

# CLASIFICACIÓN DE LOS TÓXICOS

SEGÚN SU ESTADO FÍSICO



Gases a temperatura ambiente y presión normal

- NO IRRITANTES
- IRRITANTES

### TOXICOS GASEOSOS

Líquidos a temperatura ambiente, elevada presión de vapor por lo que pasan a estado gaseoso fácilmente.

Ej: alcoholes, solventes orgánicos en general.

### TÓXICOS VOLÁTILES

Compuestos orgánicos que no pueden ser aislados por destilación.  
Ej: fármacos, drogas de abuso, plaguicidas

### TÓXICOS ORGÁNICOS FIJOS

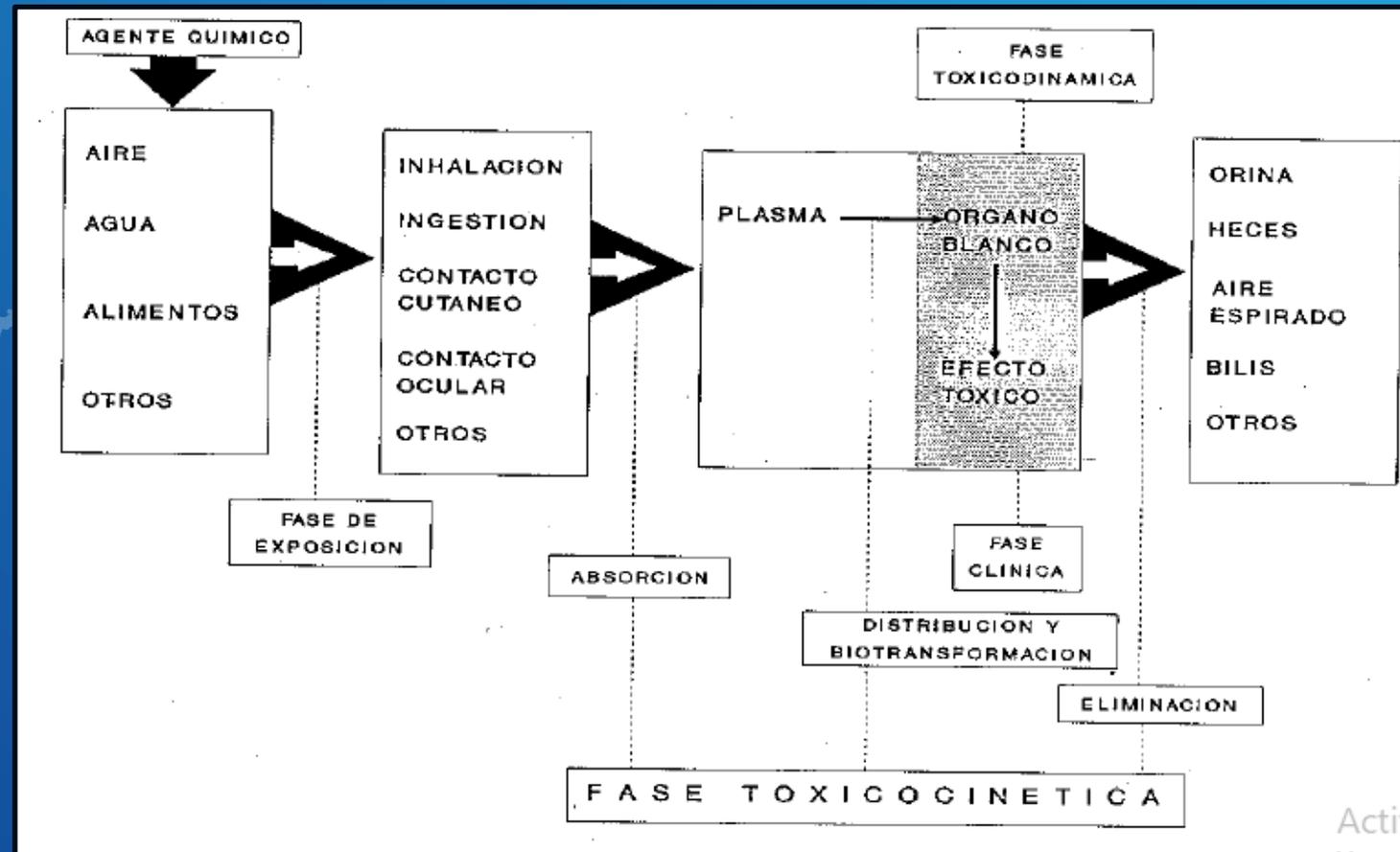
Metales y metaloides. Algunos son nutrientes esenciales (trazas).  
Ej: Al, As, Be, Cd, Cr, Hg, Pb.

### TÓXICOS INORGÁNICOS (METÁLICOS)

# TOXICOCINÉTICA

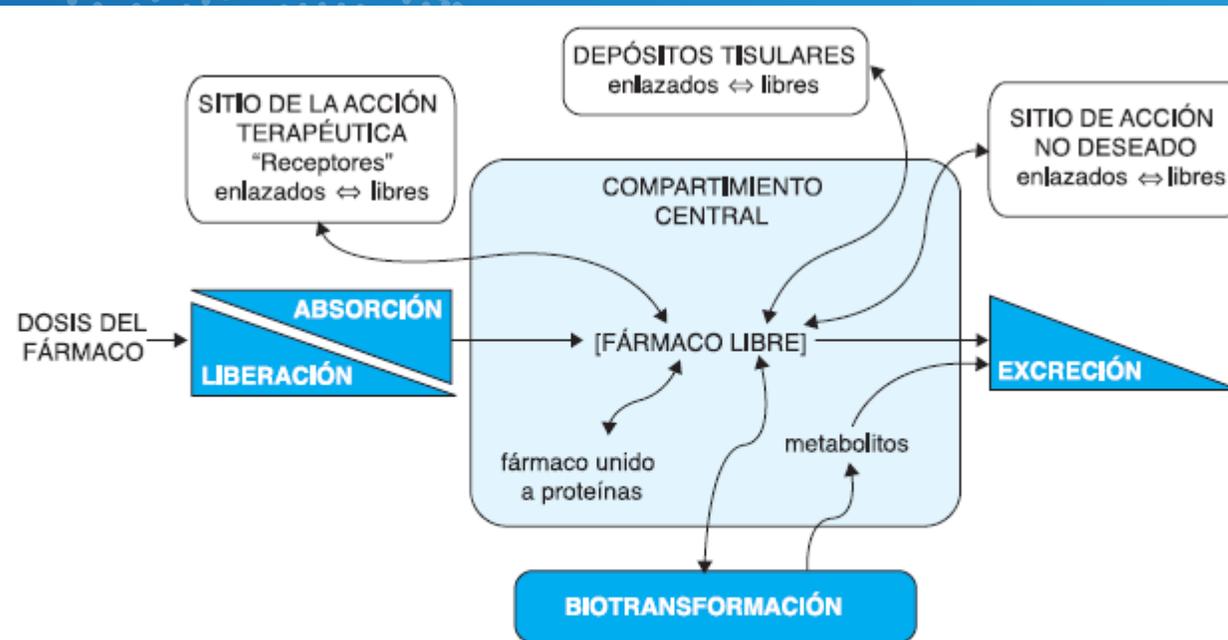
The background is a solid dark blue color. Overlaid on this are several wavy, horizontal lines of small, light blue dots. These dots form a pattern that resembles a sine wave or a series of overlapping curves, creating a sense of motion and depth. The dots are more densely packed in some areas and more sparse in others, following the contours of the waves.

# FASES DE LA ACCIÓN TÓXICA



# FARMACOCINÉTICA

Estudia a partir de una dosis de carga, la evolución de la concentración plasmática de los fármacos y de sus metabolitos en los líquidos biológicos y en los tejidos, así como su relación con la respuesta farmacológica.



**Figura 1-1.** Interrelación de la absorción, distribución, fijación, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción. No se muestra la posible distribución y fijación de los metabolitos en relación con sus acciones potenciales a nivel de los receptores.

# TOXICOCINÉTICA

- Estudia el **tránsito** de una sustancia, capaz de generar intoxicaciones sistémicas, por el organismo. Incluye una serie de procesos: *absorción, distribución, fijación/almacenamiento y excreción*, a través de los cuales la molécula experimenta transformaciones bioquímicas.
- Estudia los **modelos matemáticos** de la evolución temporal de estos procesos.

# ABSORCIÓN

Paso del xenobiótico del exterior hasta la circulación general.

## VÍAS DE ABSORCIÓN

### MEDIATAS

Atraviesa una barrera sin sufrir daños



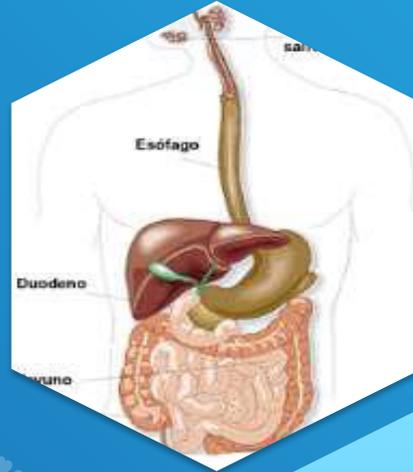
M

### INMEDIATAS

Primer barrera franqueada por un daño (Ej: inyección)

I

# VIAS MEDIATAS

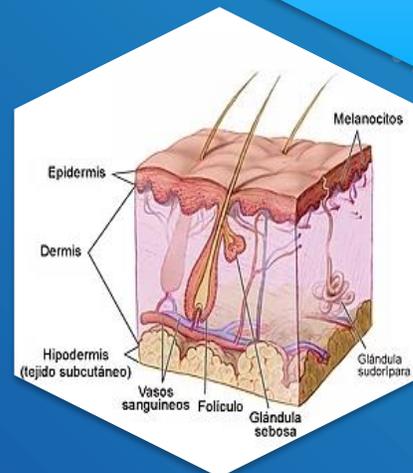


Enterales

- **Oral o digestiva:** Estómago e intestino delgado.
- **Sublingual:** Evita el paso intestinal y hepático.

Tóxicos gaseosos  
Líquidos volátiles  
Sólidos particulados (<2micras)

Inhalatoria o  
Respiratoria



Cutánea o  
Dérmica

Depende de la  
integridad de la piel

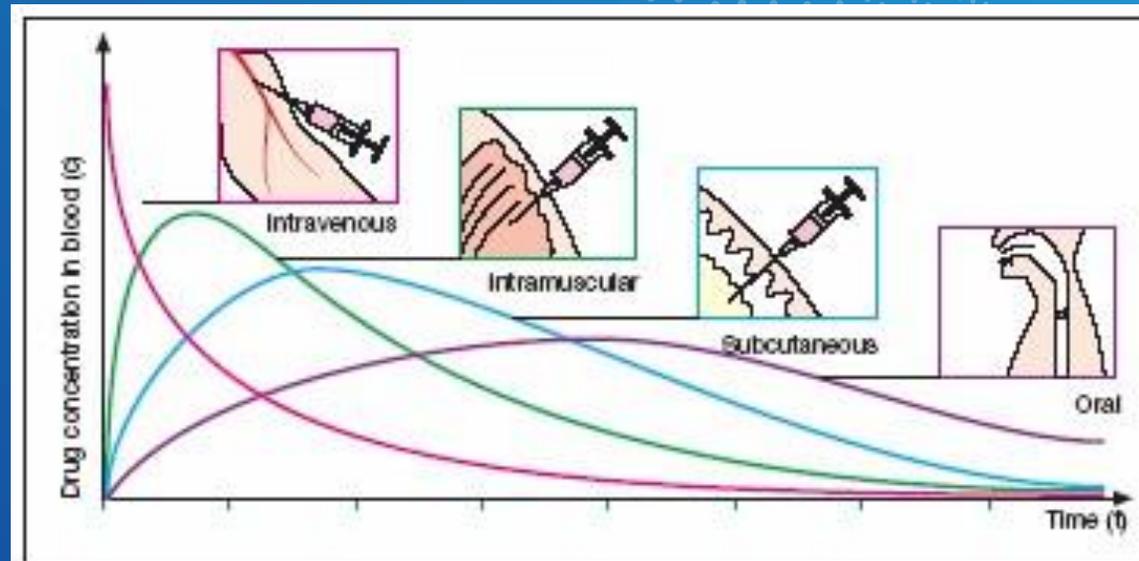
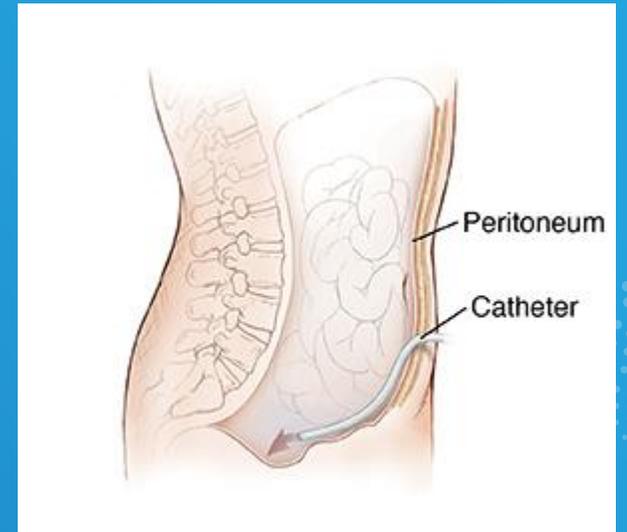
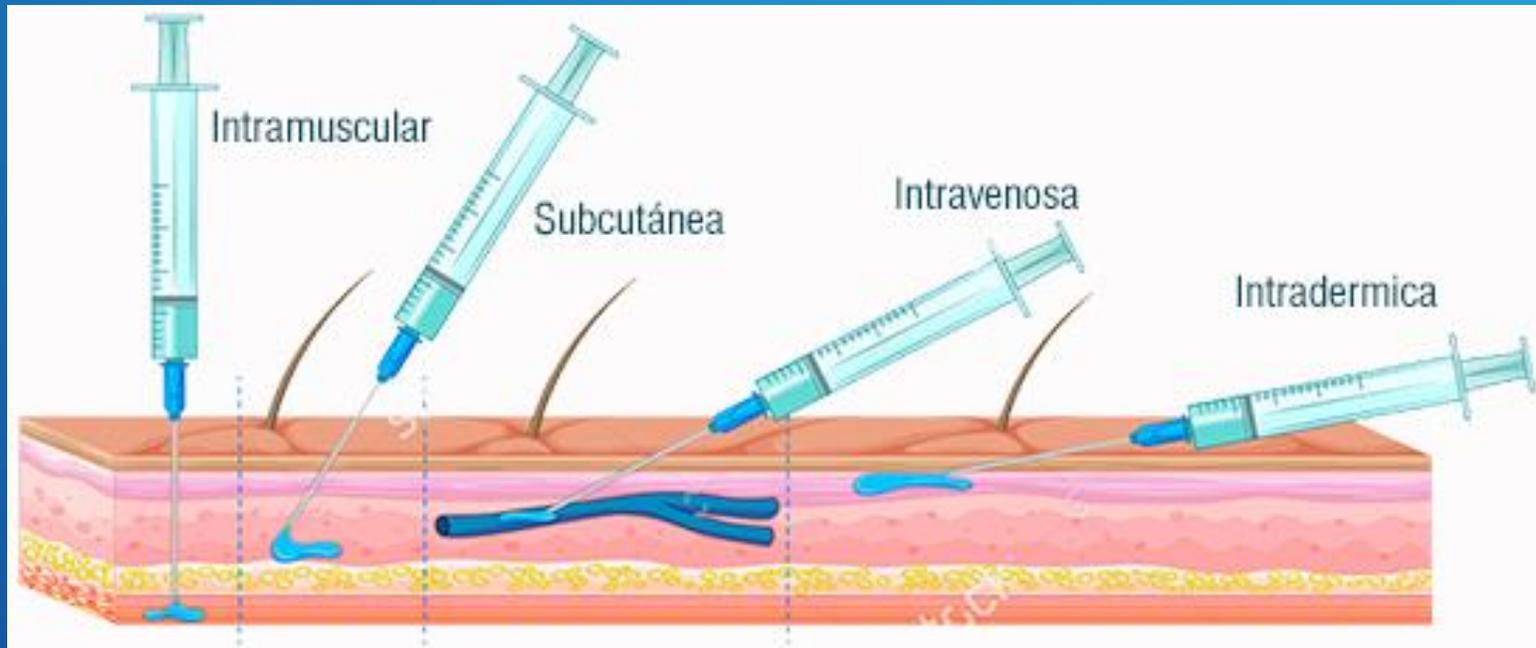
# VIAS INMEDIATAS - PARENTERALES

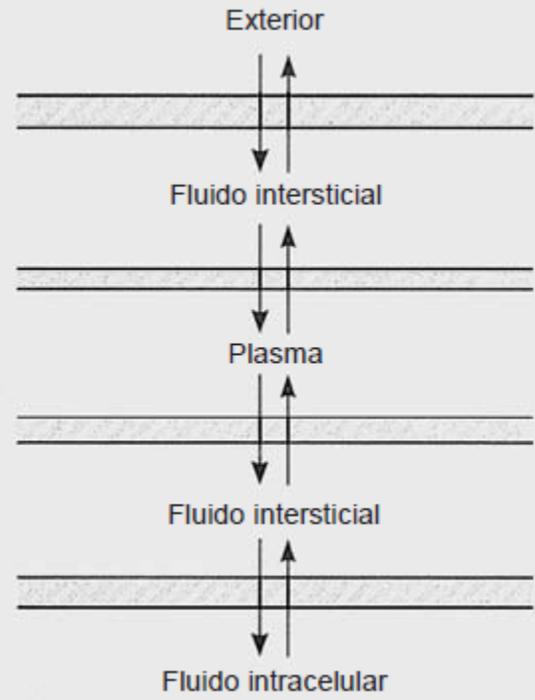
## INTRAVASCULARES

- Se deposita en el lecho vascular (vena o arteria).
- **NO HAY FASE DE ABSORCIÓN.**
- **Biodisponibilidad 100%**

## EXTRAVASCULARES

- Implica absorción que se da a nivel de los capilares sanguíneos.
- Ej: ID, SC, IM, IP





Membrana { Piel { Respiratoria  
 Mucosa { Digestiva  
 Ocular, etc.

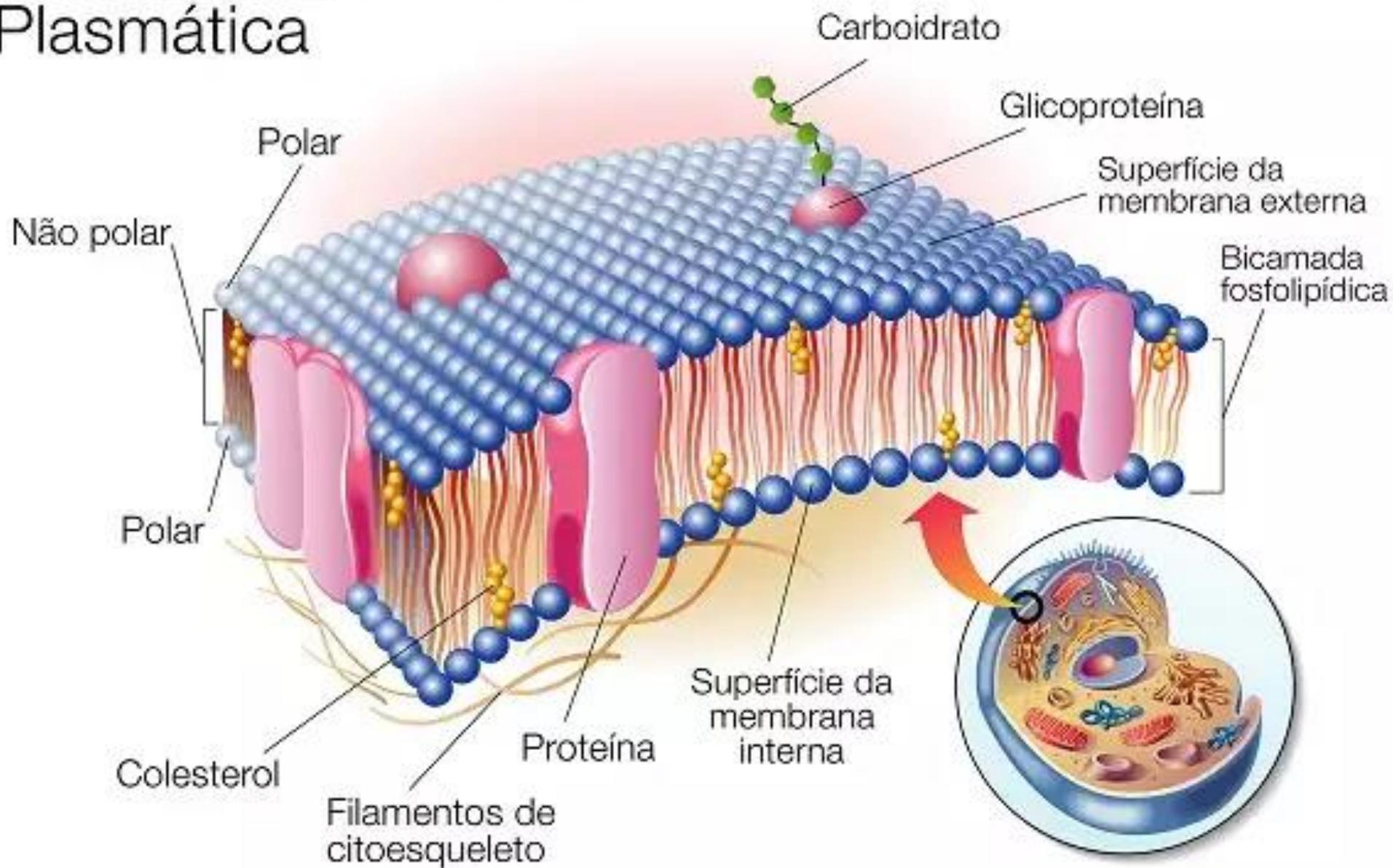
Membrana capilar

Membrana capilar

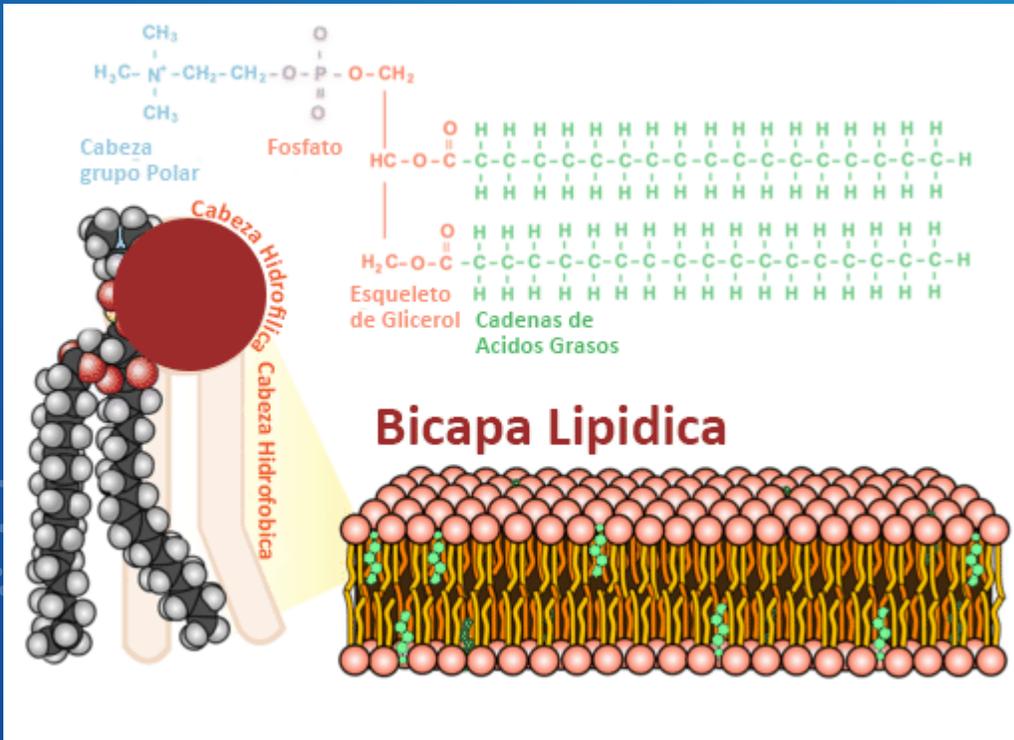
Membrana celular

# Membrana Plasmática

www.ESTUDOPRATICO.com.br

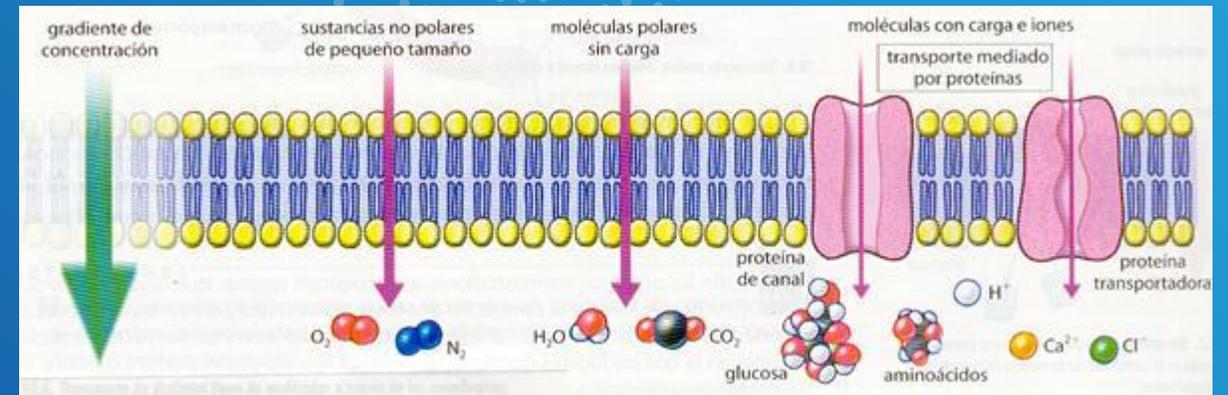


# MEMBRANA PLASMÁTICA



- Bicapa fosfolipídica
- Proteínas (receptores, canales iónicos, transportadores)
- Colesterol
- Fluidez y flexibilidad.
- Relativamente impermeable a moléculas polares.

Aísla a la célula diferenciando el medio interno del externo.  
Media la interacción entre células y el medio. Interacción a través del intercambio de materia, energía e información a través de mediadores químicos y electroquímicos.



# TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA MEMBRANA

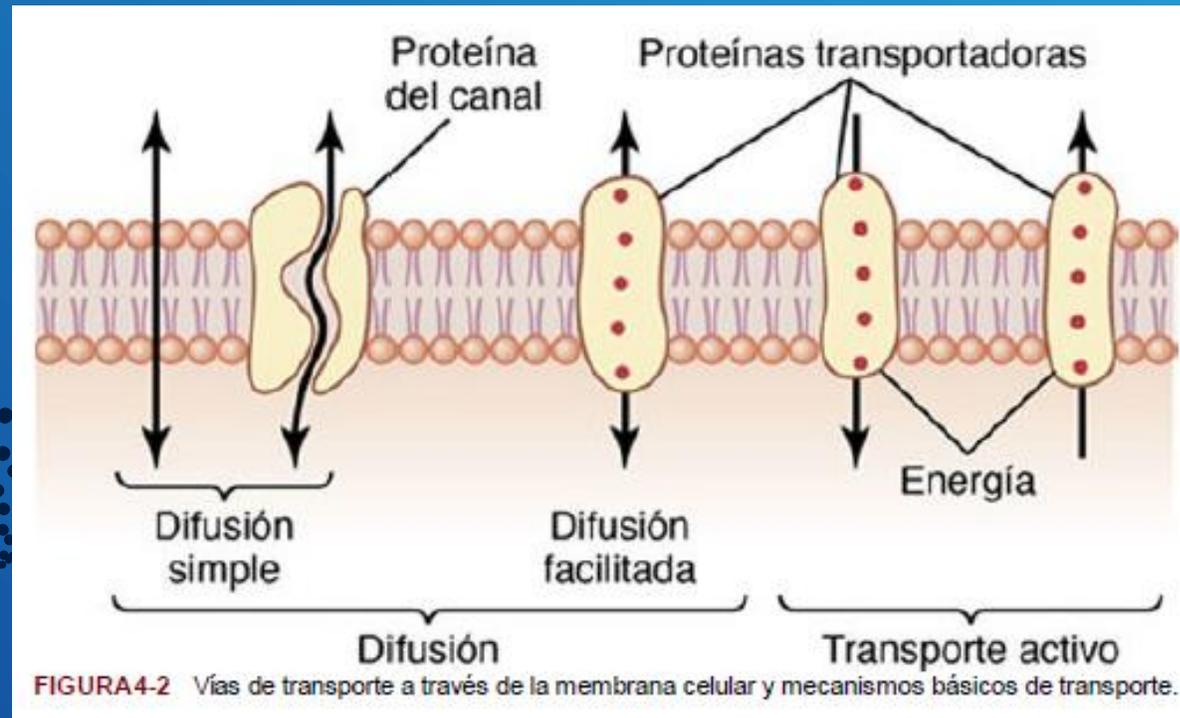
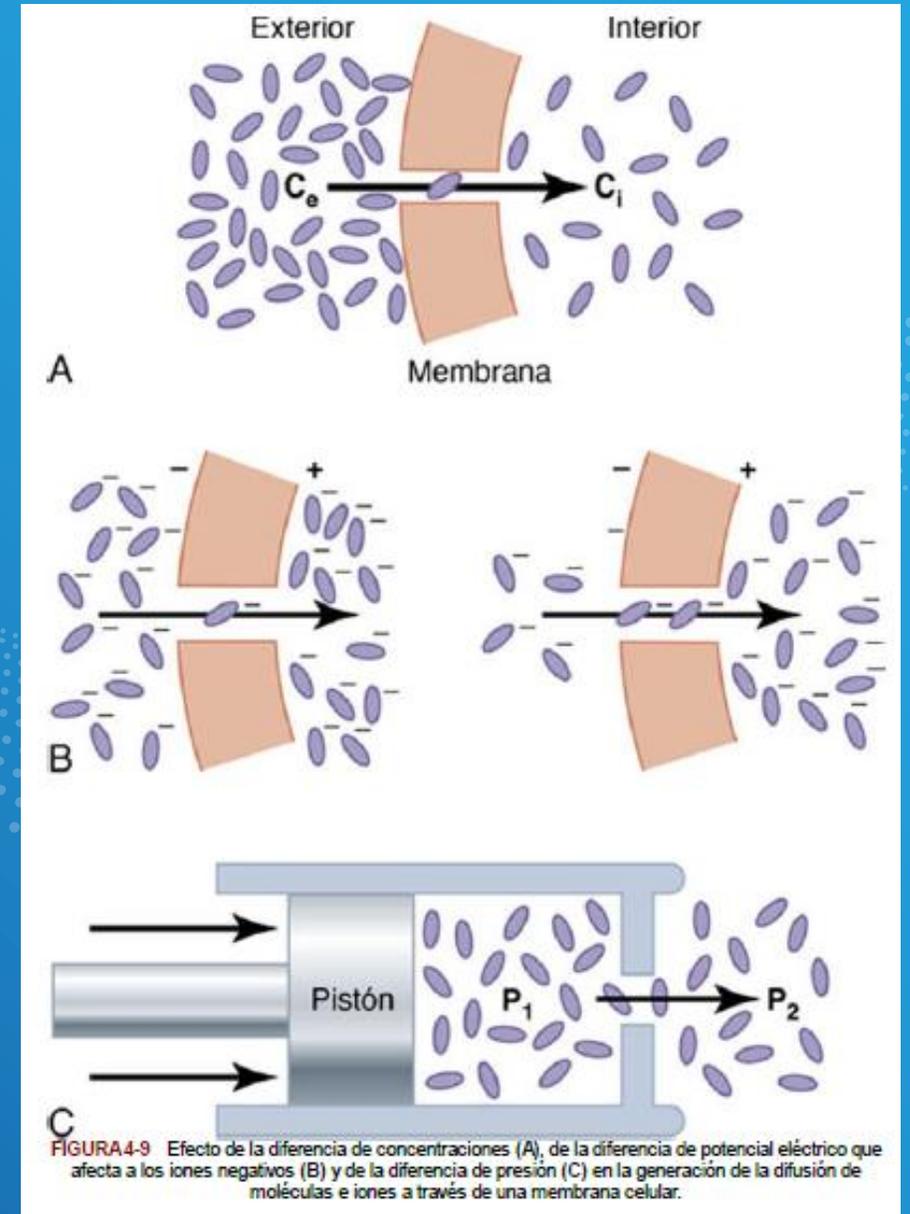


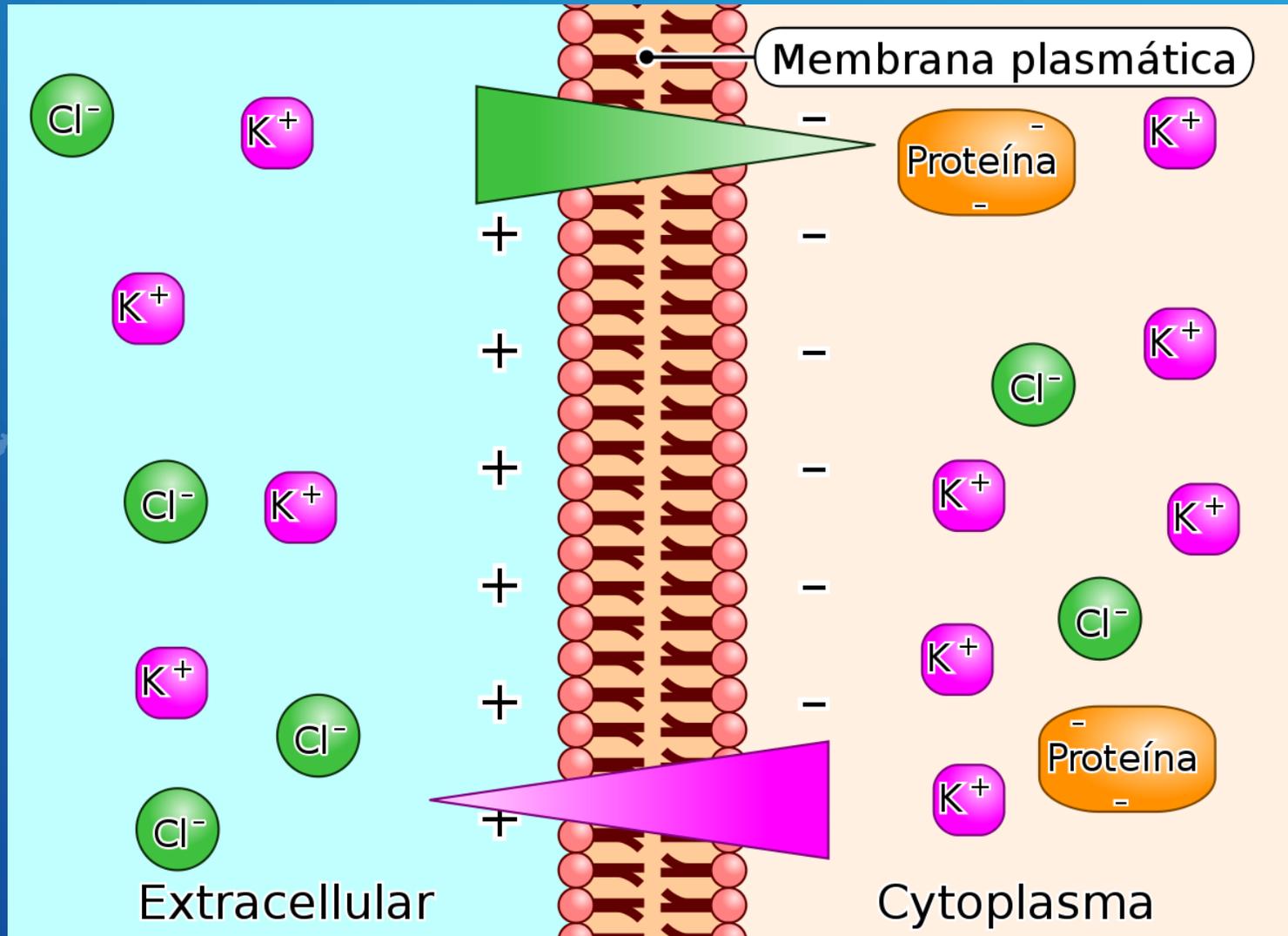
FIGURA 4-2 Vías de transporte a través de la membrana celular y mecanismos básicos de transporte.

# GRADIENTE DE CONCENTRACIÓN

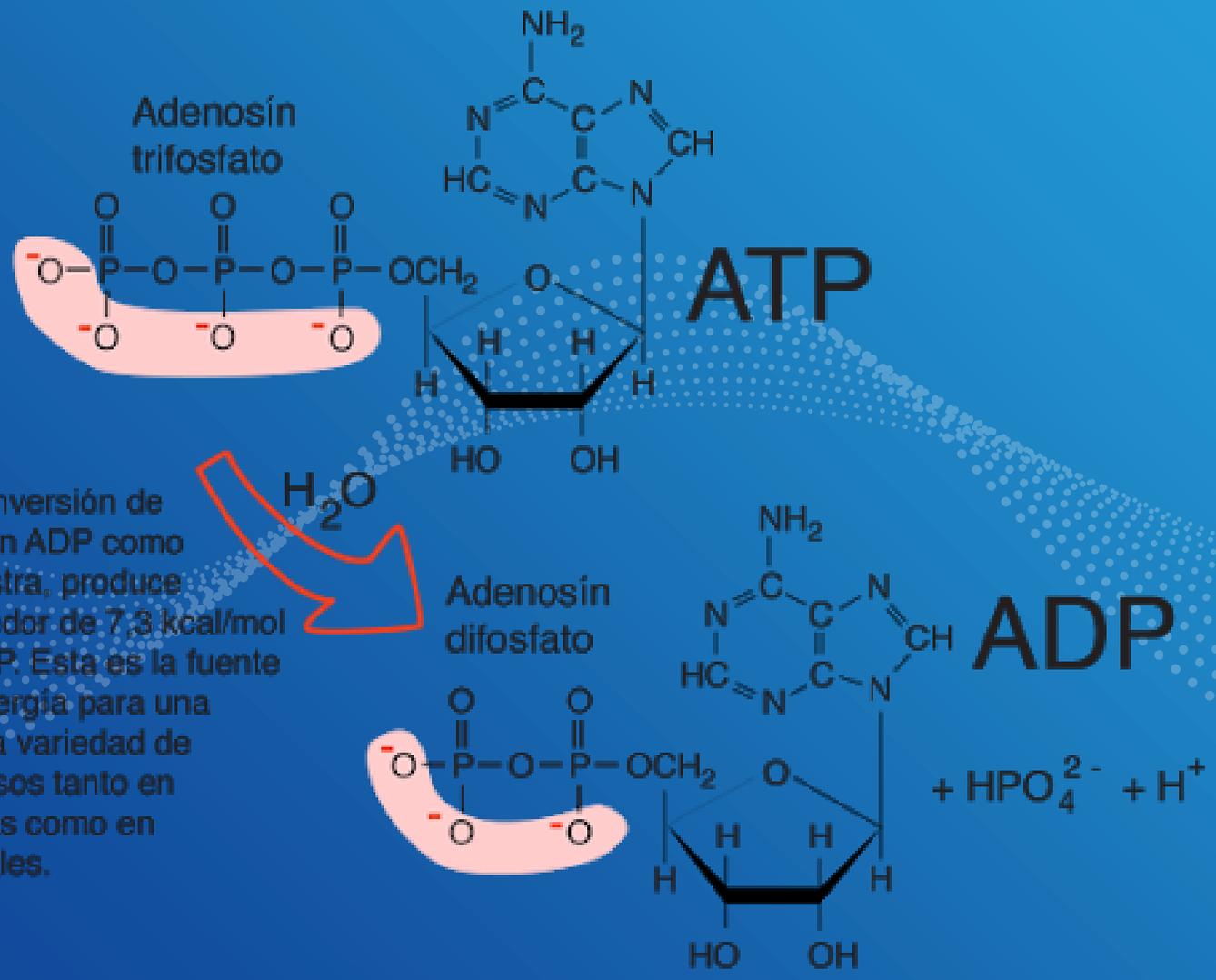
En **biología**, un gradiente de concentración **resulta de la distribución desigual de partículas**, por ejemplo, iones, entre dos soluciones, es decir, el fluido intracelular y el fluido extracelular. Este **desequilibrio** de solutos entre las dos soluciones **impulsa a los solutos a pasar de un área muy densa a un área menos densa**. Es un **intento de establecer el equilibrio** y eliminar el desequilibrio de las concentraciones de soluto entre las dos soluciones.

En los gradientes de concentración en los que participan sustancias con carga eléctrica, se producen también gradientes **eléctricos**. En conjunto las contribuciones del potencial químico y del potencial eléctrico constituyen un **gradiente electroquímico** (responsables del mantenimiento del potencial de membrana, de la transmisión de los impulsos nerviosos, contracción muscular, exocitosis, liberación de neurotransmisores y hormonas)

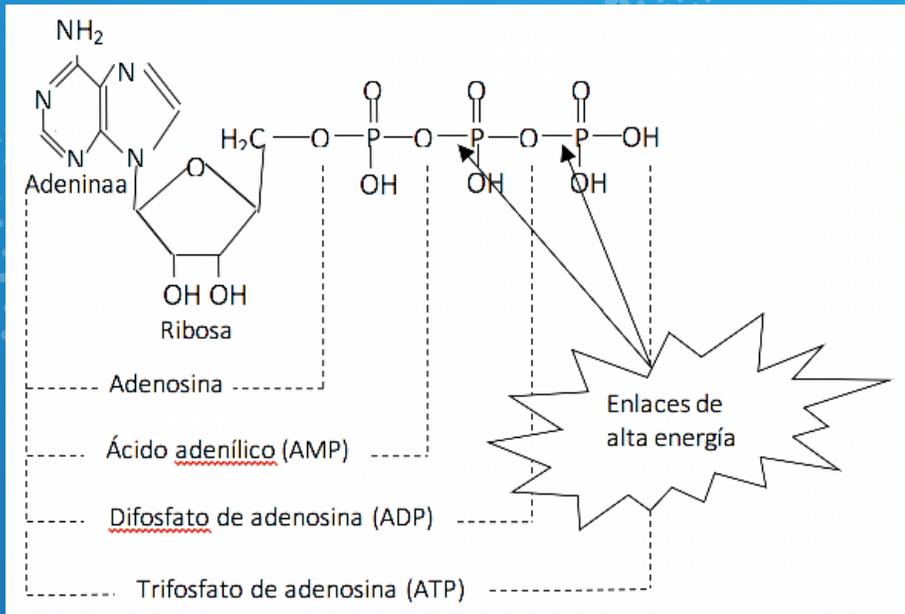




# ATP MONEDA ENERGÉTICA DE LA CÉLULA



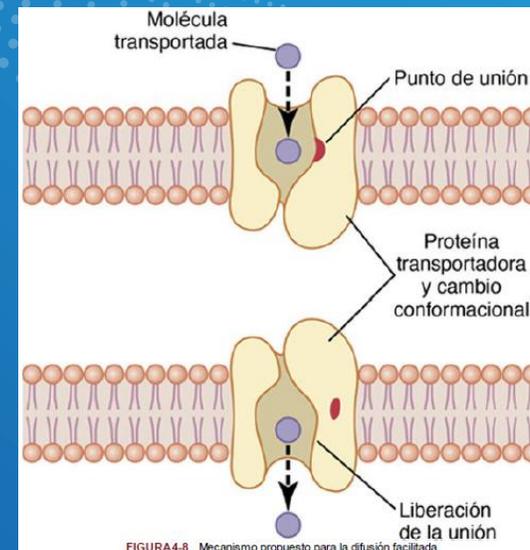
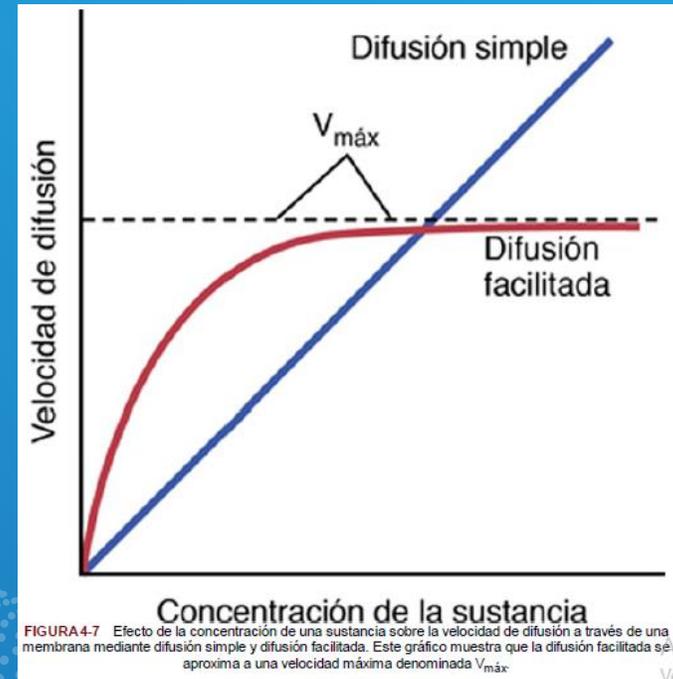
La conversión de ATP en ADP como se ilustra, produce alrededor de 7,3 kcal/mol de ATP. Esta es la fuente de energía para una amplia variedad de procesos tanto en plantas como en animales.



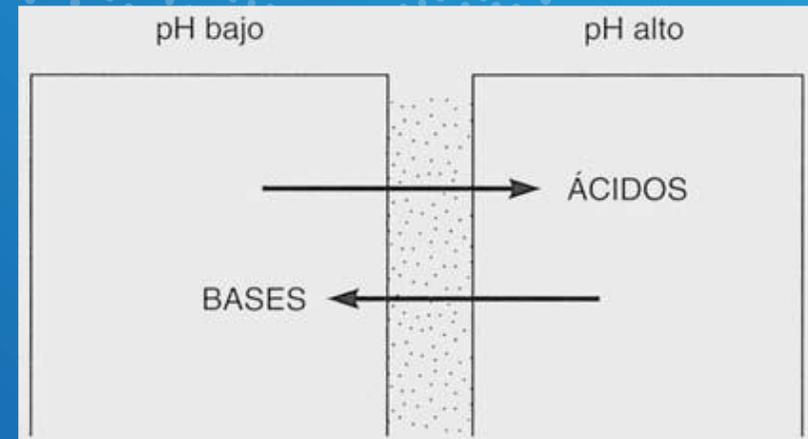
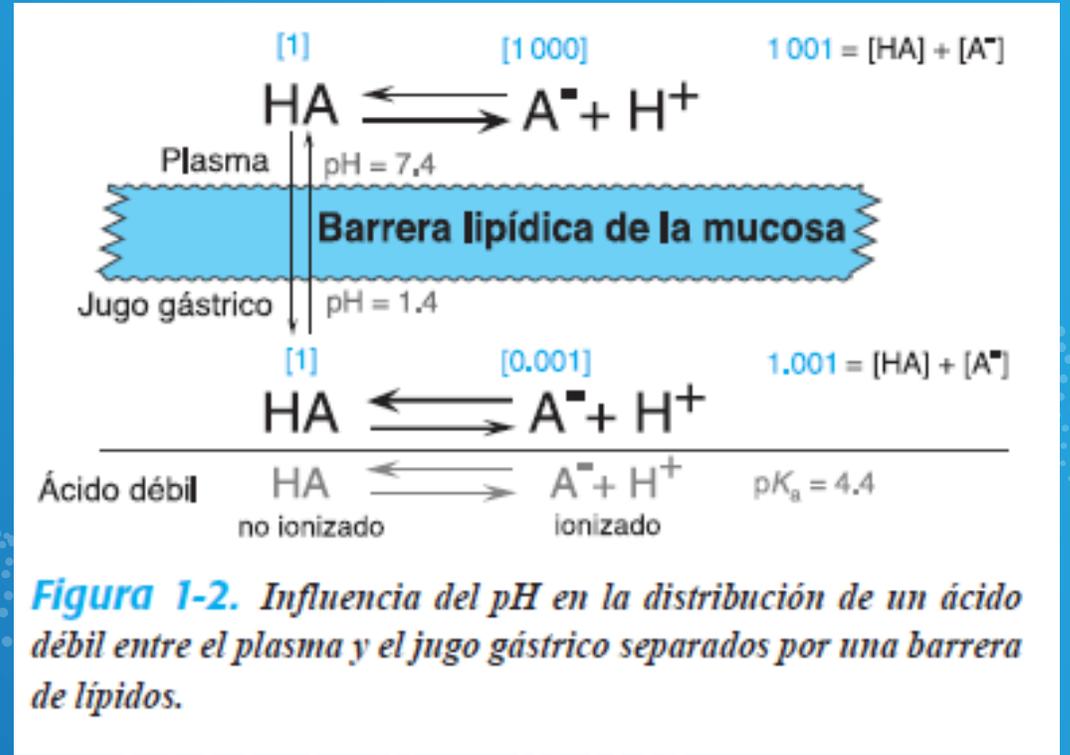
# VELOCIDAD DE DIFUSIÓN

- Tamaño de la molécula
- Liposolubilidad
- Grado de ionización

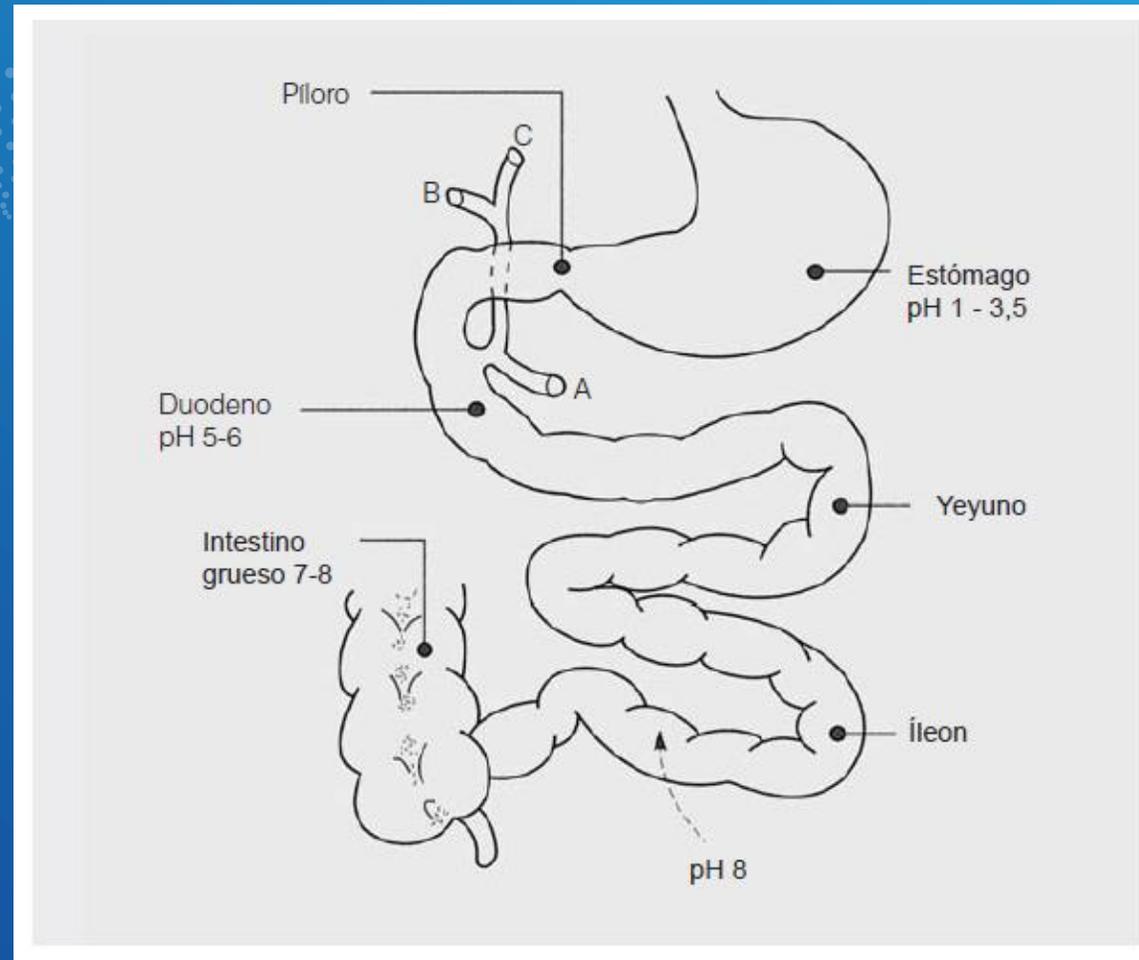
La velocidad con la que atraviesan la membrana, es directamente proporcional al gradiente de concentración y a la solubilidad e inversamente proporcional al tamaño, a su vez la liposolubilidad es función de la composición molecular y de la estructura molecular que determina el grado de polaridad y la mayor o menor tendencia a la ionización. Las formas ionizadas no difunden pasivamente a través de las membranas mientras que la forma no ionizada difunde libremente hasta que se equilibre la concentración a un lado y otro de la membrana.



Cuando la membrana separa dos medios líquidos de distinto valor de pH por ejemplo, la sangre en relación al líquido intestinal (pH básico), o la sangre en relación al jugo gástrico (pH ácido). Se produce la **acumulación** del fármaco en el lado que haya **mayor grado de ionización** y esto viene determinado por la diferencia de **pH** en uno y otro líquido y por el valor de pKa de acidez del principio activo.



# VARIACIONES DE pH A TRAVÉS DEL TUBO GASTROINTESTINAL



# EFECTO DE PRIMER PASO

Biotransformación del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al **hígado por la vena porta** y es metabolizado antes de que alcance la circulación general.

Explica por que la dosis por vía oral en comparación con la vía intravascular debe ser significativamente mayor para obtener los mismos efectos (atajo al hígado) antes que la circulación general.

Puede afectar la toxicidad de las sustancias: Sustancias que sean metabolizadas completamente en el hígado y que sea eliminado por bilis para su excreción sin acceder a la circulación general.

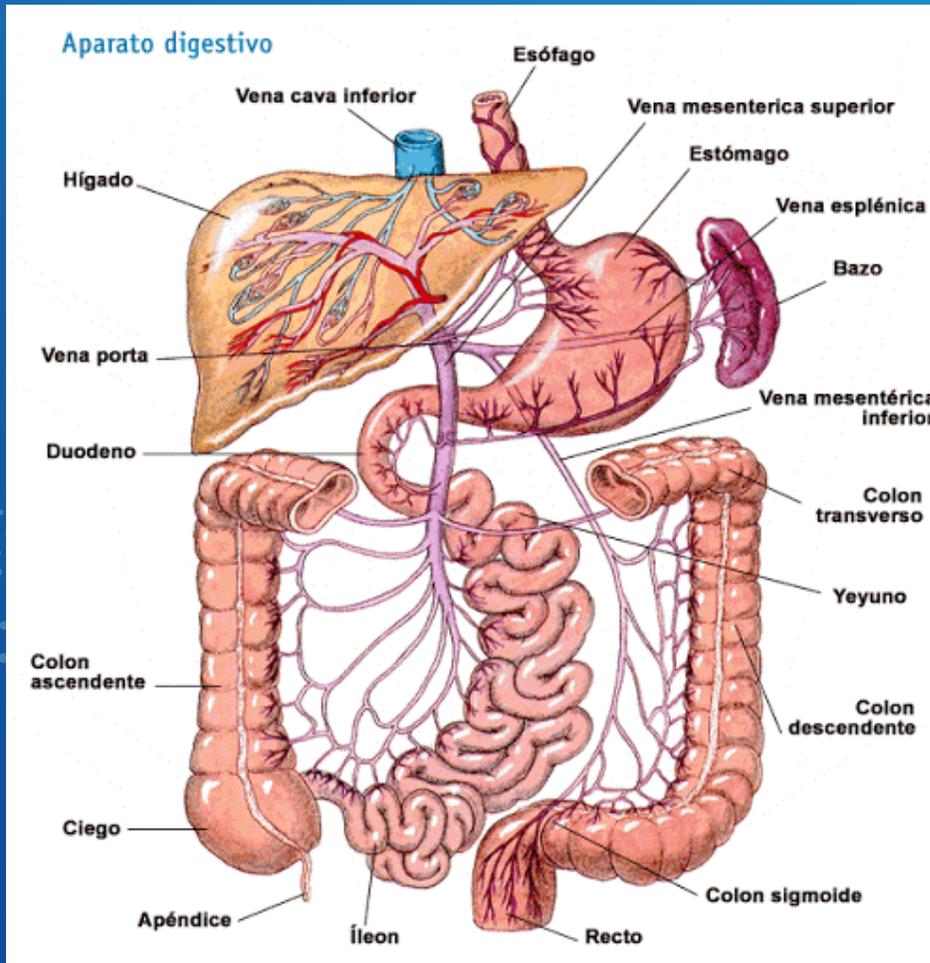
## VÍAS ESPECIALES DE ABSORCIÓN

-INTRAPERITONEAL

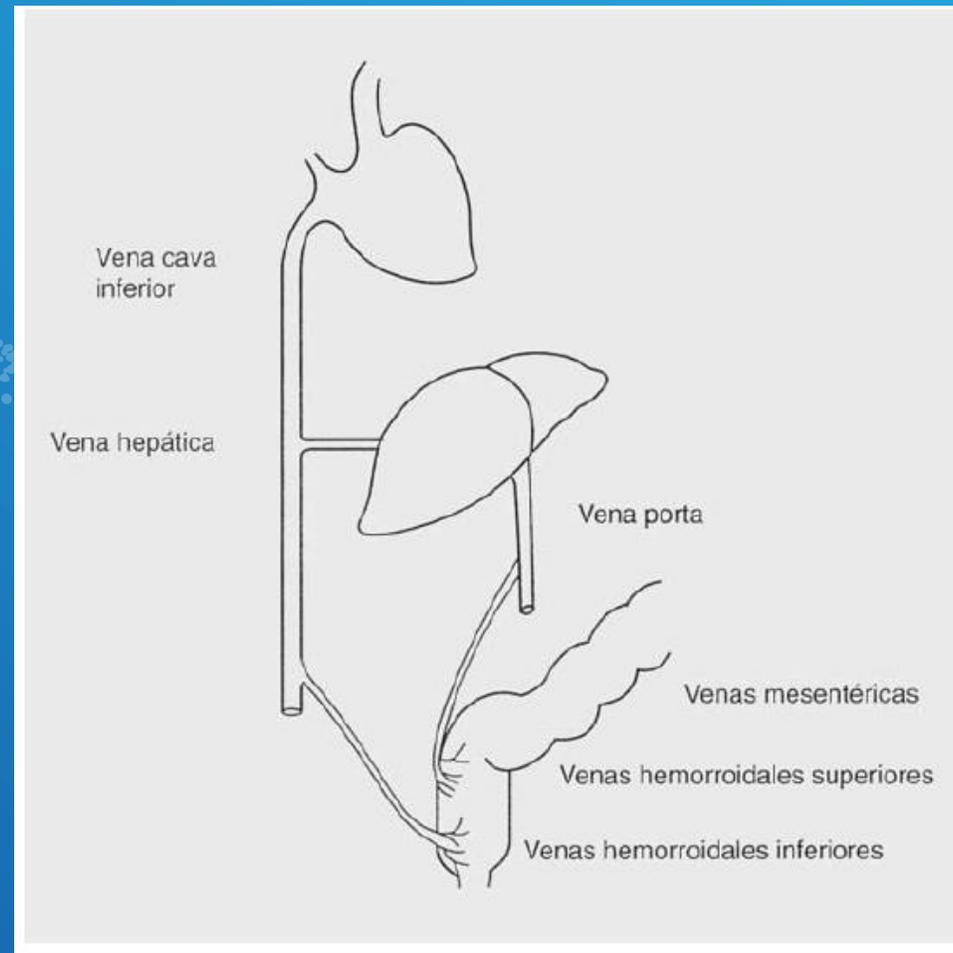
-Rectal

-Sublingual

# CIRCULACIÓN PORTAL



# ABSORCIÓN RECTAL



La absorción por vía rectal es más rápida y efectiva en la proximidad del ano, pues el plexo venoso hemorroidal inferior evita el paso por el hígado.

# ELIMINACIÓN PRESISTÉMICA

**Eliminación** del xenobiótico antes de que llegue a la circulación sistémica (excepto vía intravenosa).

# BIODISPONIBILIDAD

Se denomina biodisponibilidad al grado y la velocidad con que una forma activa (el fármaco o uno de sus metabolitos) accede a la circulación, y alcanza de esta manera su lugar de acción.

# DISTRIBUCIÓN

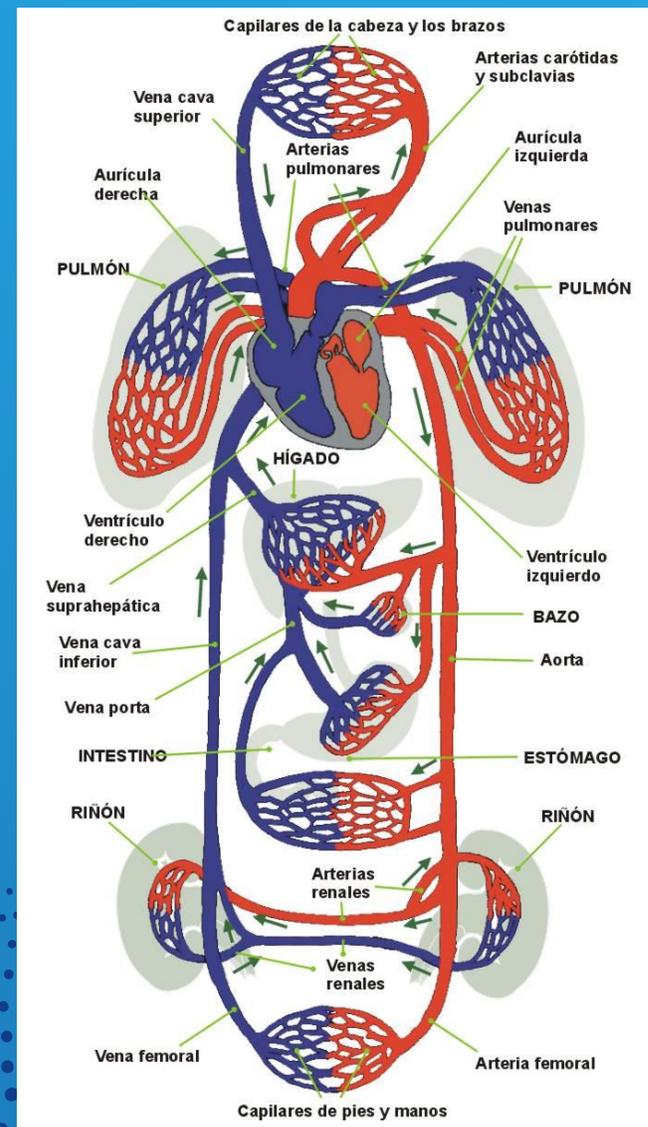
SANGRE → TEJIDOS (blanco y otros)

VOLEMIA: 6 Lts; Volumen minuto: 6Lts/min

La distribución del xenobiótico hasta los órganos o tejidos depende de:

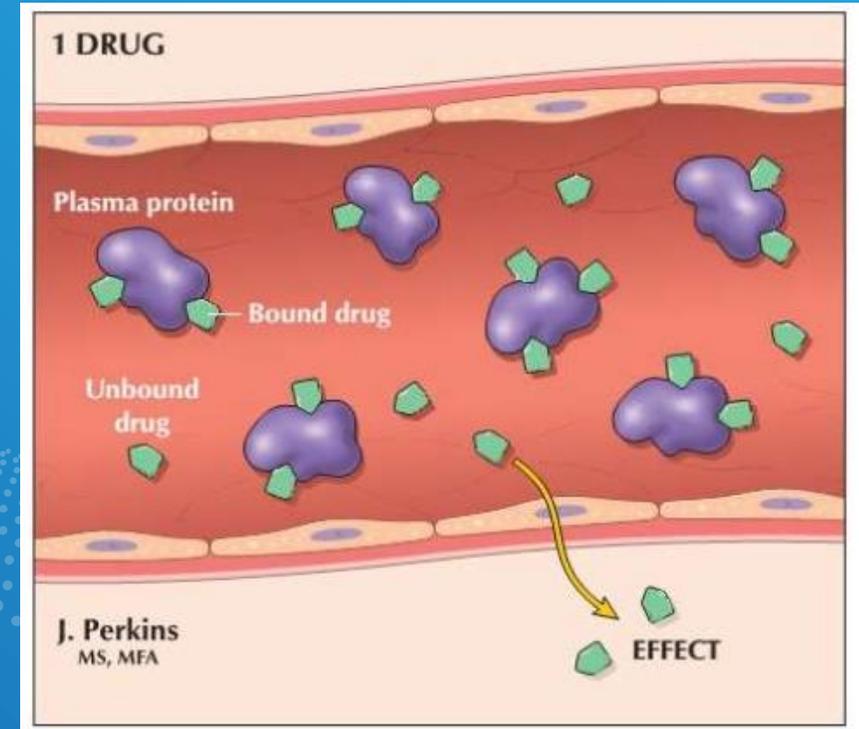
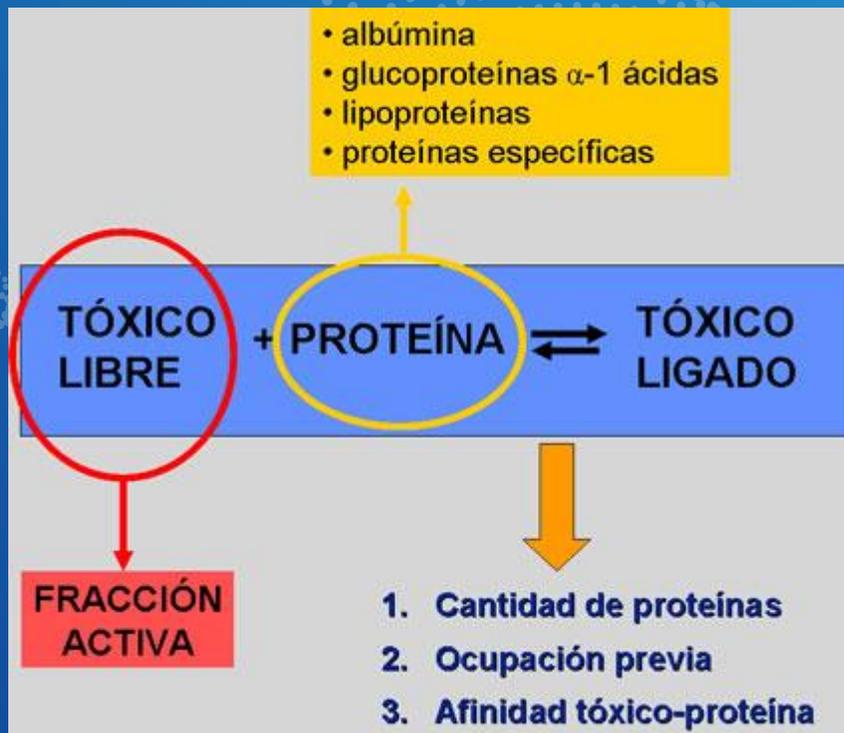
- velocidad de difusión
- Propiedades FQ del xenobiótico
- Unión a proteínas plasmáticas (fracción unida, fracción libre)
- Perfusión tisular
- Fisiología (edad, embarazo, hígado, riñón, corazón)

Proceso **dinámico y complejo**: Al mismo tiempo se llevan a cabo reacciones de biotransformación y excreción.



# LOS TÓXICOS SE DISTRIBUYEN

- Disueltos en el plasma
- Unidos a proteínas → NO ACTIVOS
- Fijados en el estroma de los hematíes (Pb)

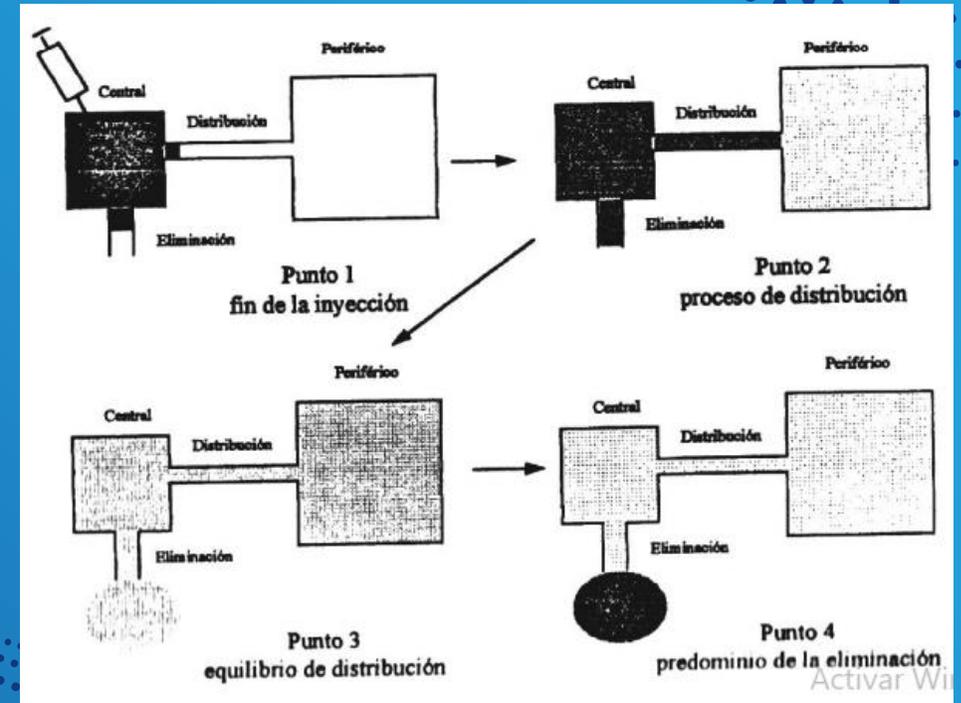


Déficit de proteínas circulantes (enfermedades hepáticas, desnutrición) aumenta los efectos tóxicos (mayor fracción activa de sustancia)

# EQUILIBRIO DE DISTRIBUCIÓN

Se alcanza mas rápido en regiones mas vascularizadas.

Una vez que se alcanza el equilibrio, las concentraciones del tóxico en los tejidos y en los líquidos extracelulares vienen dadas por su concentración plasmática .



# VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN APARENTE (Vd)

Relaciona la cantidad de sustancia que hay en el organismo, con la cantidad que hay en sangre o plasma.

No se refiere a un volumen fisiológico identificable, sino sólo al volume de líquido que se requeriría para contener todo el fármaco en el cuerpo a las mismas concentraciones en que está presente en sangre o plasma.

Cuando un fármaco se une mucho a los tejidos, solo queda circulando una pequeña parte de la dosis, por lo que la concentración plasmática será baja y el volumen de distribución grande. Los fármacos que permanecen en el torrente circulatorio tienden a presentar volúmenes de distribución pequeños.

$$Vd = \frac{\text{DOSIS}}{C_0}$$

**VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN**

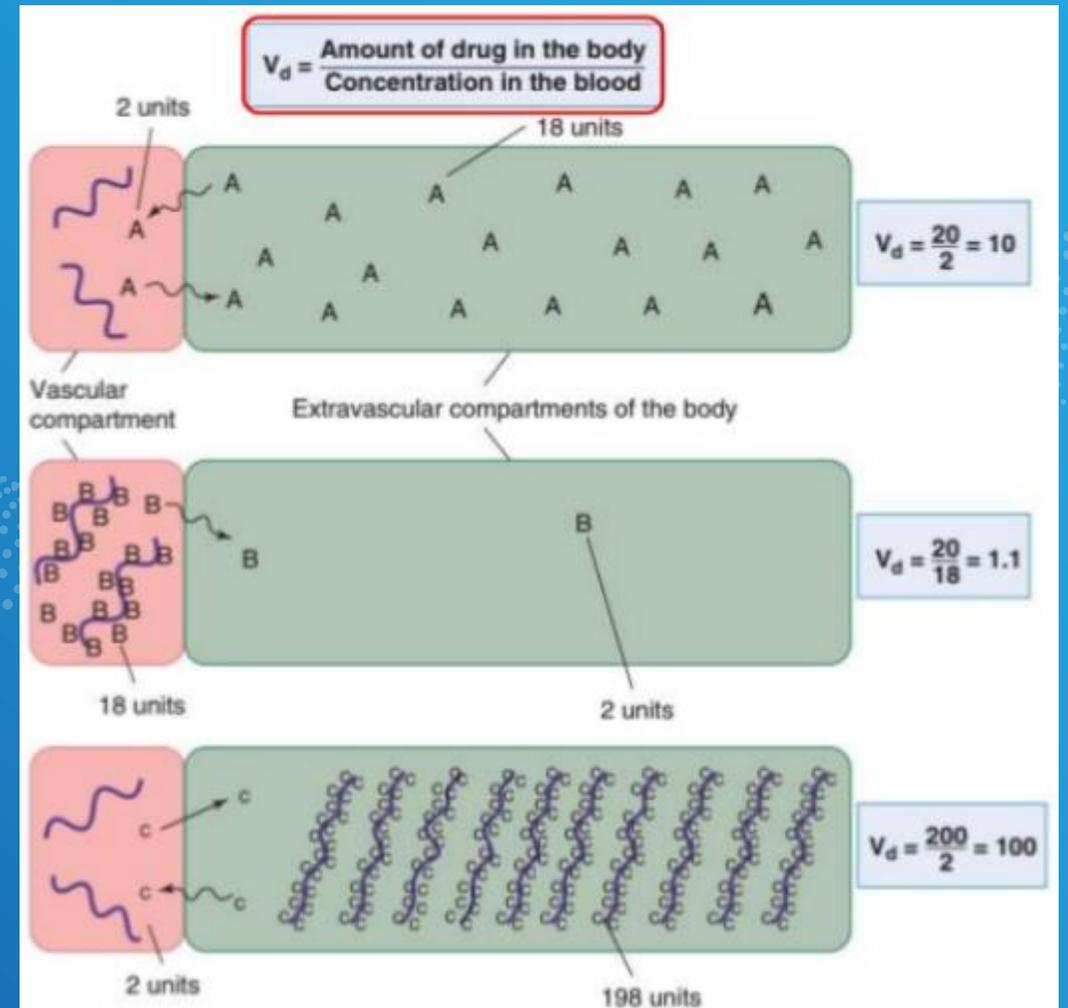
**ALTO → BUENA LLEGADA A TEJIDOS**

**BAJO → POCA LLEGADA A TEJIDOS**

# EJEMPLO

El volumen aparente de distribución es el volumen teórico de líquido en el que habría que disolver la cantidad total de fármaco administrado para que su concentración fuese igual a la del plasma.

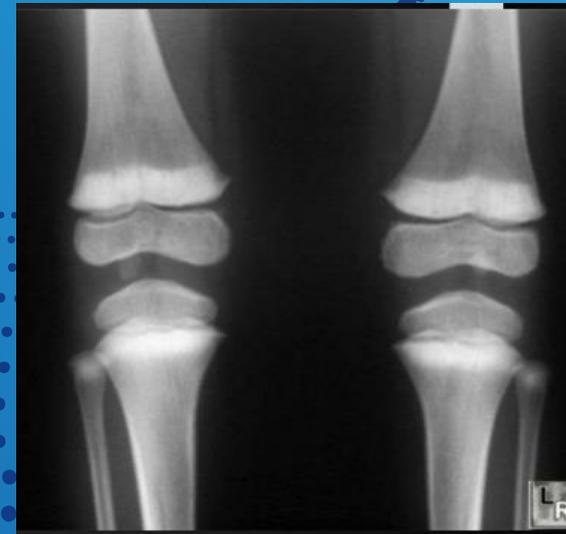
Si tras administrar 1000 mg de un fármaco se obtiene una concentración plasmática de 10 mg/L, los 1000 mg se han distribuido aparentemente en 100 L (dosis/volumen = concentración; 1000 mg/x L = 10 mg/L; por lo tanto, x = 1000 mg/10 mg/L = 100 L).



# ALMACENAMIENTO

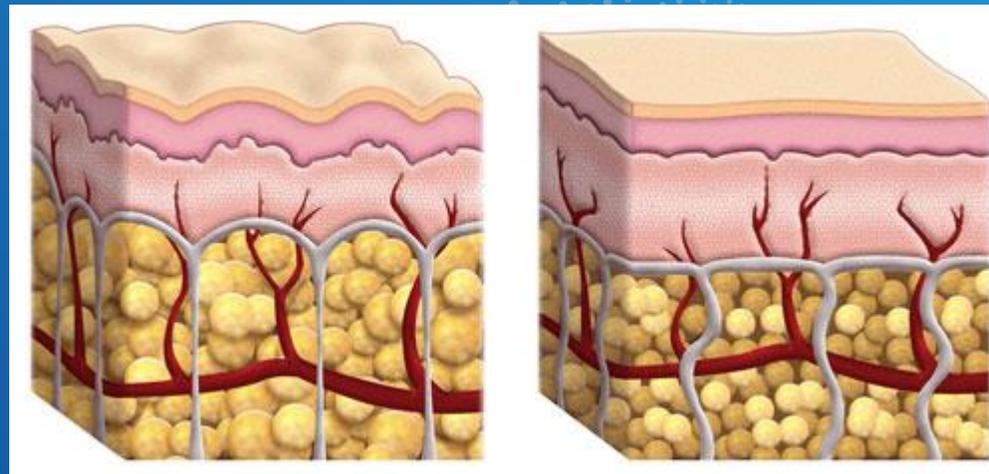
Las propiedades físicas, como el **coeficiente de partición**, o las químicas, como la **afinidad**, dan lugar a una acumulación selectiva de los diferentes tóxicos en los distintos órganos.

Así, los productos **organoclorados** y disolventes apolares se retienen en tejido nervioso y tejido adiposo, por la liposolubilidad; el **plomo** y el **flúor** en los huesos, por interferencia con el ion Ca; el **arsénico** en pelos y uñas, por la fijación en sus proteínas con gran proporción de aminoácidos azufrados; el **mercurio** en el riñón, etc.



La acumulación de los fármacos en los tejidos o en los compartimientos corporales puede prolongar sus efectos, ya que los tejidos van liberando el fármaco acumulado según se reduce la concentración plasmática.

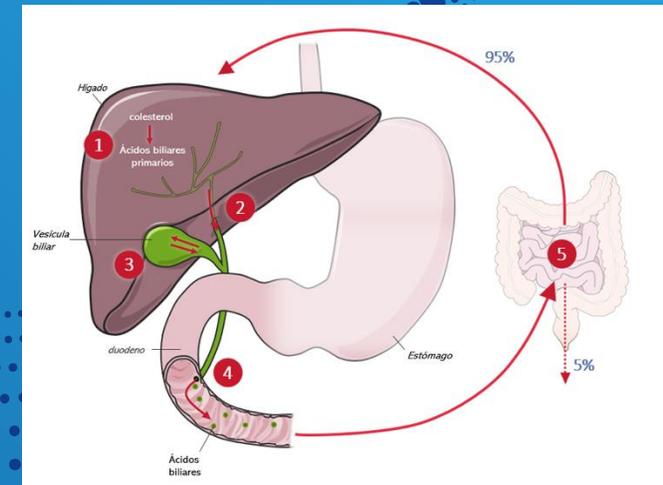
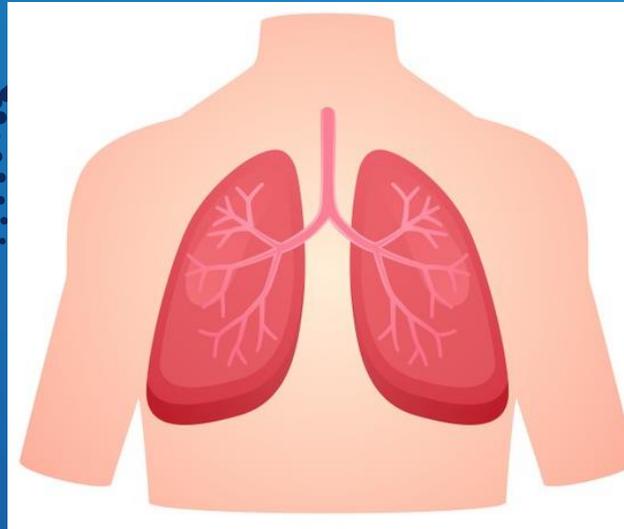
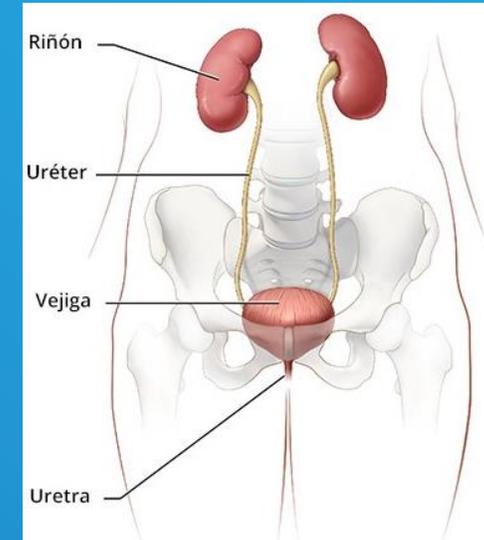
Por lo tanto, inicialmente el almacenamiento del fármaco en el tejido adiposo acorta su efecto, pero después lo prolonga.



# ELIMINACIÓN

La excreción de los tóxicos se efectúa por medio de la orina, bilis, heces y, una proporción de los compuestos volátiles, por el aire espirado.

Menores cantidades se eliminan por la leche, el sudor y la saliva.

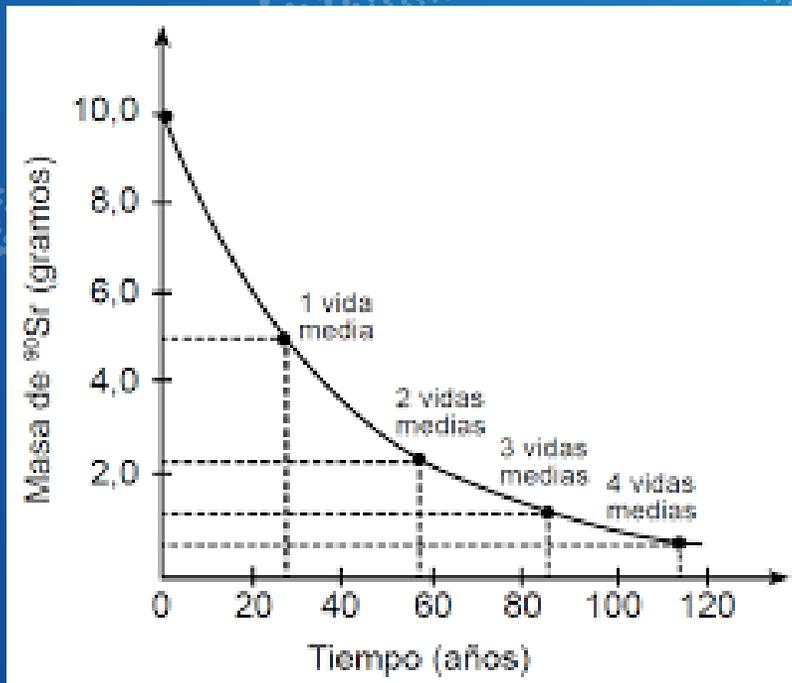


# TIEMPO DE VIDA MEDIA (t<sub>1/2</sub>)

Tiempo que tarda en reducirse a la mitad la concentración de una determinada sustancia.

Depende fundamentalmente de dos factores: el aclaramiento plasmático y el volumen de distribución.

$$t_{1/2} = \text{Volumen de distribución} / \text{Aclaramiento plasmático}$$



## ACLARAMIENTO PLASMÁTICO

El aclaramiento se define como el volumen de plasma sanguíneo (en ml) que, por efecto de la función renal, queda libre de la sustancia X en la unidad de tiempo (en minutos).

Si el *clearance* es muy alto significa que la capacidad de eliminación del órgano es enorme.

# EXCRECIÓN RENAL

1800 Litros de sangre son filtrados por día.

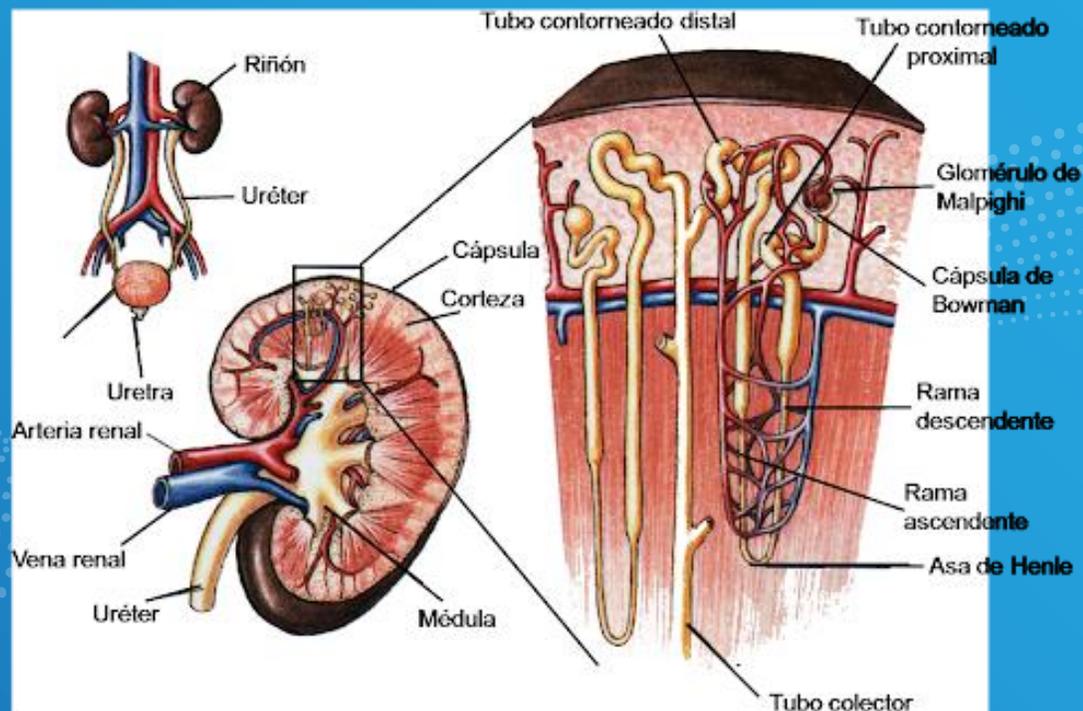
El glomérulo permite el paso de ciertas sustancias:

- Bajo tamaño molecular
- Escasa unión a proteínas
- Solubilidad en agua (polaridad)

SUSTANCIAS CON ELEVADO COEFICIENTE DE PARTICIÓN (LIPIDO/AGUA) NO PASARÁN O SERÁN REABSORBIDAS EN LOS TÚBULOS RENALES.

Reabsorción de sustancias → pH

Papel importante en el tratamiento de algunos tóxicos. (Por ejemplo de barbitúricos se alcaliniza la orina con bicarbonato para aumentar la eliminación).

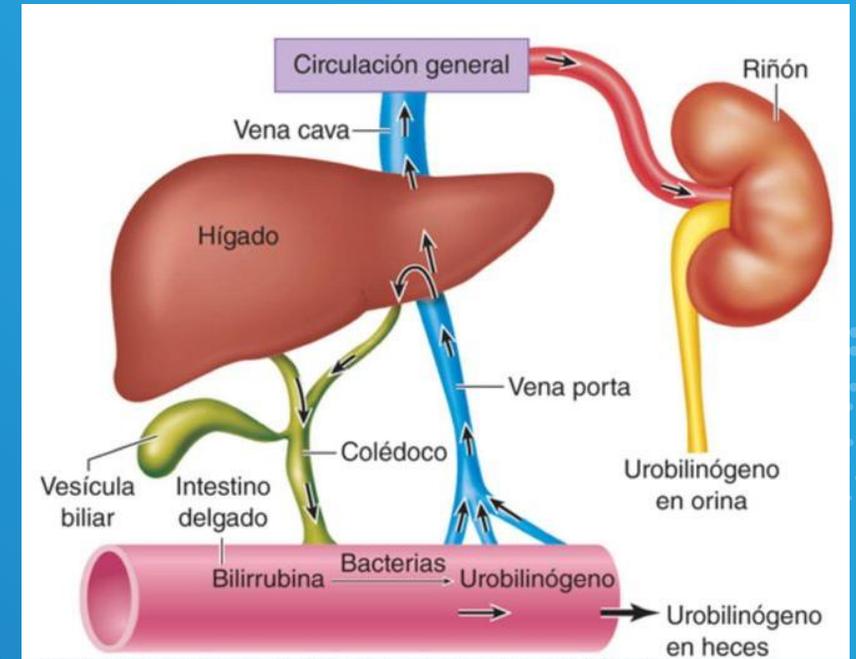


Plasma	Pared túbulo	Orina pH ácido		Orina pH básico	Pared túbulo	Plasma
	←	$HX \leftarrow H^+ + X^-$		$X^- + H^+ \leftarrow HX$		
				↓		

# EXCRECIÓN BILIAR Y CICLO ENTEROHEPÁTICO

Algunos tóxicos son eliminados en la bilis, con la que llegan hasta el intestino. Allí se unen a la fracción no absorbida del tóxico y se eliminan con las heces.

También pueden volver a ser absorbidos, a veces por liberación de los conjugados por acción de la flora intestinal; se establece así un ciclo (**ciclo enterohepático**) que impide o retrasa la eliminación de la droga por las heces y vuelve a provocar efecto; esta es la explicación del prolongado tiempo de acción de algunos productos.



# BIOTRANSFORMACIÓN

TRANSFORMACIÓN QUÍMICA DE LOS XENOBIÓTICOS EN PRODUCTOS MAS FÁCILMENTE EXCRETABLES.

Papel importante en el **AUMENTO** o **REDUCCIÓN** de la **TOXICIDAD** de una sustancia.

Puede realizarse por vía QUÍMICA (hidrólisis por la presencia de agua o cambios de pH, oxidaciones), o por vía bioquímica, con la participación de ENZIMAS.

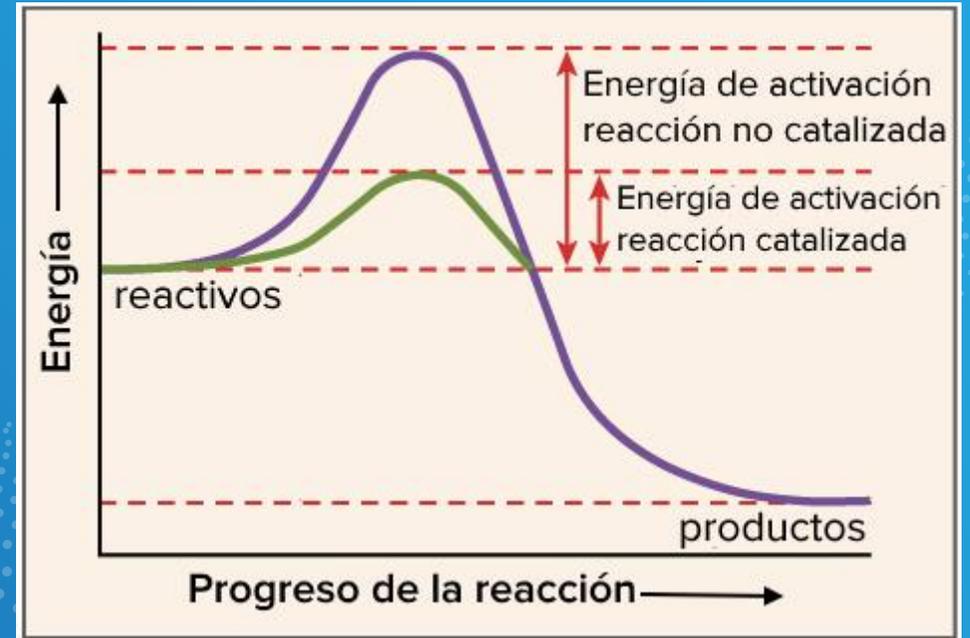
# ENZIMAS

Una ENZIMA es una **proteína** que **cataliza reacciones bioquímicas**.

Su función es **acelerar el proceso**.

La reacción bajo el control de una enzima alcanza su equilibrio mucho más rápido que una reacción no catalizada.

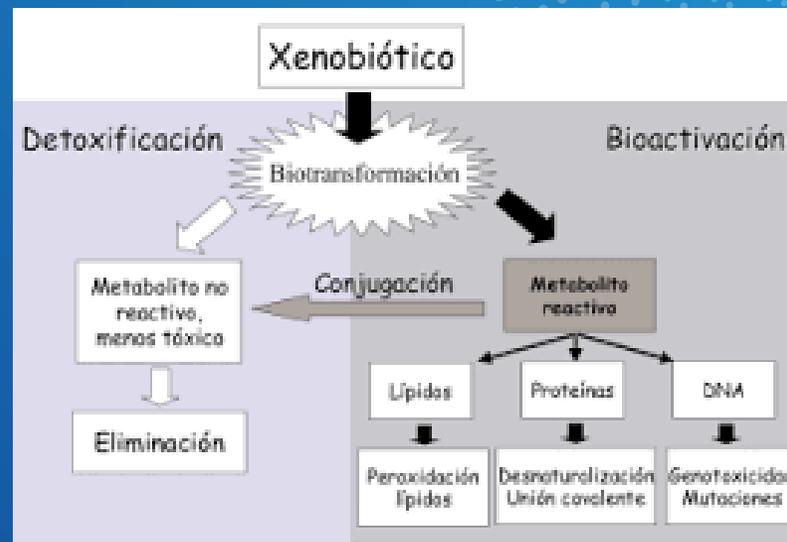
Seis grandes grupos de enzimas de acuerdo a la reacción que se encargan de catalizar: las **oxirreductasas**, las **transferasas**, las **hidrolasas**, las **isomerasas**, las **liasas** y las **ligasas**



Un xenobiótico al ingresar al organismo puede seguir varios caminos:

- a) eliminado sin sufrir alteración alguna;
- b) transformaciones que hagan más fácil su eliminación;
- c) modificaciones que aumenten, disminuyan o cambien su cualidad tóxica

*FACTOR TIEMPO:* Si un compuesto es metabolizado a otro más tóxico, cuanto más rápidamente se realice esta transformación, más peligrosos será el proceso, pues no se dará tiempo a los fenómenos detoxicativos, y la acumulación del catabolito de toxicidad exacerbada multiplicará el peligro.

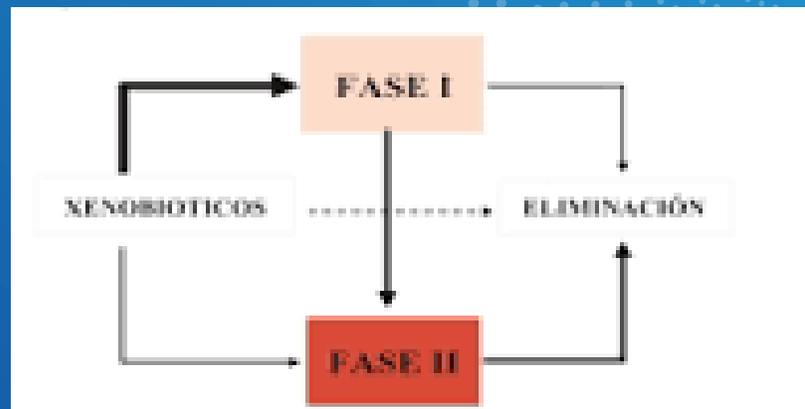


# REACCIONES DE FASE I

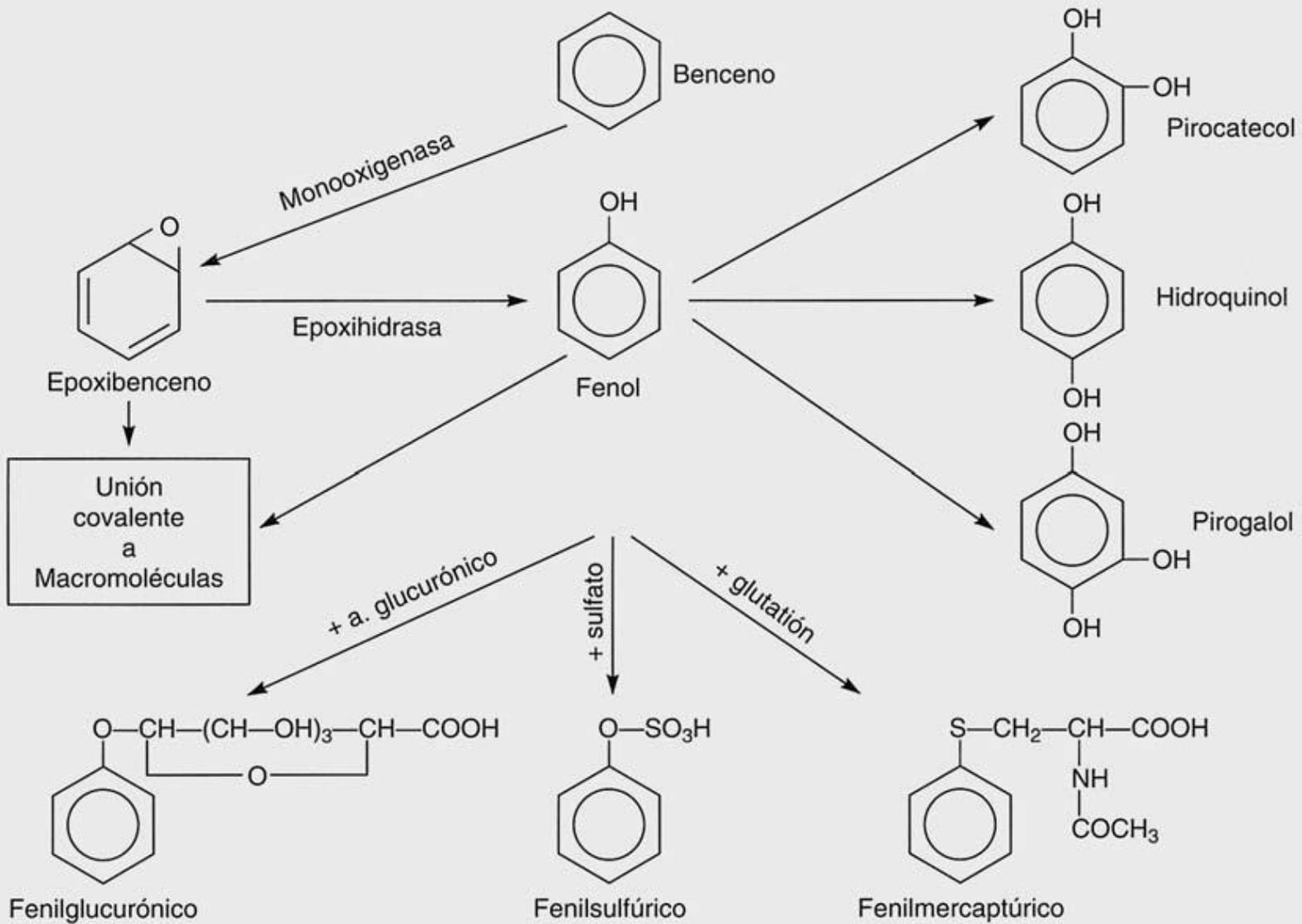
Aumentan la **hidrosolubilidad** del compuesto mediante la introducción de grupos de carácter polar, como **OH<sup>-</sup>**, **NH<sub>2</sub><sup>+</sup>**, **COH**, **COOH**, **SH<sup>-</sup>**

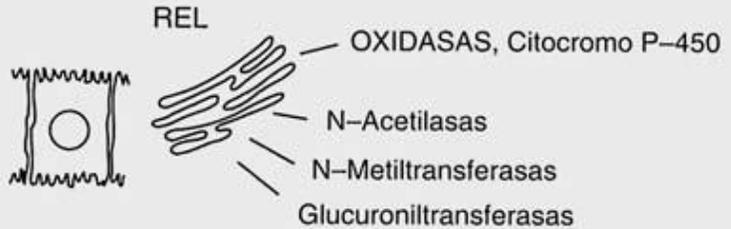
# REACCIONES DE FASE II

Reacciones de conjugación, en las que sustancias con los grupos polares aludidos se unen a reactivos **endógenos**, como glucuronidación, sulfatación, acetilación, metilación, la conjugación con glutatión y la conjugación con aminoácidos, para formar derivados aún **más hidrosolubles**.



FASE I	FASE II
Reacciones de oxidación, reducción e hidrolisis	Reacciones de conjugación
<p>Enzimas:</p> <p><b>Oxigenasas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Citocromo P450 : CYP</li> <li>-Monooxigenasas con flavina (FMO)</li> <li>-Hidrolasas epóxido ( mEH, sEH)</li> </ul> <p><b>Reductasas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Deshidrogenasas de alcohol</li> <li>-Deshidrogenasas de aldehído</li> <li>-Oxido reductasa de NADPH-Quinona (NQO).</li> </ul>	<p>Enzimas :</p> <p><b>Transferasas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sulfotransferasas (SULT)</li> <li>-UDP-glucuroniltrasnferasas (UGT)</li> <li>-Glutation-S-transferasas (GST)</li> <li>-N-acetiltransferasas (NAT)</li> <li>-Metiltransferasas (MT)</li> </ul>
<p><i>Añade sustituyentes a la molécula (-OH, -COO, -SH, -O-, NH<sub>2</sub>) ó se liberan grupos funcionales.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ ionización e hidrosolubilidad.</li> <li>-Inactivar ó activar (profármaco)</li> <li>-Activar más un producto (benéfico o tóxico).</li> </ul>	<p><i>Convertir metabolitos procedentes de la fase I en productos finales.</i></p> <p>Facilitar la excreción</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumentar peso molecular.</li> <li>-Incrementar más la hidrosolubilidad.</li> </ul> <p>Por lo general inactivando el fármaco.</p>





- Oxidril, en alquilo y arilo
- Oxidril, en aminas
- Tioalcoholes → sulfóxidos y ac. alcohilsulfónicos
- Alcoholes → aldehidos → ácidos
- tiéteres → sulfonas

**PLASMA**

ESTERASAS, hidrolisis de p. ej.

- Acetilcolina (pseudo.)
- Cocaína
- Atropina
- Procaína



Metanol → Necrosis e inhib. fosforilación oxidativa

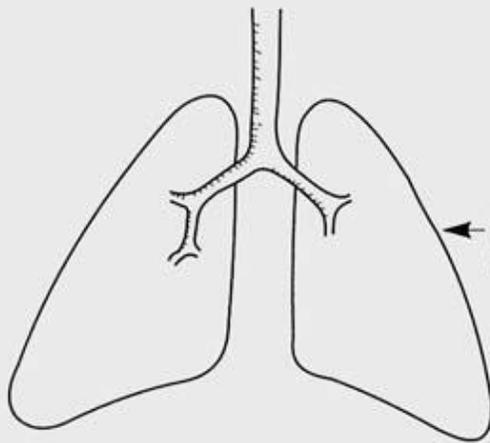
Naftaleno → Dihidronaftaleno → catarata



OXIDASAS



Benzopirenohidrolasa



N-metiltransferasas: metilación de aminas

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

