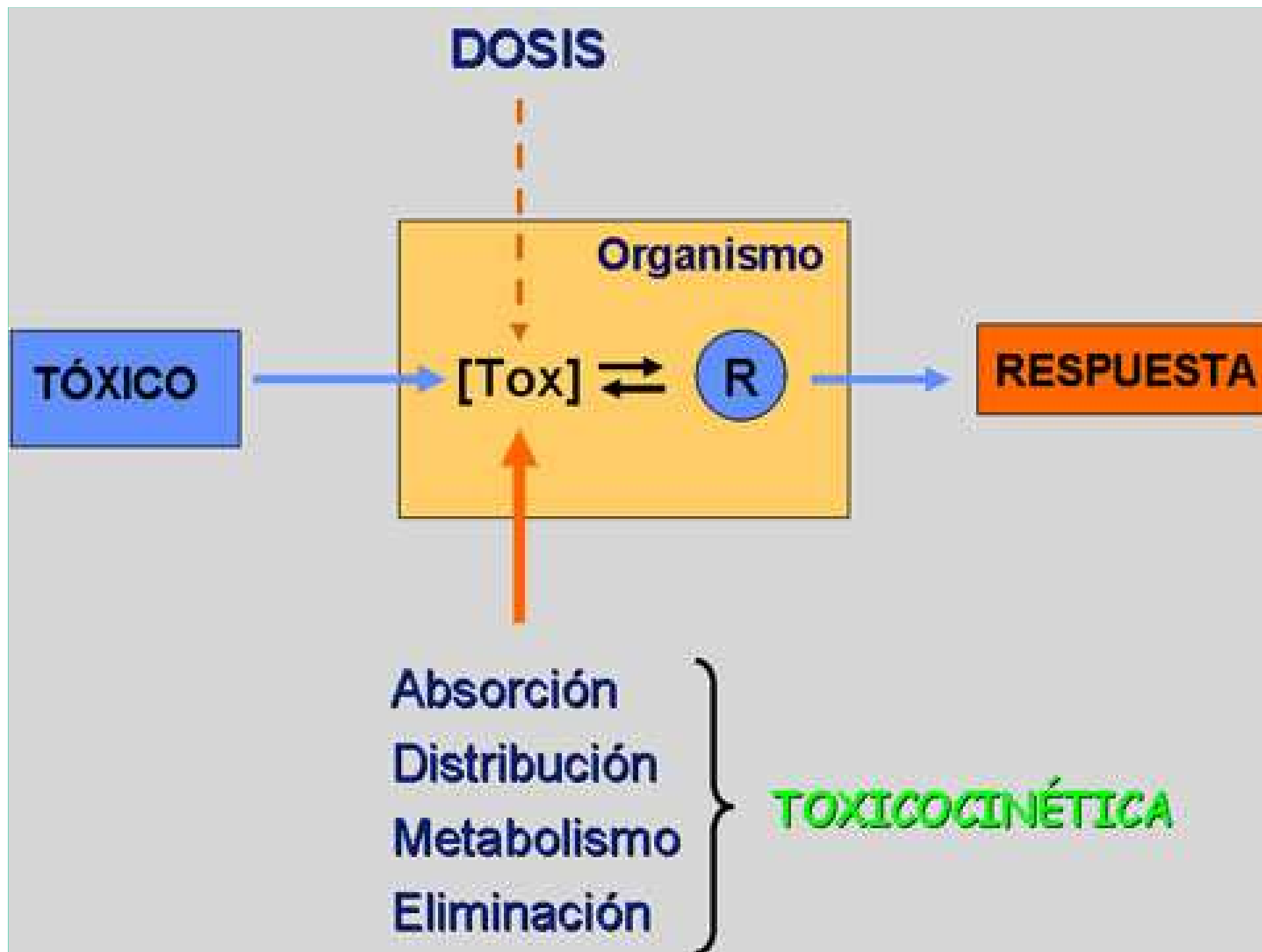
Droga ácido débil con $pK_a=4$

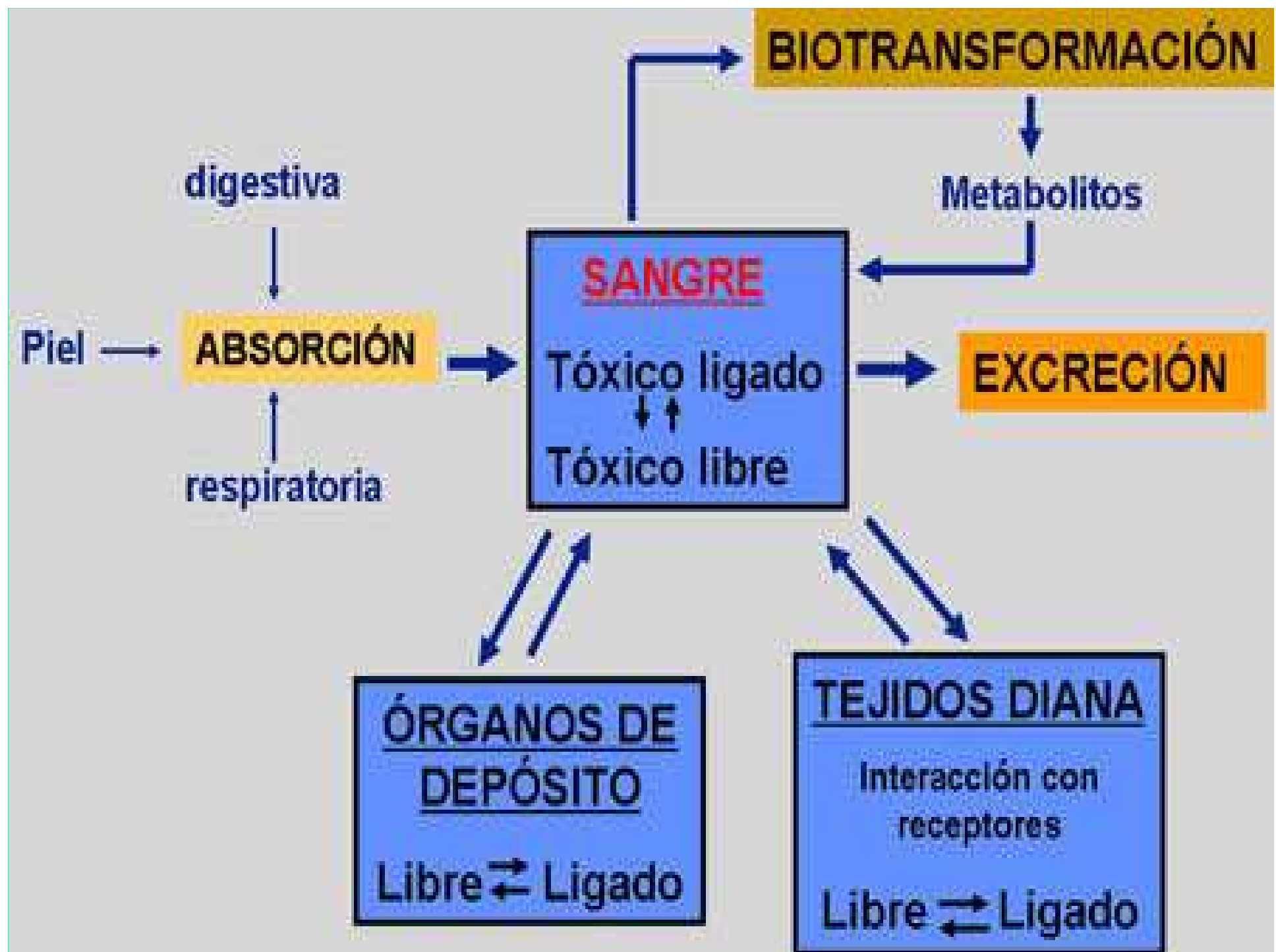
DEL MECANISMO ANTERIOR SE DEDUCE:

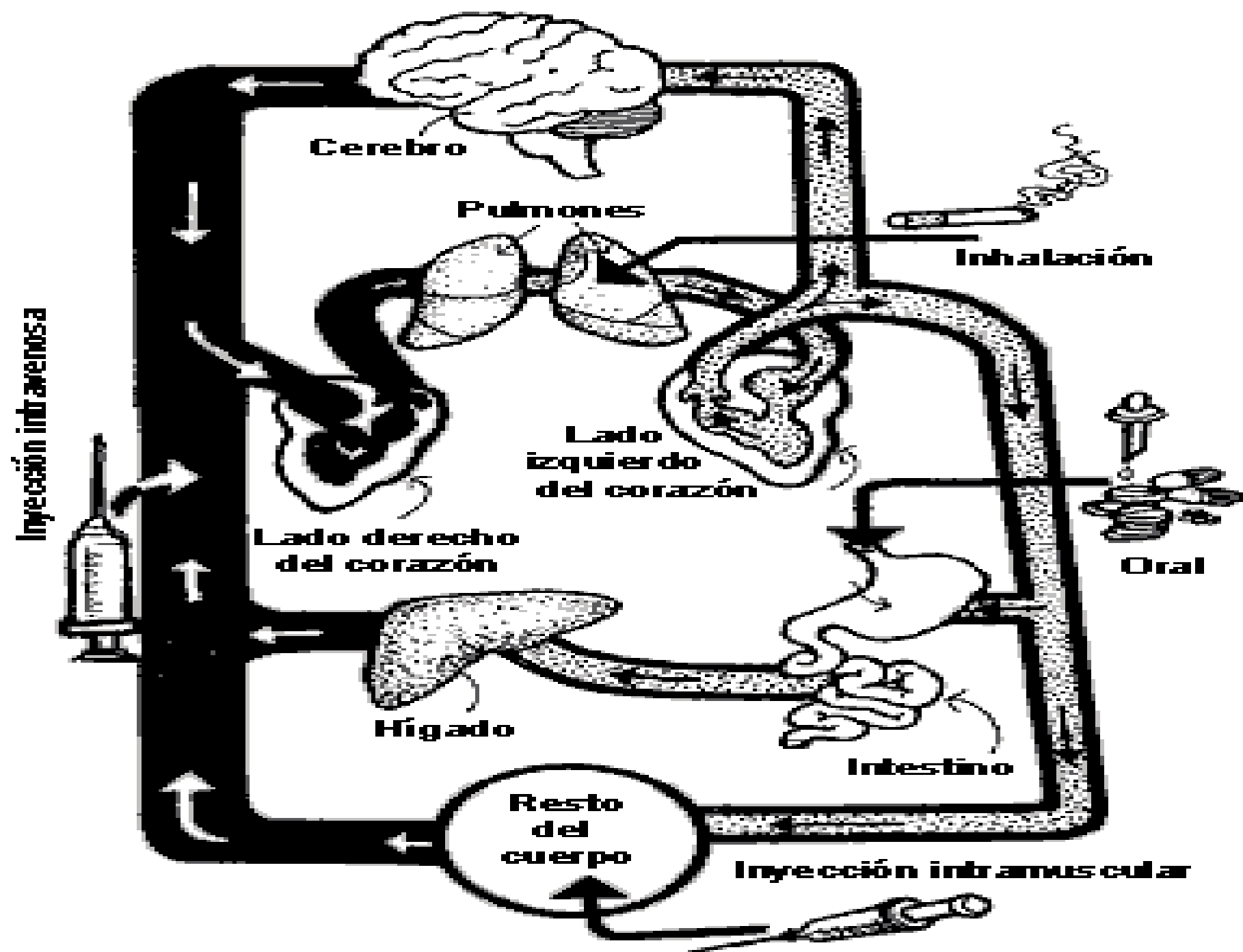
A medida que el pH del TGI aumenta, disminuye la absorción de los ácidos débiles pero se aumenta el de las bases débiles.











VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- **VÍA ORAL.**
- **Las drogas se absorben por:**
 - a. Mucosa Oral
 - b. Mucosa gástrica
 - c. Mucosa del intestino delgado

- La vía digestiva es la más frecuente en las intoxicaciones voluntarias, criminales y accidentales. También penetran por esta vía los contaminantes ambientales que alcanzan y contaminan el agua y los alimentos.
- El tubo digestivo es una membrana biológica que va desde la boca hasta el ano, y en él se absorben únicamente las sustancias liposolubles. Puesto que en el aparato digestivo hay distintos compartimentos con características histológicas, biológicas y fisicoquímicas distintas, y que influyen en la absorción, esta será diferente en uno u otro.

- El lugar donde mayor es la absorción es el estómago e intestino delgado (fundamentalmente duodeno).
- El mecanismo principal es la difusión pasiva, con influencia decisiva del pH del medio y de la liposolubilidad.
- En el estómago se absorben, sobre todo, ácidos débiles, pues al tener un pH ácido (1 a 3) estos tóxicos se encuentran principalmente en forma no ionizada.
- Las bases débiles no se absorben allí, sino que lo hacen en el intestino (pH 5 a 7).

PRINCIPIOS DE TOXICIDAD POR VÍA DIGESTIVA

- **No se absorben todos los tóxicos que se ingieren.**
- **Los ácidos débiles se absorben en el estómago y las bases débiles en el intestino delgado.**
- **La velocidad de absorción está limitada por el tamaño molecular.**
- **La dilución dificulta la absorción.**

PRINCIPIOS DE TOXICIDAD POR VÍA DIGESTIVA

- **La precipitación disminuye la absorción.**
- **La competitividad con la superficie de absorción disminuye la velocidad de difusión.**
- **Si se acelera el tránsito disminuye la absorción.**

- La vía respiratoria es la más frecuentemente implicada en las intoxicaciones que acontecen en el medio laboral.
- Por esta vía se absorben gases, vapores y polvos, y su absorción tiene una serie de peculiaridades derivadas de las propiedades físico-químicas de los agentes y de la configuración anatomofisiológica de esta vía.

MUCOSA BUCAL

- Ocurre muy poca absorción
- Es un zona de deglución

MUCOSA ESOFÁGICA

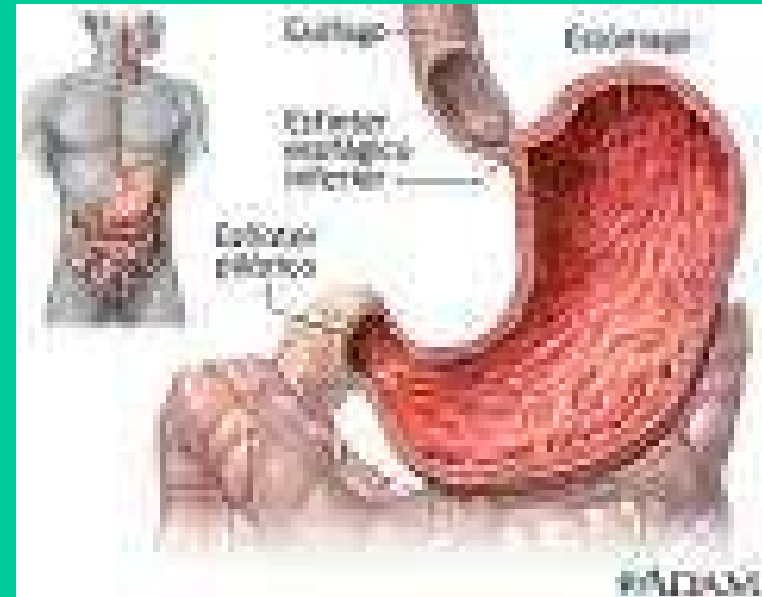
- No ocurre absorción
- Es una vía de transito para las drogas
- La administración de sólidos se debe acompañar con aproximadamente 200 ml de líquidos.

MUCOSA ORAL

- La absorción se da a través de la mucosa denominada sublingual, es una vía de absorción rápida, y la droga pasa a la sangre a través de la vena lingual y maxilar interna que desembocan en la vena yugular

MUCOSA ESTOMACAL

- Tiene una superficie de absorción de 1m^2
- pH varia desde 1 en ayunas hasta 2,5-3,5 después de la ingesta de alimentos
- Se favorece la absorción de ácidos débiles cuyo pKa sea mayor a 2.
- Se afecta debido al vaciamiento gástrico
- Grado de desintegración



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- **VÍA RECTAL.**
- **Las drogas se absorben por:**
 - **a. Mucosa rectal**

MUCOSA RECTAL

- **La absorción se produce en la venas hemorroidales**
 - 50 % en la venas hemorroidales superior donde ocurre el fenómeno del primer paso
 - 50 % en las venas hemorroidales medias e inferior donde las sustancias pasan directamente a la vena cava inferior.

MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

- Superficie de absorción extensa debido a las vellosidades intestinales.
- Área de absorción de $80\text{cm}^2/\text{cm}$.
- Es una región muy vascularizada
- El pH varía desde 5 en ayuna hasta 8 con presencia de alimentos
- Se favorece la absorción de las bases débiles con pK_a menor a 9.

MUCOSA DEL INTESTINO GRUESO

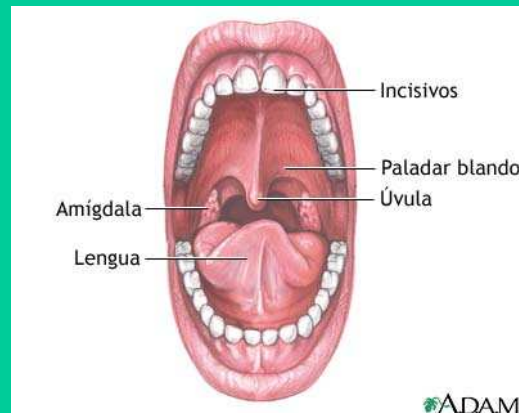
- Posee una superficie interna lisa y carece de vellosidades
- El pH es más alcalino
- Se absorben agua electrolitos y glucosa
- Cumple dos funciones importantes como lo son área de reserva y biotransformación debido a la presencia de flora intestinal

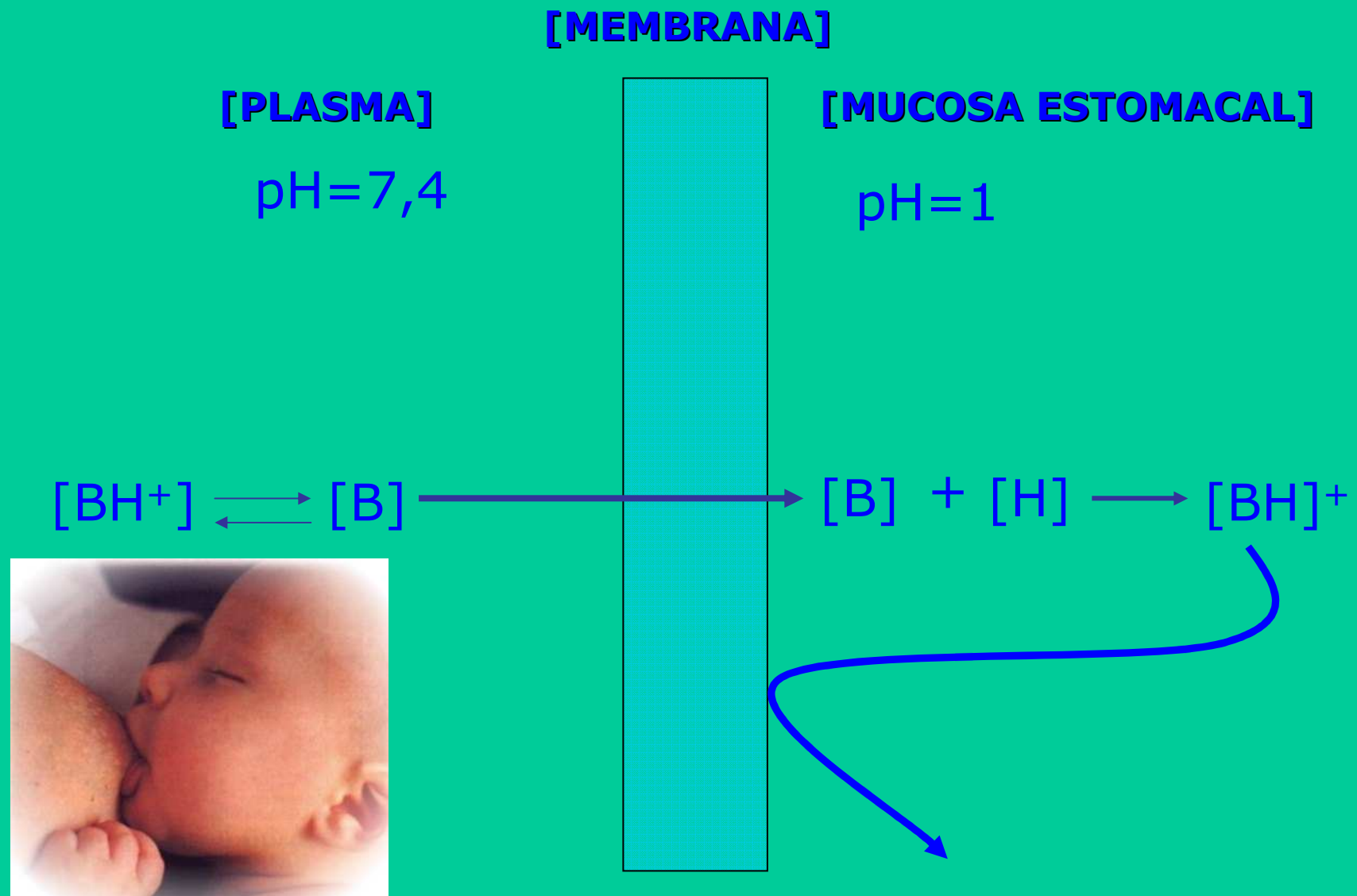


- **Atrapamiento Iónico.**
- **Es cuando la mayor proporción de moléculas se acumulan en aquel lado de la membrana cuyo pH favorezca una mayor ionización.**

MUCOSA SUBLINGUAL

- Ocurre una absorción rápida
- Se logra un efecto sistémico
- Se evita el fenómeno del primer paso
- pH = 6,2 a 7,4
- Se administran fármacos como: nitroglicerina, propanolol, nifedipina, etc.





MECANISMO DE ATRAPAMIENTO IONICO

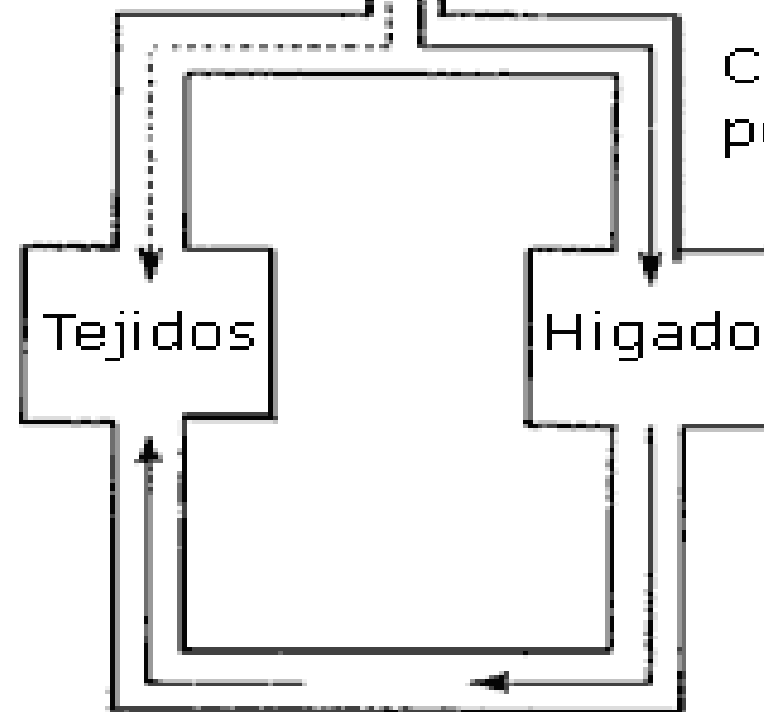
EFEECTO DEL PRIMER PASO.

- **Es cuando el fármaco es sometido al metabolismo hepático antes de entrar a la circulación sistémica.**
- **De esta manera, fármacos que son intensamente metabolizados en su paso por el hígado alcanzarán bajos niveles plasmáticos al ser administrados por la vía oral.**

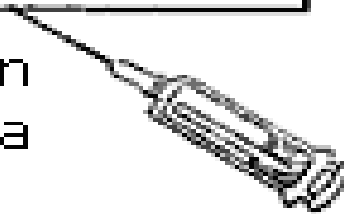
Administración
oral sublingual



Circulación
portal



Administración
intravenosa

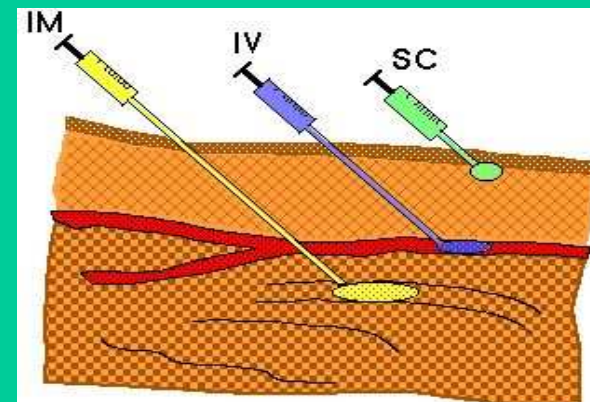


VIA INTRAVENOSA

- **Produce un efecto inmediato**
- **El material a utilizar debe ser estéril**
- **Se deben administrar soluciones acuosas, apirógenas e isotónicas.**
- **Se deben administrar drogas en solución acuosa, evitar el vehículo oleoso o en suspensión.**
- **La administración debe realizarse en forma lenta, aproximadamente en dos minutos**
- **La biodisponibilidad es perfecta**
- **Evita el fenómeno del primer paso**

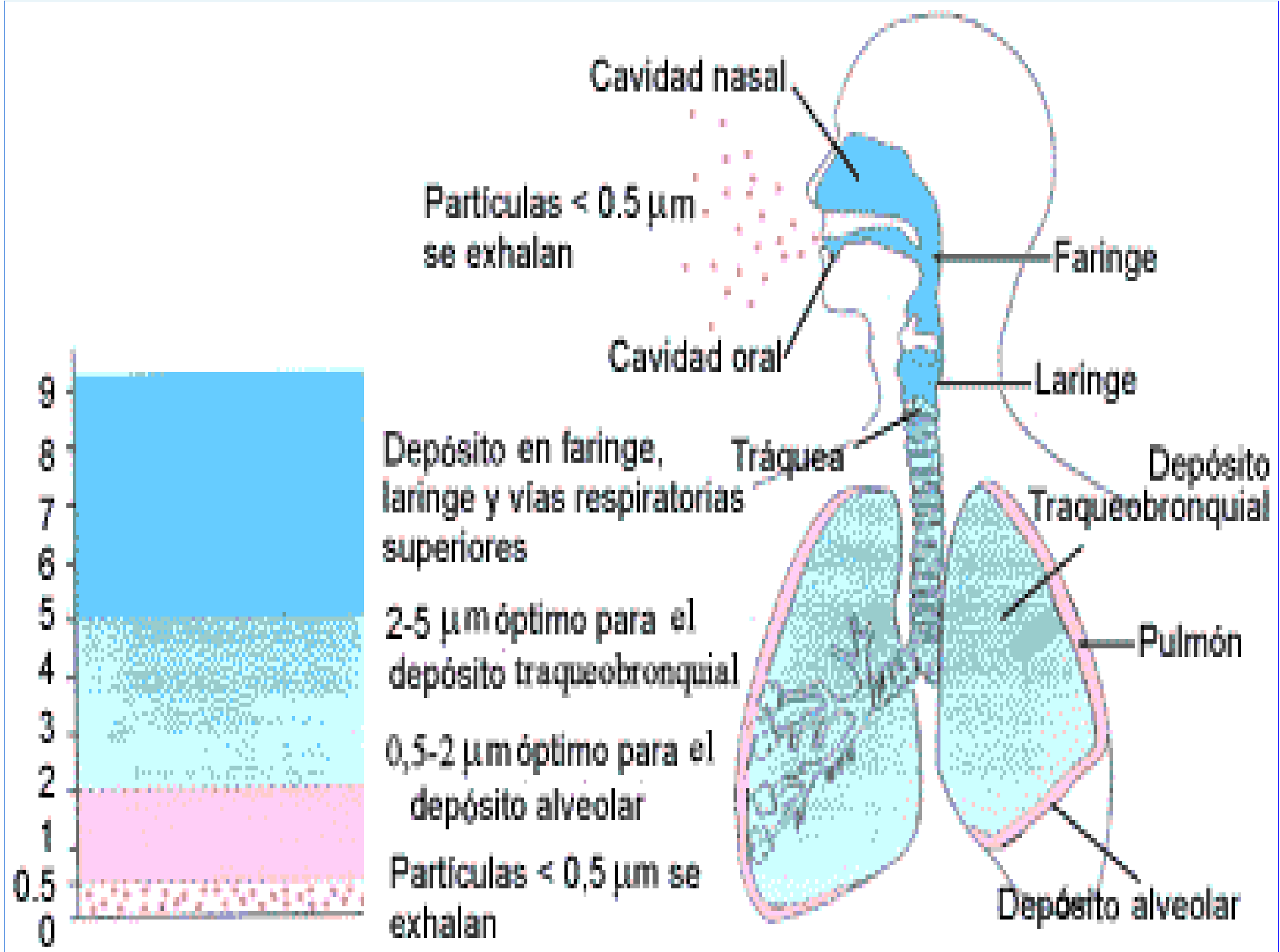
VIA INTRAMUSCULAR

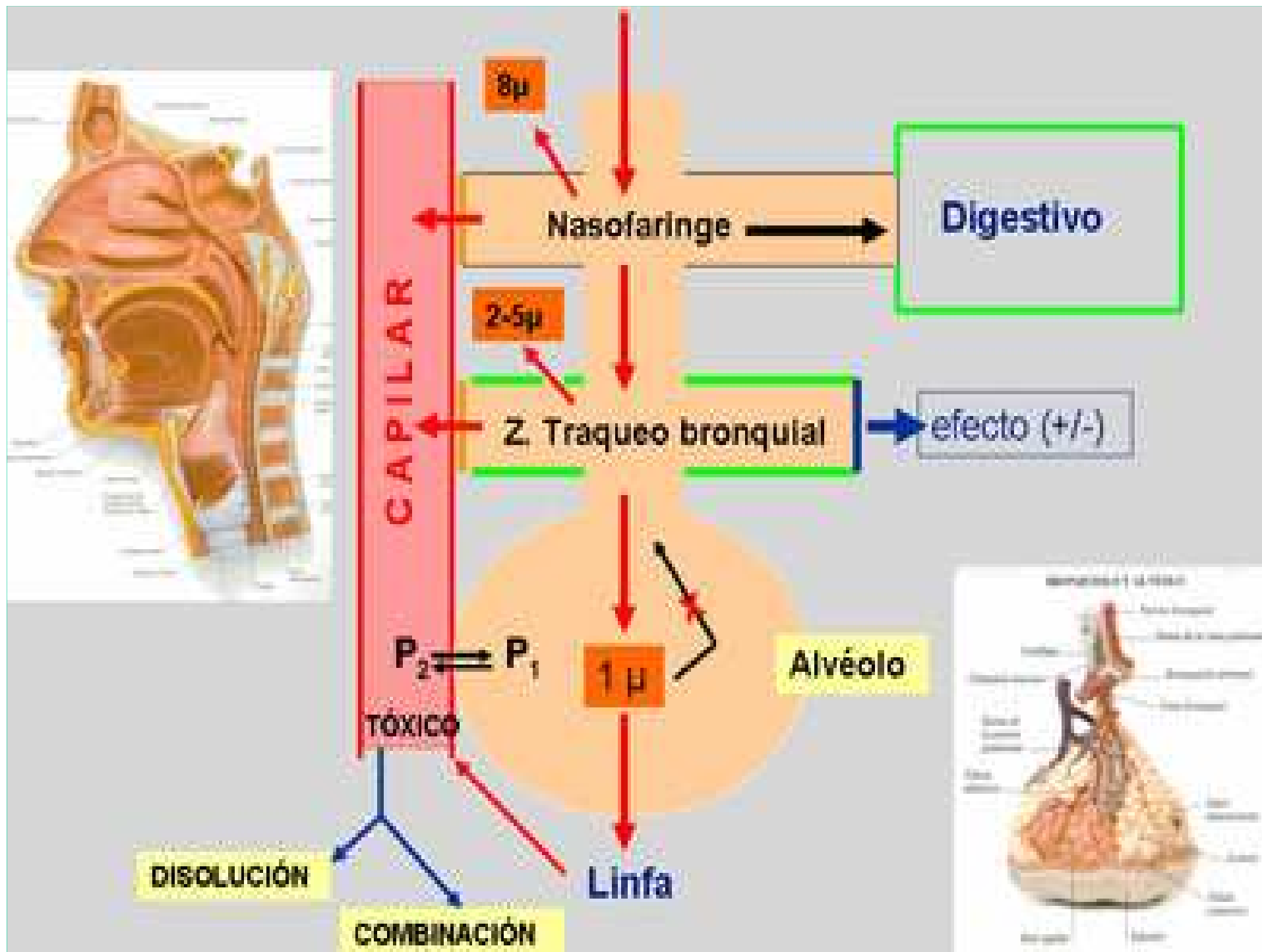
- La velocidad de absorción depende de la irrigación del sitio de administración.
- La biodisponibilidad es mayor que por la vía enteral
- La solución a administrar pueden ser acuosas o no acuosas
- La absorción puede aumentarse utilizando medios como masajes en el sitio de la inyección



VIA INHALATORIA

- Las drogas que ingresan por esta vía se presentan en: estado gaseoso, líquido volátil, aerosol, humos, sólidos.
- En la inhalación de sólidos es importante el tamaño de las partículas
- El área de superficie de los alvéolos es de 50 a 100 m².
- Tiene un gran riego sanguíneo
- Se evita el fenómeno del primer paso.





CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- **A lo largo de esta vía, en primer lugar nos encontramos con la nasofaringe, que tiene un papel defensivo importante y retiene el 50% de las partículas de más de 8 micras, debido a la presencia de moco y cilios.**
- **Las sustancias que se inhalan por la boca sólo se retienen en un 20%, de ahí que los individuos que a consecuencia de una patología nasal se vean obligados a una respiración oral pueden sufrir una intoxicación más rápidamente.**
- **Las sustancias retenidas en el moco sólo se absorben si se deglute el moco (depende de hábitos higiénicos).**

CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- **En segundo lugar nos encontramos con la zona traqueobronquial, "espacio muerto" desde el punto de vista respiratorio, pero activo desde el punto de vista toxicológico. En él hay un epitelio que segrega moco y una capa líquida compuesta por agua, lípidos y otras secreciones.**

CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- **Esta capa líquida puede jugar un papel importante en los efectos tóxicos, porque el gas o vapor que atraviesa esta zona tiene que reaccionar forzosamente con los elementos químicos de esta capa líquida, y de esa reacción se pueden derivar efectos positivos o negativos:**

- **Positivos:** Cuando el gas es hidrosoluble queda retenido aquí, y su efecto será a nivel traqueobronquial en forma de irritación o quemadura; es el caso del amoníaco y del ácido clorhídrico que producen traqueobronquitis. El óxido nitroso no es hidrosoluble, por lo que pasa directamente al alveolo.
- **Negativos:** Ocurre en aquellos casos en los que el tóxico, al reaccionar con el agua de la capa líquida, da lugar a productos secundarios más nocivos que el original (ej: cloruro de azufre que da clorhídrico y anhídrido sulfuroso).
- $2 \text{Cl}_2\text{S} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCl} + \text{SO}_2 + \text{S}.$

- También en la zona traqueobronquial se retiene y expulsan las partículas de tamaño entre 2 y 5 micras, debido a la acción del moco y los cilios y la expectoración.
- Al alveolo llegan tres tipos de sustancias: partículas de tamaño igual o menor a 1 micra, gases y vapores, y polvos, sobre todo en forma de aerosoles.
- La absorción a nivel del alvéolo se realiza por un mecanismo de difusión pasiva, y en él intervienen todos los parámetros que rigen la Ley de Fick.

- En el paso de un gas o vapor del alveolo a la sangre no podemos hablar de gradiente de concentraciones, sino de presiones parciales.
- Cuando la presión es mayor en el aire alveolar que en la sangre capilar, el tóxico penetra. Además de las presiones parciales, en la difusión interviene también la temperatura, ya que según la Ley de Dalton-Henry, a mayor temperatura la solubilidad de los gases en la sangre aumenta.

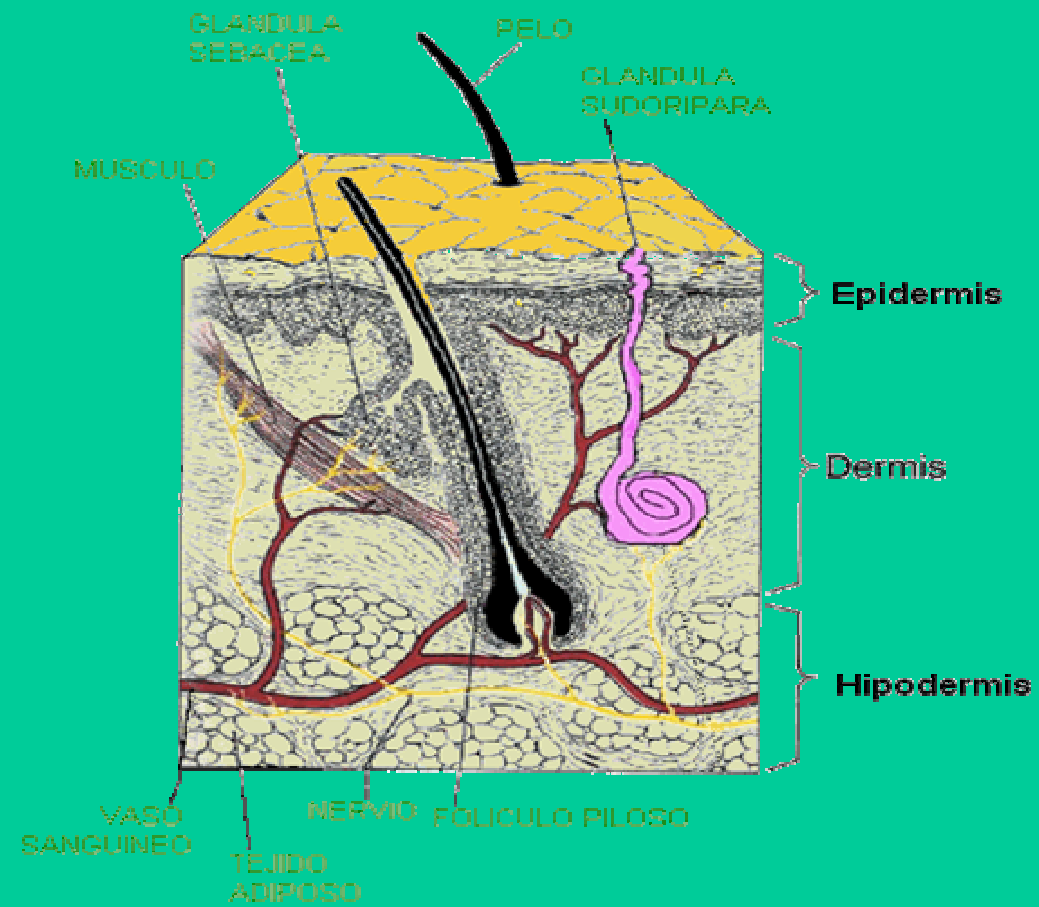
- Cuando el gas o vapor llega a la sangre, ésta puede comportarse frente al tóxico de dos formas:
 - a) como vehículo inerte en el que solamente se disuelve (Ley de Dalton-Henry); o
 - b) como un medio reactivo en el que el tóxico reacciona con algún componente sanguíneo, en cuyo caso intervendrá el pK_a y el coeficiente de partición.
- También puede ocurrir que la sustancia sufra una reacción química (biotransformación) y la difusión dependerá entonces de la naturaleza del nuevo compuesto, con la posibilidad de no ser eliminado por vía respiratoria.

PRINCIPIOS DE TOXICIDAD POR VÍA RESPIRATORIA:

- Las intoxicaciones respiratorias son graves y agudas, pues el tóxico llega a sangre rápidamente y alcanza allí altas concentraciones debido a la gran superficie de intercambio.
- Pequeñas concentraciones de tóxico pueden dar lugar a intoxicaciones graves, debido al gran volumen de aire contaminado que intercambian diariamente los pulmones.

- Los tóxicos no pasan por el hígado y no intervienen los mecanismos de defensa y metabolización.
- No se puede realizar un tratamiento neutralizante.
- La toxicidad depende de la Constante de Haber (concentración atmosférica del tóxico x tiempo respirado) y de la frecuencia y volumen respiratorio del sujeto.

PIEL



- Ciertos tóxicos pueden absorberse por la piel, como es el caso de insecticidas organofosforados, organoclorados, anilinas, disolventes de las grasas y, en general, aquellos tóxicos liposolubles.
- Las sustancias hidrosolubles se absorben aprovechando las soluciones de continuidad que proporcionan las glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos. Las sustancias liposolubles pueden atravesar la epidermis indemne.

- El hecho de que el tóxico tenga que atravesar primero la epidermis para llegar a absorberse es importante, porque cualquier tipo de lesión existente en la piel favorecerá enormemente la absorción de todos los tóxicos en contacto con ella.
- Con relativa frecuencia no se presta atención a esta vía de penetración, ni para hacer la profilaxis, ni para el tratamiento de las intoxicaciones.
- Por ejemplo, un agricultor que está fumigando con insecticidas, impregna sus ropas con esta sustancia. Si se produce una intoxicación, una de las medidas fundamentales será quitarle las ropas y lavarle la piel.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN DE SUSTANCIAS POR LA PIEL

1. Factores dependientes del tóxico:

- En general se absorben más las sustancias liposolubles.**
- Las sustancias con propiedades simultáneamente hidro y liposolubles son las que más fácilmente atraviesan la barrera cutánea**

- **2. Factores ambientales:**

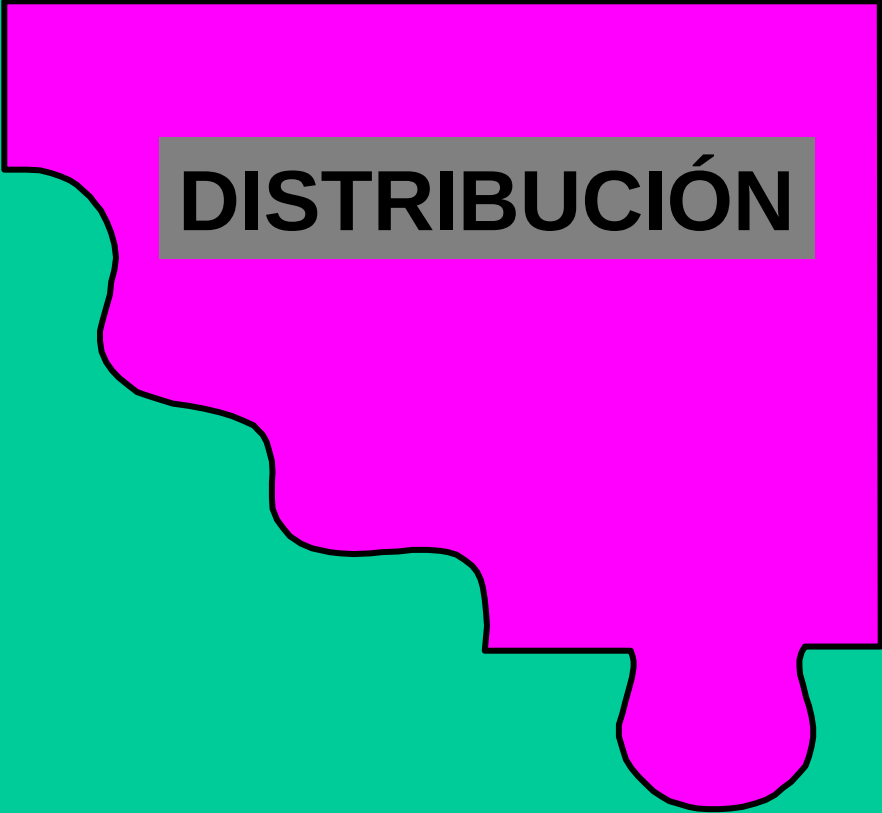
- Muchos detergentes son capaces de alterar la piel provocando un aumento de su permeabilidad a las sustancias químicas.
- Los ácidos y las bases pueden dar lugar a una desnaturalización y destrucción de los componentes de la piel provocando un aumento de la absorción por esta vía.
- El empleo de disolventes puede dar lugar a la alteración de los componentes de la piel con el consiguiente aumento de su permeabilidad.

- El área de contacto con la piel, la duración del contacto de la sustancia con la piel y la concentración de la sustancia influyen, obviamente, sobre la cantidad absorbida.
- Si aumenta la temperatura y/o la humedad

- **3. Factores físico-anatómicos:**
 - El aumento de la hidratación de la piel (lavados, uso de ropas cerradas o sintéticas, etc.).
 - El aumento de la temperatura de la piel.
 - Enfermedades de la piel: psoriasis, ictiosis, eczemas, dermatitis seborreica, etc.
 - Quemaduras, excoriaciones, irritaciones, etc.

- La capacidad de absorción de las sustancias químicas por la piel es bien diferente según la parte del cuerpo.
- Así, según el área de la piel, se absorben, por ejemplo, de mayor a menor grado en: escroto, frente, cuero cabelludo, abdomen, parte anterior del hombro, espalda, cara anterior del antebrazo, palma de las manos y planta de los pies.

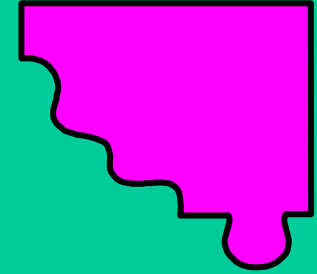
- DISTRIBUCIÓN DE
TOXICOS



DISTRIBUCIÓN

Fase posterior a la absorción en que la sustancia química es distribuida por la sangre a los distintos tejidos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISTRIBUCIÓN INICIAL

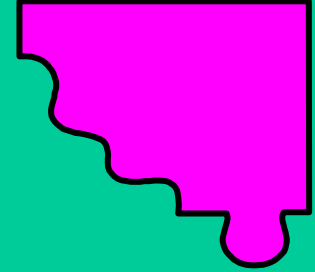


Propiedades fisicoquímicas de la sustancia (liposolubilidad, etc.)

Flujo de la sangre a los diversos órganos

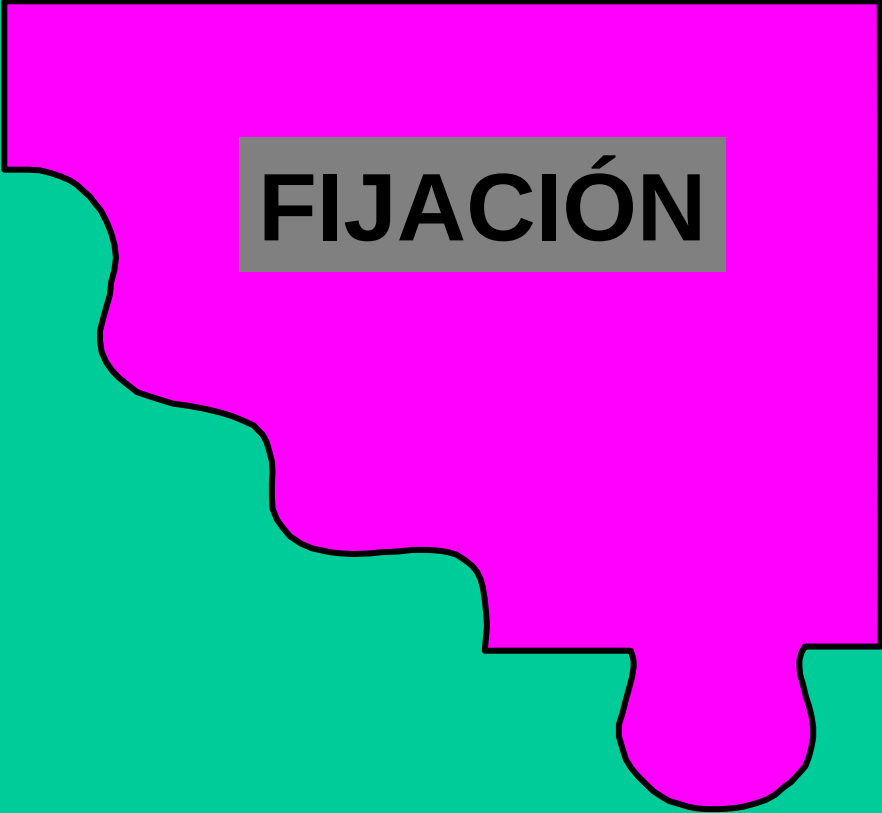
Concentración relativa en sangre

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISTRIBUCIÓN FINAL



**Tasa de penetración de la sustancia,
a través de las membranas**

**Sitios de fijación disponibles (en
el plasma y tejidos) y afinidad por
los mismos**

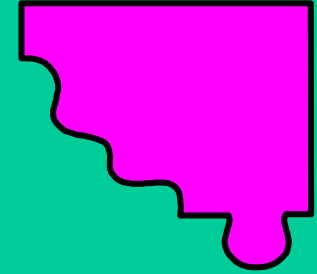


The diagram shows a large, irregularly shaped blue area representing a protein binding site. A smaller, irregularly shaped red area is nested within the blue area, representing a specific binding pocket. The word 'FIJACIÓN' is written in white capital letters inside the red area.

FIJACIÓN

Los xenobióticos se fijan reversiblemente con sustratos como albúmina, globulinas, mucopolisacáridos, nucleoproteínas y fosfolípidos.

FIJACIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS



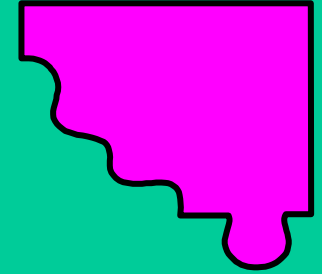
Fracción más importante: albúmina

**Fijación en función de la concentración
de la sustancia**

**Puede ser reversible o irreversible
(depende del enlace fisicoquímico)**

**Equilibrio entre la fracción libre (activa) y
la fracción ligada a proteínas (depósito
inerte).**

EJEMPLOS DE FIJACIÓN EN SITIOS DE ELECCIÓN



**Huesos
y dientes**

**Algunos metales y aniones
orgánicos: ej. Plomo,
fluoruros, estroncio y uranio.
Tetraciclina**

Grasas

**Insecticidas organoclorados
Bifenilos policlorados (BPC)**

Persona de 70 Kg. de peso

VOLUMEN TOTAL DE AGUA CORPORAL 60%

5%

Plasma

15%

Intersticial

40%

Intracelular

Proteína + Ligado a proteína

Hidrosoluble

Liposoluble

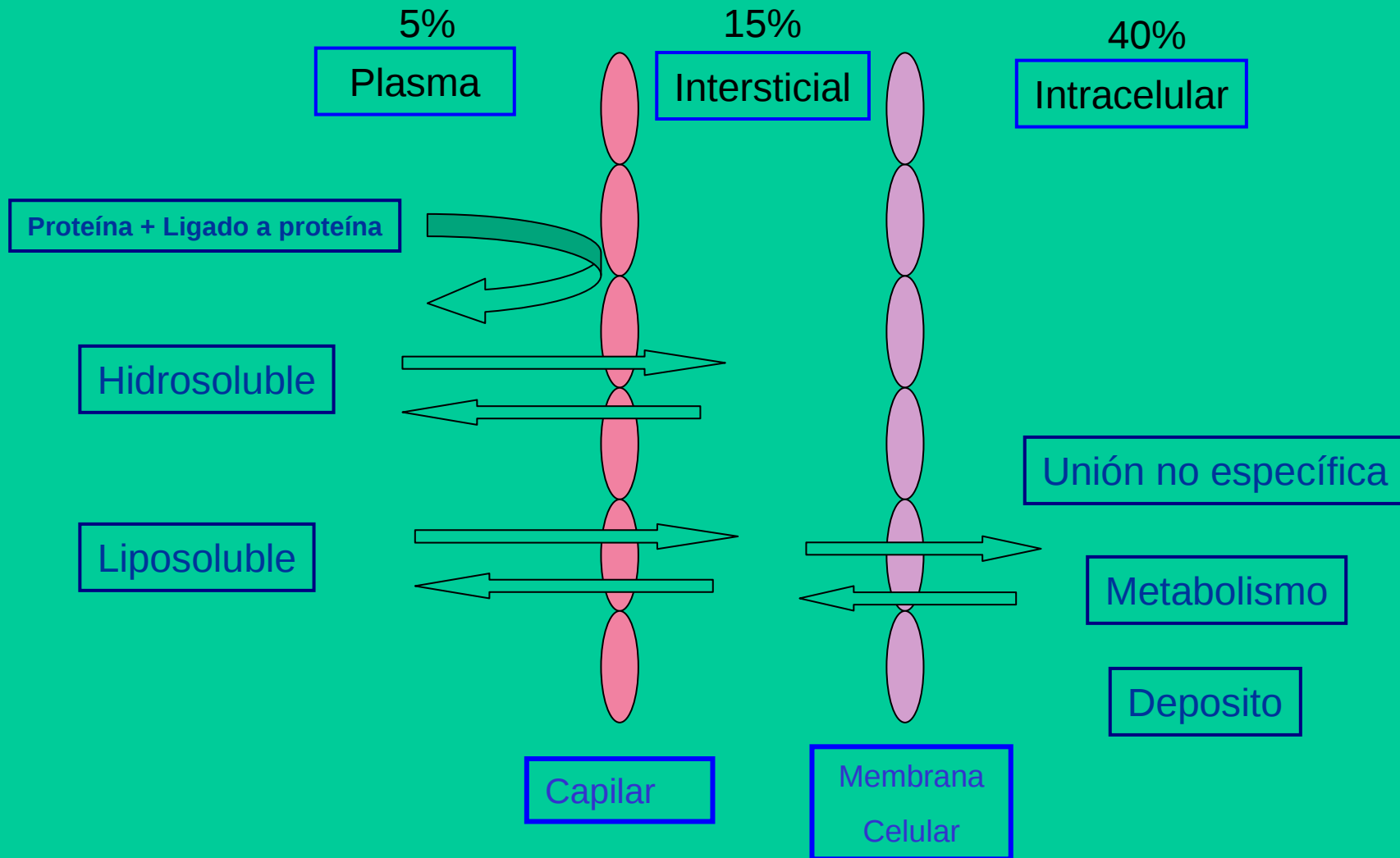
Unión no específica

Metabolismo

Deposito

Capilar

Membrana
Celular



- **Cualquier droga que no pueda atravesar la pared capilar se distribuye en el plasma.**
- **Las drogas que atraviesan los capilares, pero no las membranas celulares, se distribuyen en el espacio extracelular**
- **Las drogas que pasan a través de todas las membranas se distribuyen en todo el contenido de líquido del cuerpo.**

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISTRIBUCIÓN

1. Alto coeficiente de reparto lípido/agua.
2. Estado de ionización.
3. Mecanismo de Transporte a través de las membranas.
4. Tamaño molecular: debe ser menor de 300 Å.
5. Unión a proteínas plasmáticas:
 - Se une sobre todo a la albúmina.
 - La unión puede ser reversible a través de enlaces iónicos, puente de hidrógeno, fuerzas de Van Der Waals (Insecticidas tipo carbamatos).
 - La unión puede ser irreversible debido a enlaces covalentes (Insecticida organofosforado).

6. Administración simultanea de dos drogas que se unen al mismo sitio de la molécula proteica. (Fenilbutazona + Warfarina).

7. Estados fisiológicos donde la albúmina está disminuida:

- **Cáncer**
- **Embarazo**
- **Enfermedades renales**
- **Hepatitis viral**
- **Quemaduras graves**

8. Flujo sanguíneo tisular

- **REDISTRIBUCIÓN.**

Fenómeno por el cual la droga es removido de su sitio de acción para acumularse en los tejidos menos perfundidos o para volver a la sangre.

- La distribución es un sistema en equilibrio que en la práctica no suele alcanzarse nunca ya que el tóxico a medida que llega a los tejidos se va metabolizando, con lo cual el equilibrio se desplaza en el sentido de favorecerse la eliminación.

- Los tóxicos una vez que llegan a la sangre por el proceso de absorción, deben atravesar un gran número de membranas biológicas hasta llegar a sus receptores específicos.
- La pared capilar ofrece pocas resistencias al paso de sustancias químicas ya que presenta un tamaño de poro lo suficientemente grande como para permitir el paso de sustancias hidrófilas (filtración); después se encontrarán membranas biológicas que sólo son asequibles a las sustancias lipófilas (difusión pasiva); dentro de éstas últimas podemos considerar dos que presentan una serie de peculiaridades.

- **barrera hematoencefálica (BHE):** tiene un endotelio grueso, un poro muy fino y escasas proteínas, de ahí que sólo sea atravesada por sustancias liposolubles; las sustancias muy ionizadas penetran con mucha dificultad en el SNC. En el niño está menos estructurada siendo, por tanto, más accesible a determinados tóxicos que raramente originaría patología alguna en el adulto (ej. encefalitis por el plomo).
- **placenta:** se comporta como una barrera lipóide fácilmente atravesada por los compuestos liposolubles y con mucha dificultad por los hidrosolubles.

- Una vez absorbidos y en el torrente sanguíneo, los tóxicos se unen a proteínas plasmáticas, generalmente a la albúmina, dando lugar a tóxico ligado.
- Existen otras proteínas más específicas como la transferrina para el hierro, la ceruloplasmina para el cobre y las lipoproteínas para sustancias muy liposolubles (DDT).
- El tóxico unido a proteínas (ligado) no es activo, ya que su tamaño molecular es muy grande y, en consecuencia, no puede difundir a los tejidos ni ser excretado; tampoco podrá fijarse a sus receptores y producir los efectos tóxicos.

- La unión de las proteínas al tóxico puede ser por enlaces iónicos a los grupos amino, mediante adsorción por fuerzas de van der Waals (unión lábil), por unión a grupos sulfhidrilo (-SH), etc.
- Este mecanismo tiene especial importancia en el caso de los metales pesados, los cuales se unen a proteínas con grupos SH formando complejos muy estables, hasta el punto de que in vitro llegan a precipitar las proteínas. Rara vez lo hacen mediante enlace covalente (unión fuerte).

- La intensidad del efecto tóxico sólo depende del tóxico libre.
- La intoxicación, de algún modo está condicionada por la ecuación:
 - Tóxico libre + proteínas <-----> Tóxico ligado

- A medida que el tóxico libre va difundiendo a los tejidos para ejercer su acción, la fracción ligada irá cediendo más tóxico libre que será distribuido por el organismo de modo que la fracción ligada constituye un almacén del tóxico que va liberándose poco a poco.
- Sólo la fracción libre es la toxicológicamente activa por ser capaz de atravesar las membranas biológicas y llegar al lugar selectivo donde ejercerá su efecto.

- El que la ecuación se desplace hacia un lado o el otro depende de:
 - cantidad de proteínas: en hipoproteinemias la cantidad de tóxico libre es mayor.
 - la proteína existente esté ya ocupada por otro agente químico: este mecanismo explica ciertos procesos yatrogénicos, como son los estados de hipoglucemia originados en pacientes tratados con antidiabéticos orales a la vez que con fenilbutazona; ésta desplaza a los antidiabéticos de las proteínas, produciéndose un aumento de antidiabético libre que es el eficaz.

- **grado de afinidad de los agentes por la proteína:** cuando varios tóxicos compiten por la misma proteína, se fijará aquel que tenga mayor afinidad o capacidad de combinación, bien por unión a ella mediante grupos químicos (amino, sulfhidrilo, etc.), bien por adherirse por fuerzas de Van der Waals, dada su liposolubilidad.

- **Cuando la acción lesiva del tóxico se realiza en la sangre, todos estos factores no intervienen (por ejemplo: arsenamina --> hemólisis; tóxicos que alteren la hemoglobina, CO-Hb, meta-Hb...).**

- **Las PROPIEDADES QUE RIGEN LA DISTRIBUCIÓN y fijación del tóxico en los diferentes tejidos u órganos son:**

- a) Afinidad a proteínas.
- b) Coeficiente de partición.
- c) Fijación selectiva por afinidad química.
- d) Grado de ionización.

- Además de estos factores también habría que considerar otros dos:
 - mayor o menor vascularización del tejido. Aquellos tejidos con mayor aporte sanguíneo tendrán más probabilidad de incorporar al tóxicos desde el torrente sanguíneo. En líneas generales los tejidos se pueden dividir en 3 grupos en función de su vascularización: en primer lugar el cerebro, corazón y riñón, que son los mejor vascularizados; en segundo lugar, el músculo y piel y, en tercer lugar, tejidos óseo y adiposo.
 - tipo de intoxicación. La fijación de los tóxicos no es igual en una intoxicación aguda o crónica. Ejemplos:

- el plomo en la intoxicación aguda se fija en hígado y riñón, mientras que en la intoxicación crónica se fija fundamentalmente en la médula ósea y faneras.
- el benceno en la intoxicación aguda se fija preferentemente en el SNC (origina una depresión), en cambio en la intoxicación crónica se fija fundamentalmente a nivel de la médula ósea, produciendo aplasia medular.
- La distribución tiene un doble interés toxicológico, tanto analítico como biológico.

- albúmina
- glucoproteínas α -1 ácidas
- lipoproteínas
- proteínas específicas

**TÓXICO
LIBRE**

+

PROTEÍNA

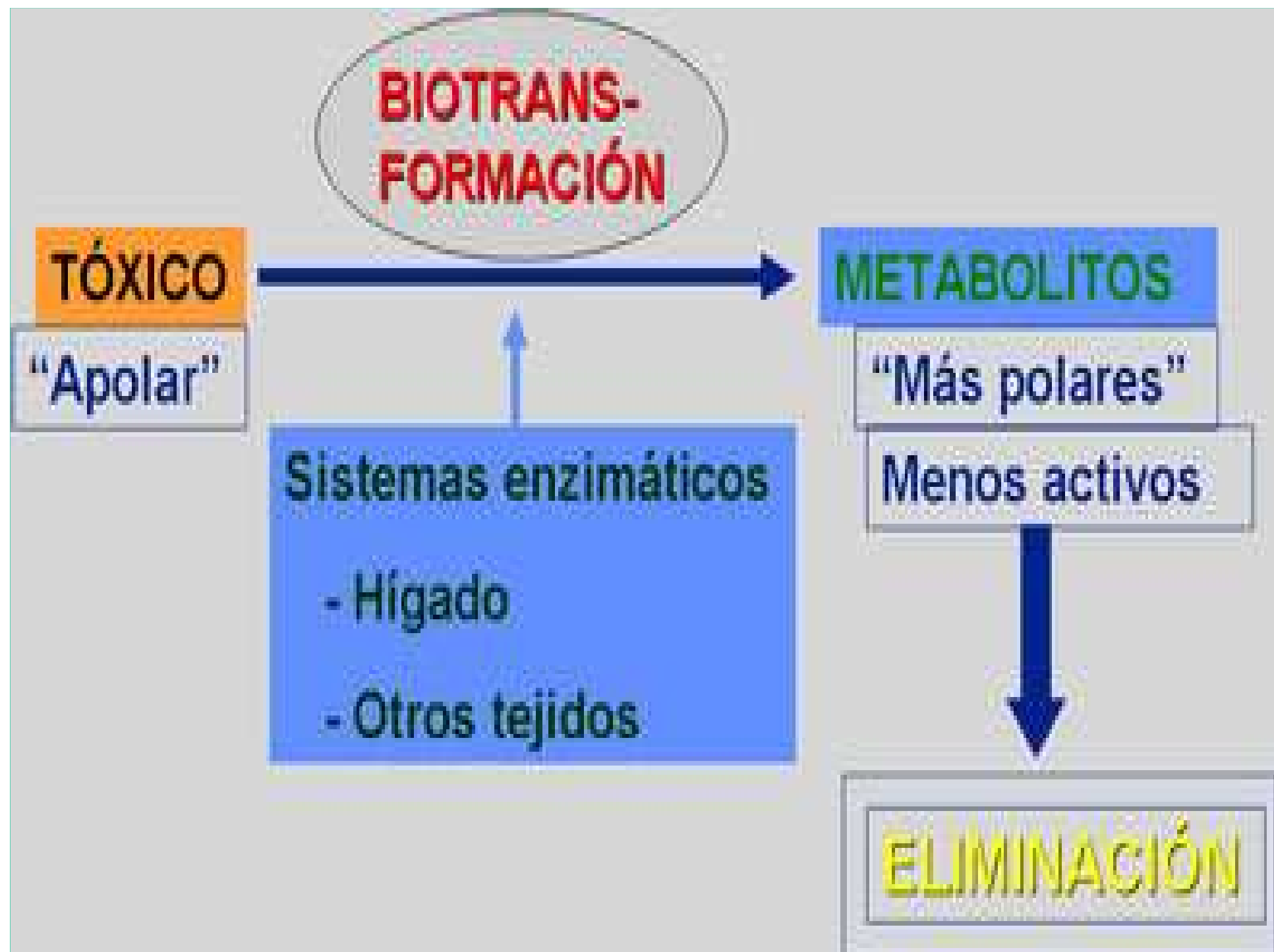


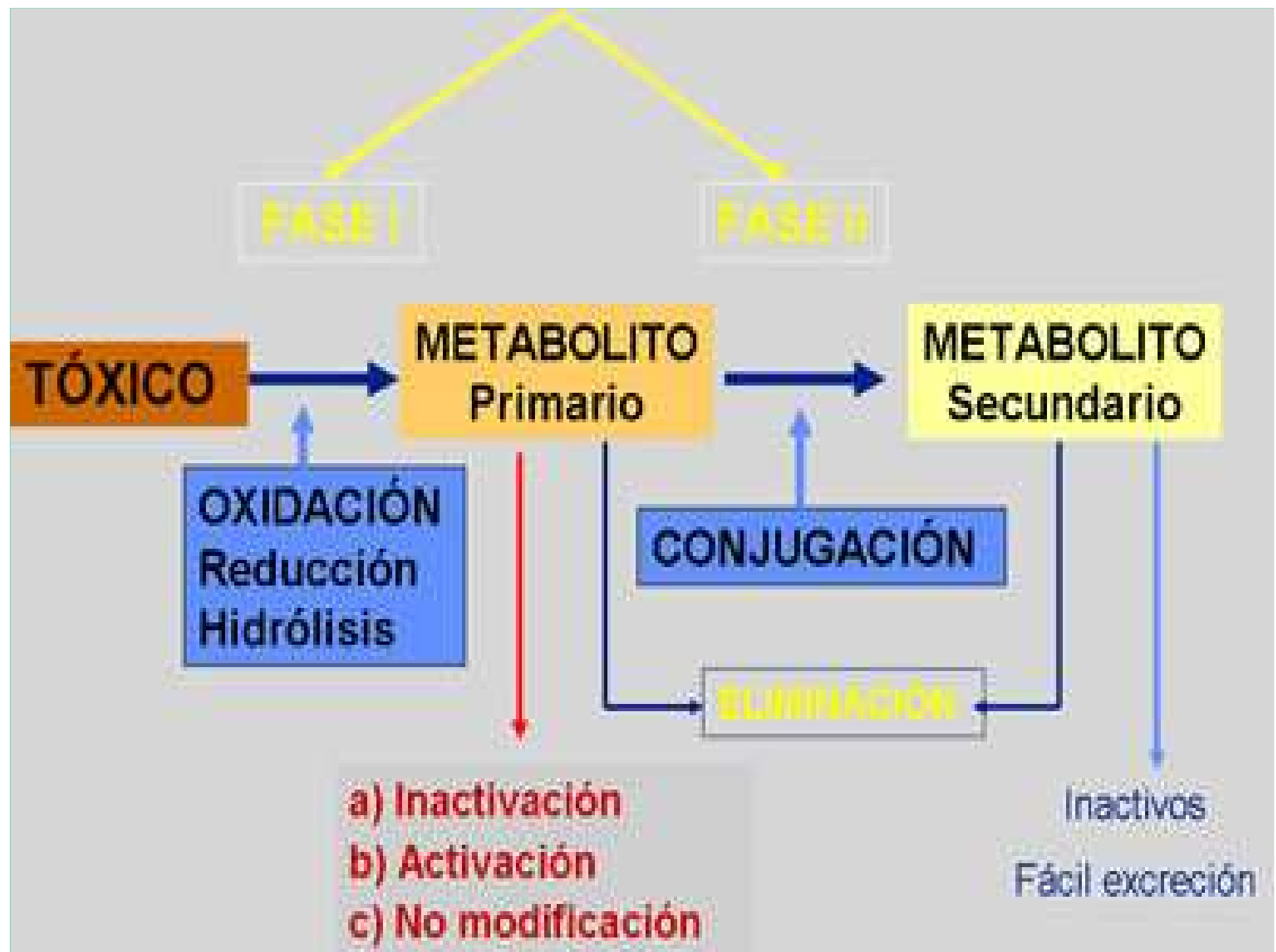
**TÓXICO
LIGADO**

**FRACCIÓN
ACTIVA**

1. Cantidad de proteínas
2. Ocupación previa
3. Afinidad tóxico-proteína

BIOTRANSFORMACIÓN DE TOXICOS





TOXICIDAD

MEDIO

ORGANISMO

TÓXICO
(RIESGO)

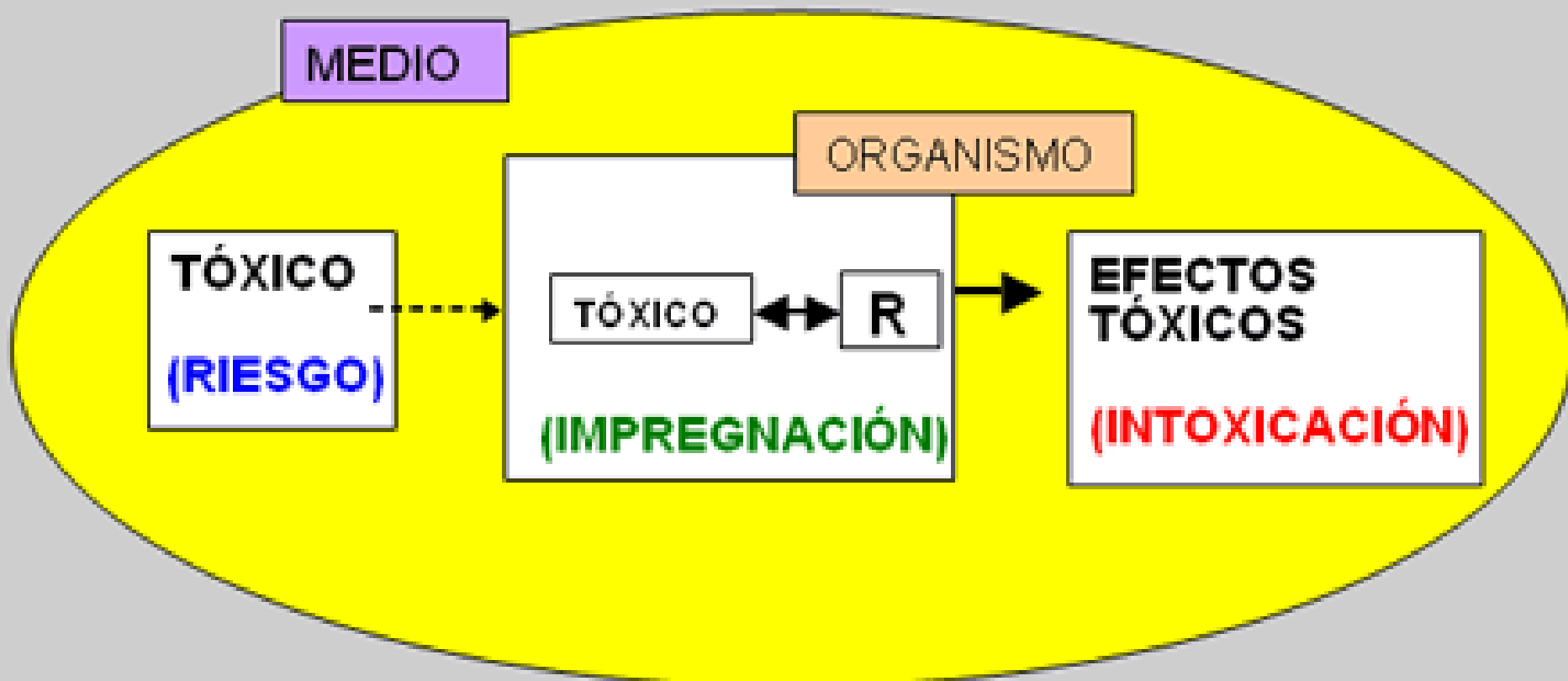
TÓXICO

R

(IMPREGNACIÓN)

EFFECTOS
TÓXICOS

(INTOXICACIÓN)



MECANISMOS DE DETOXIFICACIÓN

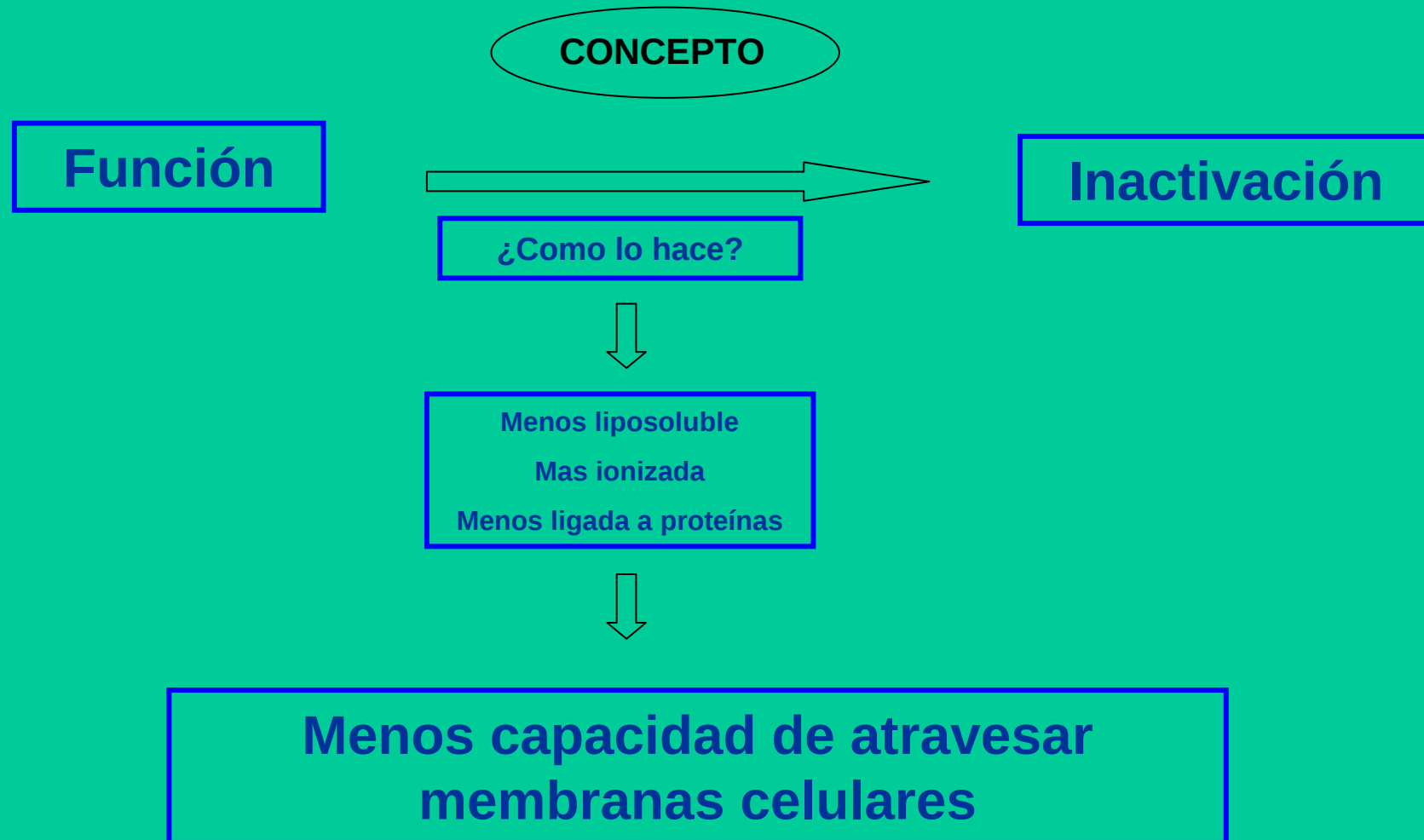
1. Mecanismos de detoxificación bioquímica:

- Biotransformación o metabolismo

2. Mecanismo de detoxificación fisiológico:

- vómito y diarrea
- Combinación a proteínas plasmáticas y almacenamiento en los tejidos
- Por los emuntorios y excreciones:
 - orina
 - Heces
 - Sudor
 - Aire expirado

BIOTRANSFORMACIÓN



Son las transformaciones químicas que sufre un toxico dentro del organismo viviente, catalizadas por reacciones enzimáticas.

¿Dónde se Realiza?

- Hígado
- Células del TGI
- Riñón
- Bazo
- Gonadas
- Placenta
- Epidermis
- Sangre

Oxidasas
Reductasas



Esterasas
Glucuroniltransferasas

Contiene el principal sistema enzimático; las enzimas son de naturaleza lipídica y solo biotransforman compuestos xenobioticos

- Los microsomas no se encuentran preformados en la célula sino que son restos fragmentados del retículo endoplásmico liso que se obtiene por ultra centrifugación de homogeneizados producidos por desintegración mecánica de las células

**Biotransforman compuestos
hidrosolubles**

**ENZIMAS
NO MICROSOMALES**

**Sistema reticuloendotelial
del hígado y pulmón**

Citosol de las células hepáticas

Plasma

Mitocondriales

FASES DEL PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN

Fase	Reacción	Metabolitos
Fase I (no sistémica)	Oxidación Reducción Hidrólisis	Activos Poco activos Inactivos
Fase II (sistémica)	Conjugación	Inactivos Hidrosolubles

- En las reacciones de Fase I ocurre la adición de grupos funcionales a la molécula de la droga para dar un nuevo producto apto para sufrir la Fase II.
- Estos grupos funcionales son: OH, COOH, NH₂.

Reacciones de Fase I (funcionalización)

Oxidación:

Microsoma
hepático



- Oxidación alifática
- Hidroxilación aromática
- N-desalquilación
- O-desalquilación
- S-desalquilación
- Epoxidación
- Desaminación oxidativa
- Formación de sulfóxidos
- Desulfuración
- N-oxidación y N-hidroxilación

Mecanismos no
microsómicos



- Oxidaciones de alcoholes y aldehídos
- Oxidación de purinas
- Desaminación oxidativa

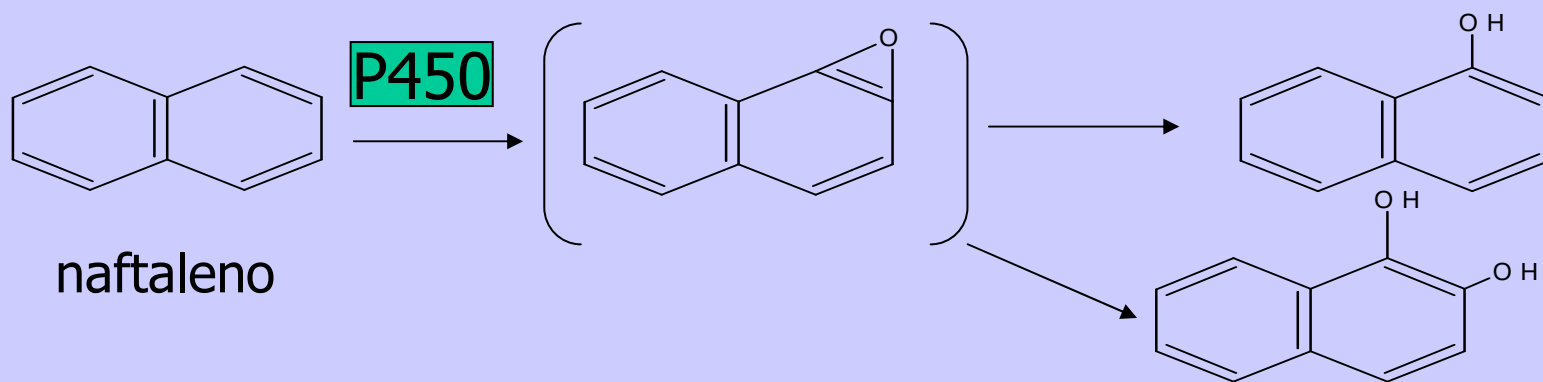
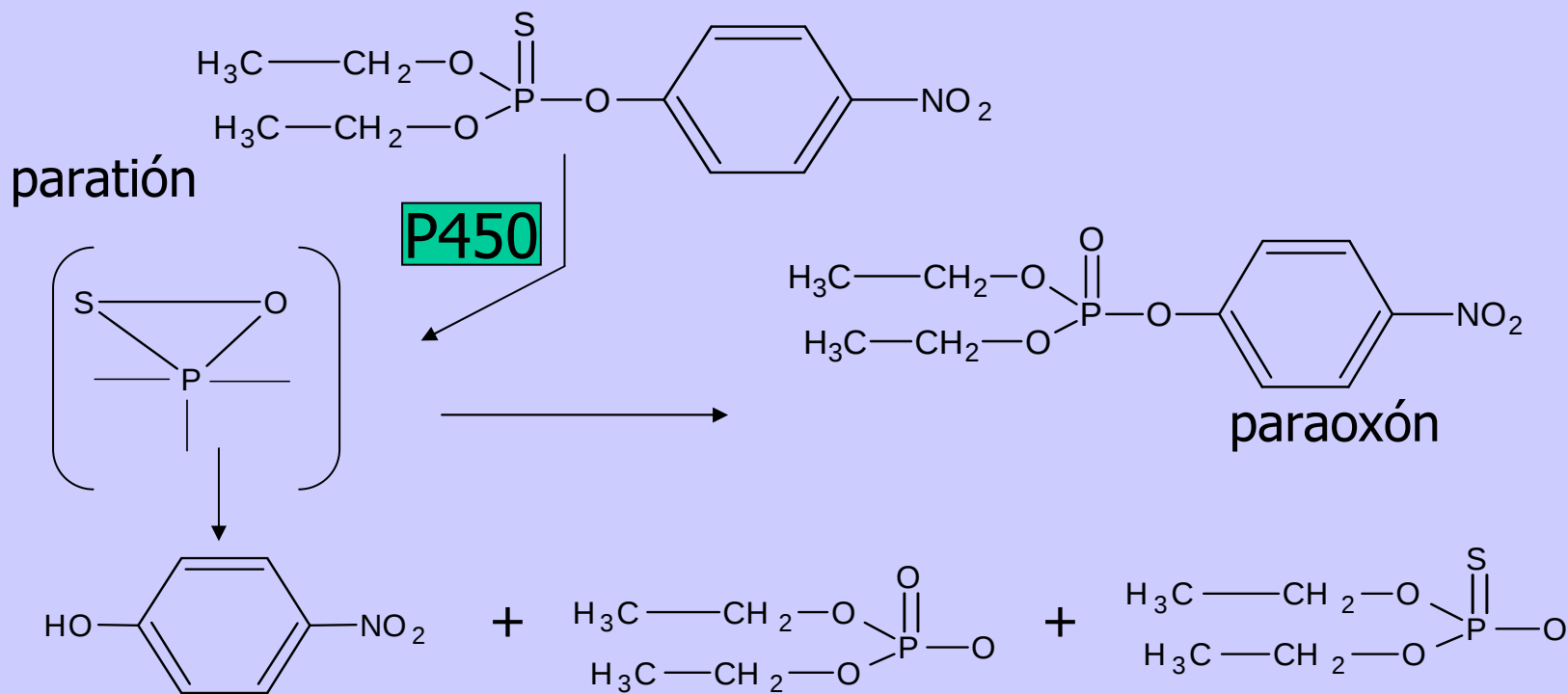
Reducción

- Azorreducción y nitrorreducción

Hidrólisis

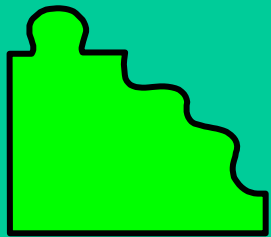
- de ésteres y amidas
- de enlaces peptídicos
- Hidratación de epóxidos

REACCIONES DE FASE 1



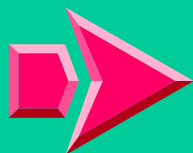
CITOCROMO P450

- * Hemoproteínas presentes en el retículo endoplásmico de células animales, vegetales y bacterianas.
- * En vertebrados el tejido más rico en citocromos P450 es el hígado, pero también se encuentran en otros tejidos como piel, placenta, pulmones, tejido fetal y embrionario, riñones, linfocitos, etc.
- * Se conocen más de 400 isoformas, clasificadas en familias y subfamilias. También denominados oxidasas de función mixta.
- * Su actividad puede ser inducida o inhibida.



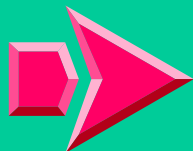
Ejemplos de formación de metabolitos más tóxicos

Metanol



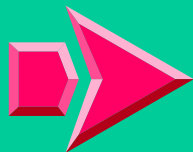
Ácido fórmico

Parathión



Paraoxón

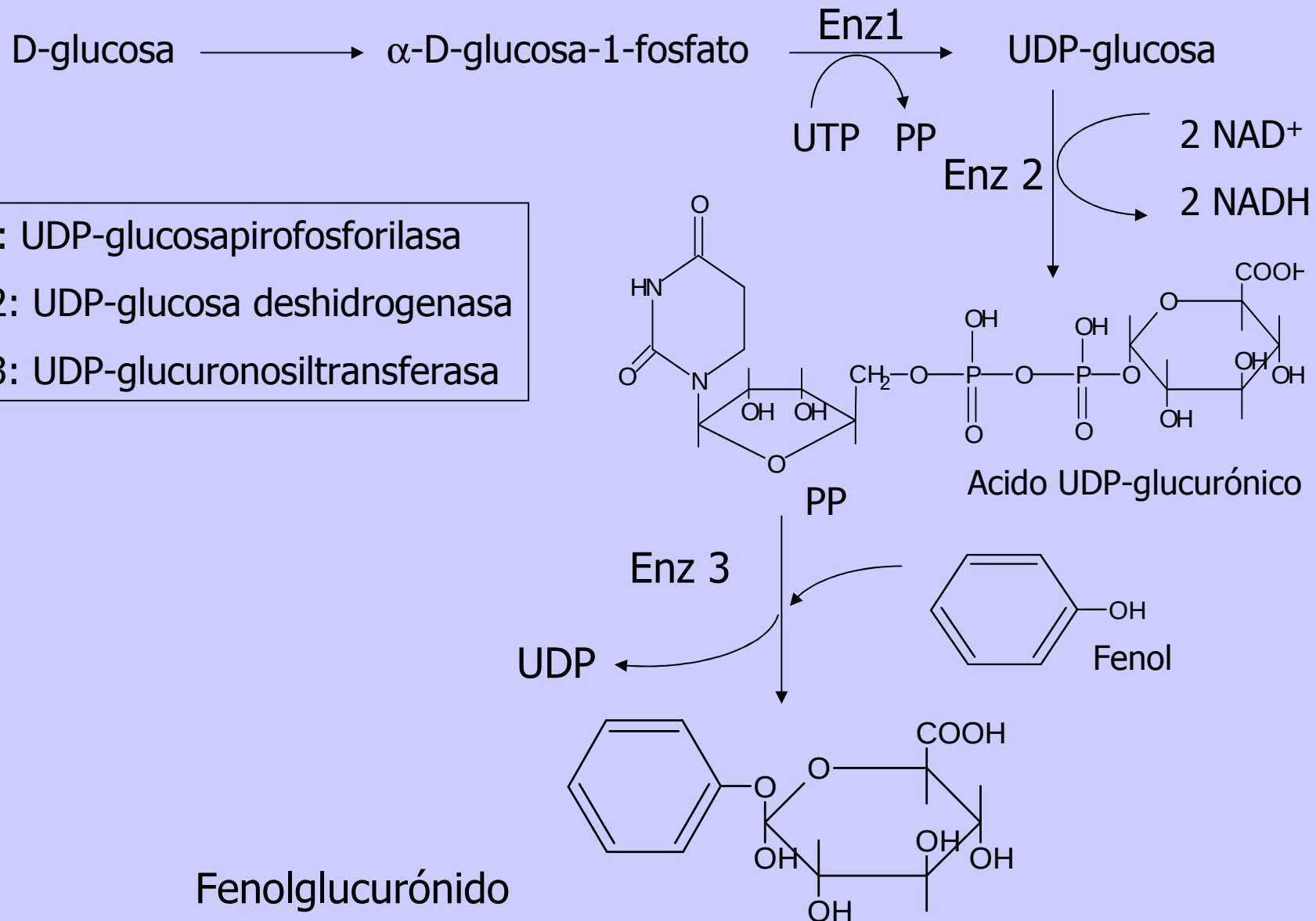
Anilina



Fenilhidroxilamina

- **En la Fase II ocurre la conjugación con sustancias endógenas tales como:**
 - **Acido glucuronico**
 - **Sulfátos**
 - **Acidos endógenos (ácido acético)**
 - **Aminoácidos**

EJEMPLO DE REACCION DE FASE 2 - conjugación del fenol



BIOACTIVACION DE COMPUESTOS

GENERACION DE ELECTROFILOS

- Un electrófilo es una molécula que contiene un átomo deficiente en electrones, con una carga positiva parcial o completa.
- Generalmente los electrófilos median procesos carcinogénicos.

GENERACION DE NUCLEOFILOS

- Molécula con un centro negativo.
- Poco común en bioactivación.
- Ejemplo típico es la generación de cianuro.

GENERACION DE RADICALES LIBRES

- * Una molécula o fragmento de molécula que contiene uno o más electrones no apareados en su orbital externo.
- * Los xenobióticos pueden convertirse en radicales libres pero también pueden participar en la generación de especies activas de oxígeno.
- * El efecto tóxico final se denomina **estrés oxidativo**.

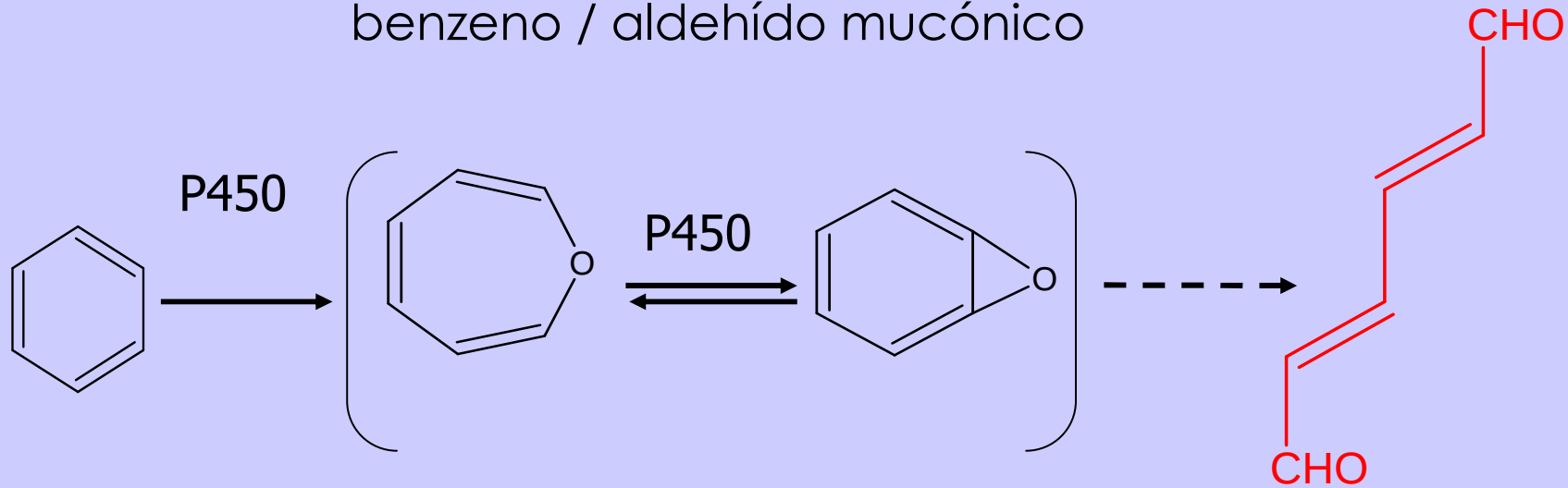
GENERACION DE ELECTROFILOS

metabolito electrofílico	molécula original	enzima	efecto tóxico
Acetaldehído	Etanol	ADH	Fibrosis hepática
2,5-hexanodiona	Hexano	P450	Axonopatía
4-hidroxinonenal	Acidos grasos	Peroxidación lipídica	Oxidación membranas
DES-4,4'-quinona	DES	Peroxidasa	Cáncer
Aldehído mucónico	Benzeno	Múltiples	Daño médula ósea

ADH: Alcohol Deshidrogenasa; DES: Dietilestilbestrol

GENERACION DE ELECTROFILOS

benzeno / aldehído mucónico

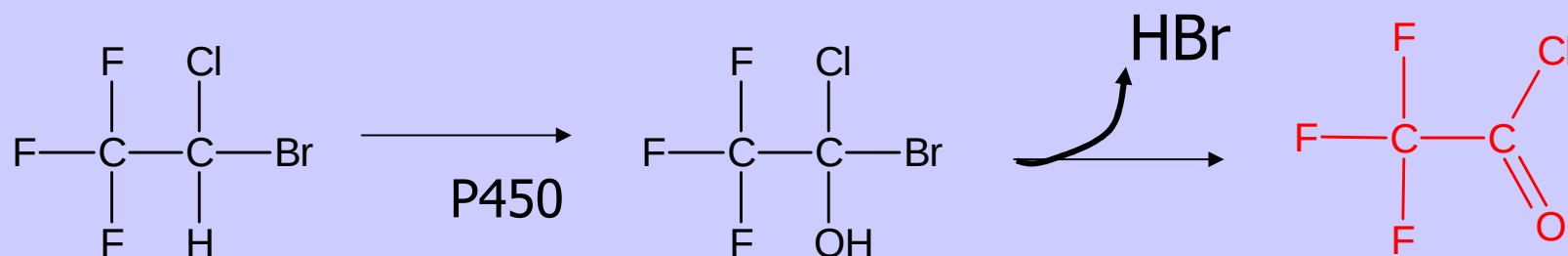


etanol / acetaldehído

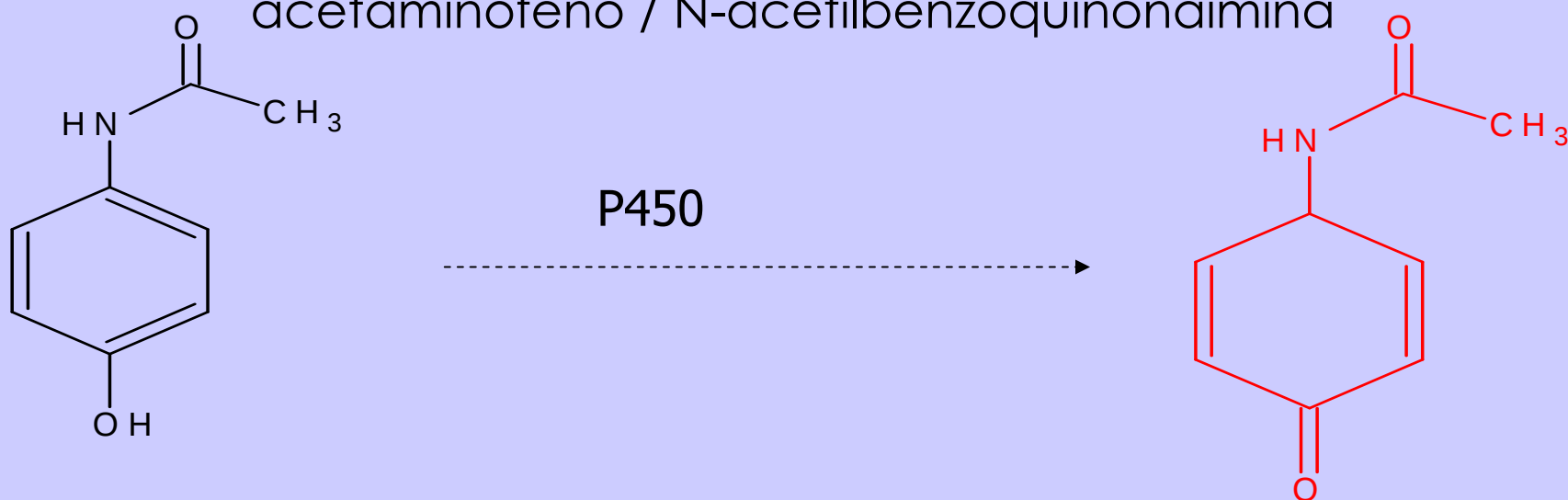


GENERACION DE ELECTROFILOS

halotano / cloruro de trifluorocloroacetilo



acetaminofeno / N-acetilbenzoquinonaimina



GENERACION DE RADICALES LIBRES

Los radicales libres se pueden formar aceptando o perdiendo electrones o por la ruptura homolítica de un enlace covalente:

- * aceptación de electrones: paraquat, doxorubicina, nitrofurantoína (transfieren electrones desde las reductasas al oxígeno).

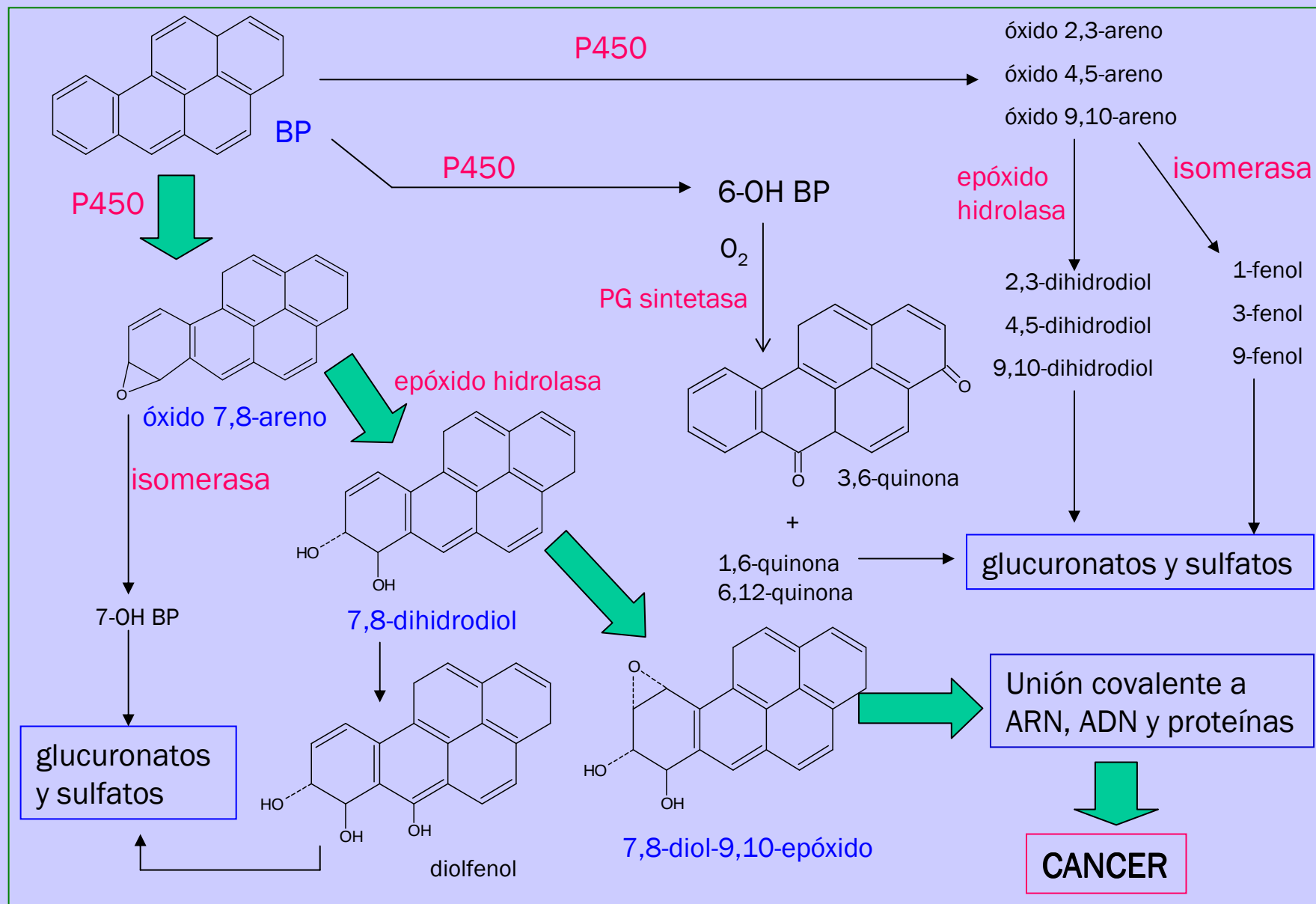
- * pérdida de electrones: fenoles, hidroquinonas, hidrazinas, fenotíazinas (reacciones generalmente catalizadas por peroxidasas)

- * ruptura homolítica:

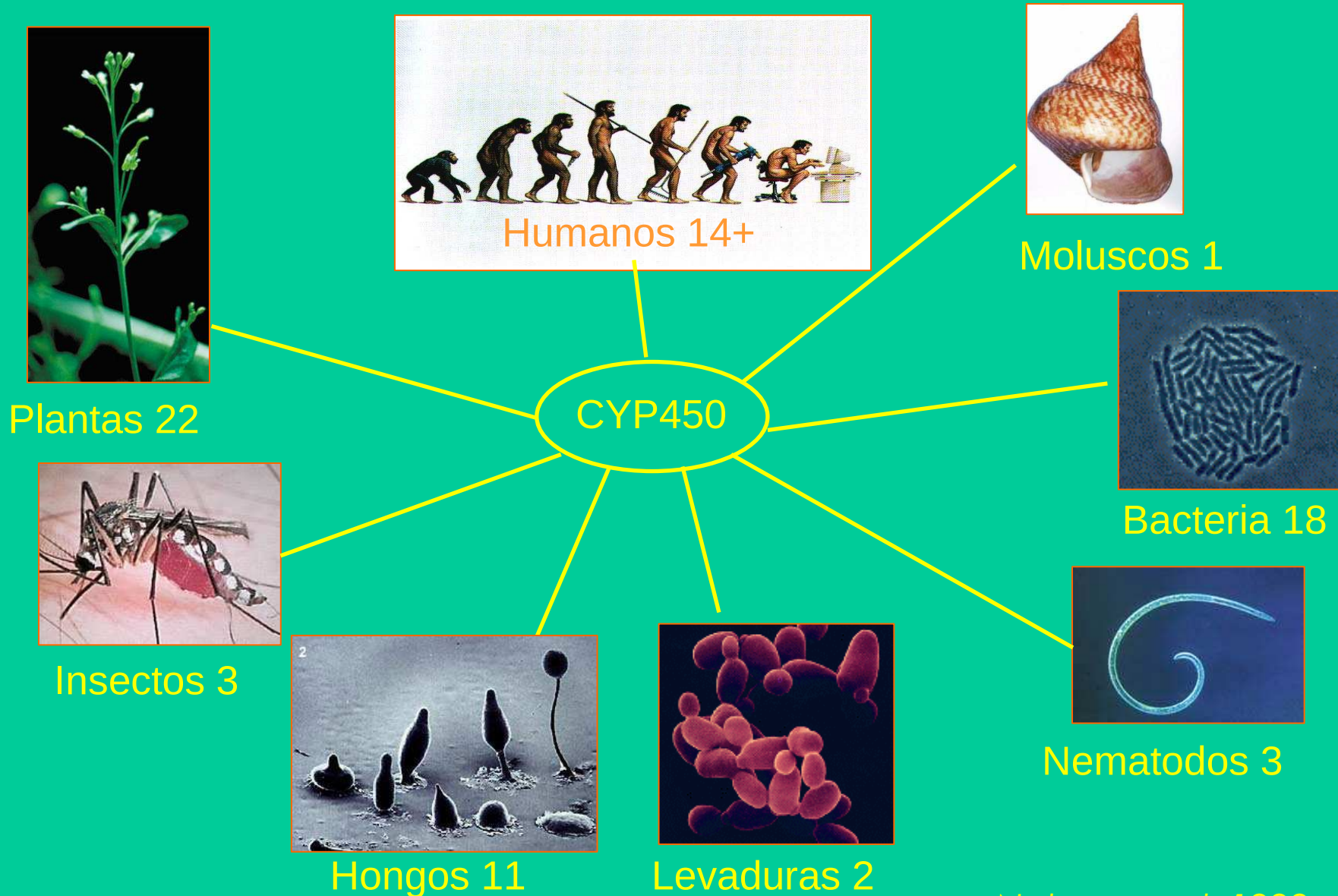
- a. conversión de CCl_4 a $\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$. Catalizado por cit P450.

- b. formación de $\text{OH}^\bullet$ por ruptura de HOOH

El caso del Benzo(a)pireno (BP)



FAMILIAS DE CITOCROMOS P450



Nelson y col, 1999

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL SISTEMA MICROSOMAL:

1. **Inductores enzimáticos:** generalmente aumentan la síntesis de las enzimas, ejemplo: fenobarbital, fenilbutazona, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, alcohol, etc.
2. **Autoinductores enzimáticos:** aceleran su propio metabolismo, ejemplo: clorpromacina, clordiazepoxido, pentobarbital, meprobamato, etc.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL SISTEMA MICROSOMAL:

3. Inhibidores enzimáticos: generalmente disminuyen la síntesis de las enzimas del sistema microsomal, ejemplo: cimetidina, ciprofloxacina y eritromicina.
4. Edad: neonatos y ancianos en donde los sistemas enzimáticos son deficientes.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DEL SISTEMA MICROSOMAL:

3. Estados de desnutrición.
4. Estados patológicos
5. Factores genéticos: N-acetiltransferasa, valores bajos de pseudocolinesterasa, glucosa-6-fosfatodehidrogenasa, o G6PD.
6. Factores ambientales

- ELIMINACIÓN DE TOXICOS

EXCRECIÓN

- Es el medio por el cual los compuestos exógenos son movilizados del organismo y sacados al exterior

La principal condición para que una molécula sea excretada es que sea polar

VÍAS PRINCIPALES DE EXCRECIÓN

- Vía Renal
- Vía Pulmonar
- Excreción Biliar
- Secreción Salival
- Secreción Láctea

VÍA RENAL

- **Depende de varios factores:**
 - **Coeficiente de partición.**
 - **Constante de disociación.**
 - **pH de la orina.**
 - **Tamaño y Forma de la molécula.**
 - **La velocidad de conversión metabólica en metabolitos hidrófilos.**
 - **Estado de salud del riñon.**

- Se vale de varios procesos fisiológicos
 - La filtración glomerular: es el paso de los líquidos del cuerpo, por difusión, al interior de los tubos excretores.
 - Es una orina inicial, que lleva además de sustancias de desecho, otras muchas moléculas necesarias para el organismo, que volverán al medio interno de los organismos gracias al proceso de:

- La reabsorción: se realiza a lo largo de los tubos excretores, cuyas células extraerán de esta orina inicial grandes cantidades de agua y sustancias útiles para el organismo, devolviéndolas a los líquidos corporales.
- La secreción, opera en sentido contrario y transfiere materiales de los líquidos corporales a los tubos excretores, fundamentalmente iones, como el K^+ .
- El líquido final obtenido es la orina, que será expulsada al exterior.

FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE FILTRACIÓN GLOMERULAR:

- **Unión a proteínas**
- **Tamaño de las moléculas: debe ser menor a 40 Å**
- **Peso molecular: menor a 68.000**
- **Ocurre a favor de un gradiente de presión hidrostática: P_H capilar del glomerulo $>$ P -oncótica + P_H -capsular**
- **El filtrado glomerular representa 130 ml/min.**
- **El proceso no es saturable ni selectivo**

FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE SECRECIÓN TUBULAR.

- **Ocorre con moléculas muy liposolubles o moderadamente unidas a proteínas**
- **Ocorre mediante un proceso de transporte activo.**
- **La secreción tubular ocurre cuando la depuración renal excede 130 ml/min. Ejemplo: penicilina 500 ml/min**
- **Puede ser un mecanismo competitivo**
- **Ejemplo de drogas que son secretadas:**
 - **Ácidos: ácido salicílico, penicilina, fenilbutazona**
 - **Bases: trimetropin, procainamida, aniones y cationes orgánicos.**

FACTORES QUE AFECTAN EL PROCESO DE REABSORCIÓN TUBULAR.

- **Ocurre por difusión pasiva**
- **Se reabsorben aquellas moléculas de droga que sean liposolubles y no ionizadas**
- **Es importante el pH de la orina que abarca desde 4,5 hasta 8. Este pH puede ser modificado por:**
 - **Dieta**
 - **Administración de agentes acidificantes (vitamina c) y alcalinizantes (Bicarbonato de sodio)**
- **Ocurre cuando los valores de depuración renal son menores a 130 ml/min. Ejemplo: difenilhidantoína 5 ml/min.**

VÍA PULMONAR

- Se eliminan tóxicos gaseosos, volátiles
- Se realiza mediante un proceso de difusión a través de las membranas alveolares.
- Entre los factores que afectan este proceso están:
 - Frecuencia respiratoria
 - Aumento del gasto cardíaco
 - Coeficiente de reparto sangre/aire de Ostwald

EXCRECIÓN BILIAR

- Los compuestos conjugados pueden hidrolizarse por acción de la betaglucoronidasa presente en la flora intestinal.
- Drogas que entran al circuito enterohepático tienen una vida media más prolongada.
- Ocurre por un proceso de transporte activo
- Se excretan sustancias con PM mayor a 325

SECRECIÓN LÁCTEA

- Es importantes de tomar en cuenta debido al organismo inmaduros del recién nacido
- La droga secretada se encuentra fundamentalmente en la fase lipídica de la leche materna.
- pH de la leche materna oscila de 6,2-6,8
- Las drogas de carácter básico sufren atrapamiento iónico: morfina, codeína, cafeína, eritromicina

Drogas citotóxicas que pueden interferir con el metabolismo celular del infante que amamanta

Droga	Efecto reportado en el infante o lactante
Ciclofosfamida	Posible inmunosupresión; no se conoce su efecto sobre el crecimiento o su asociación con carcinogénesis; neutropenia
Ciclosporina	Posible inmunosupresión; no se conoce su efecto sobre el crecimiento o su asociación con carcinogénesis
Doxorrubicina	Esta droga se concentra en la leche humana. Posible inmunosupresión; no se conoce su efecto sobre el crecimiento o su asociación con carcinogénesis
Metotrexate	Posible inmunosupresión; no se conoce su efecto sobre el crecimiento o su asociación con carcinogénesis; neutropenia

Abuso de drogas con efectos adversos en el infante durante la lactancia

Droga	Efecto reportado
Anfetaminas	Esta droga se concentra en la leche humana. Irritabilidad, insomnio
Cocaína	Intoxicación por cocaína: irritabilidad, vómitos, diarrea, convulsiones, temblores
Fenciclidina	Potente alucinógeno
Heroína	Temblores, excitación, vómitos, pobre alimentación
Marihuana	No se han reportado efectos, pero tiene componentes de prolongada vida media

SECRECIÓN SALIVAL

- pH salival oscila de 6,5-7,2
- No se considera como un verdadero proceso de eliminación

CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES

FENÓMENOS DE LA EXPOSICIÓN

- Accidental
 - Ambientales**
 - Profesionales**
 - Alimentarias**
 - Medicamentosas**
 - Domésticas, infantiles**
- Acciones voluntarias
 - Suicidio**
 - Homicidio**
 - Toxicofilias. Farmacodependencia**
- Iatrogenia
 - Automedicación**
 - Error de prescripción médica**

Accidentales

Ambientales:

Profesionales

Medicamentosas

Alimentarias

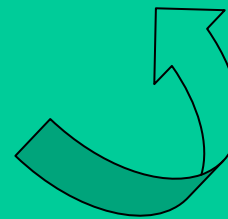
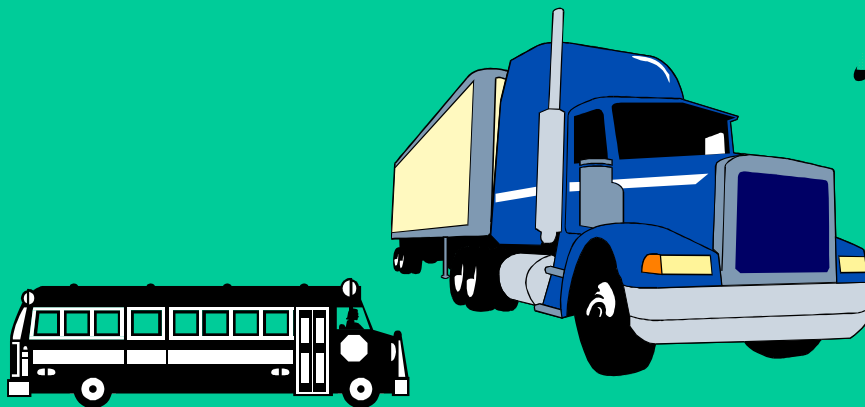
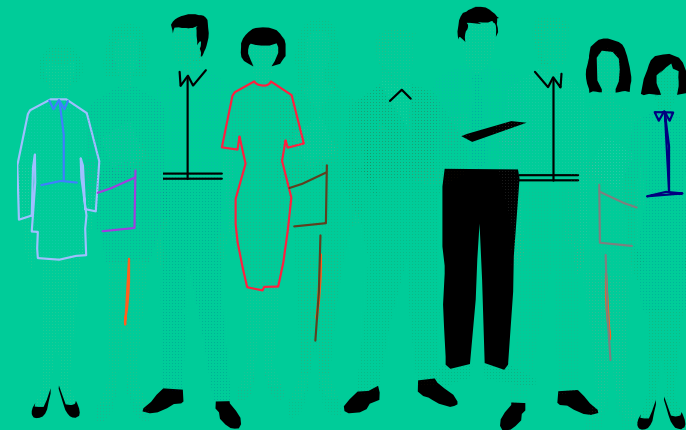
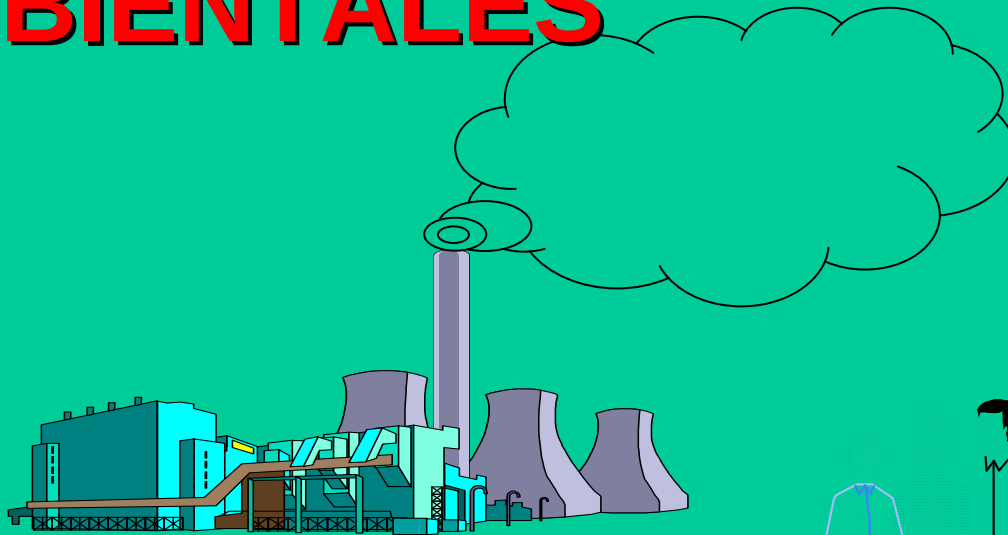
Por error en:

**Producto, frasco
Fórmula o componente
Dosis (de adulto a niño)**

Por interacción

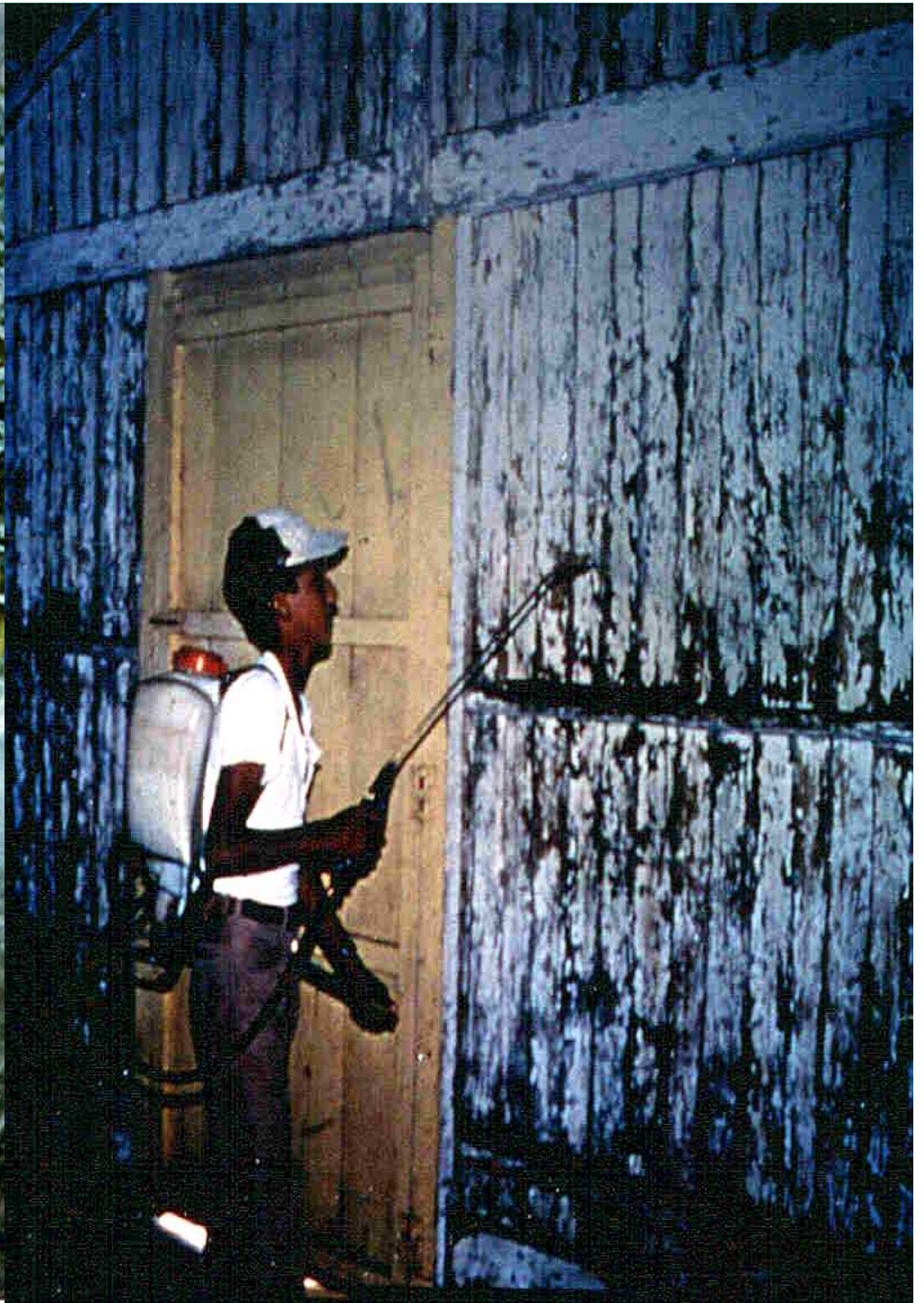
**Por intolerancia: barbitúricos, procaína,
penicilina, sulfamidas, fenotiazinas.**

AMBIENTALES





**PROFESIONALES O
OCUPACIONALES**



Accidentales

Alimentarias por:

Alimento tóxico:

Pescado, vegetales.

Envase:

Plomo, plástico

Contaminación
biológica:

Intoxicación : botulismo,
aflatoxinas.
Toxiinfección: estafilococos,
salmonelas, E. Coli.

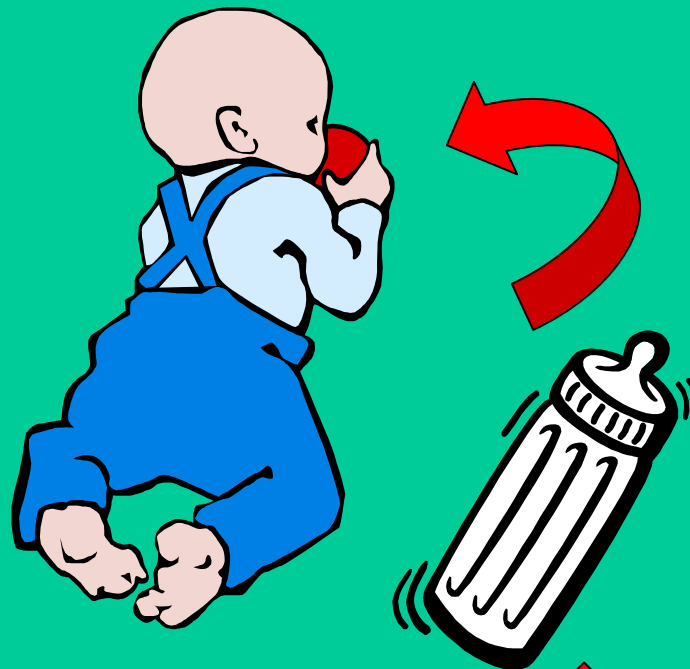
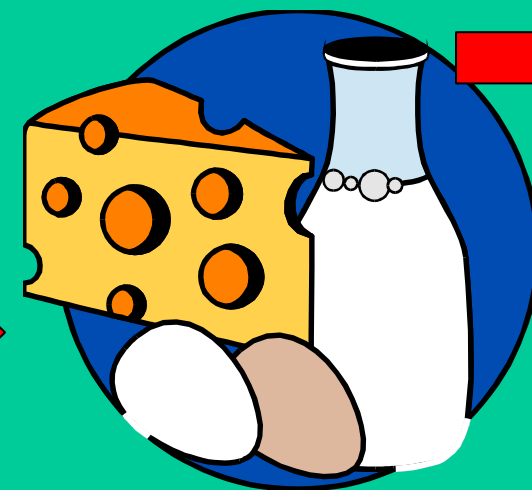
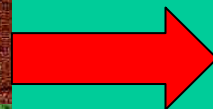
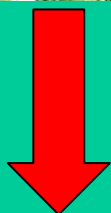
Contaminación
química

Plaguicidas
Hormonas
Diversos

Aditivos

Autorizados
Fraudulentos
Accidentales

Domésticas, infantiles: confusiones y excesos



DOMÉSTICAS. INFANTILES

- Descuidos de los padres

-Colocación de sustancias peligrosas al alcance de los niños.

-Intercambio de envases.

Voluntarias

Homicidios

Suicidios – abortos

Toxicofilias. Farmacodependencia

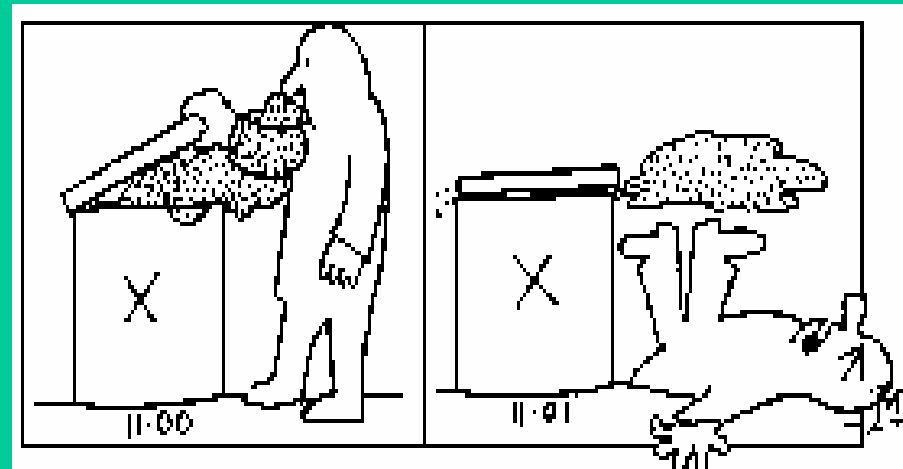
Alcohol, Cannabis,
opio, anfetaminas,
LSD, solventes.

Doping

Afrodisiacos. Yohimbina, alucinógenos, euforizantes

Distribución en el tiempo

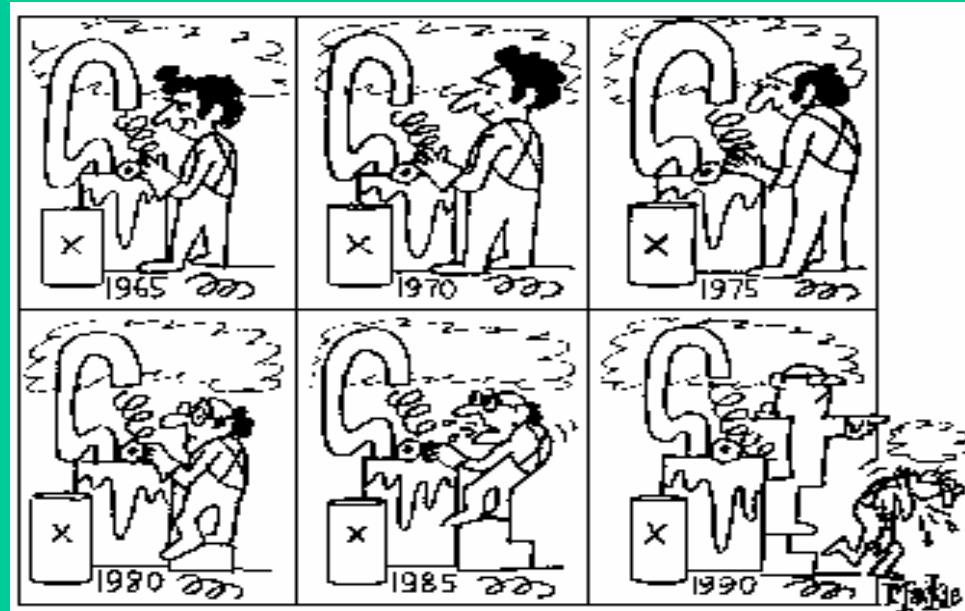
Toxicidad aguda



Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos dentro de un corto plazo de tiempo (usualmente hasta 14 días) después de la administración de una dosis única (o una exposición dada) o tras dosis o exposiciones múltiples en 24 horas.

Distribución en el tiempo

Toxicidad crónica



Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos consecuentes a una exposición prolongada (durante o después de interrumpida la exposición)

BIOMARCADORES

También llamados:

- Indices biológicos de exposición (IBE)
- Valores límites biológicos (BLV O BTL): son los IBE establecidos por la regulación.

IBE

QUÍMICOS: Concentración del tóxico o sus metabolitos.

- Ej. Benceno:
 - fenol en orina: normal hasta 20 mg/l (HPLC) permisible hasta 45 mg/g de creatinina
 - fenilmercaptúrico: normal hasta 25 mcg/g de creatinina (CG-EM) no hay valor para expuestos

periodicidad: cada seis meses,

toma de muestra: media hora después de la finalización de la jornada laboral

IBE

FUNCIONALES: Modificación de parámetros bioquímicos fisiológicos y otras alteraciones objetivas de funciones fisiológicas.

Benceno: hemograma

(eritrocitos: $> 8.900.000 \times \text{mm}^3$, hematocrito $> 35\%$, leucocitos $> 3.500 \times \text{mm}^3$, neutrófilos $> 1.200 \times \text{mm}^3$, plaquetas $> 150.000 \times \text{mm}^3$)

Tolueno: EMG (electromiograma), función hepática y renal

Formol: funcional respiratorio, RxTx, test cutáneos

Óxido de etileno y estrógenos de síntesis: espermograma

Tipo y severidad del daño

Toxicidad local: que produce efectos en el lugar del cuerpo expuesto al agente tóxico.

Por ejemplo:

- corrosivos (ácidos o álcalis),
 - sensibilizantes de la piel y de los pulmones,
 - gases irritantes (amoníaco, anhídrido sulfuroso, cloro, dióxido de nitrógeno, flúor, ácidos clorhídrico, nítrico, fosfórico, etc.),
 - hipopigmentantes de la piel (para-tert-butil-fenol, hidroquinona, etc.)
 - sustancias nocivas para el esmalte y estructura de los dientes (aerosoles de ácidos minerales)