



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO



TOXICOLOGÍA 2021

Unidad 3: Definición de xenobiótico. Fases generales del Proceso Tóxico: fase de exposición y fase toxicocinética. Consideraciones generales. La fase de exposición: disponibilidad física y absorción del tóxico. Los procesos involucrados en la fase toxicocinética.

XENOBIÓTICO

Es un compuesto químico extraño a nuestro organismo que ha ingresado por cualquier vía (ingestión, inhalación o absorción a través de la piel y mucosa intestinal).

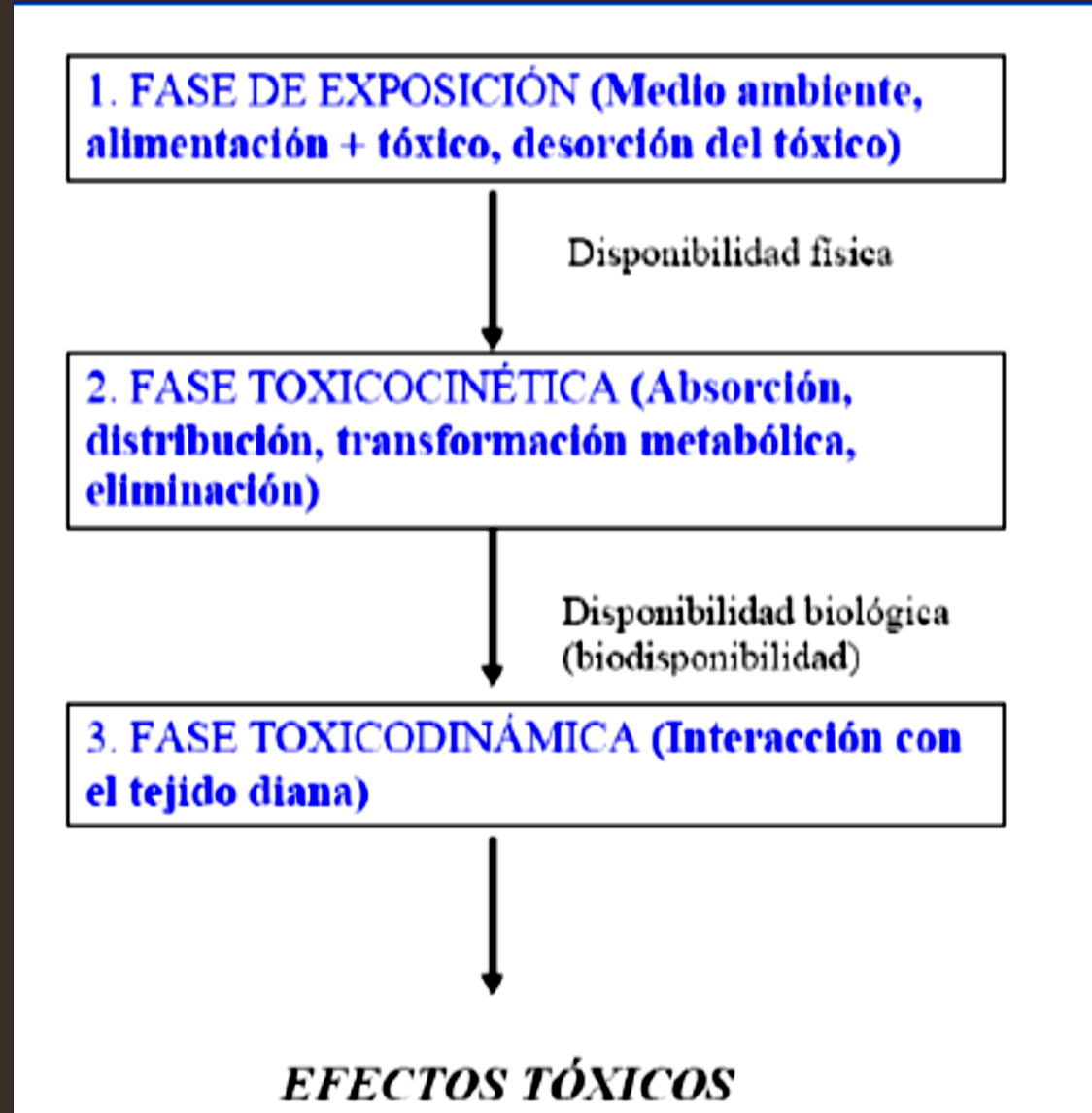


Estas sustancias pueden o no causar daño dependiendo de su concentración y su transformación en los tejidos de nuestro organismo.

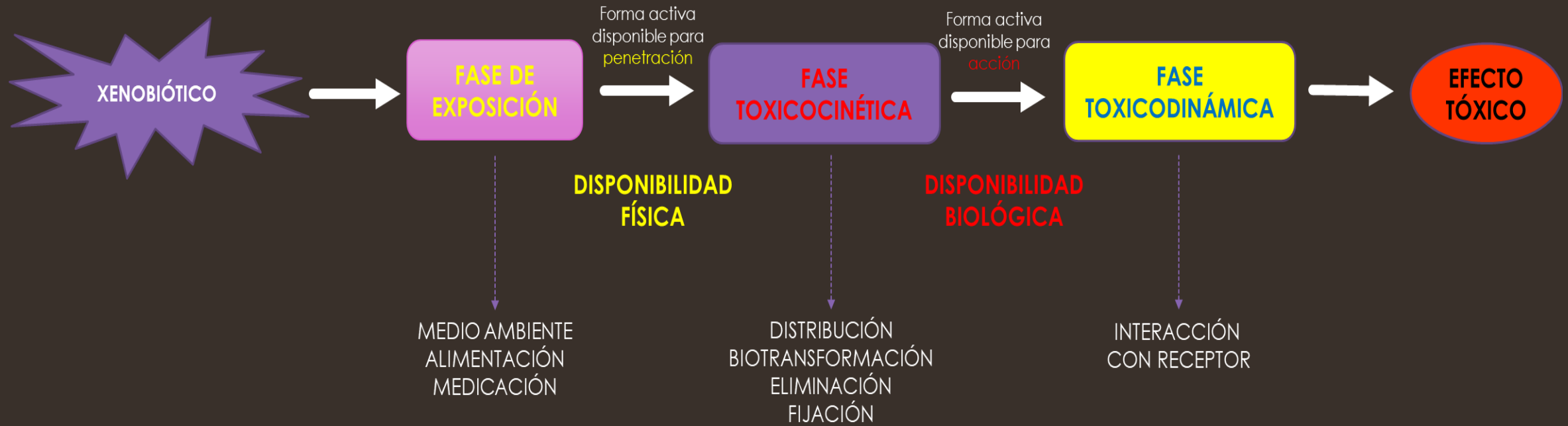


Fases de la acción tóxica

Un efecto tóxico observable responde a la suma de toda una serie de procesos complejos que se agrupan en tres fases bien determinadas...



Fases de la acción de una sustancia tóxica.



FASE DE EXPOSICIÓN: disponibilidad física y absorción del tóxico

- **FASE DE EXPOSICIÓN:** es el conjunto de factores que permiten la penetración, o absorción, de una estructura química externa hasta el interior del organismo vivo.



EXPOSICIÓN



CÓMO EL ORGANISMO SE
PONE EN CONTACTO CON
LOS TÓXICOS



NIVEL DE EXPOSICIÓN



Se debe cuantificar teniendo en cuenta:

- **PROCEDENCIA DE LA SUSTANCIA TÓXICA**
- **CINÉTICA EN EL MEDIO AMBIENTE**



Emisión

Liberación de sustancias a la atmósfera



Descarga

Vertido de sustancias tóxicas en las aguas de ríos, lagos, mares, etc.

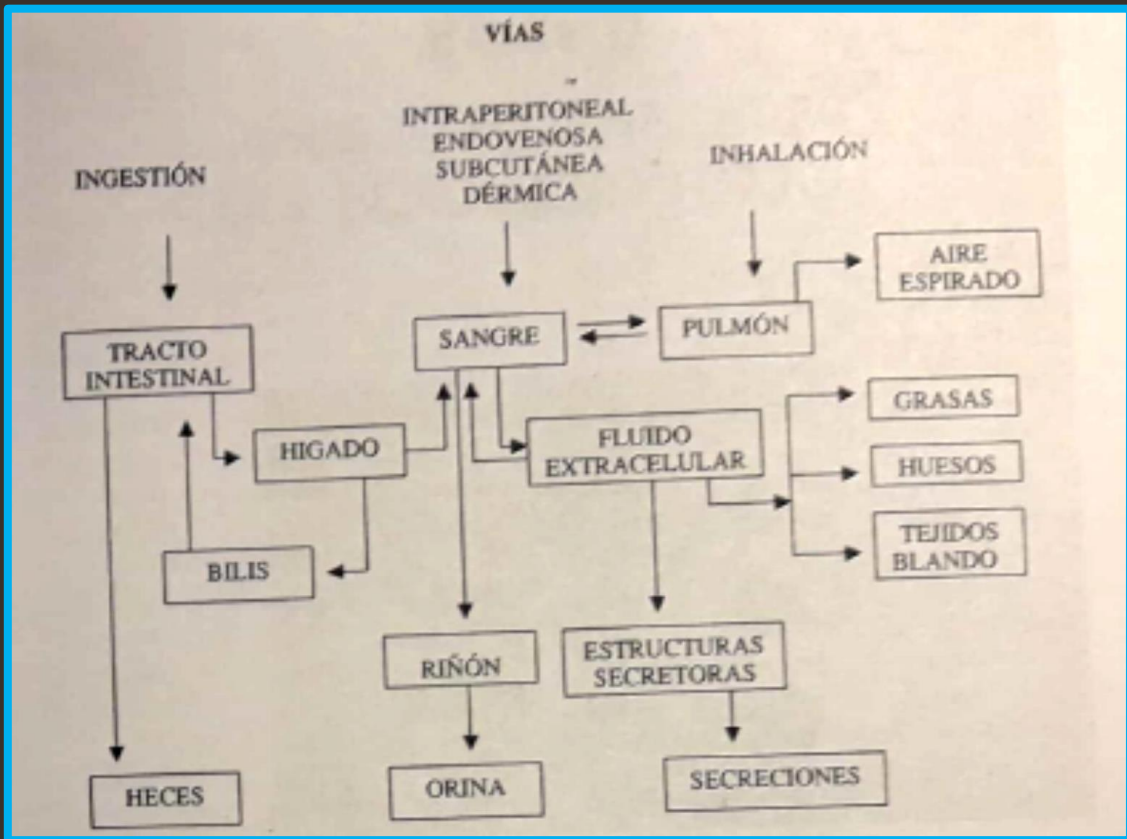
Concentración de exposición: se expresa en masa/unidad de superficie/unidad de tiempo

Exposición externa

Cantidad de tóxico ingerida o inhalada: alimentos, bebidas, medio ambiente, etc.

Exposición interna

Presencia del tóxico dentro del organismo (tóxico o sus metabolitos) en sangre y orina (ideal órgano target).



Vías de entrada ordenadas según velocidad de absorción y distribución

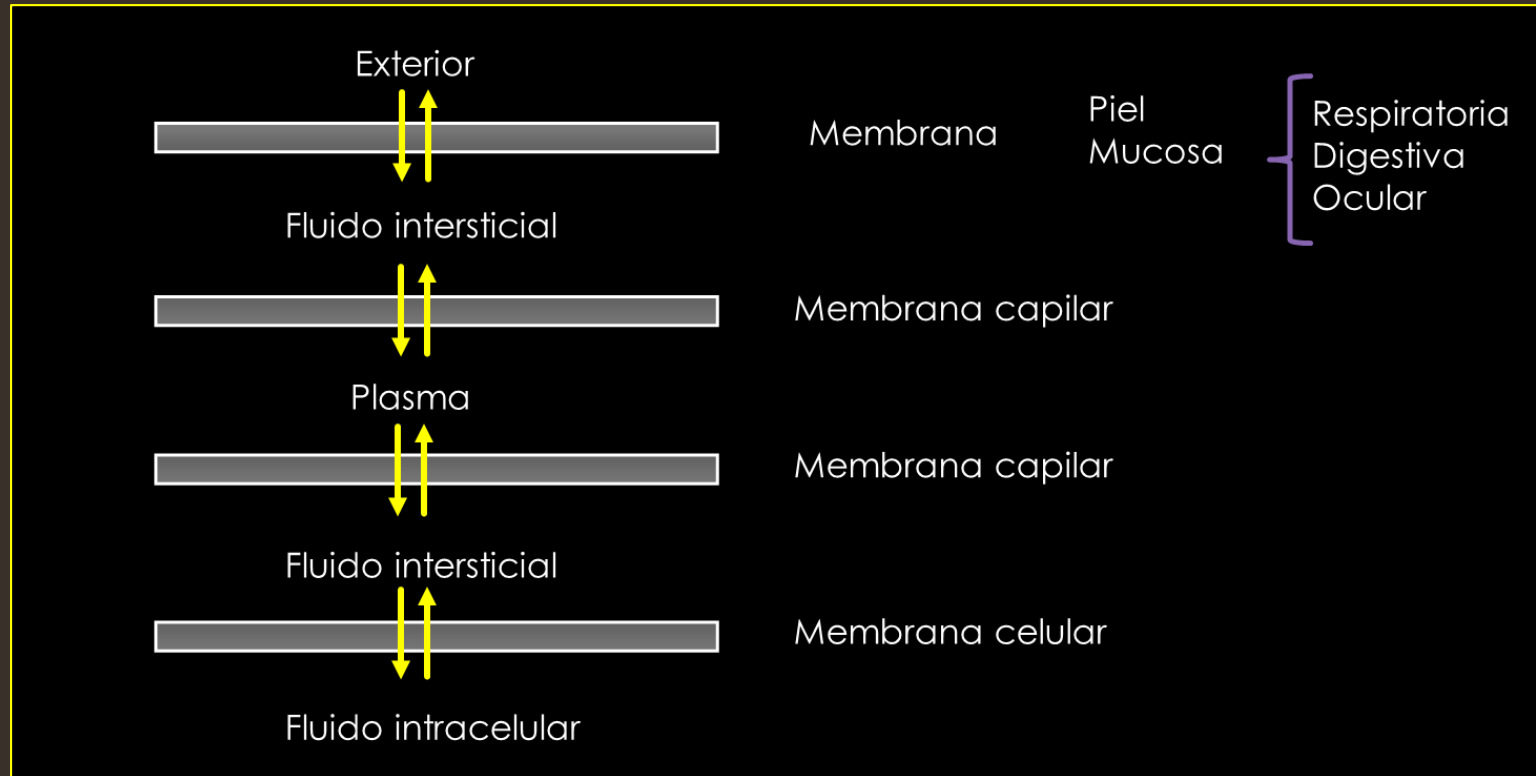


Factores determinantes del **Grado de Riesgo** vinculado a la fase de exposición:

- Higiene y seguridad en el trabajo, vivienda, ambiente en gral.
- Hábitos alimentarios de las personas.
- Propiedades físico-químicas de la sustancia, posibilidad de atravesar membranas (transporte pasivo).

ABSORCIÓN O PENETRACIÓN DEL TÓXICO

La absorción consiste en el paso de un xenobiótico desde el exterior a los fluidos biológicos (sangre, linfa, etc.) para ello el producto en disolución ha de atravesar una serie de membranas a partir de las vías de absorción que limitan en el medio externo.



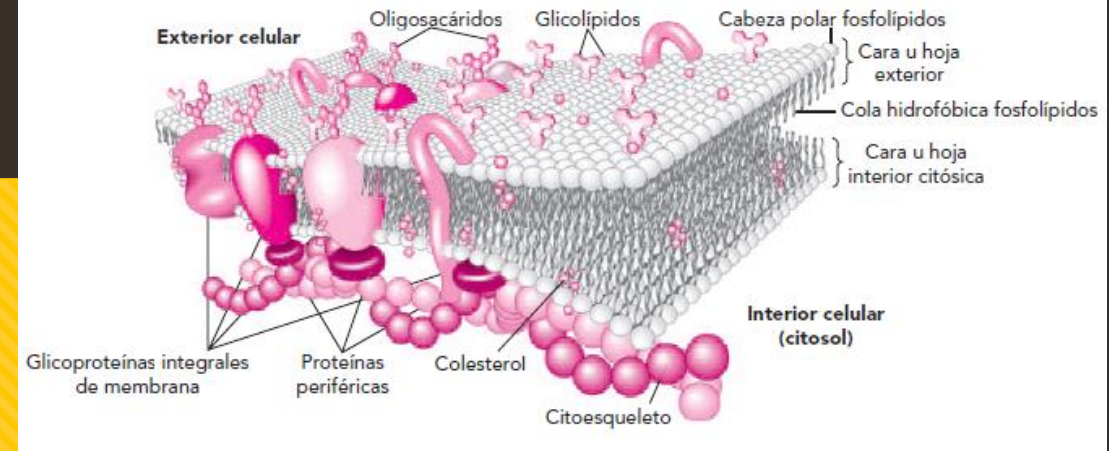
Pasos de la absorción

Para que un xenobiótico ingrese al organismo debe atravesar diferentes membranas biológicas

Propiedad molecular esencial: **LIPOSOLUBILIDAD**

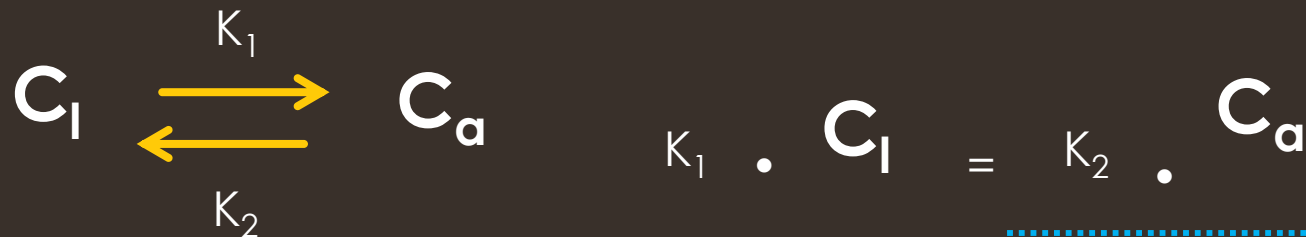


Parámetros que inciden: pH, grado de ionización y el coeficiente de reparto



- Debido a su composición, la membrana es permeable a moléculas con características lipófilas y de tamaño pequeño.
- Las moléculas que poseen otra naturaleza atraviesan la membrana mediante otros mecanismos, conocidos como mecanismos de transporte de membrana.

Factor de bioacumulación K_b



C_l : agente tóxico en la fase lipídica

C_a : agente tóxico en la fase acuosa

El tiempo que tarda un organismo en equilibrarse con su medio ambiente va a depender de:

1. Grado de lipofilia del xenobiótico
2. Concentración del xenobiótico en el ambiente.
3. Superficie de intercambio.
4. Volumen total del organismo.
5. Masa grasa que caracterice al organismo.

$$K_b = \frac{C_l}{C_a} = \frac{K_1}{K_2}$$

Mecanismos por los que las sustancias atraviesan las membranas biológicas

Las moléculas se mueven en el organismo de dos maneras:

- Transferencia a través del flujo voluminoso (por la corriente circulatoria).
- Difusión (molécula a molécula).

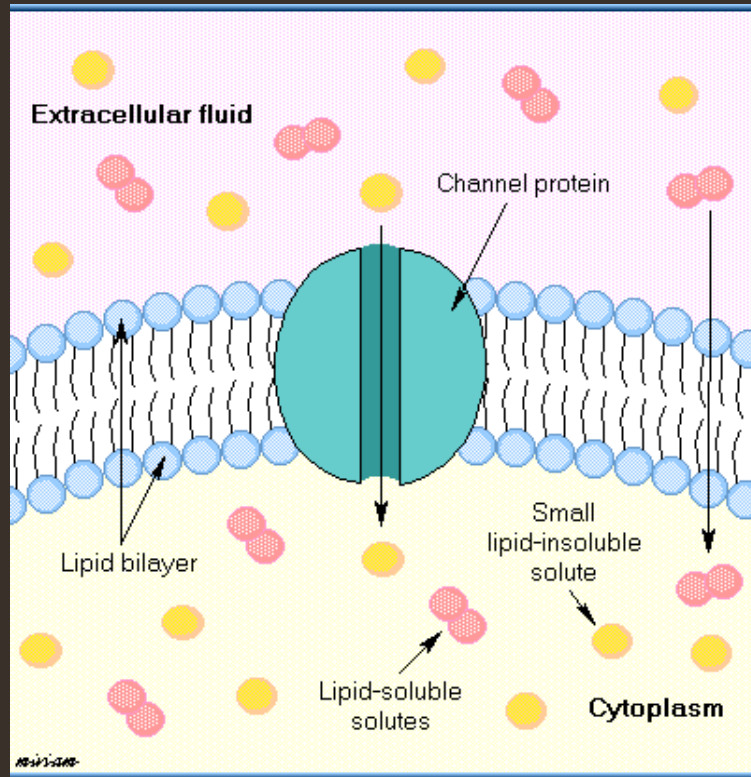
Forma	Mecanismo	Presión	Depende del gradiente de concentración
Filtración	Paso por poros	Sí	Sí
Dilución	Dilución	-	Sí
Transporte Facilitado	Portador	-	No
Activo	Portador + ATP	-	No

Otros:

Fagocitosis: célula (fagocito) engloba a una partícula sólida.

Pinocitosis: por invaginación de la membrana se introduce una gota de líquido externo.

Difusión pasiva



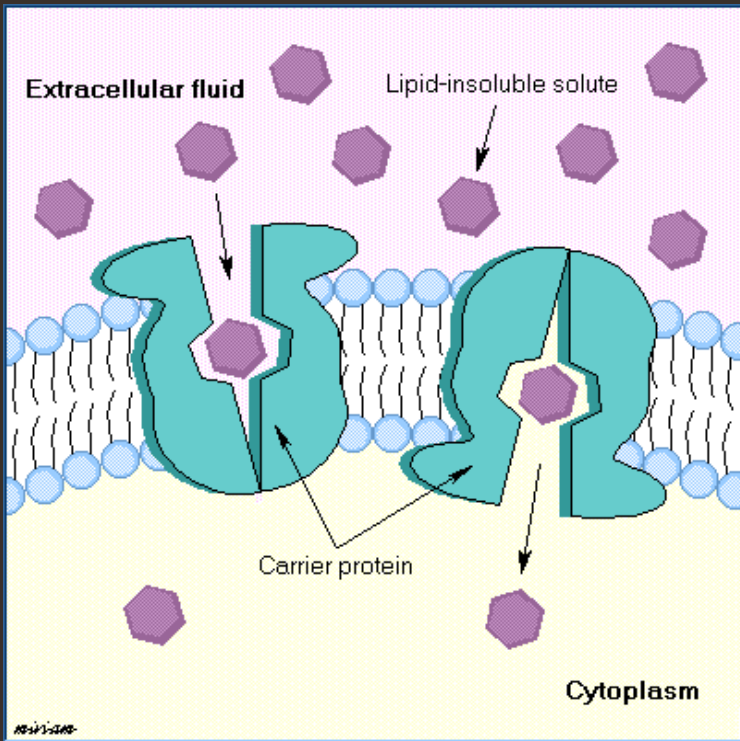
- Directa a través del lípido.
- A través de poros acuosos (acuaporinas): filtración.
- Mecanismo pasivo que implica el paso a través de los poros acuosos de la membrana, se realiza en función de un gradiente de presión hidrostática u osmótica.
- Pasan sustancias hidrosolubles de masa molecular menor a 150 kDa si son esféricas y hasta 400 kDa si son de cadena lineal.

Transporte mediado por proteínas

Características de las proteínas:

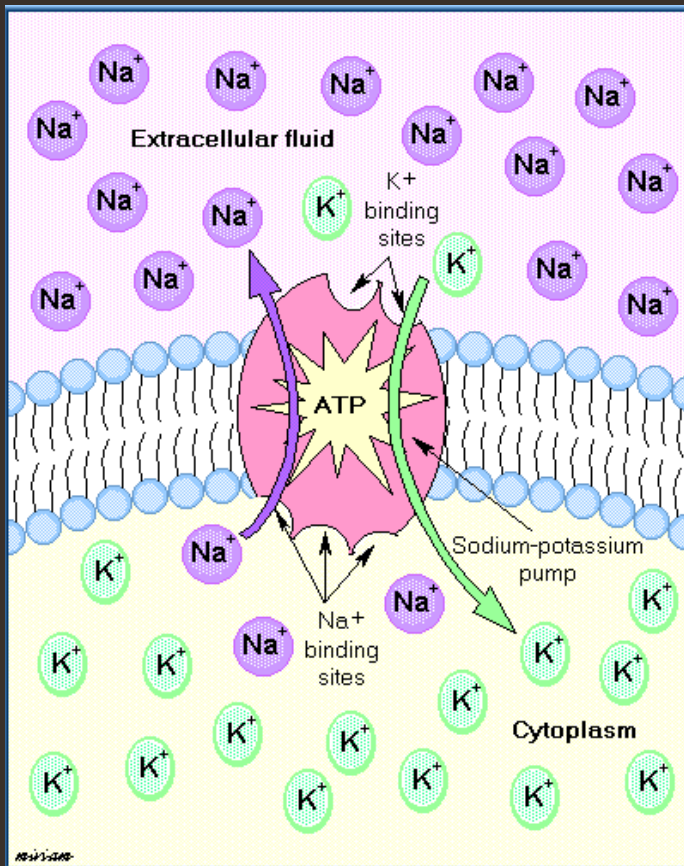
- La velocidad de paso es, en general, más rápida que la difusión pasiva.
- Es específico para un tipo de soluto.
- Es saturable con cinética de Michaelis-Menten.
- Puede haber diferencias de paso en una y otra dirección de la membrana.
- Puede ser inhibido competitivamente por inhibidores.
- Puede ser regulado por el estado de fosforilación, inducción o represión de la proteína o su gen.
- Depende de la capacidad de cada tejido de expresar la proteína.

Transporte mediado por proteínas



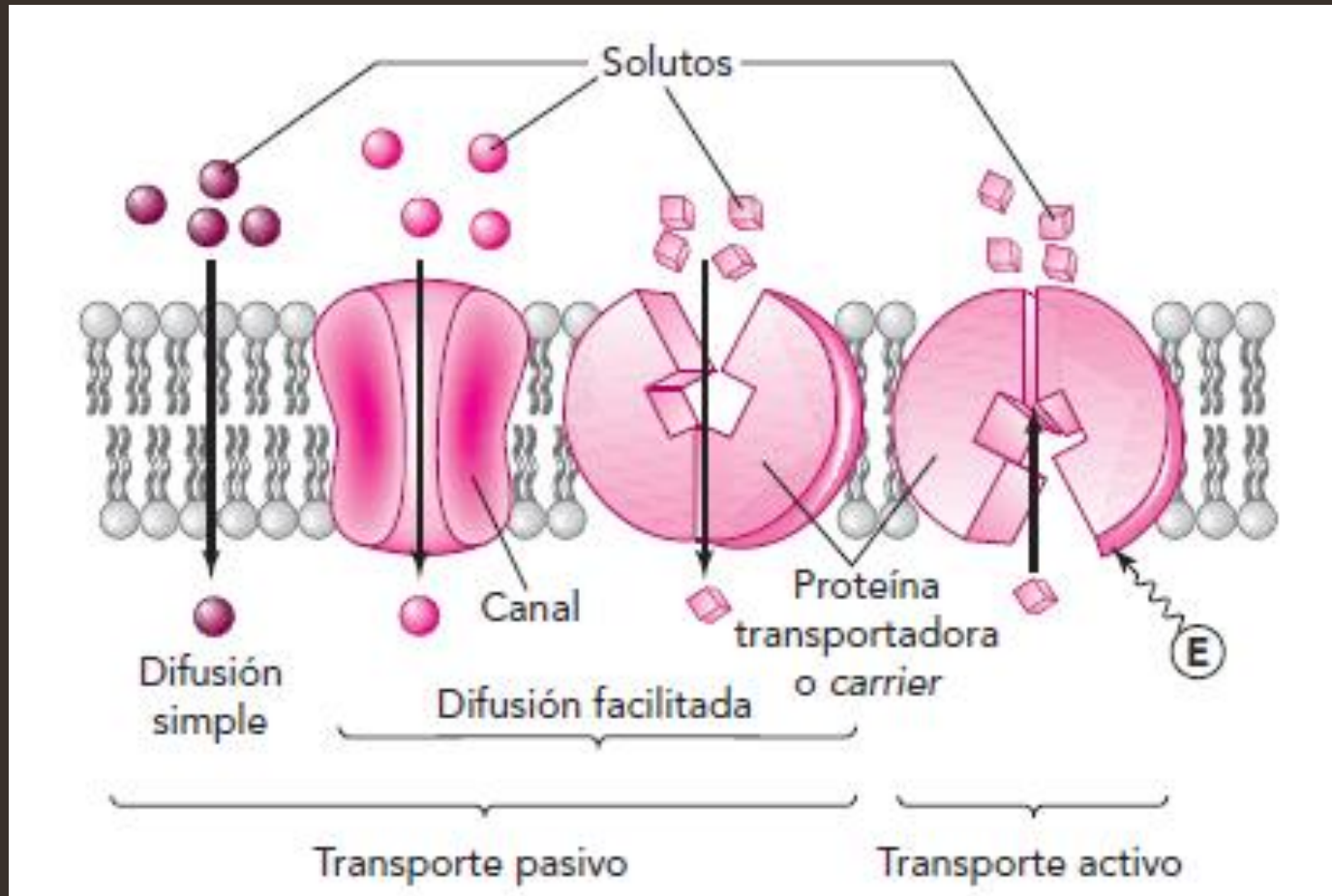
- **SIN GASTO** de energía.
- Se realiza a través de un gradiente de concentración.
- Incluye a la difusión facilitada y el transporte mediante un transportador sin gasto de energía que se diferencian en la especificidad.
- **Difusión facilitada:** a través de una proteína que forma un canal de forma no selectiva, solo depende del diámetro de poro y del tamaño de la molécula.
- **Mediante transportador:** mediante una proteína que reconoce determinadas moléculas, por ej.: azúcares, aminoácidos y dipéptidos. Es un paso más selectivo que la difusión facilitada.

Transporte mediado por proteínas



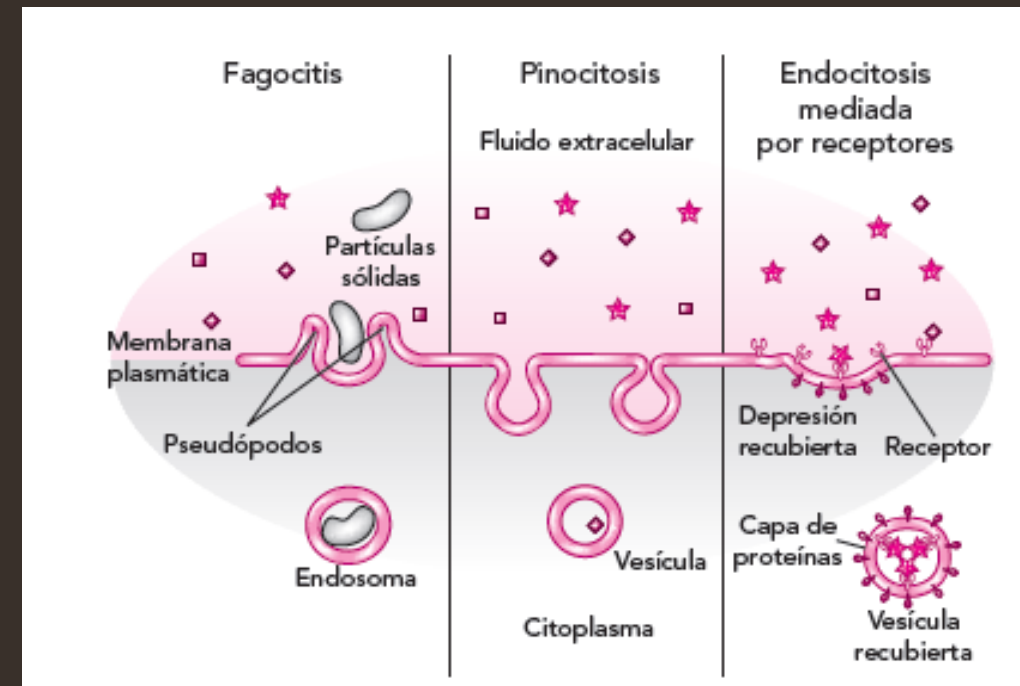
- **CON GASTO** de energía o **transporte activo**.
- Se realiza contra un gradiente electroquímico.
- Requiere consumo de energía del metabolismo celular, por ej.: hidrólisis de ATP.
- Puede ser inhibido por mecanismos o sustancias que interfieran en la producción de energía (t^a, atmósfera anaerobia), por sustancias que interfieran las proteínas transportadoras y por carencia de sustancias necesarias para la síntesis o funcionamiento de proteínas.
- Es importante en el transporte de xenobióticos en el hígado, riñón, SNC y para el mantenimiento del balance de electrolitos y nutrientes,

Transporte membranaral pasivo y activo



Otros sistemas de transporte

- Las macromoléculas se transportan mediante **exocitosis** o **endocitosis**.
- En la **exocitosis**, las vesículas intracelulares se fusionan con la membrana expulsando su contenido al exterior.
- En la **endocitosis** se forma una invaginación, pequeña en la pinocitosis y grande en la fagocitosis, que engloba las macromoléculas del exterior de la membrana; estas invaginaciones se rompen en el interior de la célula, formando vesículas que contienen las macromoléculas.



Penetración a través de la piel

- Velocidad y grado de penetración.
- Propiedades físico-químicas de las sustancias: pH, grado de ionización, tamaño de las moléculas.
- Factores locales: temperatura y flujo sanguíneo.
- Especie animal y grado de integridad del tejido dérmico.

LA PIEL: absorción dérmica de tóxicos

La piel es nuestro mayor órgano cuya función es protegernos de las sustancias tóxicas. Cuando un tóxico logra atravesar esa barrera, puede llegar al torrente sanguíneo y de ahí a todo el organismo

En algunos pañales se han encontrado neurotóxicos y tóxicos, que pueden irritar la piel del niño, más débil y permeable

Los pesticidas y plaguicidas dejan partículas tóxicas que pueden impregnar objetos de la casa o de la calle como los columpios

La radiación ultravioleta del sol. La epidermis infantil contiene menos queratina que la de los adultos

○ Principales sustancias tóxicas

El plomo presente en pinturas y barnices de muebles (cuna)

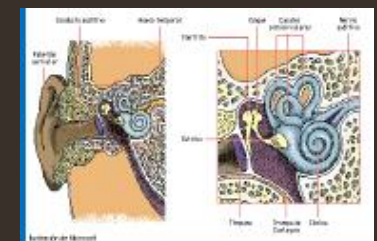
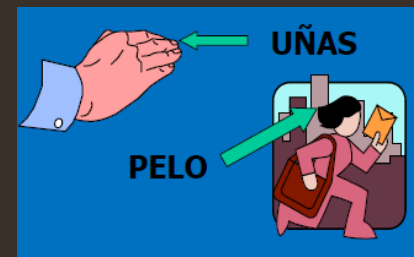
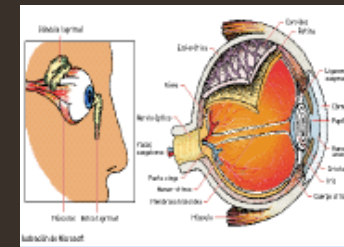
ESTRUCTURA DE LA PIEL

Papila de la dermis
Nervio
Lóbulos de grasa
Glándula sebácea
Glándula sudorípara

Pelo
Poro
Bulbo capilar
Músculo erector del pelo
Vasos sanguíneos

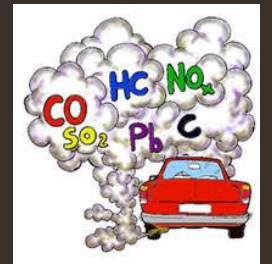
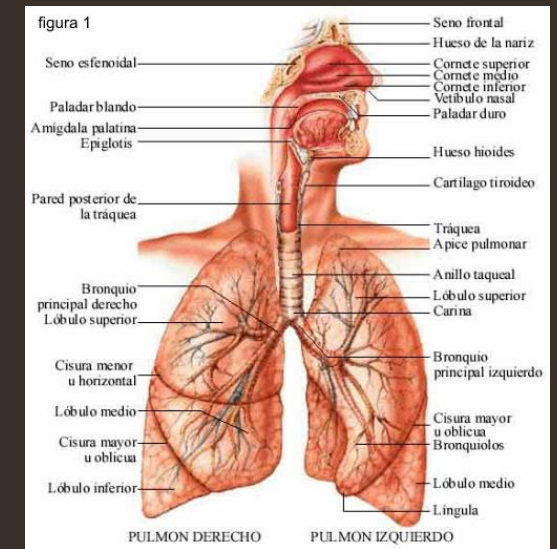
Epidermis
Dermis
Capa subcutánea o hipodermis

© ITALFARMACO / P. Terziado



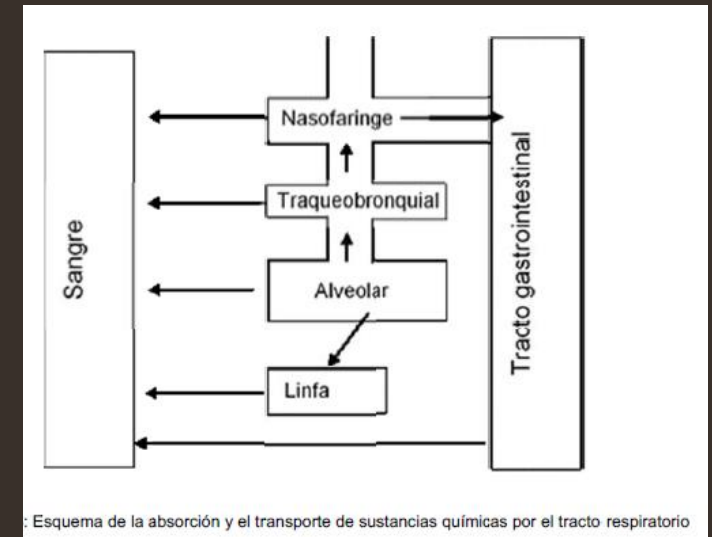
Penetración por vías respiratorias

- Factor limitante: tamaño de partículas ($< 1\mu\text{m}$).
- Gases y vapores: CO , NO_2 , Cl_4 , C_6H_6
- Pequeñas partículas en suspensión líquidas (aerosoles) o sólidas (nubes, polvo, polen, etc.).



Factores que influyen en la difusión del xenobiótico hacia la sangre a nivel de alveolos:

- La presión parcial de los gases.
- Las concentraciones del tóxico en los pulmones y en la sangre.
- La capacidad del tóxico para enlazar con las proteínas de la sangre.
- La solubilidad del tóxico en los lípidos sanguíneos.

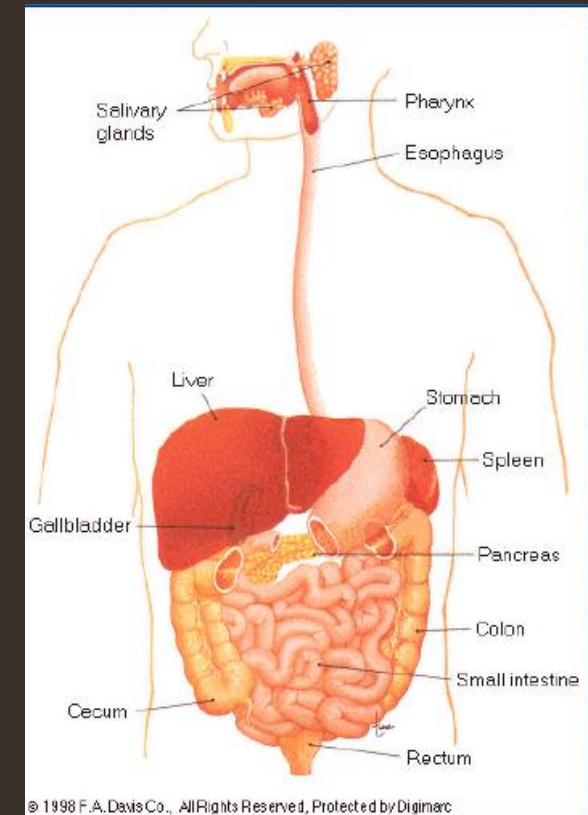


Penetración por vía oral

- Alcanza a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano.
- Agentes irritantes primarios, o cáusticos, provocan daño a nivel local: ácidos, álcalis, fenoles.
- Mayoría son sistémicos se absorben por el TGI.

Principales factores que afectan la absorción en el TGI:

- tipo de células en el sitio específico
- tiempo que la sustancia sigue estando en el sitio
- pH del estómago o del contenido intestinal



La velocidad de penetración de un xenobiótico en el estómago e intestino dependerá del grado de disociación molecular y su pH.

Para ácidos débiles

$$pK_a - pH = \log \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

ácido benzoico: $pK_a = 4$
estómago: $pH = 2$

$$4 - 2 = \log \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

$$100 = \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

La relación favorece la absorción

intestino: $pH = 6$

$$4 - 6 = \log \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

$$-2 = \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

$$\frac{1}{100} = \frac{[\text{no ionizada}]}{[\text{ionizada}]}$$

Para bases débiles

$$pK_a - pH = \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

anilina: $pK_a = 5$
estómago: $pH = 2$

$$5 - 2 = \log \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

$$1000 = \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

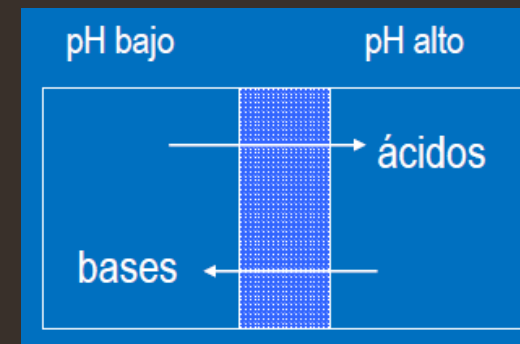
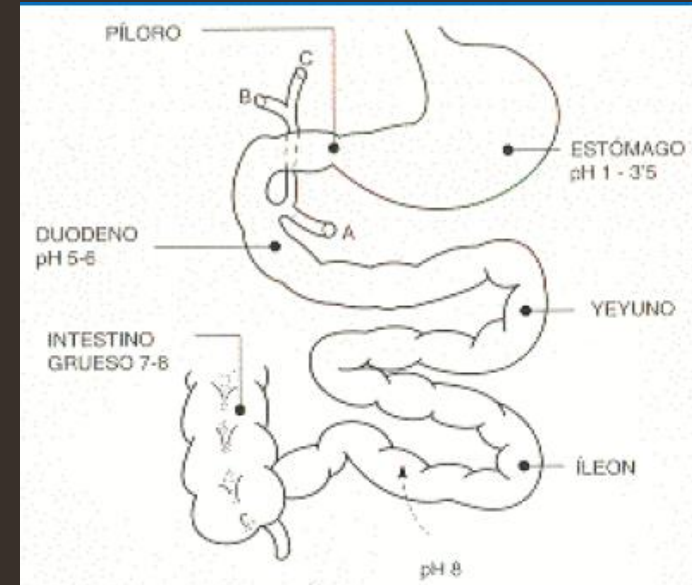
intestino: $pH = 6$

$$5 - 6 = \log \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

$$-1 = \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

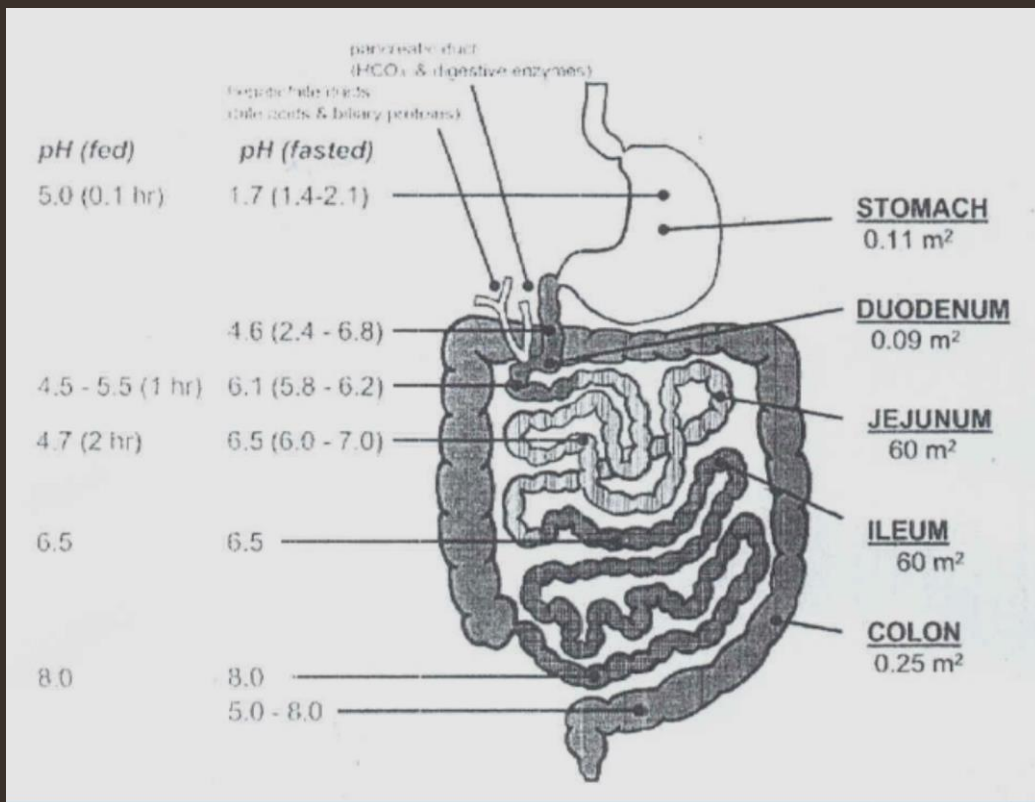
$$\frac{1}{10} = \frac{[\text{ionizada}]}{[\text{no ionizada}]}$$

La relación favorece la absorción

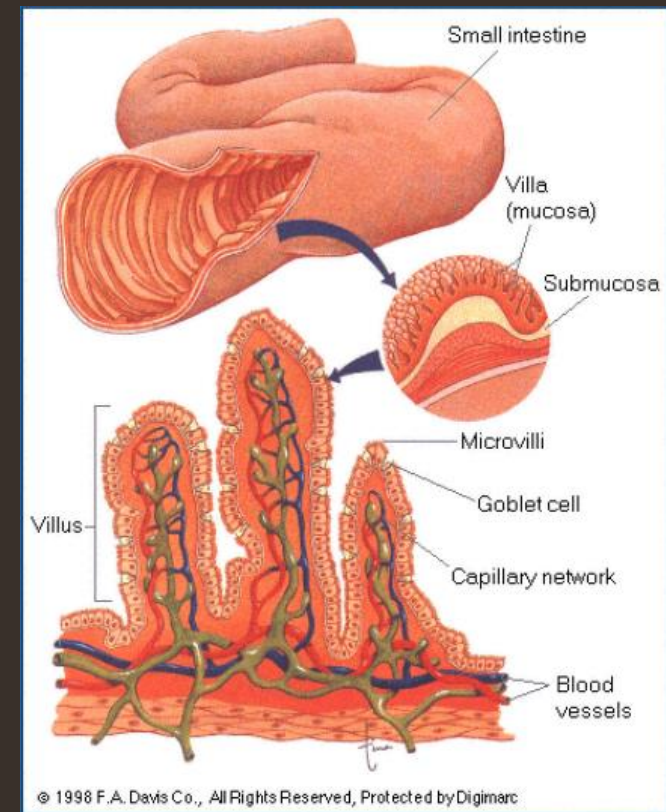


Factores que pueden incidir en la estabilidad de la estructura del xenobiótico

Estómago e intestino con alimento



Área superficial



Factores que pueden incidir en la estabilidad de la estructura del xenobiótico

➤ Sistemas especializados de transporte

5-fluorouracilo	→	pirimidina
talio	→	transportador del Fe
Plomo	→	Calcio
Co y Mn	→	compiten con Fe

➤ Factores que alteran la absorción gastrointestinal

EDTA (secuestra Ca)	→	aumenta permeabilidad mm
motilidad intestinal	→	tiempo de residencia

➤ Características físico- químicas de las sustancias

solubilidad
tamaño de partícula

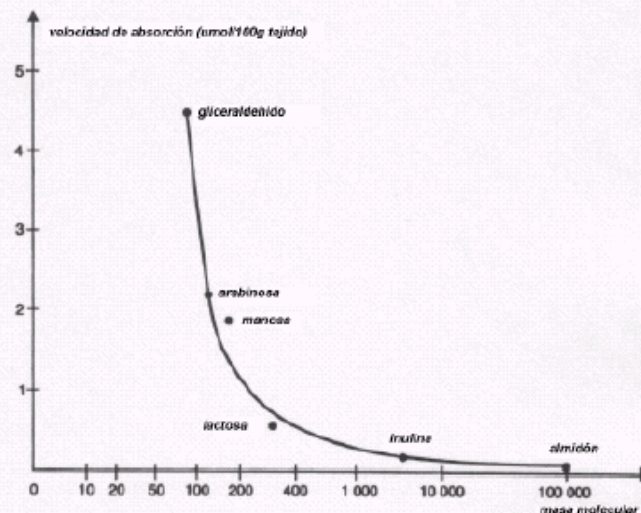
➤ Absorción de materia particulada

colorantes azoicos o polímeros → pinocitosis

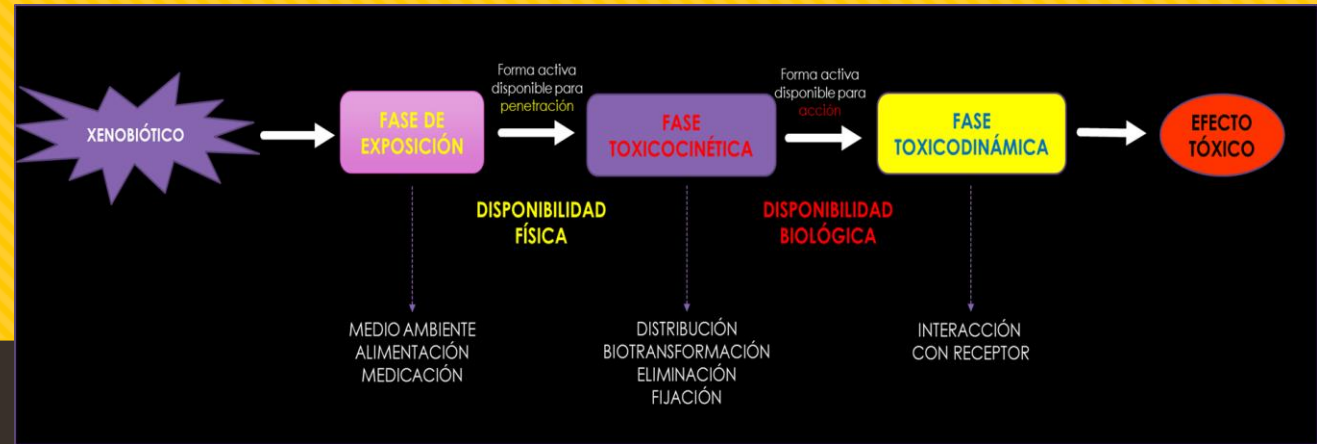
➤ Estabilidad química de las sustancias

pH ácido (estóm.)	→	formación de nitrosaminas
enzimas digestivas	→	veneno de víbora (no tóxico vía oral)
flora intestinal	→	Nitrato a nitrito

RELACION ENTRE EL TAMAÑO MOLECULAR Y LA VELOCIDAD DE ABSORCIÓN INTESTINAL



Fase toxicocinética



Conjunto de procesos que dentro del organismo vivo determina la cantidad de tóxico que será capaz de tomar contacto con el sistema biológico específico con el que reacciona.

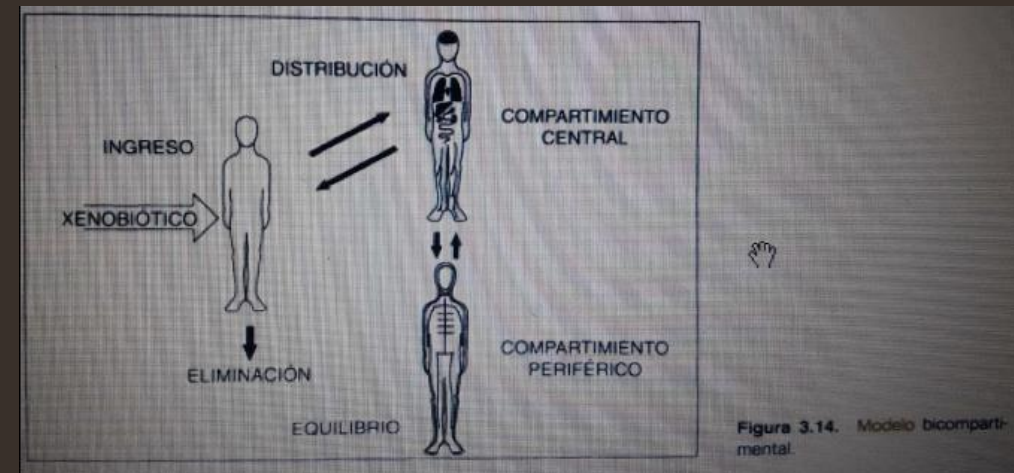
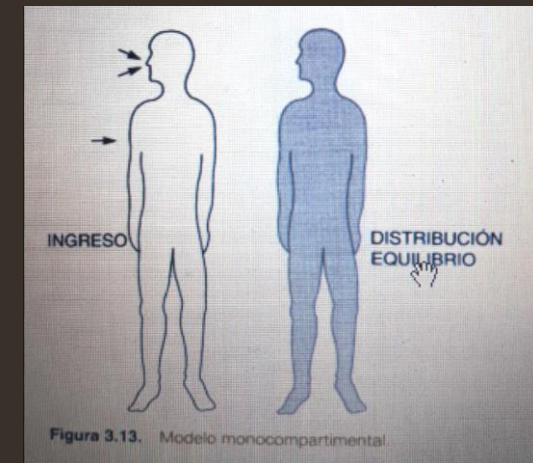


- Fase intermedia en el mecanismo global del fenómeno tóxico.
- Los procesos implicados en esta fase determinan la **disponibilidad biológica** del tóxico.
- Los procesos involucrados son: distribución, biotransformación, fijación y la eliminación o excreción del tóxico.

Modelos compartimentales: postula una división del organismo en compartimentos, aún cuando no tenga una correspondencia exacta con la realidad anatómica y fisiológica.

1. **Modelo monocompartimental:** un xenobiótico difunde de modo homogéneo e instantáneo hacia toda la masa corporal, no presenta afinidad específica por algún tejido u órgano que le retenga, se estima que el organismo funciona como un único compartimento.

2. **Modelo bi y multicompartimentales:** el xenobiótico se distribuye de modo heterogéneo y lento, lo que puede inducir a que se concentre más en unos tejidos que en otros.



Modelos compartimentales

Compartimento central: todos aquellos órganos, tejidos y fluidos del organismo que tienen una cinética semejante forman parte del mismo compartimento.

Compartimento periférico: aquel órgano o tejido que con una cinética diferente lo retiene y concentra.



Modelos compartimentales

El número de compartimentos que pueden considerarse es muy grande, distinguiendo los según dos criterios fundamentales:

1. **Riego sanguíneo**: los xenobióticos son transportados por la sangre, los órganos mas vascularizados recibirán (y eliminarán) los productos con mayor velocidad y cantidad.
2. **Características físico-químicas**: de los diferentes tejidos que presentan diferente afinidad a los tóxicos dependiendo de los coef. de reparto y la capacidad para unirse a proteínas o lípidos tisulares.

Los compartimentos que hacen de depósitos de xenobióticos son:

- a. Proteínas plasmáticas circulantes.
- b. Proteínas tisulares e intracelulares.
- c. Ácidos nucleicos.
- d. Lípidos celulares.

- ✓ Proteínas plasmáticas circulantes.
- ✓ Proteínas tisulares e intracelulares.
- ✓ Ácidos nucleicos



Retienen los xenobióticos por *absorción* mediante enlaces relativamente estables (enlaces iónicos, de hidrógeno, ión-dipolo, dipolo-dipolo, fuerzas de Van der Waals, etc.)



REVERSIBLES

- ✓ Lípidos celulares.



Los xenobióticos se *disuelven* conforme a su coeficiente de reparto y se retienen por enlaces no iónicos y fuerzas de Van der Waals.

En la práctica toxicológica, los compartimentos se reducen a:

- Sangre
 - Vísceras muy irrigadas
 - Tejido adiposo.
 - Huesos, pelos y uñas.
1. Compartimento central: aprox. 10% del peso corporal, esta constituido por el agua plasmática, intersticial e intracelular fácilmente accesible.
 2. Compartimento periférico: integrado por agua intracelular difícilmente accesible y depósito tisulares, aproximadamente 70% del peso corporal.

Para los cálculos toxicocinéticos se considera el tiempo, parámetros fisiológicos y físico-químicos.

Parámetros fisiológicos: peso y volumen corporal, volumen del compartimiento, volumen y flujo sanguíneo, ritmo respiratorio.

Parámetros físico-químicos: coeficiente de partición del xenobiótico considerado en tejido/sangre y aire/sangre, constantes de absorción, distribución y eliminación, constantes de biotransformación.

Aplicaciones de la toxicocinética

- Estimación de las velocidades de absorción, metabolismo y eliminación de los xenobióticos, grado de unión a proteínas transportadoras.
- Elaboración de modelos que permitan explicar e interpretar datos bajo diferentes condiciones fisiológicas, patológicas y ambientales.
- Generar conocimientos que permitan disminuir la biodisponibilidad de los tóxicos absorbidos para su aplicación terapéutica.
- Favorecer la interpretación química de las determinaciones de los xenobióticos en muestras corporales,
- Calculo de la capacidad limite de metabolismo o excreción de un tóxico.
- Interacción de los xenobióticos entre sí y con los alimentos.
- Detección y explicación de algunas reacciones indeseables de los medicamentos.
- Predicción de la acumulación y transferencia de compuestos químicos entre los seres vivos y el medio ambiente (ecotoxicidad).

Distribución del xenobiótico

Una vez que el xenobiótico llega a la sangre, puede decirse que se encuentra en condiciones para que tenga lugar su **distribución, o translocación**, por todo el cuerpo.

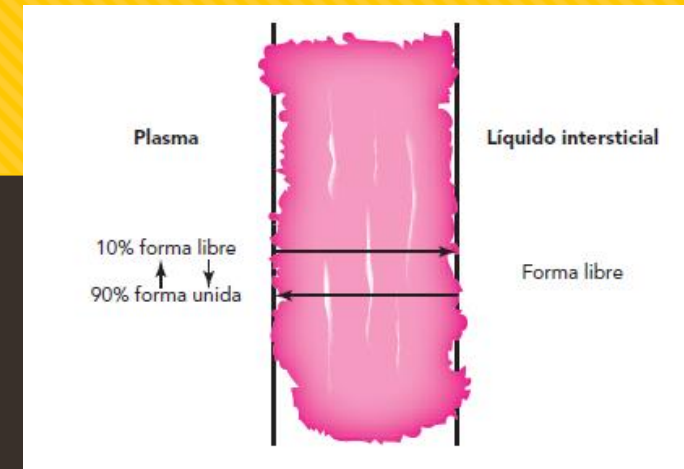


La distribución del tóxico dependerá de su capacidad de atravesar membranas y su afinidad por diversos componentes celulares.

Distribución del xenobiótico

UNIDO A PROTEÍNAS

- Proteínas plasmáticas
- Enlaces débiles no covalentes : iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals.
- Unión reversible.
- Albúmina: compuestos endógenos y exógenos.
- β -globulina (tranferrina): transporte esencial de Fe, α -globulina (céruloplasmina).
- Lipoproteínas: transportan las sustancias liposolubles (colesterol, hormonas esteroideas y vitaminas).
- Algunos xenobióticos hidrosolubles que no atraviesan las membranas celulares (iones, inulina, etc.) se retienen en el plasma y el líquido extracelular.



Barreras en el organismo que dificultan el paso de xenobióticos

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Está formada por un conjunto de estructuras que dificultan el paso de las sustancias hidrófilas desde los capilares hacia el SNC.

1) las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente adosadas sin dejar espacios intercelulares; **2)** entre una y otra célula existen bandas o zónulas ocludens que cierran herméticamente el espacio intercelular; **3)** hay una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio; **4)** los pericitos forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean el capilar y **5)** las prolongaciones de los astrocitos de la glía perivascular forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar.

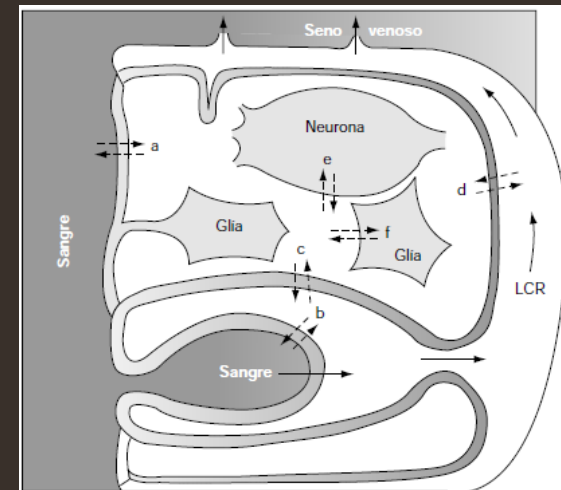
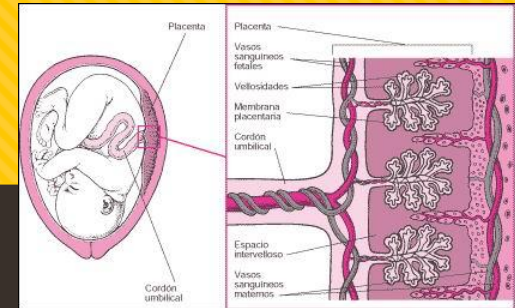


Fig. 4-8. Esquema de los compartimentos intracraneales. Las flechas continuas indican la dirección del flujo del LCR. Las flechas discontinuas indican los sitios donde existe difusión de agua y solutos: a) a través de la BHE (de capilar a espacio intersticial); b) a través del epitelio de los plexos coroideos; c) a través de la membrana ependimaria entre el espacio ventricular y el espacio intersticial; d) a través de la piamadre entre el espacio intersticial y el espacio subaracnoideo; e) a través de la membrana neuronal, y f) a través de la membrana de células gliales.

Barreras en el organismo que dificultan el paso de xenobióticos

BARRERA PLACENTARIA



- Puede ser atravesada por xenobióticos como consecuencia de la exposición de la madre.
- Los fármacos pueden pasar por difusión pasiva y su velocidad de paso depende del gradiente de concentración, de la liposolubilidad, del grado de ionización y del pH de la sangre materna y fetal.
- La fijación a proteínas limita el paso cuando el fármaco. Cuando es muy lipófilo y no polar no depende de la unión a proteínas sino del flujo sanguíneo placentario. La unión a proteínas y el pH fetales son menores que en la madre.
- La placenta tiene enzimas que pueden metabolizar los fármacos y los metabolitos que pasan de la madre al feto, y viceversa.
- La barrera placentaria es particularmente acentuada en el primer trimestre del embarazo y disminuye en el tercer trimestre debido al progresivo aumento en la superficie y la reducción de su grosor .

Para el cálculo del reparto de un xenobiótico entre fluidos y tejidos es útil el coeficiente de distribución tisular (CDT):

$$\text{CDT} = \frac{\text{Concentración en tejido}}{\text{Concentración en sangre}}$$

En resumen:

El paso de los xenobióticos desde el torrente circulatorio a los tejidos depende de:

1. su lipo/hidro solubilidad.
2. peso molecular y estado de agregación (la unión a macromoléculas proteicas lo reduce).

Las sustancias que mejor se difunden son las de coeficientes de partición lípido/agua alrededor de 1. Sin embargo, hay sustancias que, por un posible mecanismo alostérico, producen un cambio en la permeabilidad de la membrana, bien abriendo los poros, bien modificando los sistemas de transporte, bien actuando sobre enzimas del interior de la membrana (AMP-c).

Además de todo esto, sigue rigiendo la reducida capacidad de atravesar membranas por las sustancias ionizadas; sólo la fracción no-ionizada al pH del plasma (forma más liposoluble) tiene fácil acceso a los órganos.

Fijación o retención del tóxico

- Los xenobióticos que circulan por el torrente circulatorio y se distribuyen por todo el organismo, pueden acumularse y por lo tanto concentrarse en algunos tejidos y órganos específicos.
- Esta retención puede ser de dos tipos:
 - a) En los tejidos sensibles al xenobiótico, o lugares de acción (localización).
 - b) En tejidos de acumulación o almacenamiento, lo que supone una retención que impide ejercer el efecto tóxico del xenobiótico; por ejemplo, el plomo que se acumula en el tejido óseo, aunque suele dañar los tejidos blandos.

Fijación o retención del tóxico

- La sangre arterial aporta el xenobiótico a los órganos, y la venosa los extrae, aunque cada tejido puede retener determinadas cantidades, y se alcanza un estado estacionario o de meseta.
- 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.
- El hígado y riñón son dos órganos que poseen elevada capacidad para enlazar estructuras xenobióticas, son los órganos que concentran más tóxicos de todos los del cuerpo.
- **En resumen:** las sustancias liposolubles se depositan y almacenan en tejido nervioso y depósitos grasos; las sustancias coloidales en el sistema reticuloendotelial, y los metales pesados en los huesos y riñón.

Excreción o eliminación del xenobiótico

Conjunto de procesos que en el organismo conducen a la eliminación de la estructura primaria del xenobiótico o sus metabolitos.



- 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, que, aunque cuantitativamente no sean relevantes, en algunos casos, como en el de la leche, tienen importancia y peligro para quienes ingieran esta última como alimento. Éste es el caso de leche de madres fumadoras, bebedoras o drogadictas, o de vacas que se alimentan con pastos contaminados.

Ejemplos de excreción:

Pulmones:

Tóxicos gaseosos y volátiles: hidrocarburos de bajo punto de ebullición, alcoholes, cetonas, CO, CNH, aminas y algunas grasas (colesterol, etc.).

Jugo gástrico:

Bases, alcaloides (nicotina, estricnina, etc.).

Bilis:

Compuestos de alto peso molecular, generalmente como conjugados de sus metabolitos.

Sustancias liposolubles

emulsionadas

conjugadas: glucuronatos

Compuestos policíclicos: benzopireno

Colorantes; aminas aromáticas

Leche:

Sustancias liposolubles e hidrosolubles

Alcohol

Nicotina

Aflatoxinas

Plaguicidas orgánicos

Orina, saliva, lágrimas y sudor: Sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular. Sales metálicas, ácidos, bases, alcohol, cianatos.

Heces:

Compuestos ingeridos pero no absorbidos o los excretados por la bilis; en pequeña proporción, por difusión desde los vasos sanguíneos intestinales.

Pelo:

Xenobióticos (orgánicos e inorgánicos) presentes en la sangre en el momento del nacimiento del pelo se fijan a la matriz de éste, y reflejan un «perfil cronológico» de la exposición o consumo.

Cuando una sustancia extraña penetra en el organismo pueden ocurrir tres posibilidades:

- Que corresponda a una sustancia hidrosoluble y por lo tanto puede ser eliminada directamente a través de alguna de las vías excretoras conocidas, sin necesidad de modificar alguna.
- Que su molécula se vea sometida a la actividad de alguna vía metabólica, de tal modo que pueda sufrir una transformación estructural con incremento de su hidrosolubilidad, por lo que podrá ser excretada principalmente por vía renal.
- Que su estructura molecular sea retenida o fijada por algún tejido.

Excreción renal

Las condiciones del glomérulo para permitir la salida de sustancias son: tamaño molecular limitado, escasa unión a proteínas y solubilidad en agua (polaridad).

XENOBIÓTICO

Filtración glomerular

Glomérulos, filtran un 20% de la sangre.
Moléculas PM < 60000 Dalton

**XENOBIÓTICO
HIDROSOLUBLE**

**XENOBIÓTICO
LIPOSOLUBLE**

Penetra en el lumen tubular
Y
Se **excreta** por orina

Se **reabsorben** a través de las células tubulares de las nefronas y pasan de nuevo al torrente sanguíneo.

Esquema de un nefrón y del proceso de formación de la orina

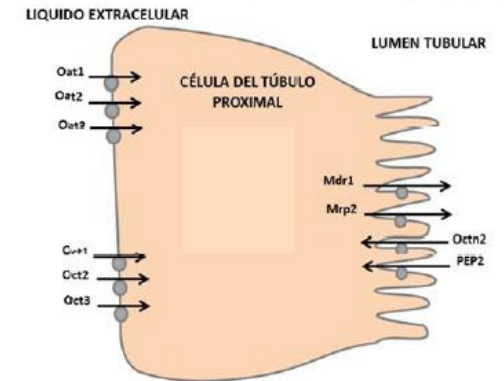
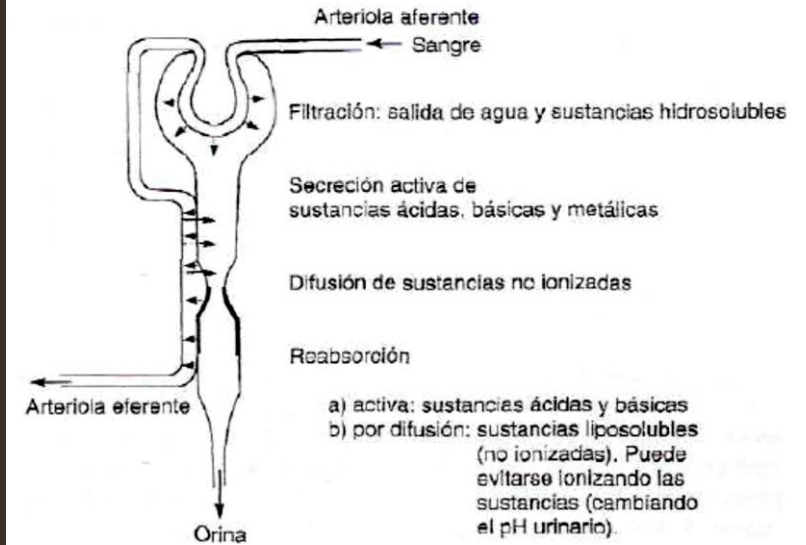
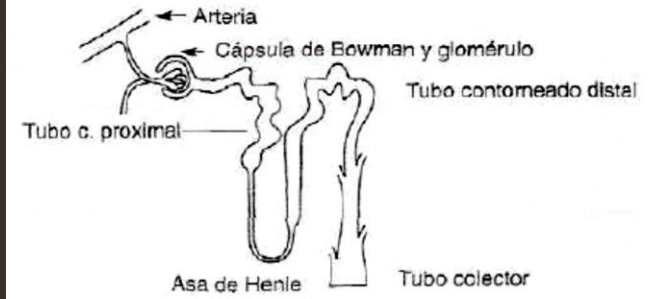


Figura 5: Modelo esquemático que muestra los sistemas de transporte en el túbulo proximal del riñón. Transportadores de aniones orgánicos (oat), Transportadores de cationes orgánicos (cot), proteína de multiresistencia (mdr) y transportadores de péptidos (PEP2).

- El pH puede influir más en la reabsorción por difusión que en la excreción; esto explica que la eliminación por difusión de xenobióticos ionizables, por ejemplo ácidos débiles, sea mayor cuando la orina está alcalina, ya que, entonces, la reabsorción es mínima.

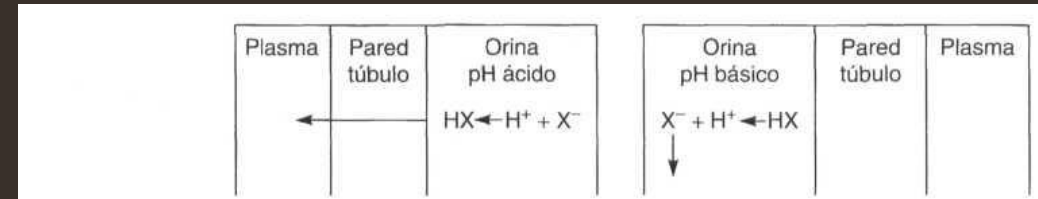


Figura 3.12. Efecto del pH urinario sobre la reabsorción o excreción de una sustancia ionizable.

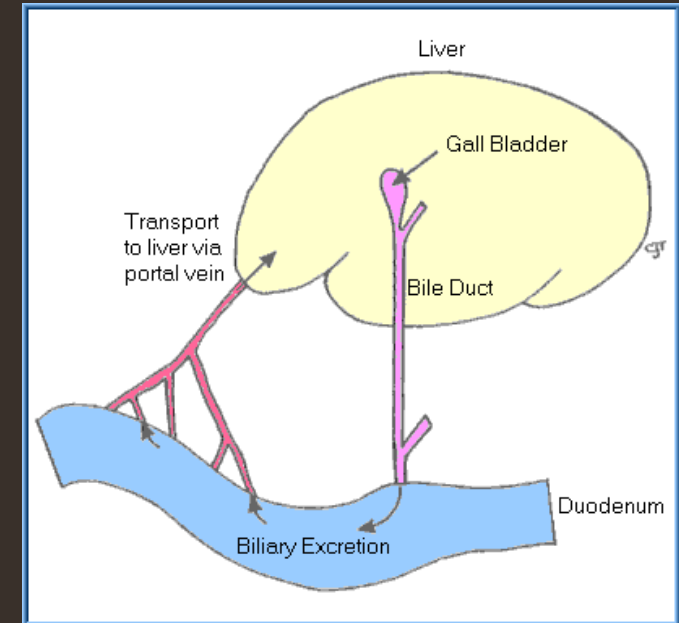
- El pH de la orina oscila durante el día; por la noche es más ácida que de día; la producción de metabolitos polares también puede influir en el pH urinario. Todo lo cual supone variaciones en la cinética de la excreción urinaria.

Esquema 3.3. Variaciones cinéticas según pH urinario.

	pH orina	Excreción urinaria	Velocidad metabolización
Para compuestos ácidos	Alto	↑	↓
	Bajo	↓	↑
Para compuestos básicos	Alto	↓	↑
	Bajo	↑	↓

Excreción biliar

- A través de la bilis y sus cualidades tensoactivas, el hígado excreta sustancias de elevado peso molecular (siempre mayor de 300), ya sean polares o apolares, no ionizadas, catiónicas o aniónicas.
- Normalmente la excreción se realiza contra un alto gradiente de concentraciones; por un proceso activo (con consumo de ATP y participación de glicoproteínas transportadoras) se logra gran concentración en la bilis donde las sustancias se hallan 20-500 veces más concentradas que en el plasma.

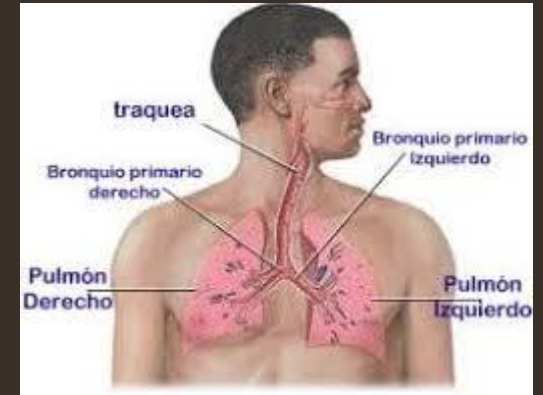


Excreción biliar



Excreción pulmonar

- Se eliminan aquellas sustancias que a temperatura corporal se encuentran predominantemente en fase gaseosa o son líquidos volátiles en equilibrio con su fase de vapor.
- La cantidad de sustancia excretada por los pulmones esta relacionada con su presión de vapor (grado de alcoholemia).
- No se ha descrito ningún transporte especializado, por lo gral se admite por difusión pasiva.
- La velocidad de eliminación puede ser inversamente proporcional a la velocidad de absorción y depende de su solubilidad en sangre.



Glándulas mamarias

- Muchos xenobióticos pueden ser excretados con la leche producida en las glándulas mamarias y alcanzar en ella concentraciones más altas que en el plasma sanguíneo.
- Representa una vía de excreción importante, por la posibilidad de llegada al niño lactante y también vehiculado por la leche de rumiantes, por ser ingerido por el ser humano.
- Se lleva a cabo por un mecanismo de difusión simple.
- Depende de varios factores: pKa de xenobiótico, liposolubilidad y concentración plasmática.
- pH leche (6,5) < pH plasma (7,4): acumula sustancias básicas: nicotina.
- Alto contenido de lípidos: acumula sustancias liposolubles como: DDT, dioxinas, bifenilos polihalogenado.
- También cationes como Pb^{2+} y Cd^{2+} .

Sudor y saliva

- Son rutas de menor importancia cuantitativa y su excreción depende de la capacidad de difusión de las formas no ionizadas, siempre más liposolubles.
- Por la saliva se excretan sustancias hidrosolubles, aunque en proporción poco significativa frente a la vía renal.
- La presencia en saliva de sales metálicas (de plomo, mercurio, etc.) que forman sulfuras muy estables con ácido sulfhídrico (formado en la putrefacción de restos alimenticios) origina depósitos oscuros en los dientes, conocidos como ribete de Burton.
- La deglución de saliva con sustancias disueltas origina una nueva absorción, que establece el llamado ciclo salivar, de menor trascendencia cuantitativa que el enterohepático.
- Los tóxicos excretados por el sudor pueden dar lugar al desarrollo de una dermatitis.

Bibliografía

- Bello Gutiérrez J. y López A. Fundamentos de Ciencia Toxicología. Parte II: Aspectos Generales del Fenómeno tóxico. Etapas que caracterizan al fenómeno tóxico: fase de exposición y fase toxicocinética. Pág. 53-74.
- Repetto, M. Toxicología Fundamental. Capítulo 3: Tránsito de los xenobióticos en el organismo. Toxicocinética

Vídeos: tener en cuenta que los vídeos aquí sugeridos se orientan al tratamiento de la Farmacocinética

- TEMA: FARMACOCINETICA: Absorción y vías de administración
<https://youtu.be/bhbAeCIFVwQ>
<https://youtu.be/toeSvvO3kTU>
- TEMA: FARMACOCINÉTICA : Distribución del fármaco // volumen de distribución
<https://youtu.be/ONxilgYpscc>
<https://youtu.be/IO68EqrDs9o>
- TEMA: FARMACOCINÉTICA: Excreción
<https://youtu.be/KwoaHqVkHrM>