

EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES

TOXICOLOGIA II

TOXICOCINETICA

Sylvia Vega G.

1985



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES

TOXICOLOGIA II

TOXICOCINETICA

Sylvia Vega G.

1985



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

TOXICOLOGIA II
CONTENIDO

| | |
|--|----|
| - Introducción | 1 |
| - Etapas de la Toxicocinética | 2 |
| - Análisis específico de la etapa de absorción | 5 |
| - Descripción gráfica de los mecanismos de absorción, distribución y eliminación | 12 |
| - Volumen de distribución | 21 |
| - Dosis sucesivas | 23 |
| - Ejercicio 1 | 26 |
| - Ejercicio 2 | 27 |
| - Ejercicio 3 | 28 |
| - Biotransformación de las sustancias xenobióticas | 28 |
| - Referencias bibliográficas | 40 |

1 INTRODUCCION

La farmacocinética estudia los cambios que ocurren a través del tiempo en la absorción, distribución y eliminación de toda sustancia extraña al organismo. * De manera genérica cuando la sustancia xenobiótica es además un tóxico, al estudio de su cinética en el organismo se le denomina Toxicocinética.

En el estudio farmacocinético se supone al organismo como un sistema de compartimentos interconectados entre si a través de la sangre circulante, de tal manera que los cambios temporales en la concentración sanguínea o plasmática de la sustancia permiten inferir las variaciones correspondientes en los tejidos y excretas. Existen estudios en donde se determinan directamente las concentraciones en algunos tejidos y excretas.

Uno de los objetivos en la aplicación del conocimiento farmacocinético, es el de relacionar los datos cinéticos con los efectos producidos por la sustancia. El conocimiento de la cinética de una sustancia en un organismo permite comparar, extrapolar y predecir su comportamiento en otro organismo; además, en la toxicología clínica este conocimiento es útil en el diagnóstico y pronóstico de una intoxicación.

A continuación se revisan algunos conceptos básicos aplicables a la Toxicocinética.

- * Sustancia "extraña" o xenobiótica es aquella que no es utilizable en los ciclos generadores de energía ni en las reacciones de síntesis del organismo.

2 ETAPAS DE LA TOXICOCINETICA

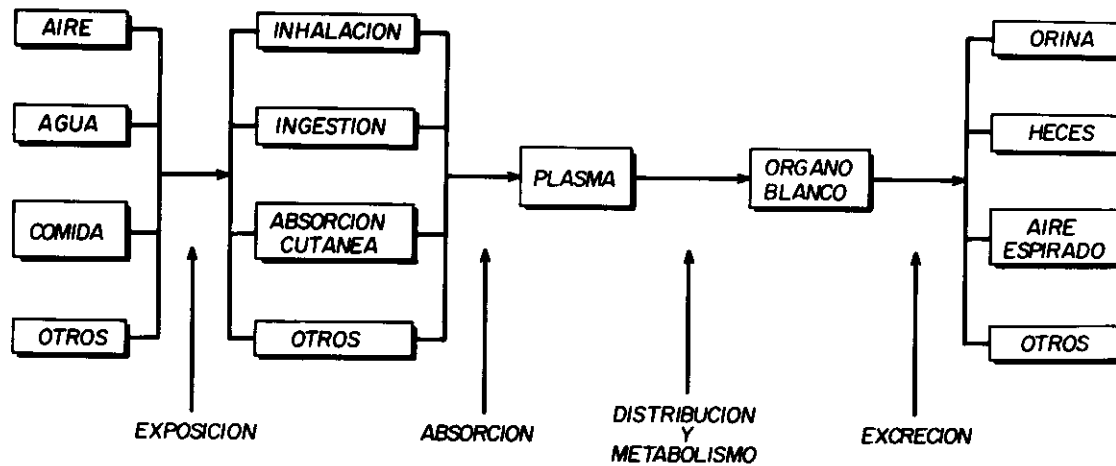
Las diferentes etapas de la interacción de un tóxico con el organismo son la exposición, la absorción, la distribución, la eliminación y la acumulación. (Ver figura 1).

- a) Exposición.- Se considera que un individuo está expuesto cuando la fracción del tóxico contaminante se encuentra en la vecindad inmediata de las vías de ingreso al medio interno del organismo. Las vías de ingreso al organismo son la vía respiratoria (inhalación), la vía tegumentaria (absorción por la piel y mucosas) y la vía gastrointestinal (ingestión).
- b) Absorción.- Una fracción del contaminante que se encuentra en las vías de ingreso, pasa a través de las membranas biológicas correspondientes a la circulación sistémica. En la sangre la sustancia se solubiliza en el plasma y/o se une a las proteínas plasmáticas y a los glóbulos rojos.
- c) Distribución.- La sustancia xenobiótica que se encuentra en la sangre circulante es distribuida hacia los tejidos corporales, en donde, de acuerdo a la intensidad de la circulación tisular y a las características de la sustancia y del tejido, va a ser absorbida, metabolizada y retenida o excretada.
- d) Eliminación.- La sustancia extraña al cuerpo tiende a ser eliminada, ya sea por excreción urinaria y/o intestinal y por biotransformación.* La mayoría de las sustancias xenobióticas son transformadas en sustancias probablemente menos activas y más fácilmente excretables.

* Biotransformación: Sinónimo de metabolismo que se utiliza exclusivamente en relación a las sustancias xenobióticas.

FIGURA 1

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LAS ETAPAS DE INTERACCION
ENTRE UNA SUSTANCIA XENOBIOTICA Y UN ORGANISMO ANIMAL.



- e) Acumulación.- La sustancia xenobiótica por sus características físico-químicas, puede, al interaccionar con las macromoléculas celulares, fijarse en ciertos tejidos y acumularse en ellos.

Se presenta como ejemplo la cinética corporal de un plaguicida organoclorado: el clordecone o Kepone.

Exposición al clordecone

En la Life Science Products Company de Virginia, Estados Unidos, de marzo de 1974 a julio de 1975, se produjeron 400 000 kg/año de clordecone. En 32 de los 133 obreros que laboraban en la planta manufacturera del clordecone, se encontraron signos y síntomas de intoxicación del sistema nervioso, intoxicación hepática y daño reproductivo; ellos habían trabajado de 3 a 16 meses en la planta; en la bibliografía no se dan datos sobre la concentración de clordecone en el medio laboral (1).

Absorción del clordecone

No se conoce cual fué la principal vía de absorción en los obreros expuestos al clordecone. Experimentalmente se ha demostrado que el clordecone se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 90%. No existen datos acerca de su absorción por la piel o por inhalación (2).

Distribución del clordecone

Entre las 24 y 48 horas después de la absorción de una dosis única de clordecone, éste llega rápidamente a un equilibrio de distribución tisular. A diferencia de otras sustancias organocloradas que no se unen a las proteínas plasmáticas, el clordecone se une específicamente a la albúmina y a las lipoproteínas de alta densidad del plasma (2)

Eliminación del Clordecone

a) Excreción: Sólo de 5 a 10% del clordecone que llega al intestino es excretado por las heces. El clordecone pasa al intestino a través de las vías biliares y probablemente a través de un transporte transmucoso de la pared intestinal; allí es reabsorbido en el intestino y así se establece una circulación enterohepática del mismo, reteniéndose de esta manera entre el 90 y 95% del clordecone ingresado. Del clordecone retenido, sólo una cantidad mínima se excreta por la orina.

b) Biotransformación: El clordecone se bioreduce en el tejido hepático formando un alcohol estable (derivado hidroxilado), 10 veces más lipofílico que el clordecone. Este derivado alcohólico se encuentra en las heces en una proporción de 4 a 1 en relación al clordecone (2)

Acumulación del clordecone

El clordecone se acumula en el hígado a diferencia de las otras sustancias lipofílicas que se acumulan en los tejidos grasos. La relación entre la concentración de clordecone en la sangre y en los tejidos adiposos es de 1:7. Esta relación es por lo tanto muy diferente a la encontrada para otras sustancias hidrófobas como los bifenilos polibromurados, el DDT y el Aldrin, que pueden tener relaciones concentración sanguínea/concentración en tejido adiposo hasta de 1:1 400 (3)

3 ANALISIS ESPECIFICO DE LA ETAPA DE ABSORCION

Toda absorción biológica de una sustancia requiere de:

a) la disolución de la sustancia y b) su paso a través de una membrana semipermeable que se comporta como una

estructura lipoproteica

3.1 Características de las sustancias que influyen sobre absorción

- Las sustancias liposolubles tienden a absorberse más fácilmente que las hidrosolubles.
- Las sustancias no ionizadas pasan las membranas más rápidamente que las ionizadas.
- Las moléculas pequeñas tienden a pasar las membranas celulares fácilmente, en tanto que las macromoléculas las atraviesan muy lentamente o no pasan.

3.2 Mecanismos de absorción

Se conocen varios mecanismos de absorción membranar y así tenemos:

- a) La difusión pasiva.- En donde debido a la diferencia de concentración de la sustancia a uno y otro lado de una membrana semipermeable, se establece un gradiente que determina el paso de una sustancia del sitio donde está más concentrada hacia el sitio de menor concentración.
- b) El transporte activo.- En este proceso el transporte de una sustancia a través de una membrana, se lleva a cabo en contra de un gradiente de concentración. Durante el transporte activo se consume energía y se supone la existencia de un acarreador membranar que transporta a la sustancia absorbida. Este proceso es saturable y selectivo.

- c) La difusión facilitada.- Este proceso se establece a favor de un gradiente de concentración, pero a través de un acarreador membranal que transporta a la sustancia absorbida. Este proceso es saturable y selectivo. Es un mecanismo que no requiere energía.
- d) La difusión a través de canales.- La permeabilidad al agua y a las sustancias hidrosolubles de pequeñas dimensiones parece depender de la presencia de canalículos microscópicos que permiten el transporte de agua a través de la membrana.

3.3 Absorción gastrointestinal

La absorción gastrointestinal depende tanto de procesos de difusión pasiva como de transporte activo. Es en el intestino delgado, donde se encuentra una gran superficie, que se lleva a cabo la absorción de la mayoría de las sustancias ingeridas; sin embargo, se ha demostrado que los ácidos débiles (ac. salicílico, ac. benzóico) se absorben perfectamente en el estómago.

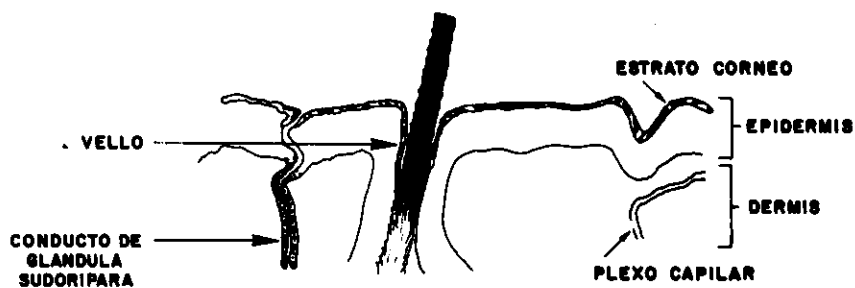
A pesar de que se supone que son pocas las sustancias ingeridas que llegan hasta el intestino grueso, actualmente se estudia el posible efecto que la microflora bacteriana puede tener en la biotransformación de las sustancias xenobióticas. La microflora bacteriana, que se encuentra en la parte distal del intestino delgado y en el intestino grueso, comprende más de 60 especies bacterianas que en condiciones anaeróbicas pueden llevar a cabo varias reacciones de bio-transformación, las de hidrólisis y de reducción.

Las sustancias absorbidas en el tracto gastrointestinal llegan al hígado antes de pasar a la circulación general.

3.4 Absorción cutánea

La piel está constituida por 3 capas; la epidermis, la dermis y la capa de grasa subcutánea. Entre la grasa subcutánea y la dermis se encuentran los plexos capilares (Ver figura 2).

FIGURA 2
CORTE TRANSVERSAL DE LA PIEL



Las sustancias en contacto con la piel se pueden difundir de la epidermis hacia la dermis y llegar a los plexos capilares de donde pasan al torrente circulatorio. La capa externa de la epidermis, el estrato córneo, sirve como barrera para la penetración de agentes químicos y físicos; la resistencia del estrato córneo está dada principalmente por la presencia de una sustancia fibrosa, la queratina. Las sustancias que modifican la estructura del estrato córneo y aumentan la permeabilidad de la piel son las tenso-activas que reducen la tensión superficial, las alcalinas que solubilizan la queratina y las ácidas que precipitan las proteínas.

Por otro lado, los solventes orgánicos interaccionan con los lípidos del estrato córneo y facilitan la absorción, tanto de compuestos liposolubles como de hidrosolubles.

A través de la piel se absorben tanto las sustancias polares que atraviesan las áreas hidrosolubles de las membranas, como las sustancias lipídicas no polares, tales como los plaguicidas organoclorados, el metilmercurio, la anilina, etc.

El grosor del estrato córneo es diferente según las zonas del cuerpo, siendo más delgado en la cara, cuello, cuero cabelludo, axilas y escroto, que a la vez son zonas de mayor capacidad de absorción. También se debe considerar que la piel del niño es más permeable que la del adulto y que en las personas de edad avanzada la permeabilidad de la piel aumenta por cambios atróficos de la dermis.

3.5 Absorción pulmonar

El aparato respiratorio está expuesto a sustancias que se encuentran en una gran variedad de formas físicas como son: gases, vapores y humos, aerosoles y polvos. Los

gases, vapores y humos pasan libremente a lo largo del tracto respiratorio hasta llegar a los alvéolos; aquí su concentración aumenta dependiendo de la concentración del gas, vapor o humo en el aire inspirado, de la frecuencia y volumen respiratorio y de la velocidad con que las sustancias se absorben a través del epitelio pulmonar. Las sustancias de tamaño molecular pequeño y las liposolubles son las más fácilmente absorbibles a través del epitelio pulmonar.

A nivel alveolar la absorción de una sustancia depende de su coeficiente de partición entre el aire y la sangre *; a mayor solubilidad en la sangre mayor será su absorción.

Los aerosoles están compuestos por partículas líquidas dispersas en su medio gaseoso, estas partículas pueden tener un tamaño de $0,1 \mu\text{m}$ hasta de $500 \mu\text{m}$; en tanto que los polvos están compuestos por partículas sólidas cuyos tamaños oscilan entre $0,1 \mu\text{m}$ hasta $2\ 000 \mu\text{m}$.

La exposición del tracto respiratorio a los aerosoles y a los polvos depende del tamaño de las partículas, además de la cantidad del aire inspirado en el cual están suspendidas.

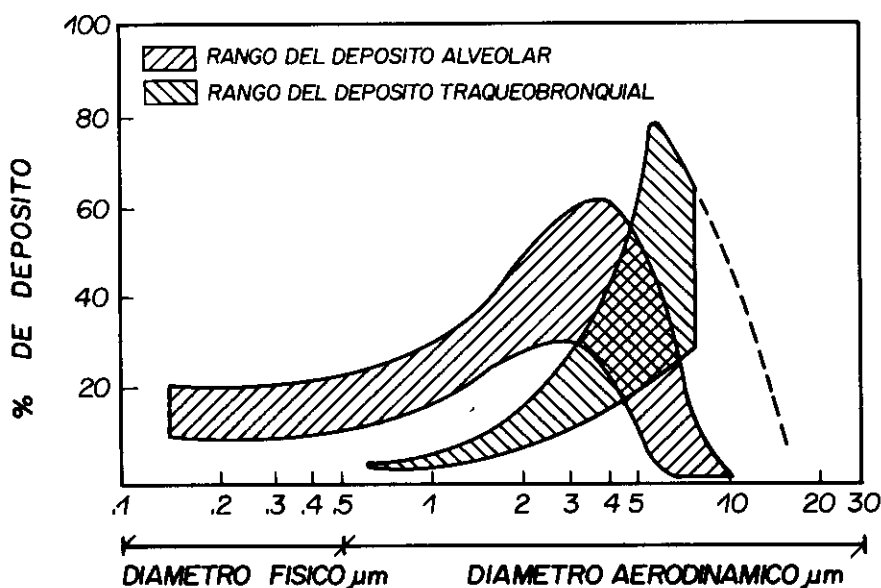
Se dice que una partícula se deposita cuando se pone en contacto con las superficies del tracto respiratorio. El nivel del tracto respiratorio en el cual se deposita así como la probabilidad de que se deposite una partícula, están determinados por el tamaño de la misma.

Coeficiente de partición aire/sangre: Se refiere a la relación entre la cantidad de una sustancia que se disuelve en aire y la cantidad que se disuelve en sangre.

En general, las partículas sólidas tienen formas irregulares y diversas densidades; por lo tanto, el tamaño de la partícula sólida se refiere a su diámetro aerodinámico, el cual para partículas mayores a $0,5\mu\text{m}$ no coincide con su diámetro físico. El diámetro aerodinámico de una partícula se obtiene al comparar su velocidad de sedimentación con el de una partícula esférica de una densidad igual a uno, de tal manera que una partícula puede tener un diámetro físico de $20\mu\text{m}$ pero tener propiedades aerodinámicas equivalentes al de una partícula esférica de densidad 1 con un diámetro de $5\mu\text{m}$ (Ver figura 3).

FIGURA 3

RELACION ENTRE EL DIAMETRO DE LAS PARTICULAS INHALADAS Y SU DEPOSITO A LO LARGO DEL TRACTO RESPIRATORIO.



Las partículas mayores a las 15 μm se depositan en la rinofaringe y en la laringe; las insolubles se expelen en un lapso de minutos.

En el árbol traqueobronqueal se depositan las partículas con tamaños que van de 0,2 μm hasta 15 μm ; las partículas insolubles se eliminan a través del escalador mucocilar y se expectoran o degluten en un lapso de horas o hasta de días.

Las partículas menores a las 10 μm pueden llegar hasta la región alveolar y permanecer en este nivel meses y hasta años. El máximo depósito alveolar ocurre para las partículas con tamaño entre 2 μm a 5 μm .

Las partículas insolubles que llegan hasta los alvéolos pueden ser expelidas muy lentamente hacia el tracto bronquial, ingeridas por macrófagos alveolares o drenadas por vía linfática.

4 DESCRIPCION GRAFICA DE LOS MECANISMOS DE ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

4.1 Modelos

En la descripción cinética de los mecanismos de absorción, distribución y eliminación de una sustancia xenobiótica se utilizan modelos matemáticos que se desarrollan basados en datos experimentales y en conocimientos anatómicos y fisiológicos. Son modelos abiertos, dinámicos, compuestos por compartimentos. El modelo más sencillo es el de un solo compartimento, en el cual se considera que una vez absorbida la sustancia, ésta se comporta en el cuerpo como si éste fuera un solo compartimento compuesto por un medio de dis-

persión homogéneo. Los otros modelos serían los de multicompartimentos que pueden ser de dos, tres, etc., compartimentos; en estos modelos la sustancia absorbida se dispersa en el compartimento central a partir del cual se distribuye hacia otro u otros compartimentos, en estos compartimentos periféricos la concentración de la sustancia se encuentra en equilibrio dinámico con la concentración del compartimento central. (Ver figura 4).

Los modelos más prácticos y más utilizados son aquellos en los cuales los compartimentos representan grupos de tejidos con flujos sanguíneos similares y con la misma afinidad por la sustancia estudiada, a diferencia de los modelos fisiológicos en los que cada órgano o tejido está representado por un compartimento.

La concentración de la sustancia xenobiótica en cada compartimento está determinada por la velocidad del flujo de absorción hacia el compartimento y por la velocidad del flujo con que se excreta del compartimento.

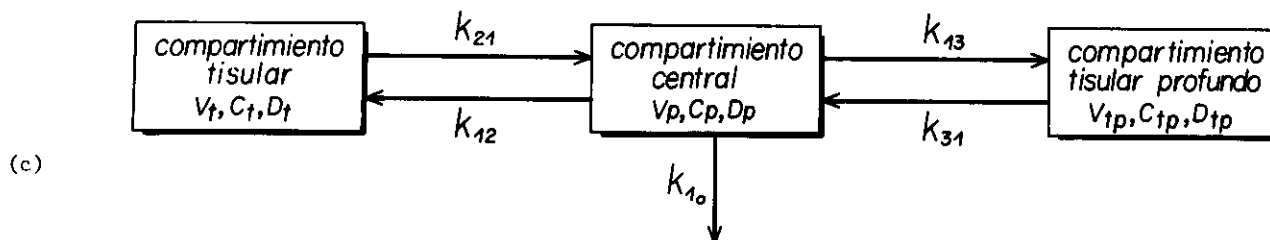
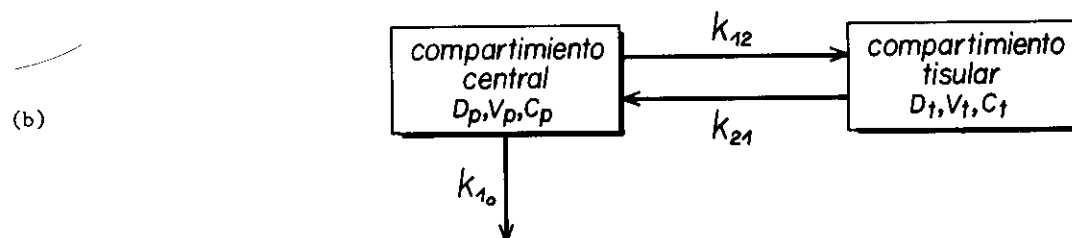
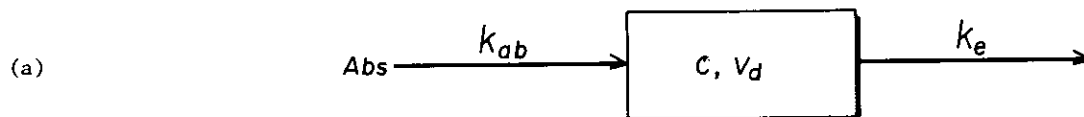
Para cada transferencia de las sustancias de un compartimento a otro se especifican las velocidades de los flujos de transferencia* mediante las constantes de velocidad y así tenemos constantes de velocidad de absorción (K_{ab}), de eliminación (K_e), de excreción urinaria (K_{10}), de metabolismos (K_{mt}) y las diferentes constantes K_{12} , K_{21} , K_{13} , K_{31} , que corresponden a

* Flujo de transferencia: corresponde a la generalización del flujo de un compartimento a otro y de la manera específica puede ser de absorción, de excreción, etc.

FIGURA 4

MODELOS DE UNO(a), DOS(b) Y TRES(c) COMPARTIMENTOS EN ANALISIS DE DISTRIBUCION DE SUBSTANCIAS

| | | |
|---|---|--|
| K _{ab} : Constante de absorción | D _p : Dosis plasmática | C _t : Concentración tisular |
| K _e : Constante de eliminación | V _p : volúmen plasmático | K ₁₂ , K ₂₁ , K ₁₃ , K ₃₁ : Constantes de las velocidades de flujos de transferencia |
| C: Concentración plasmática | C _p : Concentración plasmática | |
| V _d : Volúmen de distribución | D _t : Dosis tisular | |
| K ₁₀ : Constante de excreción urinaria | V _t : Volúmen tisular | |

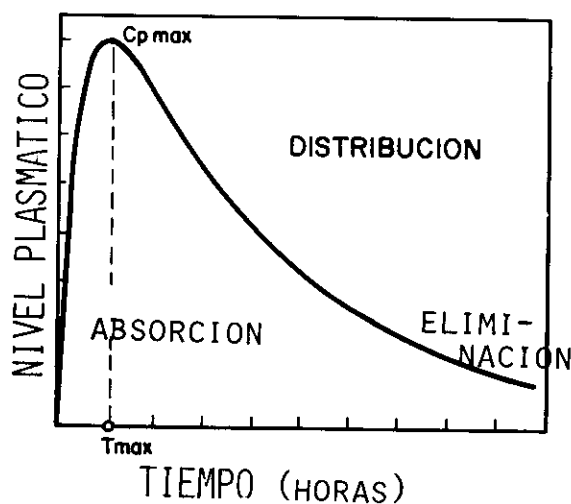


las velocidades de flujos de transferencia entre el compartimento central 1 y los periféricos 2 y 3 (Ver figura 4).

4.2 Gráficas

Después de la exposición de un animal a una sustancia se toman muestras de sangre a diferentes tiempos; en ellas se analiza la concentración de la sustancia dada y se grafican las concentraciones obtenidas contra el tiempo en que se obtuvieron estas muestras. Tenemos así una gráfica del comportamiento de una sustancia en un organismo, en la cual se distinguen las siguientes fases (tipo de gráfica para un modelo de dos compartimentos, (Ver figura 5).

FIGURA 5
GRAFICA DE LA RELACION CONCENTRACION PLASMATICA
CONTRA TIEMPO, QUE MUESTRA LA FASE DE ABSORCION
DE UNA DOSIS UNICA.

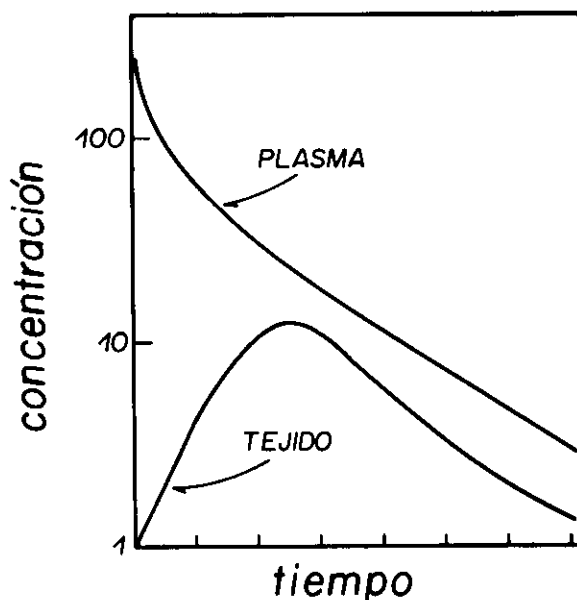


- a) Fase de absorción.- Durante esta fase se observa un incremento de la concentración plasmática de la sustancia que está siendo absorbida hasta alcanzar una concentración plasmática máxima ($C_p\text{-max}$), la cual es directamente proporcional a la dosis de exposición y a la fracción de la dosis absorbida. Se debe hacer notar que en esta fase, a la vez que la sustancia está siendo absorbida también se empieza a distribuir y a eliminar. Sin embargo, la velocidad de absorción es mayor que la velocidad de distribución y que la velocidad de eliminación; por lo tanto, el tiempo máximo de absorción (T_{max}) dependerá directamente de la constante de velocidad de absorción y de las constantes de distribución y eliminación.
- b) Fase de distribución.- La sustancia disuelta en el plasma se distribuye rápidamente hacia los tejidos y órganos con flujo sanguíneo elevado semejante al del compartimento central; a la vez la sustancia está llegando a los llamados compartimentos periféricos, que corresponden a grupos de tejidos con flujo sanguíneo menor que el del compartimento central. En esta fase de distribución, la concentración sanguínea de la sustancia disminuye rápidamente, lo que se observa en la figura 5.
- c) Fase de eliminación.- La concentración de la sustancia xenobiótica en el compartimento periférico aumenta hasta alcanzar un máximo, luego declina y en cierto momento alcanza un equilibrio con la concentración del compartimento central; al irse eliminando la sustancia del compartimento central, la eliminación del compartimento periférico le sigue de manera paralela,

lo que se puede apreciar en la figura 6. Es en esta fase que el proceso es cinéticamente homogéneo con respecto a todos los tejidos del cuerpo; a esta fase se le llama fase de eliminación. Este esquema corresponde a un modelo de dos compartimentos.

FIGURA 6

RELACION ENTRE LA CONCENTRACION PLASMATICA Y LA CONCENTRACION EN TEJIDOS PARA UN MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS.



En la curva cinética de una sustancia en un solo compartimento, no se diferencia la fase de distribución de la de eliminación.

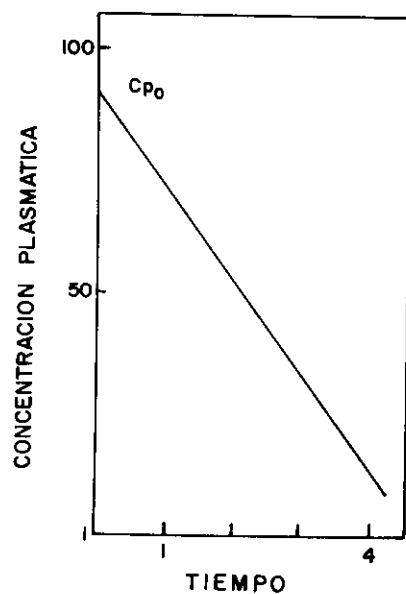
En el modelo de tres compartimentos, el tercer compartimento representa a los llamados "tejidos profundos" que son tejidos poco perfundidos, como hueso y grasa, o bien tejidos en donde la sustancia estudiada se fija y se acumula; tal es el caso del plomo que se fija en el hueso o el de las sustancias organocloradas que se fijan en la grasa. En la cur-

va correspondiente a la cinética en tres compartimentos se observa una fase más en donde la concentración plasmática de la sustancia disminuye lentamente. En figura 7 se muestra comparativamente lo expresado para los tres modelos, de uno, dos y tres compartimentos (Ver figura 7).

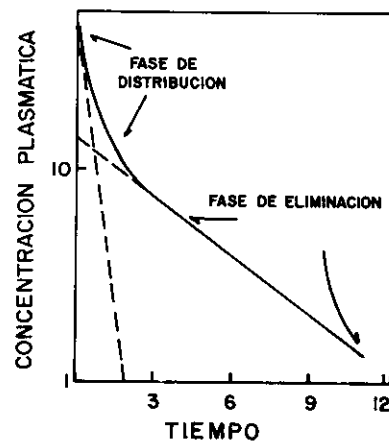
En la fase de eliminación la velocidad de este proceso es proporcional a la cantidad de sustancia que queda sin eliminar. A partir de la pendiente de la fase de eliminación se puede calcular la constante de la eliminación (K_e).

FIGURA 7
 GRAFICAS SEMILOGARITMICAS DE LA CONCENTRACION PLASMATICA Y SANGUINEA
 DE UNA SUBSTANCIA EN FUNCION DEL TIEMPO, DESPUES DE ADMINISTRAR UNA
 SOLA DOSIS. MODELOS DE UNO, DOS Y TRES COMPARTIMENTOS

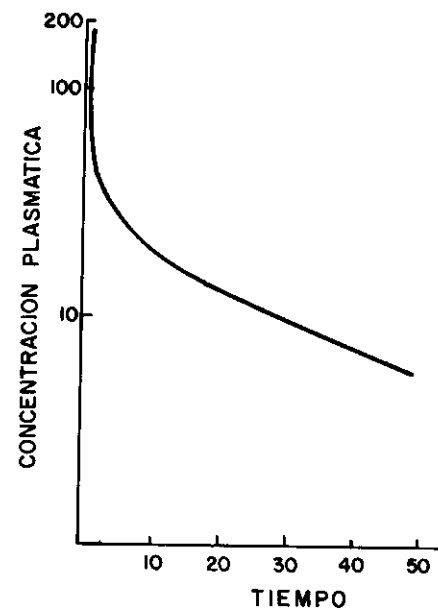
Modelo de un compartimento
 (C_{p0} = Concentración plas-
 mática en el tiempo cero)



Modelo de dos
 compartimentos



Modelo de tres
 compartimentos



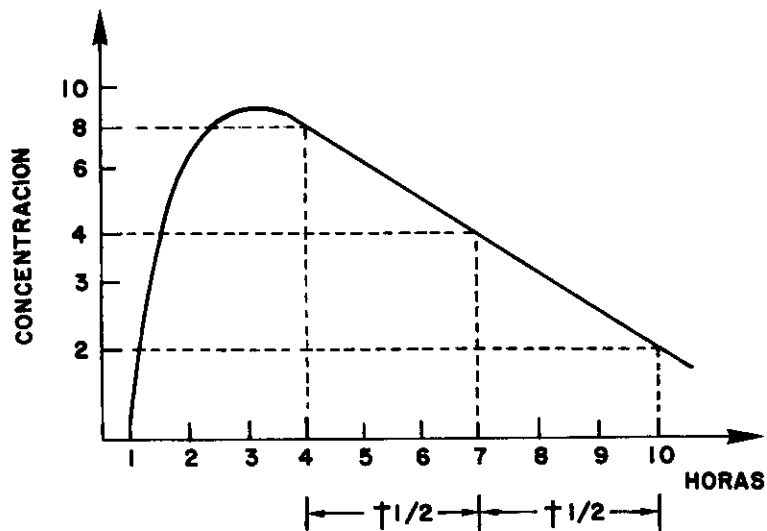
Si se conoce esta constante se puede calcular la vida media de eliminación de una sustancia y que corresponde a la llamada vida media biológica ($t_{1/2}$), la cual se calcula según la siguiente fórmula:

$$t_{1/2} = \frac{1 \ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e}$$

Este es un valor constante para cada sustancia que define cuanto tiempo se necesita para que la concentración plasmática de esa sustancia disminuya a la mitad (Ver figura 8).

FIGURA 8

DETERMINACION DE LA VIDA MEDIA DE UNA SUSTANCIA
DE SU CURVA TIEMPO - CONCENTRACION.



5. VOLUMEN DE DISTRIBUCION

El volumen corporal en donde se distribuye la sustancia absorbida se denomina volumen de distribución. Este es un volumen aparente sin una correspondencia anatómica o fisiológica. Para un modelo de un solo compartimento la sustancia se encuentra distribuida homogéneamente y la concentración plasmática corresponde a la concentración total. Si utilizamos un modelo de varios compartimentos se asume que en un momento dado se alcanza un equilibrio entre los compartimentos periféricos y el compartimento central, y por lo tanto la concentración plasmática está en equilibrio con las concentraciones tisulares. La concentración de una sustancia en un medio es la relación entre la cantidad de sustancia disuelta y el volumen del medio en que se disolvió.

$$\text{Concentración} = \frac{\text{cantidad}}{\text{volumen}}$$

El volumen de un compartimento se puede calcular conociendo la cantidad de sustancia o dosis que llega al compartimento y dividiéndola por la concentración de esa sustancia en el mismo:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{cantidad}}{\text{concentración.}}$$

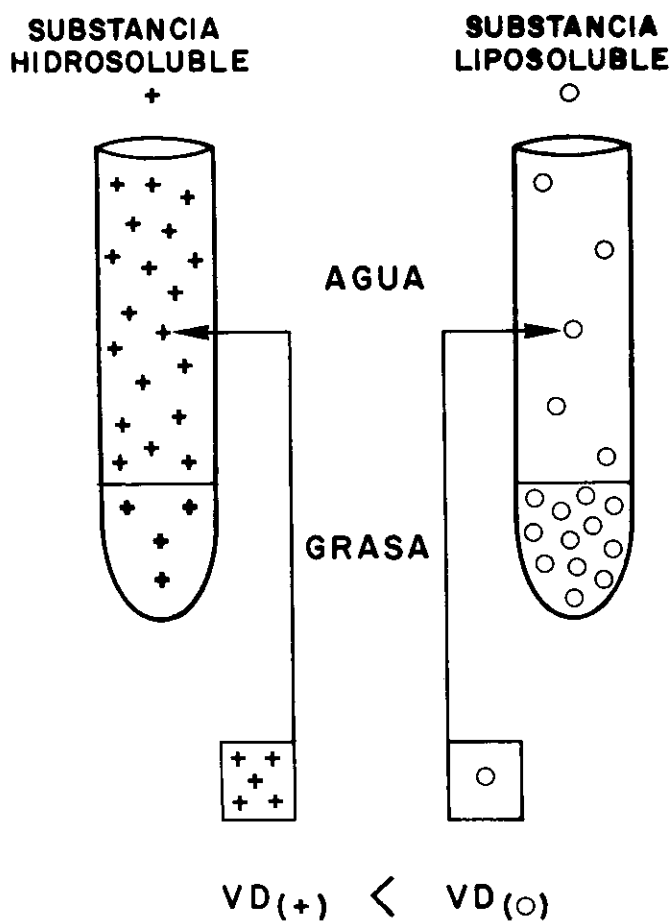
El volumen de distribución (VD) está definido en función de la dosis corporal total (D_{CO}) y la concentración plasmática (C_{p0}), en el tiempo cero ambas:

$$VD = \frac{D_{co}}{C_{po}}$$

La dosis corporal total en el tiempo cero, es el total de la sustancia que se administró y la concentración plasmática en el tiempo cero corresponde al total absorbido que aparece en el plasma y es igual a la concentración plasmática máxima (Ver parte 4.2. a de este mismo capítulo).

FIGURA 9

DISTRIBUCION DE DOS TIPOS DE SUSTANCIAS
QUE ESQUEMATIZA LOS VOLUMENES DE DISTRIBUCION



Si la sustancia absorbida se encuentra en los compartimentos periféricos, entonces su concentración plasmática es baja y su volumen de distribución (VD) es grande.

Empíricamente se encontró una relación entre el volumen de distribución y el peso corporal, no habiéndose encontrado relación entre el volumen de distribución y el volumen sanguíneo y/o el volumen corporal.

Esta relación es la siguiente:

$$VD = F \times \text{peso corporal}$$

Si la constante F es mayor a 2, se infiere que la sustancia se encuentra en los compartimentos periféricos.

Para cada sustancia su volumen de distribución es un valor constante; por lo tanto, si para una sustancia este valor es conocido, su dosis corporal a cualquier tiempo después de su absorción se puede calcular midiendo su concentración plasmática:

$$D_{ct} = VD \times C_{pt}$$

En donde: D_{ct} = dosis corporal total para un tiempo dado.

VD = volumen de distribución para cada sustancia (constante).

C_{pt} = concentración plasmática en tiempo t.

6. DOSIS SUCESIVAS

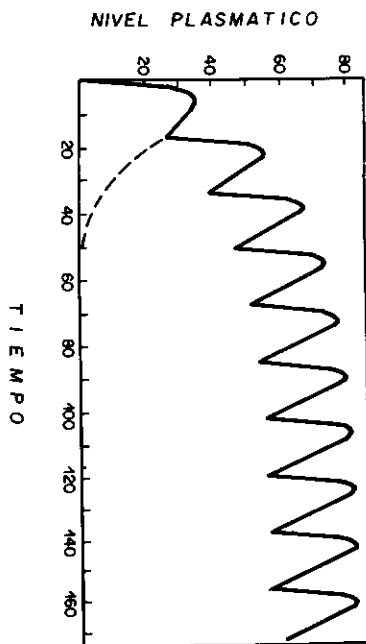
La exposición prolongada a un contaminante ambiental se asemeja a un patrón de exposición a dosis sucesivas de un fármaco, en donde las dosis son diferentes en cantidad, además de que el intervalo entre dosis consecutivas también es diferente.

En la farmacocinética clínica los regímenes de dosis sucesivas se obtienen en base a la cinética de una dosis única del medicamento de donde se infiere la cantidad de cada dosis y el intervalo entre dosis (t) que se mantienen constantes.

Si se administra una segunda dosis antes de la eliminación de la primera, la concentración plasmática de la sustancia administrada aumentará; por lo tanto, para cada dosis sucesiva la concentración plasmática tenderá a aumentar hasta alcanzar un estado de equilibrio dinámico que en la curva concentración contra tiempo se muestra como una meseta (Ver figura 10).

FIGURA 10

RELACION EN FUNCION DEL TIEMPO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE UN CONTAMINANTE AMBIENTAL, EN UN REGIMEN DE DOSIS MULTIPLES.



En el estado de equilibrio dinámico se alcanza una concentración plasmática máxima ($C^{\infty} \text{máx}$) y una concentración plasmática mínima ($C^{\infty} \text{mín}$) (Ver figura 10). Estos valores, la $C^{\infty} \text{máx}$ y la $C^{\infty} \text{mín}$ son valores constantes para cada sustancia. Si $C^{\infty} \text{máx}$ es mayor que la concentración plasmática máxima para una sola dosis (C_{po}) entonces existe acumulación de la sustancia.

El índice de acumulación de una sustancia (R) está dado por la siguiente relación:

$$R = \frac{C^{\infty} \text{máx}}{C_{po}}$$

Además, la acumulación de una sustancia en un régimen de dosis sucesivas, es inversamente proporcional a la constante de eliminación (K_e) y al intervalo entre dosis (z) además de ser independiente de la dosis administrada.

$$R \propto \frac{1}{K_e z}$$

En los regímenes de dosis sucesivas el tiempo que se requiere para alcanzar un estado de equilibrio dinámico es independiente de la dosis y del intervalo entre dosis, este tiempo depende únicamente de la vida media de eliminación de la sustancia. Clínicamente se ha encontrado que el tiempo que se requiere para alcanzar el 90% de la concentración plasmática máxima y mínima de una droga, en un estado de equilibrio dinámico, es igual a 3,3 veces la vida media de eliminación de esa droga y para alcanzar el 99% de esa concentración estable se requiere un tiempo igual a 6,6 veces la vida media de eliminación de la droga.

Ejercicio N° 1

En un estudio sobre intoxicación por clordecone (4) y teniendo presente lo expuesto en la sección 5 de Toxicología II así como la fórmula $D_{ct} = VD \times C_{pt}$, los autores especifican que usaron la siguiente fórmula para calcular el contenido total de clordecone en los obreros:

$$\left(\begin{array}{c} \text{dosis} \\ \text{corporal} \\ \text{total de} \\ \text{clordecone} \end{array} \right) = \left[(3,16) \times (\text{peso corporal (kg)}) \right] \times \left(\begin{array}{c} \text{concentración} \\ \text{plasmática} \\ \text{clordecone} \\ (\mu\text{g/ml}) \end{array} \right)$$

- ¿Qué representa el factor 3,16 x peso corporal?
- ¿Qué indica el factor 3,16 en cuanto a la distribución corporal del clordecone?
- Calcule la cantidad corporal total de clordecone para un obrero de 70 kg de peso y con una concentración sanguínea de 1 000 ng/ml.
- ¿Qué comentario le merece la comparación entre la concentración plasmática y la dosis corporal total de clordecone?

Ejercicio N° 2

Se plantea en la siguiente tabla la relación entre la vida media, el intervalo entre dosis, la concentración plasmática máxima y el tiempo requerido para alcanzar una concentración estable de tres sustancias diferentes.

De los datos expuestos en la tabla, diga en qué caso la droga administrada no se acumuló y porqué.

| SUBSTANCIA | VALOR DE CADA DOSIS (D) mg | VOLUMEN DE DISTRIBUCION (VD) l | VIDA MEDIA ($t_{1/2}$) h | INTERVALO ENTRE DOSIS (t) h | $C^{\infty}_{p\text{máx}}$ $\mu\text{g/ml}$ | TIEMPO PARA ALCANZAR 99% DE C^{∞}_p * |
|------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--|--|
| A | 1 000 | 10 | 0,5 | 0,5 | 200 | 3,3 |
| | | | | 1 | 133 | 3,3 |
| B | 1 000 | 10 | 1,0 | 0,5 | 341 | 6,6 |
| | | | | 1 | 200 | 6,6 |
| | | | | 10 | 100 | 6,6 |
| C | 1.000 | 10 | 2,0 | 1 | 341 | 13,2 |
| | | | | 2 | 200 | 13,3 |

* C^{∞}_p = C^{∞} promedio = es la concentración promedio (máxima-mínima) en el estado de equilibrio dinámico o concentración estable. La concentración plasmática máxima para una sola dosis es igual para las tres drogas, 100 $\mu\text{g/ml}$.

Ejercicio 3

En una industria se produce una sustancia volátil cuya absorción a nivel de los pulmones es de 100 ng/h. La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y el volumen de distribución (VD) de la sustancia son respectivamente 16 horas y 50 litros. Suponiendo que los obreros de esa industria trabajan 8 horas expuestos a esa sustancia, calcule y grafique la concentración plasmática promedio, diga en cuántos días se alcanza esta concentración y cuál será la concentración plasmática que se encontrará en los obreros después de un fin de semana.

7. BIOTRANSFORMACION DE LAS SUSTANCIAS XENOBIOTICAS

7.1 Introducción.

La concentración de las sustancias xenobióticas en el organismo disminuye al ser éstas excretadas y/o biotransformadas. En general, los xenobióticos se biotransforman; los que son hidrosolubles se excretan fácilmente, en tanto que los liposolubles o no se excretan o se excretan muy lentamente.

7.2 Fases de la biotransformación.

La biotransformación de las sustancias xenobióticas se lleva a cabo en dos fases. En la fase I ó Fase Presintética, las sustancias son oxidadas, reducidas ó hidrolizadas y se transforman en productos más

hidrosolubles que las sustancias originales. Algunos de esos productos pueden ser de mayor toxicidad que la sustancia original; además, estos metabolitos pueden ya ser excretables. La fase II o Fase Sintética consiste en la conjugación de los metabolitos producidos en la fase I con ácido glucorónico (formando glucorónidos), con péptidos, con sulfatos, etc.; estos conjugados son estables e hidrosolubles y se excretan rápidamente del organismo, (Ver figura 11).

Si la sustancia original no biotransformada es un tóxico, entonces la eficiencia de los sistemas enzimáticos de la fase I es de primordial importancia para eliminar rápidamente al tóxico. En el caso de que la sustancia xenobiótica no biotransformada sea un pre-tóxico y sus metabolitos sean los tóxicos, la eficiencia en la eliminación del tóxico depende del balance entre las reacciones de la fase I que están produciendo el metabolito activo y las reacciones de la fase II que lo desactivan y lo hacen eliminable.

Las enzimas responsables de las reacciones de la fase I se localizan en el retículo endoplasmático liso. El retículo endoplasmático es el sistema de membranas que se ramifican en el interior de las células de los vertebrados; se encuentra en las células de todos los tejidos, pero la concentración y actividad de las enzimas de la biotransformación es mayor en el hígado que en cualquier otro órgano. Se ha demostrado la actividad de enzimas de biotransformación en el pulmón, riñón, intestino, nódulos linfáticos, piel, médula ósea, cerebro, glándulas mamarias, ovario y testículos (5).

Las enzimas que catalizan las reacciones de conjugación de la fase II se encuentran tanto unidas a las membranas del retículo endoplásmico como en el citosol de las células (6), (Ver figura 12).

FIGURA 11

FASES DE LA BIOTRANSFORMACION DE LOS XENOBIOTICOS

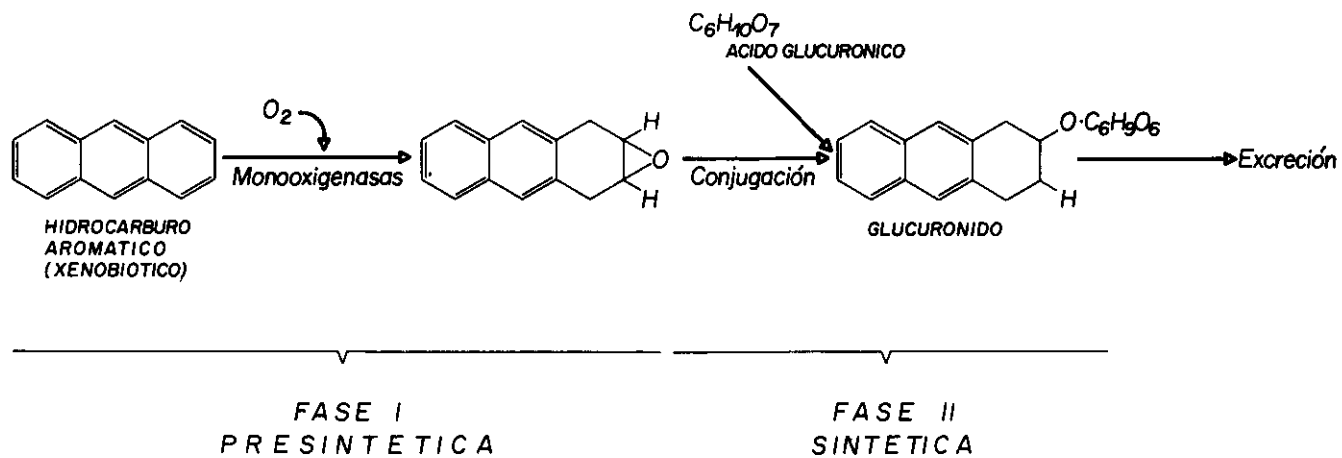
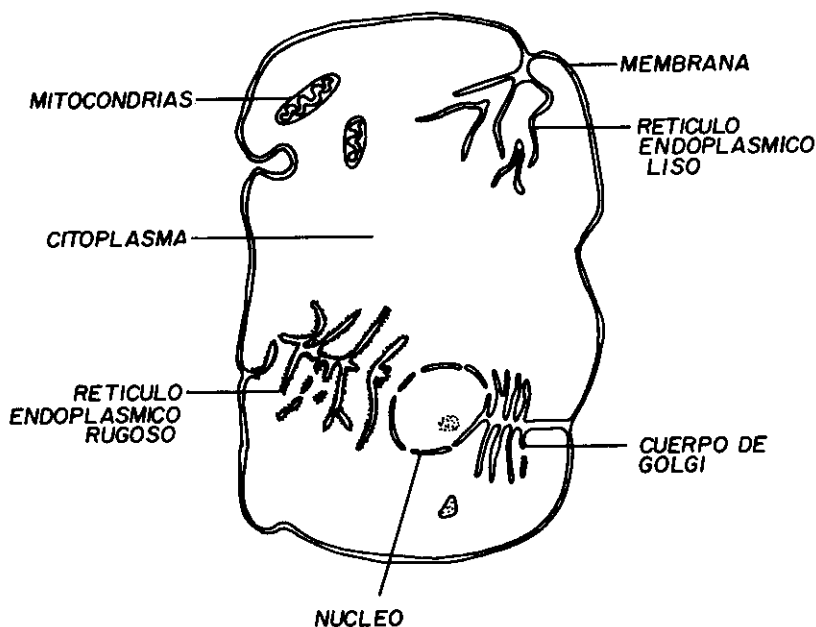


FIGURA 12

ESQUEMA DE UNA CELULA, EN DONDE SE PUEDE OBSERVAR
EL RETICULO ENDOPLASMICO



7.3 Enzimas que participan en el proceso de biotransformación (monooxigenasa polisustrato o monooxigenasas mixtas).

En la fase I, la oxidación de las sustancias a nivel del retículo endoplásmico liso se lleva a cabo por un mecanismo de momooxigenación: un átomo de oxígeno se incorpora al sustrato en tanto que el otro átomo de oxígeno forma agua. Durante esta oxidación no se acumula energía a diferencia de lo que ocurre durante la oxidación de los nutrientes. Las enzimas responsables de esta monooxigenación se denominan monooxigenasas polisustrato, monooxigenasas mixtas o sistema de citocromo p450, una substancia característica de este sistema de monooxigenasas.

Cientos de sustancias son los sustratos del sistema de las monooxigenasas mixtas, incluso sustancias propias del organismo (endobióticas) como son los esteroides, indoles, aminas biogénicas, ácidos grasos, prostaglandinas y la tirosina. Entre las sustancias xenobióticas biotransformadas por las monooxigenasas mixtas, tenemos los hidrocarburos policíclicos, como el benzopireno, los hidrocarburos halogenados como son algunos plaguicidas y los bifenilos polihalogenados; las aminas aromáticas; los epóxidos, los carbamatos; los antibióticos; algunas drogas terapéuticas, etc. (7). La única característica en común entre los sustratos de las monooxigenasas parece ser su liposolubilidad.

7.4 Inducibilidad de las oxigenasas

El sistema de monooxigenasas que lleva a cabo la oxidación de los xenobióticos está formado por tres componentes, uno de ellos es la oxigenasa final que contiene el sitio activo que interacciona con el sustrato y que es el citocromo p450. Esta oxigenasa-citocromo p450, comprende toda una familia de isoenzimas* que poseen propiedades y especificidades que se sobrepone. Las isoenzimas del citocromo p450 no están todas presentes al mismo tiempo en una célula, sino que son inducibles, es decir que se sintetiza una u otra isoenzima dependiendo de una señal génica que a su vez es inducida por la presencia de una sustancia extraña, (Ver figuras 13 y 14).

* Isoenzimas: Son las diferentes especies moleculares de una enzima, todas ellas catalizan la misma reacción pero a velocidades diferentes.

FIGURA 13

ESQUEMA DE LOS COMPONENTES DE LA MONOOXIGENACION Y SU RELACION
CON LAS FASES DE LA BIOTRANSFORMACION.

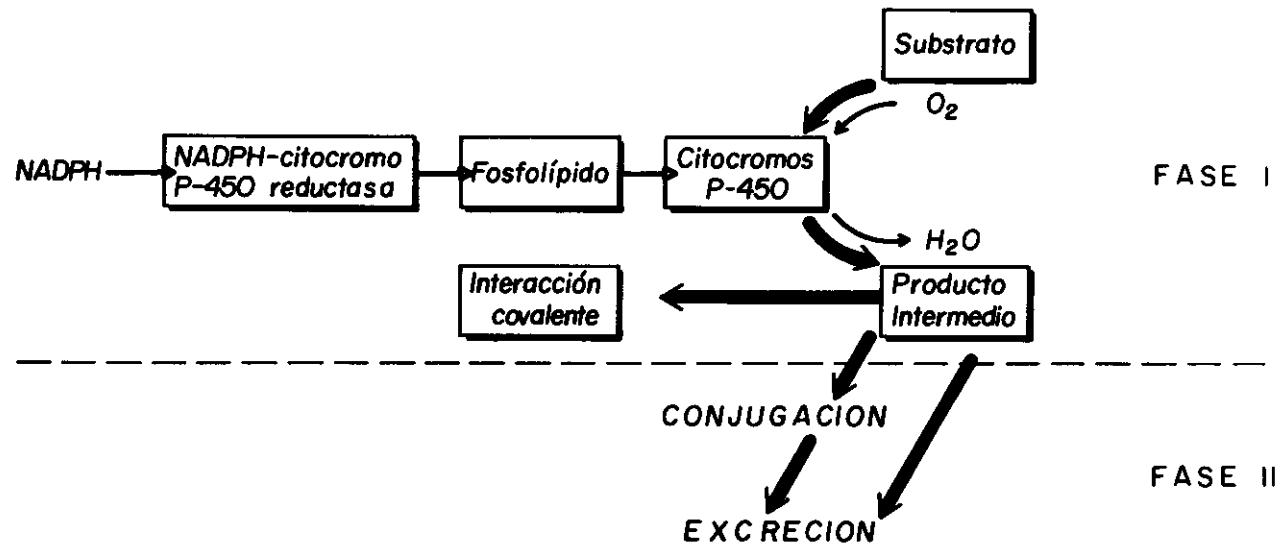
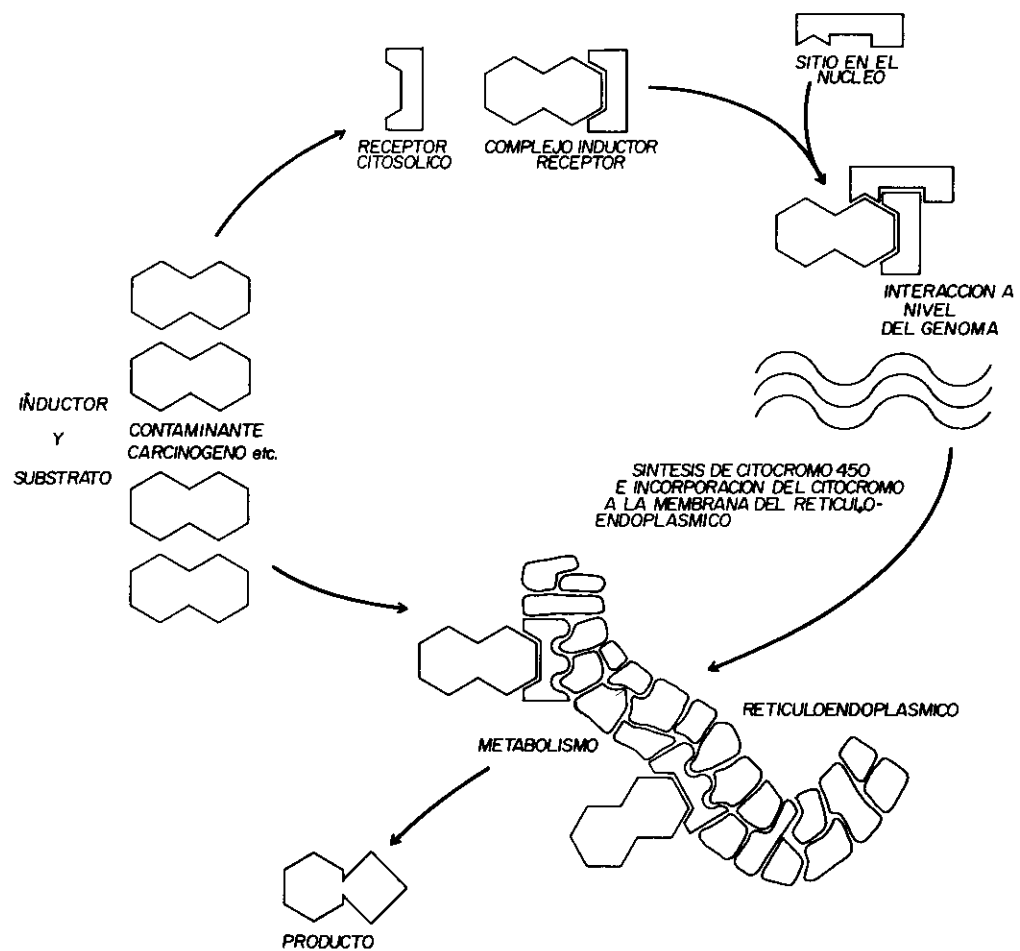


FIGURA 14
ESQUEMA DE LA RELACION ENTRE LA INDUCCION Y EL METABOLISMO DE LOS XENOBIOTICOS



Anteriormente habíamos señalado que las monooxigenasas mixtas oxidan tanto substratos endógenos como substratos xenobióticos. Probablemente existan entre 10 a 100 isoenzimas del retículo endoplásmico que oxidan substratos endógenos, pero no se conoce cual es el mecanismo de su control genético; por otro lado, para las monooxigenasas inducibles que oxidan substratos xenobióticos se conocen más de 200 drogas, carcinógenos y contaminantes que inducen su propio metabolismo y/o el de otros componentes, es decir, una sustancia puede ser a la vez substrato e inductor para una isoenzima y además inductor para la isoenzima que oxida a otra sustancia.

Los datos experimentales sobre la inductibilidad e inhibición de la actividad de la monooxigenasa polisubstrato han mostrado diferencias entre cepas de una misma especie y entre individuos de una misma cepa. La diferencia en la inductibilidad de respuesta a una misma sustancia en la inductibilidad de respuesta a una misma sustancia xenobiótica que se da entre individuos de diferentes especies, cepas, sexos, edades y estados nutricionales, está relacionada con variaciones genéticas hereditarias, que determinan el mecanismo básico de la biotransformación y la capacidad de síntesis proteica y con las condiciones externas como serían exposiciones previas a sustancias inductoras e inhibidoras de los sistemas enzimáticos (Ver figura 15).

7.5 Biotransformación de los agentes genotóxicos.

Los agentes genotóxicos son aquellas sustancias con actividad carcinogénica y/o mutagénica. Estos agentes afectan primordialmente al material genético de

las células somáticas y germinales, provocando cambios hereditarios en el fenotipo celular.

Con excepción de las sustancias con capacidad alquilante, los genotóxicos son sustancias inertes que no tienen actividad per se, ésta sólo se pone de manifiesto cuando las sustancias son biotransformadas.

FIGURA 15

ALGUNOS XENOBIOTICOS QUE ACTUAN COMO INDUCTORES DE LAS MONOOXIGENASAS POLISUBSTRATO

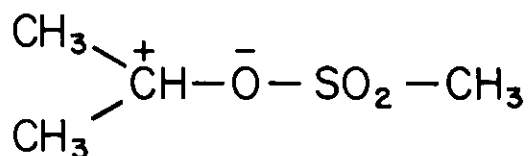
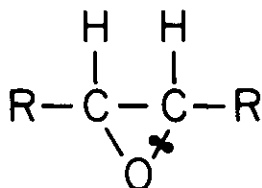
Dimetilbenzoantraceno
 Fenobarbital
 Fenilbutazona
 Aminopirina
 Tolbutamida
 Clorpromazina
 Pentobarbital
 Diclorodifeniltricloroetano (DDT)*
 Benceno
 Cafena
 Clordecone*
 Declorano
 Griseofulvina
 Antibacterianos clorados
 Triclorodibenzodioxina (TCDD)
 Lindano*
 Isoniacida
 Bifenilos policlorados
 Teofilina
 Acetona
 Ciclohexano
 Dibromocloropropano (DBCP)
 Tolueno

* Plaguicidas organoclorados

Numerosos experimentos han demostrado que los productos intermedios (fase I) del metabolismo de los genotóxicos son especies químicas muy reactivas que se denominan electrofílicos (átomos deficientes en electrones o iones positivos). Estos electrofílicos reaccionan con macromoléculas celulares (ácidos nucleicos y proteínas) provocando alteraciones que dan como resultado mutaciones y/o el desarrollo de células cancerosas (8) (ver figura 16).

FIGURA 16

EJEMPLOS DE REACTIVOS ELECTROFILICOS
(MOLECULAS SIN CARGA, CON ATOMOS DEFICIENTES
EN ELECTRONES Y IONES POSITIVOS)



7.6 Biotransformación de los plaguicidas.

Los plaguicidas orgánicos en general son biotransformados a través del sistema de las monooxigenasas mixtas; además para varios plaguicidas organoclorados (Ver figura 15) se ha demostrado su capacidad inductora. Entre los trabajadores de la industria manufacturera de DDT, Endrin, etc., se han detectado cambios en su capacidad para metabolizar otros xenobióticos (fenilbutazona, antipirina, etc.) (9).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DEL CAPITULO

- 1 Taylor, J.R. Selhorst, J.B. and Calabrese, V.P. Chlordecone.
In: Spencer, P.S. and Schaumburg, H.H., eds. Experimental and clinical neurotoxicology. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1980. Chapt. 28.
- 2 Guzelian, P.S. Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 22, 1982: 79-113.
- 3 Bungay, P.M. Dedrick, R.L. Pharmacokinetics of halogenate hydrocarbons. In: Health effects of halogenated aromatic hydrocarbons. ed. by William J. Nicholson and John A. Moor. New York: New York Academy of Sciences, 1979. (Annals of the New York Academy of Sciences; v. 320) pp. 257-270.
- 4 Cohn, W.J., Boylan, J.J., Blanke, R.V., Farris, M.W., Howell, J.R., Guzelian, P.S. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine: results of a controlled clinical trial New England Journal of Medicine, 298, 1979: 243-248.
- 5 Nebert, D.W., Eisen, H.J., Negishi, M., Lang, M.A., Hjelmeland, L.M. and Okey, A.B. Genetics mechanisms controlling the induction of polysubstrate monooxygenase (p-450) activities. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 21, 1981: 431-461.
- 6 Wright, A.S. The role of metabolism in chemical mutagenesis and chemical carcinogenesis. Mutation Research, 75, 1980: 215-241.

- 7 Kouri, R.A. and Nebert, D.W. Genetic regulation of susceptibility to polycyclic-hydrocarbon induced tumors in mice. In: Origins of human cancer. Ed. by H.H. Hiatt, J.D. Watson, J.A. Winstein. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.
- 8 Miller, E.C. Some current perspectives on chemical carcinogenesis in humans and experimental animals. Cancer Research, 36, 1978: 1479-1496.
- 9 Hunter, J., Maxwell, J.D., Stewart, D.A., Williams, R., Robinson, J. and Richardson, A. Increased hepatic microsomal enzyme activity from occupational exposure to certain organochlorine pesticides. Nature, 273, 1972: 399-401.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- (a) Gibaldi, M. and Perrier, D. Pharmacokinetics, drugs and the pharmaceutical sciences. New York: Marcel Dekker, Inc., 1975. V.I.
- (b) Ditter, L.W. and Bourne, D.W. Pharmacokinetics. In: Bauker, Gilbert S., Rhodes, Christopher T. Modern Pharmacokinetics. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1979, Chapt. 3.
- (c) Shargel, Leon and Yu, Andrew B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. New York: Appleton, Century-Crofts, 1980.