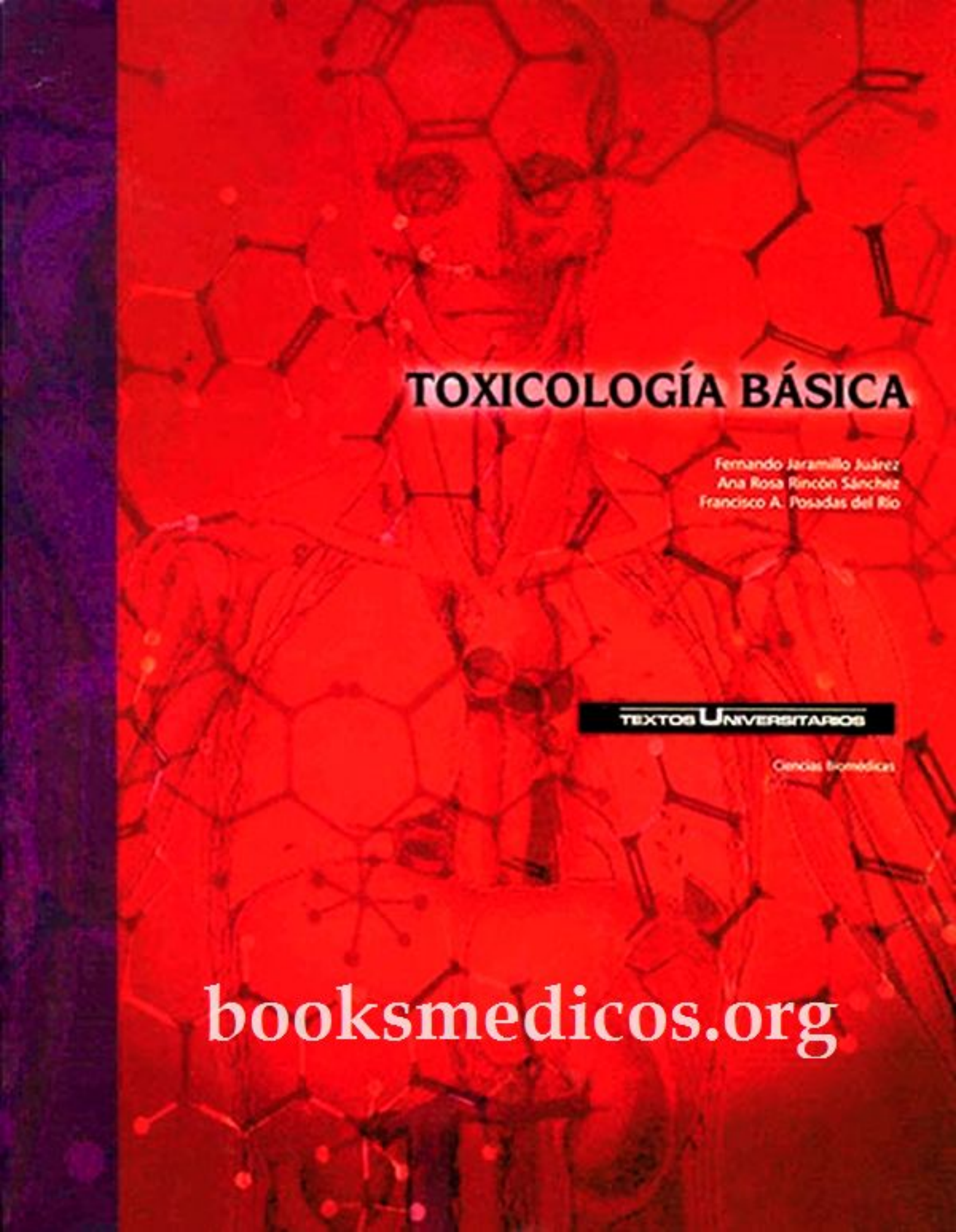




TOXICOLOGÍA BÁSICA

Fernando Jaramillo Juárez
Ana Rosa Rincón Sánchez
Francisco A. Posadas del Río

TEXTOS UNIVERSITARIOS

Ciencias Biomédicas

booksmedicos.org

TOXICOLOGÍA BÁSICA

TOXICOLOGÍA BÁSICA

Fernando Jaramillo Juárez
Ana Rosa Rincón Sánchez
Francisco A. Posadas del Río

TEXTOS UNIVERSITARIOS

Ciencias Biomédicas

booksmedicos.org



Toxicología básica

Para la primera edición:

D. R. © Universidad Autónoma de Aguascalientes

Av. Universidad #940

Ciudad Universitaria

Aguascalientes, Ags., 20100

www.uaa.mx/inicio.html

D. R. © Universidad de Guadalajara

D. R. © Universidad Juárez del Estado de Durango

© Salvador Acevedo Martínez

© Luis Castillo Hernández

© Amador Covarrubias Pinedo

© Nony Omayra Dávalos Rodríguez

© Alfredo Fera Velasco

© Adriana Galaviz Muro

© Diego González Ramírez

© Alma Lilián Guerrero Barrera

© María Cristina Islas Carvajal

© Fernando Jaramillo Juárez

© Javier Llamas Viramontes

© Ma. Consolación Martínez Saldaña

© Rogelio Paniagua Pérez

© Francisco A. Posadas del Río

© Susana Reyes Cadena

© Miguel Ángel Reyes Romero

© José Luis Reyes Sánchez

© Ana Rosa Rincón Sánchez

© Martín Gerardo Rodríguez

© María Luisa Rodríguez Vázquez

© Adriana Salazar Montes

© Laura Sánchez Chapula

© Fernando R. Siller López

© María del Carmen Terrones Saldívar

© Arturo Valdivia Flores

© Libia Vega Loyo

© Miguel Zúñiga Charles

Viñeta de portada: Francisco Jaramillo González

Primera edición 2006

ISBN 970-728-048-4

Impreso en México/*Printed in Mexico*

ÍNDICE

Prólogo	9
Capítulo 1. Introducción al estudio de la toxicología	11
Capítulo 2. Absorción y distribución de los xenobióticos	21
Capítulo 3. La biotransformación de los compuestos tóxicos	43
Capítulo 4. Eliminación de los xenobióticos	53
Capítulo 5. Toxicodinamia	69
Capítulo 6. Toxicometría	93
Capítulo 7. Daño estructural producido por los xenobióticos	107
Capítulo 8. Toxicología hepática	117
Capítulo 9. Toxicología renal	137
Capítulo 10. Toxicología del sistema nervioso	167
Capítulo 11. Inmunotoxicología	199
Capítulo 12. Mutagénesis y genotoxicidad química	217
Capítulo 13. Teratogénesis química	231
Capítulo 14. Efectos adversos de los medicamentos y farmacovigilancia	243
Capítulo 15. Biomarcadores de exposición y daño	263
Anexo I: Caducidad y toxicidad de los medicamentos	277
Anexo II: Glosario	285

PRÓLOGO

Después de la Segunda Guerra Mundial, la industrialización y el crecimiento demográfico han contribuido a que ingresen en el ambiente, de manera continua, cantidades crecientes de un gran número de sustancias químicas, cuyas interacciones y efectos adversos, tanto sobre el medio ambiente como sobre los seres vivos, aún no se conocen adecuadamente. Por ello, el desarrollo de la toxicología, como ciencia que estudia las acciones y los efectos nocivos producidos por las sustancias químicas, ha progresado de manera acelerada.

En este contexto, el libro *Toxicología Básica*, escrito por profesores e investigadores de varias universidades e institutos de investigación de nuestro país, describe los principios básicos de la toxicología y el daño que producen a la salud las sustancias que contaminan el ambiente. En sus primeros seis capítulos se analizan los fundamentos de la toxicocinética, toxicodinamia y toxicometría, es decir, las vías de ingreso de los xenobióticos en nuestro organismo, la forma como se distribuyen en los tejidos corporales, los mecanismos que generan el daño a las células, y las relaciones cuantitativas que se establecen entre las cantidades ingeridas de las sustancias bioactivas y la magnitud de los efectos tóxicos producidos.

En los capítulos subsecuentes, el texto analiza y describe, de manera particular, los mecanismos de acción y los efectos tóxicos producidos por los agentes químicos en diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano. Para facilitar su comprensión, se incluyen conceptos fundamentales de anatomía, fisiología y bioquímica. El capítulo ocho aborda los aspectos relacionados con la toxicología hepática; el nueve describe la problemática del daño renal producido por los xenobióticos; los capítulos diez y once analizan la toxicidad de los fármacos a nivel de los sistemas nervioso e inmunológico; en el doce y trece se describen los fundamentos de la mutagénesis, carcinogénesis y teratogénesis química; el capítulo catorce se aboca al estudio de los efectos adversos producidos por los medicamentos y, finalmente, en el capítulo quince se analizan los aspectos relacionados con los biomarcadores de exposición y daño.

Además, el libro contiene dos anexos; en uno de ellos se analiza el problema de la caducidad y toxicidad de los medicamentos y, en el otro, se describe un atractivo glosario que facilita la comprensión del lenguaje toxicológico.

Actualmente, la vida del ser humano y de las diversas especies animales está sometida a los riesgos derivados de la exposición a los xenobióticos. Por ello, es importante ofrecer a los estudiantes de pregrado y posgrado los fundamentos de la ciencia toxicológica, que les permitan contribuir al desarrollo de medidas que prevengan o contrarresten los efectos adversos producidos por las sustancias

químicas. Relacionado con ello, es importante señalar que esta obra orienta su contenido para apoyar el trabajo de los estudiantes de las áreas biomédica y química, en cuyos planes de estudio se incluye la materia de toxicología. Asimismo, presenta información útil para los profesionistas de las ciencias de la salud y de las ciencias ambientales. Para concluir, debo de señalar que este libro es un buen ejemplo de colaboración de las instituciones que apoyaron su edición.

Dr. Arturo Villegas Navarro

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA TOXICOLOGÍA

LCN María Luisa Rodríguez Vázquez
Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Universidad Autónoma de Aguascalientes

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde épocas remotas, el hombre ha empleado venenos obtenidos de los animales y de los vegetales para diversos fines, como cazar o asesinar a sus enemigos. El papiro de Ebers (1500 años a. C.) describe algunas sustancias tóxicas, entre ellas la cicuta, el acónito y la mandragora. En ciudades de la antigüedad, como Atenas, la cicuta fue usada para realizar ejecuciones oficiales; Sócrates fue víctima de esta práctica. Además, las sustancias de origen mineral también han generado muchos problemas de toxicidad. Ciertamente, según algunos historiadores, el plomo fue un factor de importancia en la caída del Imperio Romano, ya que fue muy usado por los romanos para elaborar utensilios de cocina con los que preparaban luego sus alimentos: el vino, por ejemplo, era guardado durante tiempos prolongados en vasijas de plomo por el sabor dulce que adquiría. Por otra parte, el médico griego Dioscórides (siglo I), amante de la herbolaria, describe en su obra *De materia médica* las propiedades terapéuticas o tóxicas de seiscientas plantas; además, elaboró la primera clasificación conocida de los tóxicos de acuerdo con su origen: vegetal, animal y mineral.

También desde la antigüedad, el temor a los venenos ha generado la necesidad de encontrar antídotos que funcionen como curas específicas contra los mismos. Debido a ello, el empleo de hechizos y amuletos prosperó por la supuesta protección que conferían contra los efectos nocivos de los venenos. En este contexto, el rey Mitridatos IV de Pontus (132 a 63 años a.C.) se dedicó a buscar un antídoto universal contra los venenos; con ese fin, experimentaba con esclavos y asesinos, para quienes las consecuencias de sus tratamientos fueron funestas. Los brebajes o antídotos preparados por este rey se conocieron como "mitridatos". En la Edad Media, Moses Maimónides (1135-1204), filósofo judío-español, publicó el *Tratado sobre venenos y sus antídotos*. En este libro describió las dosis y formas de administración de los venenos, los síntomas asociados con su exposición, así como la ineficacia de algunas prácticas peligrosas para contrarrestar las acciones nocivas de muchas sustancias tóxicas.

Entre los siglos VII y XI, los alquimistas árabes establecieron las bases del método experimental introduciendo la precisión en las observaciones, el control de

la experimentación y el registro meticuloso de los resultados obtenidos. Los alquimistas produjeron muchos extractos y destilados de donde obtenían compuestos terapéuticos o tóxicos, concentrados y purificados. En el siglo del descubrimiento de América (XV), se inició en Europa un nuevo enfoque en el estudio de la química: apareció la iatroquímica, y sus seguidores propusieron que uno de los fines principales de la química debía ser aislar y desarrollar compuestos que sirvieran como remedios para el tratamiento de las enfermedades. Al final de la Edad Media y principios del Renacimiento, Paracelso (1493-1541) sostuvo que existía una diferencia entre las propiedades terapéuticas y tóxicas de las sustancias químicas, a veces indistinguibles, excepto por la dosis. Esta fue la primera expresión razonada de la relación entre la dosis y la respuesta, baluarte fundamental de la toxicología y de la farmacología. Lo anterior fue resumido en su famoso apotegma: *Dosis sola facit venenum* (la dosis hace al veneno).

Durante el siglo XVII, en las farmacias europeas se seguían vendiendo muchas de las plantas usadas desde la antigüedad, pero los destilados de vegetales y las sustancias minerales se iban transformando en fármacos nuevos, aunque no bien aceptados. Aunado a la toxicidad de los fármacos obtenidos de las plantas, los seguidores de la iatroquímica produjeron algunos compuestos con efectos nocivos muy claros que originaron gran interés por el conocimiento de sus propiedades toxicológicas. Apareció entonces la descripción de enfermedades producidas por los fármacos en el hombre, y surgieron los orígenes de la toxicología, como rama de la farmacología, que estudia los efectos indeseables de las sustancias químicas en los seres humanos. Por otra parte, luego de la publicación del trabajo pionero de Bernardino Ramazzini, *De morbis artificum diatriba* (1700), quedó claro que ciertas personas pueden desarrollar daños severos a la salud como consecuencia de su trabajo. Esto dio inicio a las actividades de la toxicología ocupacional y estableció los lincaamientos de la medicina del trabajo hasta bien entrado el siglo XIX. La obra de Ramazzini fue el punto de partida para realizar estudios toxicológicos en áreas de trabajo como la minería, la imprenta, el tejido y la alfarería. Relacionado con lo anterior, el descubrimiento de Percival Pott (1775) sobre la participación del hollín en la generación del cáncer de escroto de los limpiadores de chimeneas, fue el primer trabajo que se publicó sobre el cáncer producido por los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Los farmacólogos de los siglos XVII y XVIII apreciaron el uso de los animales como elementos importantes de experimentación en sus estudios. No obstante, sus investigaciones se veían limitadas por la falta de técnicas y métodos fisiológicos precisos para definir la manera de interaccionar de los fármacos con los tejidos vivos. Este impedimento fue eliminado parcialmente, a principios del siglo XIX, con los trabajos de los franceses François Magendie (1783-1855) y Claude Bernard (1813-1878), porque los métodos de experimentación establecidos por ellos fueron fundamentales, tanto para comprender los procesos fisiológicos normales como para identificar la forma de actuar de algunos compuestos químicos en los seres vivos. Es decir, establecieron los medios para la identificación posterior de los mecanismos de acción de los fármacos. Además, el tratado de Claude Bernard, *Introducción al estudio de la medicina experimental* (1865), es una obra clásica que apoya el desarrollo de la toxicología porque introdujo el método científico al analizar la acción de algunos venenos, como el curare, en el estudio de la comunicación nerviosa.

La Revolución Industrial y los avances de la química en la segunda mitad del siglo XIX, permitieron la síntesis de un gran número de compuestos orgánicos. En esa época, el análisis del perfil toxicológico de estas sustancias fue el sostén de la toxicología. Así, José Mateo Buenaventura Orfila, médico español de la corte francesa, fue el primer toxicólogo que utilizó material de necropsia y el análisis

químico, de manera sistemática, como una prueba legal de envenenamiento; esto constituyó el fundamento de la toxicología forense. En 1814 publicó su libro *Tratado de venenos*, en el que estableció hechos fundamentales para la patología, toxicología y medicina legal. Orfila reconoció que si bien la toxicología en sus orígenes emanó de la farmacología, con el paso de los años adquirió características propias para ser una ciencia independiente. A la luz de los conocimientos actuales se reconoce el genio visionario de Orfila, ya que la toxicología moderna no se limita sólo a la identificación de los efectos adversos causados por los medicamentos, sino que amplía sus estudios hacia muchos otros grupos de sustancias como los plaguicidas, disolventes orgánicos, derivados del petróleo, metales pesados, etc. También en el siglo XIX se publicaron algunos trabajos que contribuyeron de manera importante al avance sistemático de la toxicología y se desarrollaron métodos analíticos para identificar algunas sustancias tóxicas; ejemplo de ello son los trabajos de James Marsh y de Hugo Reinsch, quienes establecieron métodos químicos para identificar el arsénico.

Simultáneamente con otras disciplinas científicas, la toxicología creció de manera paulatina desde el siglo XIX hasta la actualidad. Así, la aparición de los anestésicos y los desinfectantes junto con los avances de la farmacología experimental, a finales de la década de 1850, iniciaron los trabajos de la toxicología contemporánea. En efecto, el uso del éter y del cloroformo produjo el milagro de la anestesia y los avances de la cirugía, pero dichas sustancias también fueron responsables de muertes de humanos de naturaleza iatrogénica que estimularon aún más la investigación acerca de las causas de esas muertes. En este contexto, Paul Ehrlich fue el primero en utilizar la relación estructura-actividad de los fármacos, con el propósito de desarrollar medicamentos más tóxicos para la bacteria que produce la sífilis en el organismo humano; el salvarsán y sus derivados (sales arsenicales). Sin embargo, el uso de los arsenicales en el tratamiento de la sífilis generó problemas de toxicidad aguda y crónica. Además, a finales de ese siglo, Ehrlich y el fisiólogo inglés Langley, trabajando de manera independiente, concluyeron lo siguiente: "Para que una sustancia bioactiva produzca su efecto debe combinarse con un componente especial de la célula: la sustancia receptora". El empleo de la relación estructura-actividad representó posteriormente una herramienta de trabajo muy útil para encontrar los mecanismos mediante los cuales los fármacos interaccionan con los componentes de las células para producir sus efectos característicos.

En el siglo XX se generaron nuevos e importantes descubrimientos que contribuyeron a mejorar la salud y el bienestar de los seres humanos. En efecto, la aparición del DDT y de otros compuestos organoclorados condujo al uso masivo de los insecticidas para eliminar plagas y mejorar la producción de alimentos; sin embargo, estas sustancias generaron problemas de toxicidad muy serios para los seres vivos. Por otra parte, en la década de 1940 se desarrollaron métodos experimentales para estudiar el cáncer producido por los compuestos químicos y se identificó el establecimiento de enlaces covalentes de los xenobióticos con las macromoléculas de las células. En este contexto, los trabajos de Elizabeth y James Miller condujeron al descubrimiento de la participación de los intermediarios reactivos y de las oxidasas de función mixta (citocromo P450) en la carcinogenicidad química. Estos hallazgos impulsaron los avances de la toxicología básica.

Después de la Segunda Guerra Mundial, el desarrollo tecnológico, el crecimiento demográfico, la industrialización y la agricultura tecnificada contribuyeron a que entraran en el ambiente, de manera continua, cantidades crecientes de un gran número de sustancias químicas, cuyas interacciones y efectos adversos, tanto sobre el medio ambiente como sobre los seres vivos, aún no se conocen adecuadamente. Para dar una idea de la magnitud de estos problemas en relación

con la posibilidad de resolverlos, se debe mencionar que, de acuerdo con datos aceptados por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1980 las sustancias químicas de uso cotidiano eran aproximadamente 63 mil, de las cuales sólo 2 mil habían sido bien estudiadas desde el punto de vista toxicológico (interacciones y efectos a corto y largo plazo sobre los seres vivos y el medio ambiente). Además, el Registro Internacional de Productos Químicos Potencialmente Tóxicos, señaló que en 1987 existían ya en nuestro planeta alrededor de 100 mil sustancias xenobióticas de uso común, calculando que se agregan cerca de 2 mil por año; por ello, la toxicología creció y se diversificó con la producción masiva de los nuevos xenobióticos. La contaminación del medio ambiente generada por todos estos compuestos, estimuló el desarrollo de la toxicología ambiental.

Por otra parte, en varios países de Europa, al final de la década de 1950, muchas mujeres embarazadas consumieron talidomida para controlar las náuseas que se presentan durante el embarazo; este fármaco cruzó la placenta y afectó el desarrollo de los seres en gestación, ocasionando que miles de niños nacieran sin una o más extremidades (focomelia). En Japón, durante la década de 1960, una fábrica arrojó residuos de mercurio en las aguas de la bahía de Minamata. Esto permitió la incorporación del mercurio en las cadenas tróficas, hasta llegar a los pescadores de dicha bahía: murieron 46 personas, y muchos niños nacieron con malformaciones congénitas y trastornos neurológicos. Las tragedias producidas por la talidomida y el mercurio estimularon los esfuerzos por comprender mejor los efectos tóxicos de los xenobióticos sobre el embrión y el feto, impulsando con ello el desarrollo de la toxicología genética. Además, la publicación del libro *Primavera silenciosa*, de Rachel Carson (1962), en el que se alertó a la humanidad sobre los graves problemas derivados de la contaminación ambiental, destrucción de ecosistemas y desaparición de especies, impulsó las investigaciones para tratar de evitar los efectos nocivos de las sustancias químicas sobre el ambiente en su conjunto, materia de trabajo de la ecotoxicología. De esta manera, los estudios de valoración del riesgo y del impacto ambiental se convirtieron en un importante producto de las investigaciones toxicológicas.

Actualmente, los toxicólogos generan conocimientos importantes relacionados con los mecanismos moleculares de las acciones de los xenobióticos, aunque se debe señalar que la identificación de estos mecanismos es un proceso laborioso y difícil. A causa de lo anterior, son pocos los compuestos cuyos mecanismos de toxicidad han sido completamente dilucidados. Además, con la introducción de métodos inmunohistoquímicos y de la biología molecular, desde finales del siglo XX se han establecido nuevas líneas de investigación que generan información muy útil para identificar las acciones y los efectos adversos de los xenobióticos. Finalmente, los estudios sobre la identificación de los rasgos genéticos de los seres humanos han permitido identificar variaciones en la susceptibilidad de los individuos a las agresiones químicas, como resultado de defectos enzimáticos en el metabolismo de los xenobióticos. Asimismo, se analizan otros factores involucrados en la susceptibilidad individual a los xenobióticos, como el estado nutricional, el estrés ambiental, la exposición frecuente a contaminantes ambientales y sustancias de abuso. Todo esto permitirá que, en el futuro inmediato, los toxicólogos resuelvan el gran desafío de identificar con mayor precisión el proceso para fijar riesgos.

Para concluir, todos estos acontecimientos y otros más que no fueron descritos, establecieron las bases de la toxicología contemporánea y se estimuló su desarrollo. Es cierto que en las últimas décadas se ha trabajado mucho en este campo del conocimiento, pero también es cierto que hay muchos y muy variados problemas por resolver.

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS BÁSICOS

La toxicología es un vocablo integrado por dos palabras de origen griego: *toxîon* (veneno) y *logos* (estudio). Por lo tanto, su definición etimológica es la siguiente: "toxicología es la ciencia que estudia a los venenos"; sin embargo, esta definición es incompleta debido a que, actualmente, el área de estudio de la toxicología es mucho más amplia. Por ello, se puede definir de la siguiente manera.- "toxicología es la ciencia que estudia las acciones y los efectos adversos de las sustancias químicas sobre los organismos vivos". Es importante señalar que la toxicología contemporánea no es una ciencia meramente descriptiva que se limita a enumerar los efectos nocivos producidos por las sustancias tóxicas, sino que, hoy en día analiza los mecanismos por los cuales esas sustancias producen efectos adversos en los seres vivos. La comprensión y el conocimiento de estos mecanismos contribuyen, entre otras cosas, a prevenir los efectos indeseables de los agentes tóxicos y a tratar eficazmente a los pacientes intoxicados.

A continuación se definen algunos vocablos utilizados comúnmente en la toxicología: a) Xenobiótico es toda sustancia ajena o extraña a los seres vivos, se incluyen aquí los agentes benéficos, los nocivos y los inactivos; b) Fármaco es cualquier agente químico con actividad biológica pronunciada, como los medicamentos, los plaguicidas, los metales pesados, los solventes orgánicos, etc.; c) Toxón es una sustancia nociva producida por las actividades realizadas por los seres humanos (sustancia antropogénica); d) Veneno es cualquier agente capaz de producir una respuesta nociva en un sistema biológico, lo que lesiona gravemente la función o produce la muerte.

Estos términos no son absolutos, ya que las circunstancias particulares, como la dosis o cantidad ingerida, son las que determinan su clasificación y su empleo. Por ello, la sola presencia de una sustancia potencialmente tóxica en el organismo no representa necesariamente una intoxicación; por ejemplo, el DDT que se encuentra en nuestro organismo (por contaminación ambiental) no significa necesariamente que estemos intoxicados por este plaguicida, ya que tenemos concentraciones infratóxicas. Sin embargo, toda sustancia puede ser un toxón o un veneno cuando la dosis ingerida alcance las concentraciones tóxicas. Por lo tanto, se puede afirmar que el riesgo de toxicidad de una sustancia está determinado, principalmente, por la exposición a la misma y por la cantidad absorbida durante la exposición.

ÁREAS DE ESTUDIO DE LA TOXICOLOGÍA

Debido a que cualquier agente químico es potencialmente capaz de causar efectos nocivos a los seres vivos, el área de estudio de la toxicología es muy extensa. De esta manera, en cuanto al objeto de su estudio, la toxicología se puede dividir en:

- a) Toxicología General: Estudia las bases generales de la acción tóxica y los principios involucrados en los mecanismos de acción de los agentes tóxicos.
- b) Toxicología Descriptiva: Genera, mediante estudios de toxicidad, información necesaria para valorar la seguridad y establecer los requisitos de regulación en el manejo de los xenobióticos; además, agrupa los aspectos toxicológicos comunes de las distintas sustancias químicas, como los metales pesados y los disolventes orgánicos.
- c) Toxicología Mecanística: Estudia los mecanismos de acción mediante los cuales los xenobióticos ejercen sus efectos tóxicos sobre los organismos vivos.

- d) Toxicología Reguladora: Integra la información obtenida de las áreas mecánica y descriptiva para dictaminar el nivel de riesgo para la salud de los humanos, por el manejo o exposición a las sustancias químicas.

A su vez, cuando la toxicología establece nexos con otras ramas del conocimiento y aborda estudios especializados se establecen subdisciplinas como: inmunotoxicología, neurotoxicología, toxicología genética y toxicología molecular. Por otra parte, cuando la toxicología orienta su trabajo hacia aplicaciones prácticas, atendiendo problemas que afectan la salud de los humanos o al medio ambiente, aparecen las siguientes divisiones:

- a) Toxicología Clínica: Estudia las alteraciones patológicas causadas por las sustancias tóxicas, establece tratamientos para los pacientes intoxicados con fármacos u otras sustancias y analiza nuevas técnicas para tratar las intoxicaciones.
- b) Toxicología Ocupacional: La aparición de las enfermedades de origen laboral se relaciona con las sustancias tóxicas presentes en los sitios de trabajo. Por ello, la toxicología ocupacional investiga los efectos nocivos producidos por las sustancias de uso ocupacional o industrial, y los límites seguros de exposición de los seres humanos hacia estas sustancias.
- c) Toxicología Forense: Establece las causas de la muerte producida por los xenobióticos en seres humanos y animales, las circunstancias de la misma y sus aspectos médico-legales.
- d) Toxicología Ambiental: El peligro de los numerosos compuestos químicos que constantemente están siendo producidos y utilizados en la agricultura, la industria, etc., puede poner en peligro a los seres vivos de una región o del planeta mismo. Por ello, la toxicología ambiental analiza el impacto de los agentes contaminantes presentes en el ambiente sobre los organismos vivos (seres humanos, peces, aves, mamíferos, etcétera).
- e) Ecotoxicología: Es la rama de la toxicología ambiental que estudia de manera particular el impacto producido por las sustancias tóxicas sobre la dinámica poblacional de un ecosistema.

Finalmente, debido al número y magnitud de problemas toxicológicos que en las últimas décadas han afectado a los seres vivos y a su hábitat, la toxicología contemporánea ha fundamentado su trabajo tanto en el área de las ciencias básicas como en el área de las aplicaciones directas. Para ello, la toxicología se relaciona con otras disciplinas como: farmacología, bioquímica, fisiología, patología, inmunología, salud pública, epidemiología, química y ecología. Sin embargo, debe destacarse que de todas estas disciplinas la farmacología ocupa un lugar destacado, ya que toma muchos de sus modelos para explicar tanto el curso temporal de los tóxicos en el organismo como sus mecanismos de acción.

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES TÓXICAS

Desde el punto de vista toxicológico es conveniente clasificar la toxicidad producida por los xenobióticos con base en la cantidad ingerida y el tiempo de exposición, así como en los sitios del organismo donde generan sus efectos.

Tipos de acciones tóxicas

Las acciones tóxicas se clasifican en agudas, subagudas y crónicas, de acuerdo con la rapidez con la que se manifiestan los síntomas y con la duración del contacto con el agente nocivo. La intoxicación es aguda cuando, al poco tiempo de haber ingresado la sustancia tóxica en el organismo, aparecen síntomas que ponen en peligro la vida del individuo. Ordinariamente, la intoxicación aguda se produce por la ingestión única de una sustancia en cantidades suficientes para alterar gravemente una o varias funciones del organismo. Por ejemplo, la ingestión de una dosis alta de secobarbital (barbitúrico) provoca rápidamente una profunda depresión respiratoria. La muerte por intoxicación barbitúrica aguda puede tardar en aparecer de una a dos horas y, normalmente, se debe a un paro respiratorio originado por la inhibición del centro cerebral que controla la respiración.

En la intoxicación subaguda el individuo está expuesto de manera frecuente a dosis que son insuficientes para generar efectos tóxicos agudos. Este tipo de intoxicación puede presentarse como respuesta a ciertos agentes terapéuticos cuando fallan los mecanismos encargados de poner fin a la acción de los fármacos. Por ejemplo, la tetraciclina, cuya eliminación se realiza principalmente por los riñones, puede acumularse en unos cuantos días hasta alcanzar niveles tóxicos, en pacientes con disfunciones renales.

Ahora bien, la intoxicación crónica se produce por la exposición a un compuesto químico durante tiempos prolongados. En este contexto, los trabajadores de las fábricas pueden ser afectados por las sustancias tóxicas presentes en el ambiente debido a la exposición reiterada. Algunas de estas sustancias, como las fibras de sílice o asbestos, se depositan en los pulmones (tejido alveolar), en donde producen lesiones graves o irreversibles tras varios años de exposición continua. La carcinogenicidad química representa también un buen ejemplo de la intoxicación crónica. En efecto, el contacto prolongado durante años con diversos agentes químicos, como los contenidos en el humo del tabaco, se ha relacionado con el desarrollo de cáncer.

De acuerdo con lo antes expuesto, lo que determina el tipo de intoxicación son las circunstancias bajo las cuales las personas o los animales entran en contacto con las sustancias tóxicas.

Sitios de acción de los agentes tóxicos

a) Acciones locales

Algunas sustancias pueden provocar lesiones locales en el sitio donde entran en contacto con el cuerpo, comúnmente la piel o las vías respiratorias. Así, un agente que destruye los tejidos en el sitio de aplicación recibe el nombre de cáustico o corrosivo. La acción de las sustancias cáusticas no es selectiva y afecta a todas las células con las que entran en contacto de manera directa a su concentración. Ejemplos de estos agentes son los ácidos fuertes (clorhídrico, sulfúrico) y las bases fuertes (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio).

Es importante señalar que algunas sustancias corrosivas, aplicadas tópicamente, funcionan como agentes terapéuticos por sus propiedades antisépticas o germicidas. En efecto, existen preparados comerciales de este tipo, por ejemplo, los derivados del fenol, los compuestos inorgánicos como el yodo y el nitrato de plata, y algunos ácidos como el bórico.

Estos agentes, cuando son utilizados de manera adecuada y por vía tópica, producen efectos terapéuticos; pero si ingresan en el organismo ejercen su acción corrosiva sobre las células de cualquier tejido con el que se ponen en contacto (efectos tóxicos).

b) Acciones sistémicas

Las sustancias ejercen acciones sistémicas cuando ingresan en el organismo y son distribuidas por la sangre en los tejidos corporales. Su acción tóxica puede ser no selectiva (inespecífica) o selectiva (específica).

Toxicidad no selectiva

La acción sistémica de algunos compuestos químicos puede alterar las funciones de diferentes células y tejidos orgánicos. A esta acción se le conoce como no selectiva. Por ejemplo, un fármaco que modifica una reacción enzimática esencial para la producción de energía o para el crecimiento de las células, afectará a estas enzimas en cualquier célula del organismo a la que pueda llegar (el efecto tóxico del cianuro en los organismos aerobios se debe a su capacidad de inhibir la respiración celular). Los fármacos que actúan de este modo se llaman venenos citotóxicos y su actividad es casi siempre perjudicial para las células. Sin embargo, cuando tales compuestos poseen selectividad, además de especificidad, el efecto tóxico aparecerá en ciertas células, pero no en todas. Este es el fundamento farmacológico del uso de los agentes citotóxicos en el tratamiento del cáncer, debido a que tales agentes atacan selectivamente a las células de proliferación rápida. No obstante, el provecho que se puede obtener de esta selectividad es limitado, ya que los fármacos antitumorales no distinguen las células malignas de las células normales y, por tanto, son igualmente tóxicos para las células de la médula ósea y de la mucosa gastrointestinal, que tienen una proliferación rápida.

Toxicidad selectiva

La selectividad de la acción de los fármacos puede manifestarse como un efecto nocivo inmediato sobre un órgano o alguna función determinada, o bien como una alteración patológica retardada de uno o más órganos específicos. Por ejemplo, los efectos inmediatos del tetracloruro de carbono (CCl_4), luego de la ingestión o la inhalación de cantidades relativamente altas, afectan al sistema nervioso central e incluyen: vértigos, dolor de cabeza, convulsiones y coma. En cambio, los efectos tóxicos retardados del CCl_4 afectan a las células hepáticas o renales, o a ambas. Estos efectos retardados pueden aparecer después de superado el episodio de la intoxicación aguda, o como resultado de una exposición crónica sin que haya aparecido ningún síntoma neurológico de origen central. En estas circunstancias, la magnitud de la lesión tisular es un fenómeno que depende de la dosis, y la reversibilidad de las lesiones depende de la eficacia de los mecanismos de reparación de los tejidos cuando éstos no son superados por la agresión química.

Finalmente, los fármacos que inducen anormalidades en el desarrollo del feto de un animal preñado se denominan teratógenos químicos. Las investigaciones sobre los efectos teratógenos de los fármacos en los animales de experimentación indican que durante el desarrollo fetal hay un período crítico para la inducción de las malformaciones. Así, se ha encontrado que

el embrión es más sensible a los efectos teratógenos durante el período que corresponde a la organogénesis. En los seres humanos, esto abarca aproximadamente desde el vigésimo día de la gestación hasta el final del primer semestre. Se han identificado también un gran número de compuestos capaces de producir cáncer en los animales de experimentación. Muchas de estas sustancias se encuentran en el medio ambiente y algunas están claramente relacionadas con la producción de cáncer en los humanos.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert, Lilia A., *Toxicología ambiental*, Limusa, 1990.
- Barry, Levine, *Principles of forensic toxicology*, 2nd Edition. A.A.C.C, Press, 2003.
- Bello, Gutiérrez J., López de Cerain, A., *Fundamentos de ciencia toxicológica*, Edit. Díaz de Santos, 1^a. Edición
- Fenton, John J., "History of toxicology", In: *Toxicology. A case-oriented approach*, CRC Press, 2002.
- Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., "Historia de la toxicología", En: *Toxicología*, 5a. Edición, Edit. Mc Graw Hill, 2001.
- Levine, R., *Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas*, 2^a. Edición, 1982.
- Modell, W, Lansing, A., *Drogas*, Colección Científica de Libros Time-Life, 1^a. Edición, 1979.
- Montoya Cabrera, M.A., *La toxicología. Programa de actualización continua para médicos generales* (PAC MG-1), Libro 5, Academia Nacional de Medicina-Pfizer, 1997.
- United Nations Environment Programme, *The state of the world environment*, Nairobi, Kenya, UNER 1987.

CAPÍTULO 2

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Dr. Salvador Acevedo Martínez
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

Como se mencionó en el capítulo anterior, a partir del siglo XIX el problema de la exposición de los seres vivos a los xenobióticos aumentó con el inicio de la Revolución Industrial y los avances de la química, que permitieron la síntesis de un gran número de compuestos. Este fenómeno se agravó en el siglo XX con los avances del desarrollo tecnológico, el crecimiento demográfico, la industrialización de los procesos productivos y el uso de nuevos métodos de la agricultura tecnificada. Todo ello permitió que ingresaran en el ambiente cantidades crecientes de un gran número de sustancias químicas (sintéticas y naturales). Lamentablemente, los efectos adversos de estas sustancias sobre los organismos vivos y sobre el ambiente mismo, en general, sólo se conocen parcialmente y en muchos casos son desconocidos.

Por fortuna, los mamíferos se protegen de las acciones nocivas de los xenobióticos por diversos mecanismos, entre ellos, la modificación enzimática de la estructura de esas sustancias, su neutralización y los procesos de excreción. Sin embargo, cuando se rebasa la capacidad protectora de estos mecanismos aparecen los efectos adversos de los xenobióticos. De esta manera, la magnitud del efecto tóxico de una sustancia química depende de la cantidad que ingresa en el organismo; este fenómeno se relaciona con la concentración que alcanza la sustancia en su sitio de acción. Para ello, los agentes tóxicos deben cruzar una o varias barreras biológicas que permiten el paso de algunas sustancias y bloquean o disminuyen el acceso de otras. Actualmente se sabe que la concentración y la persistencia de los xenobióticos en un órgano blanco y en otros tejidos, dependen de las características toxicocinéticas de estas sustancias. Por ello, la toxicocinética estudia el curso temporal y el tiempo de permanencia de los xenobióticos en el organismo, es decir, analiza los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de las sustancias bioactivas. En la Figura 2-1 se describen las fases de la acción tóxica de los xenobióticos.

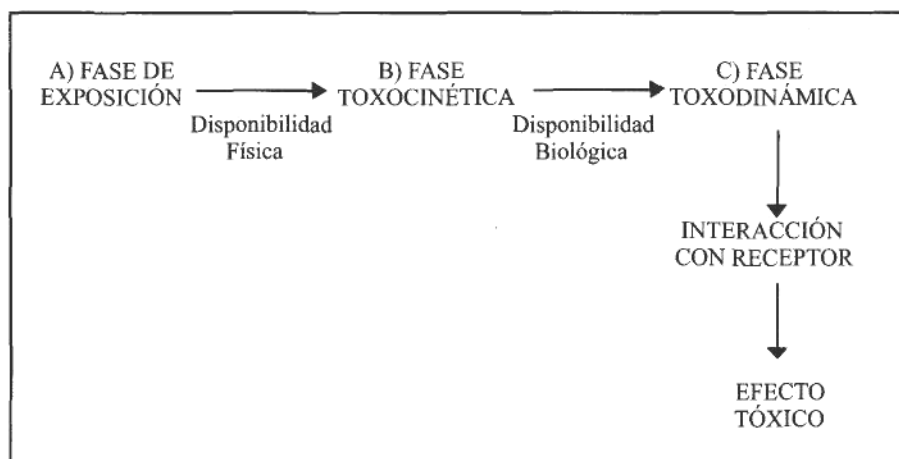


Figura 2-1. Fases de la acción tóxica de los xenobióticos (modificado de Bello Gutiérrez y López de Cerain, 2001).

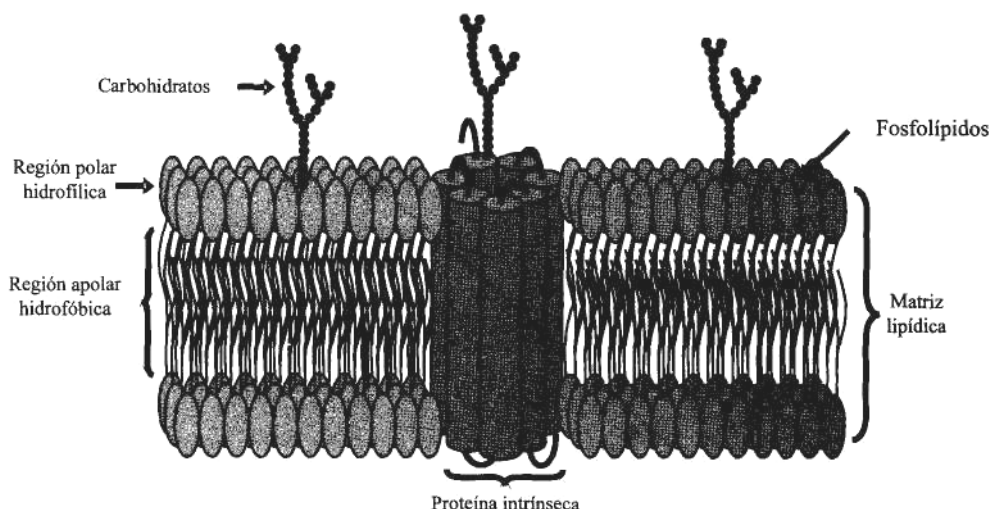
- A) Fase de la exposición: involucra el conjunto de factores que favorecen el ingreso de los agentes tóxicos en el organismo.
- B) Fase toxocinética: analiza los procesos involucrados desde el ingreso de las sustancias tóxicas hasta su eliminación.
- C) Fase toxodinámica: estudia las interacciones entre las moléculas de los toxones y los receptores celulares, por las cuales se induce el efecto tóxico.

PASO DE LOS XENOBIÓTICOS A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS DE LAS CÉLULAS

Los agentes tóxicos de acción sistémica deben cruzar varias barreras biológicas para ingresar al organismo. Estas barreras son estructuras relativamente gruesas, como la piel, o muy delgadas, como las membranas de los pulmones. Además, para ejercer sus acciones nocivas, los toxones deben trasladarse hasta los tejidos en donde van a actuar, cruzando para ello un gran número de células que funcionan como barreras que se oponen a su movimiento. Es decir, las membranas de las células actúan como barreras de permeabilidad selectiva permitiendo que algunos xenobióticos pasen con facilidad, otros con dificultad e impidiendo el paso de algunos de ellos. La selectividad en el paso de las sustancias químicas a través de las membranas celulares es consecuencia de las propiedades fisicoquímicas y de la configuración estructural tanto de los componentes de las membranas como de los xenobióticos.

Experimentalmente, se ha encontrado que las membranas de las células presentan una composición semejante. En efecto, los estudios bioquímicos y morfológicos señalan que estas membranas están constituidas por fosfolípidos y proteínas (Figura 2-2). Los fosfolípidos forman una bicapa de ácidos grasos con los grupos polares (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) orientados hacia las superficies externas e internas de las membranas, mientras que sus cadenas hidrocarbonadas se localizan en la parte interna constituyendo la región no polar. Los lípidos de la membrana son casi líquidos a temperaturas fisiológicas debido a la estructura y a la abundancia relativa de ácidos grasos no saturados, lo que facilita el paso transmembranal de las sustancias liposolubles. A su vez, las proteínas se insertan en los lípidos y algunas las cruzan permitiendo la formación de poros. Muchas de las proteínas que cruzan las membranas son estructuras que acarrean sustancias a través de las mismas, por transporte activo o facilitado. La naturaleza anfipática de la membrana dificulta la libre difusión de los compuestos polares.

Figura 2-2.
 Estructura de la
 membrana plas-
 mática de la célula.
 Constituida por
 fosfolípidos (líneas
 onduladas) y
 proteínas, esta
 estructura funciona
 como una membra-
 na de permeabilidad
 selectiva para los
 fármacos.



Los mecanismos que permiten el paso de los xenobióticos a través de las membranas de las células son los mismos que transportan cualquier sustancia en estas barreras biológicas. La difusión simple y el transporte activo son los sistemas de transporte utilizados con mayor frecuencia por los xenobióticos para cruzar estas membranas.

a) Difusión simple

En este proceso, la sustancia debe disolverse en la matriz lipídica de la membrana plasmática para trasladarse de un compartimiento a otro de la célula. Por ello, la difusión ocurrirá con más facilidad mientras mayor sea la liposolubilidad de la sustancia y, por el contrario, se dificultará a mayor hidrosolubilidad. Esto se ilustra claramente con la mayor toxicidad que produce el dimetilmercurio (compuesto liposoluble) en el sistema nervioso central, comparada con la toxicidad de las sales del mercurio (Hg^{++}), cuando estas sustancias son ingeridas de manera accidental. Por otra parte, las características de solubilidad de un compuesto dependen de su contenido en grupos químicos polares y no polares; así, mientras mayor sea el número de grupos no polares, aumenta la liposolubilidad y disminuye la hidrosolubilidad. El grado de solubilidad se determina cuantificando la distribución del compuesto en una mezcla con agua y un solvente de lípidos. La relación entre la cantidad disuelta en la fase lipídica y en la fase acuosa se denomina coeficiente de partición lípido/agua.

Además, la velocidad con la que ocurre la difusión depende en gran parte del gradiente de concentración, es decir, de la diferencia de concentración de la sustancia entre los compartimientos separados por la membrana (extracelular e intracelular). De esta manera, durante la difusión, cualquier incremento de concentración conduce a un aumento proporcional de la cantidad de sustancia transferida por unidad de tiempo. Por lo tanto, la velocidad de difusión de un xenobiótico es proporcional al gradiente establecido entre los compartimientos separados por una membrana. Esto se ilustra en la Figura 2-3 para el caso de la absorción del alcohol etílico, de la luz intestinal a la sangre.

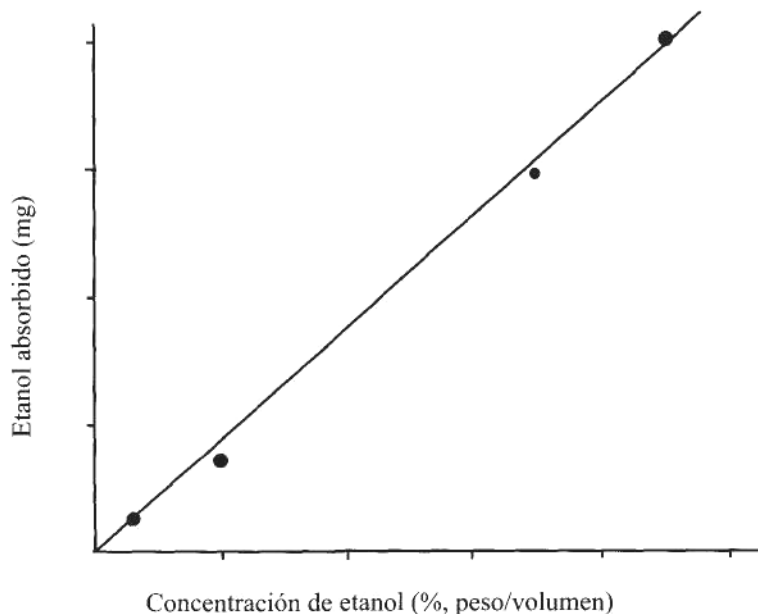


Figura 2-3.
Absorción del etanol
en función de su
concentración en el
intestino delgado de
la rata (Csaky TZ,
1963).

Ahora bien, muchos xenobióticos son compuestos orgánicos que se comportan como electrolitos débiles, es decir, que se ionizan o se disocian parcialmente:



En la ecuación anterior, HA representa la forma eléctricamente neutra de un ácido débil; H^+ es una partícula con carga eléctrica positiva (protón) y A^- es una partícula con carga eléctrica negativa (anión). Las moléculas o partículas ionizadas (por poseer cargas eléctricas) son más solubles en el agua que en las grasas, y lo contrario ocurre con las no ionizadas. Por lo tanto, sólo la porción no ionizada de un electrolito débil se difunde con facilidad a través de la membrana celular. El grado de ionización que sufre un xenobiótico es una característica propia y depende de la facilidad con la que ceda o acepte protones. En el primer caso se tratará de un ácido débil, y en el segundo de una base débil. La constante de disociación de una sustancia, expresada como K_a o, más comúnmente, como su logaritmo negativo o pK_a , denota su capacidad para ionizarse estando en solución.

El grado de disociación depende además de la concentración de iones hidrógeno (H^+) en el medio, o sea, del pH de la solución. Un exceso de estos iones disminuye el grado de ionización de un ácido débil, y aumenta la ionización de una base débil. De esto resulta que a un pH bajo las sustancias de naturaleza básica se ionizan más y los ácidos menos, mientras que a un pH alto los ácidos se ionizan más y las bases menos. La ecuación de Henderson-Hasselbach establece la relación de disociación de los electrolitos débiles cuando se colocan en una solución con un pH determinado:

Para los ácidos: $pH = pK_a + \log [\text{ionizado}] / (\text{no ionizado})$

Para las bases: $pH = pK_a + \log [\text{no ionizado}] / (\text{ionizado})$

La forma no ionizada se difundirá libremente a través de la membrana plasmática de las células, mientras que la forma ionizada, por su riqueza en grupos hidrofílicos, no pasará o lo hará muy poco. En el Cuadro 2-1 se

presentan algunos ejemplos de xenobióticos que son ácidos o bases débiles. Los valores pequeños del pKa de los ácidos indican mayor disociación que los valores altos. Para las bases sucede lo contrario.

Cuadro 2-1. VALORES DE pKa DE FÁRMACOS DE NATURALEZA ACIDA O BÁSICA

ÁCIDOS	pKa		BASES
Fuerte			Débil
Acetilsalicílico	3.25	3.34	Metilamina
Fórmico	3.75	4.75	Amoniacó
Acético	4.75	5.00	Aminopirina
Fenobarbital	7.00	8.40	Quinina
Teofilina	8.75	9.00	Procainamida
Débil			Fuerte

En la mayoría de los tejidos el pH intracelular y extracelular se mantiene constante a un valor cercano a la neutralidad y, por lo tanto, es poco factible que el grado de disociación de una sustancia se modifique al pasar de uno a otro medio. Sin embargo, existen casos de variaciones considerables de pH en uno y otro lado de la célula, como sucede en la mucosa gástrica y en los túbulos renales. En estos sitios, la superficie de las células orientada hacia la cavidad gástrica o hacia la luz tubular está expuesta a un pH bajo, mientras que en su interior las células mantienen la neutralidad. Así, un ácido débil, al disociarse poco en el estómago, puede absorberse con facilidad.

El tamaño de la molécula de una sustancia también influye en la velocidad de difusión, la cual es inversamente proporcional al peso molecular del compuesto. Debe señalarse que antes de difundir en la matriz lipídica de la membrana, las moléculas deben cruzar interfases agua-lípido que limitan ambos lados de esta estructura. Este proceso se dificultará si la molécula carece de suficientes grupos hidrofílicos, como es el caso de moléculas orgánicas grandes que, por contener un gran número de grupos hidrofóbicos, poseen una liposolubilidad alta y, sin embargo, cruzan la membrana con dificultad. En resumen, la difusión simple de los xenobióticos a través de las membranas de las células se rige por su gradiente de concentración, por la liposolubilidad, por el grado de ionización y por su tamaño molecular.

b) Transporte activo

Este mecanismo de transporte es necesario para permitir el paso transmembranal de compuestos endógenos cuyo desplazamiento por difusión simple sería muy lento. Las características de este sistema incluyen: acarreadores membranales, selectividad por las estructuras de las sustancias transportadas, inhibición competitiva por sustancias afines, aporte de energía, saturación del sistema (T_m) y desplazamiento de las moléculas transportadas contra un gradiente electroquímico. El transporte activo es utilizado por algunas sustancias como los iones (Na^+ y K^+), los azúcares y las hormonas.

Como ya se mencionó, los xenobióticos pueden ser transportados contra un gradiente electroquímico y, para ello, el aporte de energía proviene del metabolismo celular como la hidrólisis del ATP. Con frecuencia, el transporte de algunas moléculas se asocia con el de los iones (ejemplo, H^+ o Na^+) y éstas pueden ser transportadas en la misma dirección o en dirección contraria.

Este sistema tiene importancia particular para eliminar a los xenobióticos del organismo.

EXPOSICIÓN A LOS XENOBIÓTICOS

Para que las sustancias químicas ejerzan sus acciones nocivas sobre los seres humanos y los animales, se requiere que entren en contacto con ellos. Cuando esto sucede, como se mencionó en el capítulo anterior, la acción de los xenobióticos se puede realizar: en el sitio de contacto (tóxicos de acción local) o en el interior del organismo (tóxicos de acción sistémica). En el primer caso, las sustancias actúan de manera inmediata sobre ciertas regiones como la piel, las mucosas corporales, el aparato respiratorio, etc., y pueden destruir los tejidos (sustancias cáusticas o corrosivas), producir daños localizados como bronquitis o conjuntivitis, o bien, al unirse con las proteínas de la piel pueden generar problemas de dermatitis. En el segundo caso, las sustancias requieren ser absorbidas para alcanzar luego su sitio de acción; ejemplo de ello son los plaguicidas organofosforados que se combinan con las colinesterasas localizadas en las sinapsis nerviosas, provocando con ello una intoxicación colinérgica.

Factores de importancia en la exposición

a) Disponibilidad física de los xenobióticos

En general, los xenobióticos entran en contacto con los seres vivos debido a la contaminación del ambiente y de los alimentos. Además, en los humanos, este contacto se realiza por la administración de medicamentos, por la ingestión accidental de sustancias químicas o por el consumo intencional de fármacos (toxicomanías). En el caso de la contaminación ambiental, para cuantificar la exposición a los xenobióticos es importante conocer su procedencia y su cinética ambiental. Brevemente, se puede señalar que la liberación de las sustancias químicas a la atmósfera se conoce como emisión, mientras que su vertido en las aguas de ríos, lagos, mares, etc., se denomina descarga. Por lo general, el nivel de la exposición a la que puede estar sometida una población se valora como: a) exposición externa, en donde se estima la cantidad del tóxico ingerido o inhalado a partir de sus concentraciones en los alimentos, agua, medio ambiente, etc., y b) exposición interna, en la cual se determina la presencia del tóxico en el interior del organismo a partir de sus concentraciones (o las de sus metabolitos) en sangre y orina.

Desde el punto de vista preventivo, es muy importante detectar la presencia de sustancias nocivas en el organismo antes de que alcancen concentraciones tóxicas. Esto es válido, en especial, para la toxicología laboral y ambiental, debido a la generación de intoxicaciones crónicas causadas por la exposición prolongada a sustancias tóxicas presentes en el ambiente en concentraciones bajas. Para evitar o disminuir la magnitud de estos problemas se han desarrollado pruebas de exposición a los xenobióticos, las cuales son útiles para identificar la exposición a sustancias tóxicas en los seres humanos antes de que se manifieste su daño. Las características de estas pruebas se establecen en el Cuadro 2-2.

Cuadro 2-2. TIPOS DE MUESTREO PARA IDENTIFICAR SUSTANCIAS TÓXICAS

MUESTREO DEL MEDIO EXTERNO (aire, agua, suelo)	MUESTREO DEL MEDIO INTERNO (material biológico)
* La magnitud de la exposición puede establecerse con base en las concentraciones del toxón presente en el medio externo.	* La magnitud de la exposición se establece de manera más directa, determinando las concentraciones del toxón en orina o sangre.
* El valor umbral límite (valor TLV) se relaciona con la concentración de un agente tóxico en el medio externo.	* Los valores límite biológicos (valores BLV) son valores umbrales para las concentraciones de los toxones en los fluidos corporales, los cuales no deben ser superados.

Es importante subrayar que los valores BLV y TLV no deben ser vistos como límites absolutos de seguridad. Son las concentraciones máximas tolerables definidas por las circunstancias toxicológicas aceptables.

- b) Propiedades físicas y químicas de los xenobióticos
Las propiedades fisicoquímicas de los xenobióticos determinan de manera importante la cantidad que puede ser absorbida en los seres vivos y, por lo tanto, la magnitud de la toxicidad. Entre estas propiedades se pueden mencionar: la liposolubilidad, la hidrosolubilidad, el grado de ionización (pK_a) y el peso molecular del compuesto.
- c) Vías de ingreso de los xenobióticos
Los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal son las principales vías de ingreso de los xenobióticos en el organismo de los mamíferos. Algunas de las características de estas vías se describen a continuación.

Vía oral

El tracto gastrointestinal es una ruta muy importante para la absorción de los xenobióticos; éstos pueden ser ingeridos con los alimentos o con el agua de bebida, o pueden ser inhalados en forma de partículas relativamente grandes, las cuales son retenidas en la nasofaringe para luego ser tragadas desde ese sitio. La absorción se produce por difusión principalmente en el estómago o en el duodeno, aunque en algunos casos puede haber transporte activo. La absorción de los fármacos en el tracto gastrointestinal depende en gran medida del sitio de la absorción, ya que, entre otros factores, el pH varía desde rangos muy ácidos (1-3 en el estómago) hasta valores ligeramente alcalinos (7-8 en el intestino delgado y en el colon). Las características de la absorción de los xenobióticos en el tracto gastrointestinal se describen con mayor amplitud en el apartado 4.1.

Vía pulmonar

Los pulmones son una ruta importante para la absorción de gases, vapores y partículas presentes en el aire. En las vías respiratorias se pueden identificar tres regiones: la nasofaríngea, la traqueobronquial y la alveolar. Los alvéolos constituyen una parte altamente especializada de los pulmones y

su función primaria consiste en intercambiar el O_2 del aire por el CO_2 de la sangre. En general, los gases y los vapores (monóxido de carbono, dióxido de azufre, hidrocarburos volátiles, etc.) son absorbidos rápidamente desde el epitelio alveolar, debido a su gran superficie y vascularización, aunque su eliminación también es rápida. La absorción de gases y vapores depende de su solubilidad en la sangre: los compuestos muy solubles se extraen casi por completo del aire inhalado para ser transferidos a la sangre pulmonar; si estos compuestos son además liposolubles, tenderán a acumularse en los depósitos grasos del organismo. El cloroformo es un buen ejemplo de lo antes citado, ya que es un compuesto fácilmente extraído del aire inspirado y muy liposoluble. Para los gases que son poco solubles en la sangre, su absorción es limitada. En este caso, una fracción pequeña de la sustancia inspirada con el aire será transferida a la sangre pulmonar durante la respiración.

Ahora bien, el tamaño de las partículas determina el sitio de la absorción y la magnitud de la retención de la sustancia inhalada; se debe señalar que retención no necesariamente significa absorción; por ejemplo, en las silicosis los polvos inhalados se depositan en el tejido pulmonar sin ser absorbidos. Las partículas de 5 μm de diámetro (o mayores) generalmente se depositan en la región nasofaríngea. Si el diámetro de las partículas se encuentra entre 2-5 μm , éstas pueden alcanzar la tráquea y los bronquios; en cambio, cuando el diámetro es inferior a 1 μm , es posible que lleguen hasta los alvéolos pulmonares. Luego de ser depositadas en los alvéolos, las partículas pueden ser disueltas y absorbidas en el flujo sanguíneo pulmonar, alcanzando así la circulación sistémica. La absorción de las partículas es un proceso más lento que la absorción de gases y vapores, y este proceso parece ser controlado principalmente por la solubilidad de las sustancias en la sangre, tal es el caso de la absorción pulmonar de sales de cromo (VI) y de níquel.

En relación con el ambiente laboral, otros factores importantes de la cantidad retenida o absorbida son la frecuencia y profundidad de la respiración y las características del área de trabajo (ventilación, temperatura y humedad).

Vía cutánea

La piel representa una barrera para la absorción de los xenobióticos, por su espesor y porque la capa de células epidérmicas es rica en queratina. Además, el estrato córneo, a pesar de ser una estructura relativamente delgada (comparada con el espesor de la dermis y de la epidermis) representa un factor limitante para el paso de los fármacos a través de la vía cutánea. Los toxones que cruzan la piel lo hacen por difusión pasiva. Las sustancias lipofílicas se absorben mucho mejor que las sustancias hidrofílicas, y la facilidad con la que un xenobiótico penetra en la piel se relaciona con su coeficiente de partición lípido/agua.

Así, los solventes orgánicos cruzan esta estructura con facilidad y pueden acarrear las sustancias disueltas en ellos. Por esta razón, el lavado de brazos y manos con gasolina o aguarrás (sustancias que remueven la capa grasa de la piel) aumenta la posibilidad de que los compuestos tóxicos sean absorbidos. Además, la piel dañada permite el paso de las sustancias hidrosolubles. Finalmente, algunas sustancias tóxicas pueden generar daño sistémico por absorción cutánea; ejemplos: el hexano y otros hidrocarburos producen neurotoxicidad periférica; el tetracloruro de carbono afecta al hí-

gado, y los insecticidas organosfosforados, como el paratión y el malatión, han causado intoxicaciones agudas y muertes en los trabajadores que los producen y en los campesinos.

ABSORCIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS

Como ya se mencionó, la piel, los pulmones y el tubo digestivo son las principales barreras que separan a los mamíferos de un ambiente contaminado por las sustancias químicas. Por ello, para que una sustancia llegue a su sitio de acción requiere primeramente ser absorbida, es decir, el xenobiótico debe cruzar diversas membranas celulares para alcanzar el torrente sanguíneo y luego ser distribuido por este fluido en los tejidos corporales, hasta alcanzar su sitio de acción. Por lo tanto, la absorción de un xenobiótico se define como el paso de esa sustancia desde el sitio en que entra en contacto con el organismo hasta que alcanza la sangre.

Es importante mencionar que durante este proceso, el xenobiótico absorbido es retirado constantemente por la sangre y transportado hacia los tejidos corporales, por lo que no llega a alcanzarse un equilibrio de difusión y el proceso continúa hasta que la absorción es completa. Existen otras rutas de absorción para las sustancias tóxicas; ejemplos de ellas son las vías subcutánea y nasal, utilizadas por personas con problemas de farmacodependencia. Debe señalarse que cuando una sustancia se coloca directamente en el torrente sanguíneo se distribuye de inmediato en los tejidos corporales, sin que requiera ser absorbida.

La velocidad de absorción de los xenobióticos depende de los siguientes factores: a) propiedades fisicoquímicas de la sustancia (peso molecular, coeficiente de partición lípido/agua, naturaleza ácida o alcalina y grado de ionización); b) características del sitio de la absorción (superficie y espesor de las membranas, flujo sanguíneo regional y, cuando la sustancia es absorbida en el tracto gastrointestinal, pH del medio y motilidad del tubo digestivo). En términos generales, las sustancias liposolubles son absorbidas con rapidez. En la Figura 2-4 se describen algunas rutas de entrada de los xenobióticos y su distribución en el organismo.

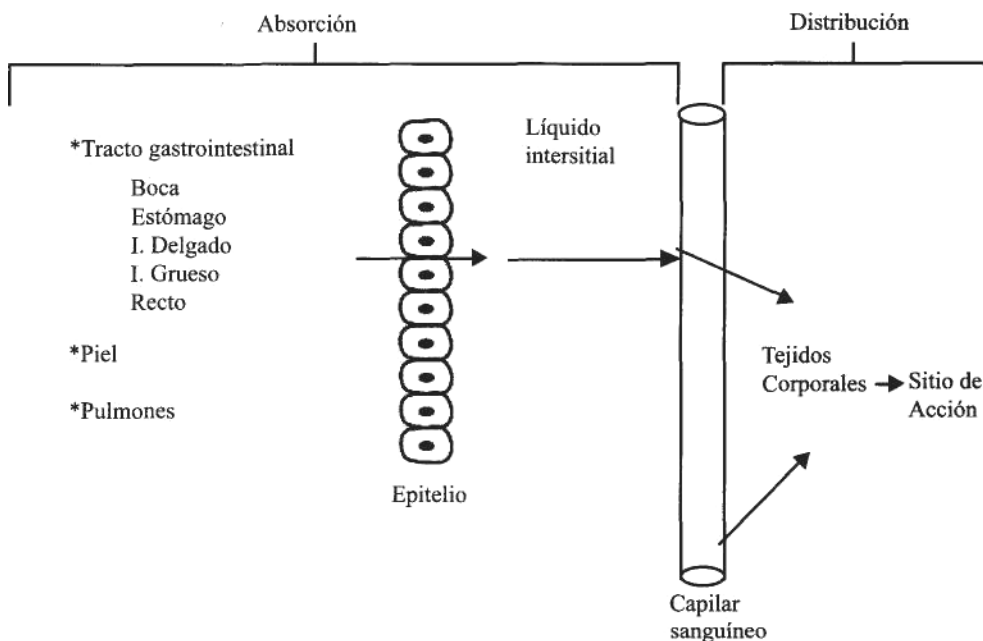


Figura 2-4.
Absorción y
distribución de los
xenobióticos
(adaptada de
Levine, 1982).

Absorción de los xenobióticos en el tracto gastrointestinal

Cuando los xenobióticos son ingeridos por vía oral (contaminación de alimentos y agua, etc.), la absorción se lleva a cabo en los diferentes trayectos del tracto gastrointestinal, aunque las propiedades fisicoquímicas de las sustancias determinan si se absorben en el medio fuertemente ácido del estómago o en el medio casi neutro del intestino. Además, la absorción intestinal es favorecida por la enorme superficie de las vellosidades intestinales y por la gran irrigación sanguínea.

En los mamíferos, el pH del estómago es muy ácido («1.0) mientras que el pH del intestino es casi neutro o ligeramente ácido. La diferencia de pH entre el plasma sanguíneo (7.4) y la luz del tracto gastrointestinal determina, de manera importante, el grado de absorción de un xenobiótico que sea un ácido o una base débil. Para fines prácticos, se puede suponer que la mucosa del tracto gastrointestinal es impermeable a las formas ionizadas de los ácidos o las bases débiles, pero las formas que no están ionizadas sí difunden a través de ella. De esta manera, la velocidad de difusión de las moléculas no ionizadas se relaciona directamente con su solubilidad en los lípidos. En el Cuadro 2-3 se presentan los porcentajes de absorción de diferentes xenobióticos al modificarse experimentalmente el pH del intestino.

Cuadro 2-3. EFECTO DEL PH SOBRE LA ABSORCIÓN DE ÁCIDOS Y BASES EN EL INTESTINO DE LA RATA

COMPUESTO	pK	% Absorbido a diferentes valores de pH			
		3.6-4.3	4.7-5.0	7.0-7.2	7.8-8.0
Ácidos:					
-Nitrosalicílico	2.3	40	27	<2	<2
-Salicílico	3.0	64	35	30	10
-Benzoico	4.2	62	36	35	5
Bases:					
-Anilina	4.6	40	48	58	61
-Aminopirina	5.0	21	35	48	52
-Quinina	8.4	9	11	41	54

(Adaptado de Hogben *et al*, 1959).

De lo anterior se puede inferir que: a) los xenobióticos de naturaleza ácida, colocados en medio ácido, se disocian poco y son bien absorbidos; b) los xenobióticos de naturaleza básica, colocados en medio ácido, se disocian mucho y son mal absorbidos.

Resumiendo, los factores que rigen la absorción de los xenobióticos en la luz del tracto gastrointestinal son los mismos que rigen el paso de estas sustancias a través de las membranas celulares. Es decir, la absorción rápida se favorece por la baja ionización del compuesto, por el valor alto del coeficiente de partición lípido/agua de las formas no ionizadas y por el pequeño radio atómico o molecular de las sustancias hidrosolubles.

DISTRIBUCIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS

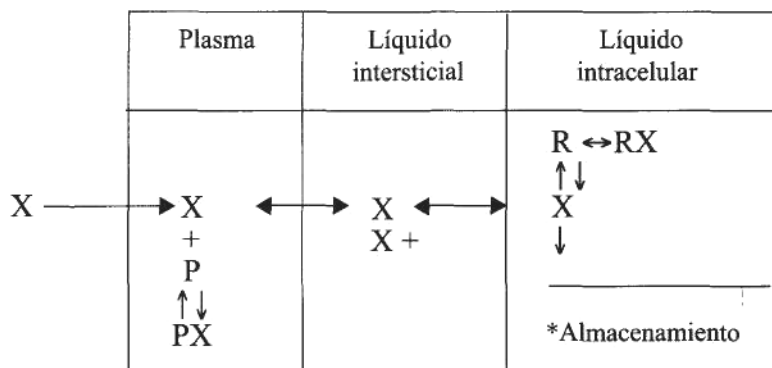
Luego de entrar en la sangre, mediante el proceso de absorción o la administración intravenosa, los xenobióticos son distribuidos en los diferentes tejidos corporales, lo que les permite llegar a su sitio de acción. De manera semejante a la absorción, el proceso de distribución está determinado por las características propias

de las sustancias químicas y del organismo. Estas características condicionan el acceso de los xenobióticos hasta el sitio en donde van a ejercer su acción. Por ello, cuando cambia alguno o algunos de estos factores se modifica también la amplitud del proceso de distribución, lo que a su vez modifica la magnitud del efecto biológico.

Factores involucrados en el proceso de distribución

En el organismo de los mamíferos hay tres compartimientos acuosos en donde los xenobióticos se pueden distribuir: plasma sanguíneo, líquido extracelular y líquido intracelular (Figura 2-5). La distribución de las sustancias químicas en estos compartimientos generalmente no es uniforme. La amplitud del proceso de distribución se rige por la capacidad de los xenobióticos para cruzar las membranas de las células que separan a estos compartimientos.

Figura 2-5.
Compartimientos
orgánicos en los
que se distribuyen
los xenobióticos.
X= molécula de un
xenobiótico,
P= molécula de
una proteína
plasmática,
PX=complejo
xenobiótico/
proteína, R=receptor
del xenobiótico, y
RX=complejo
xenobiótico/
receptor. (Adaptado
de Goldstein *et al.*,
1978).



El volumen de distribución de los xenobióticos se regula por los siguientes factores que rigen su libre difusión transcelular:

- Coeficiente de partición lípido/agua.
- Grado de ionización (pKa).
- Fijación de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas y tisulares.
- Flujo sanguíneo regional y permeabilidad capilar.
- Barreras placentaria y hematoencefálica.

El conocimiento de estos factores es importante, ya que de su interrelación depende la concentración del xenobiótico en su sitio de acción, y de ésta, la magnitud del efecto tóxico. Dado que en párrafos anteriores fueron analizados el coeficiente de partición lípido/agua y el pKa, se omite su análisis en este apartado.

Fijación de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas y tisulares

Las moléculas de las sustancias químicas son transportadas en la sangre disueltas en el agua plasmática (forma libre) o unidas a la albúmina y a las globulinas (forma conjugada o combinada). La albúmina es una proteína con la que se combinan muchos xenobióticos. La fijación a las proteínas es un proceso reversible, regido por la ley de acción de masas. La cantidad del xenobiótico unido a las proteínas [XP] depende de su concentración en la forma libre [X], del número de sitios de fijación por mol de proteína, y de la concentración de proteínas en el plasma [P]:



Por lo tanto, al disminuir la concentración del xenobiótico en su forma libre (debido a la distribución en los tejidos) se libera parte del que se encuentra

unido a las proteínas plasmáticas para mantener el equilibrio (xenobiótico libre ↔ xenobiótico conjugado). Las fuerzas fisicoquímicas responsables de la unión de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas y titulares son: enlaces iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. La unión de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas es muy variable. En el Cuadro 2-4 se presentan datos relacionados con este fenómeno.

Cuadro 2-4. PORCENTAJES DE UNIÓN DE ALGUNOS XENOBIÓTICOS A LAS PROTEÍNAS DEL PLASMA

XENOBIÓTICO	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)
Nicotina	25
Aldicarb	30
Carbofuran	74
Carbarilo	97
DDT	99

(Hodgson y Levi, 1997).

Como ya se mencionó, el grado de fijación de los xenobióticos depende de la concentración de proteínas en el plasma. Así, en los estados hipoproteinélicos disminuye la fijación y aumenta la concentración libre de los xenobióticos, por lo que la intensidad del efecto tóxico puede aumentar de manera considerable. Por otra parte, en los diferentes tejidos corporales existe una gran variedad de proteínas, lo que determina que el grado de fijación de una sustancia varíe de un tejido a otro. Además de las proteínas, otras sustancias del organismo también son capaces de fijar sustancias químicas; por ejemplo, los metales pesados divalentes (como el Pb^{++}) tienden a acumularse en los huesos y, a su vez, las sustancias liposolubles (solventes orgánicos, DDT, etc.) se acumulan en la grasa corporal. La captación de los xenobióticos por los huesos es un fenómeno de química de superficie, ya que el intercambio ocurre entre la superficie ósea (cristales de hidroxiapatita) y las sustancias disueltas en el líquido extracelular.

Los compartimientos orgánicos en donde se concentran los agentes tóxicos representan sitios de depósito para los mismos; en ellos, los tóxicos están en equilibrio con la fracción libre del plasma. De esta manera, cuando las sustancias son biotransformadas y excretadas del organismo, se liberan cantidades equivalentes desde sus sitios de almacenamiento. Resumiendo, muchos xenobióticos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos en los que alcanzan concentraciones mayores que en el resto del organismo: a este fenómeno se le conoce como distribución selectiva.

Flujo sanguíneo regional y permeabilidad capilar

De acuerdo con lo expresado en párrafos anteriores, las moléculas de los xenobióticos se distribuyen en el organismo por medio de la circulación sanguínea. La velocidad de ingreso de las sustancias químicas a los tejidos corporales depende de las velocidades relativas del flujo sanguíneo a través de los lechos capilares respectivos y de la permeabilidad de los capilares al xenobiótico en particular. Las sustancias liposolubles y los gases salen rápidamente de los capilares sanguíneos durante su paso a través de los tejidos. Para los compuestos no polares, el factor de mayor importancia que determina la velocidad del movimiento transcápilar es el coeficiente de partición lípido/agua. A su vez, el paso de los xenobióticos

hidrosolubles a través de los capilares presenta una relación de proporcionalidad inversa entre el peso molecular del compuesto y la velocidad de difusión. Es decir, entre más pequeña es la molécula mayor es la velocidad de salida. En el Cuadro 2-5 se presentan algunos datos relacionados con este proceso.

Cuadro 2-5. PERMEABILIDAD DE LOS CAPILARES MUSCULARES DE LA PATA TRASERA DEL GATO A MOLÉCULAS HIDROSOLUBLES

SUSTANCIA	PESO MOLECULAR	COEFICIENTE DE DIFUSIÓN TRANSCAPILAR
Agua	18	3.70
Glucosa	180	0.64
Sacarosa	342	0.35
Mioglobina	17,000	0.005
Hemoglobina	68,000	0.001

(Renkin, 1964)

Barrera placentaria

La placenta conecta al embrión o al feto con la pared uterina de la madre y separa la circulación materna de la circulación fetal. Desde el punto de vista anatómico, la placenta contiene varias capas de células que varían con la especie animal y el estadio de la gestación. A través de esta estructura, la madre suministra al feto los nutrientes necesarios para su desarrollo y se eliminan los productos de desecho del ser en gestación. El interior de la placenta contiene cavidades (senos) a las que llega la sangre arterial materna y de las que emergen venas que canalizan la circulación de retorno de la madre. En los senos sanguíneos se encuentran unas estructuras digitiformes (vellosidades) que contienen los capilares del feto. La transferencia de nutrientes y de xenobióticos madre-feto se realiza a través de las células epiteliales de las vellosidades y del endotelio de los capilares fetales (Figura 2-6).

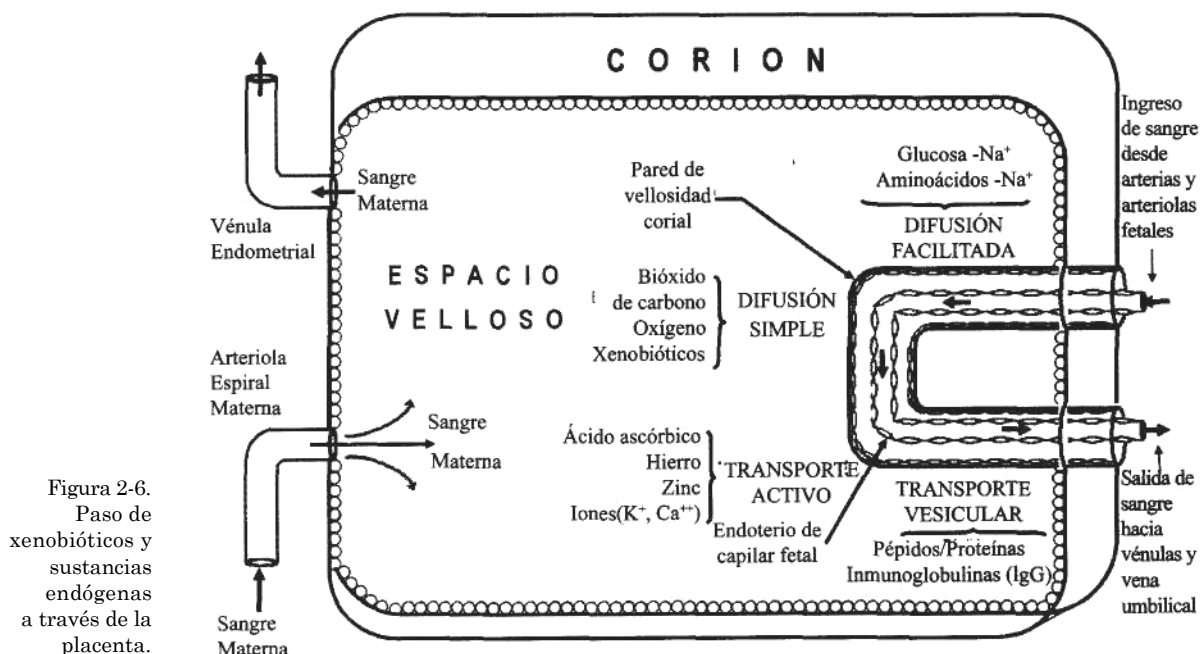


Figura 2-6.
Paso de xenobióticos y sustancias endógenas a través de la placenta.

Es importante conocer los mecanismos que regulan el paso de los xenobióticos a través de la placenta, por la posible toxicidad de estas sustancias sobre el feto. Al respecto, la mayoría de las sustancias químicas cruzan esta estructura por di-

fusión simple y, como ya se ha señalado, la velocidad del paso depende de: a) las propiedades fisicoquímicas de los xenobióticos, b) la superficie de transferencia, y c) el espesor de la placenta.

En relación con la difusión de los xenobióticos, en la placenta humana y en las placentas hemocoriales de otros primates o roedores existen dos rutas para el paso de los xenobióticos: la transcelular y la extracelular (paracelular). La ruta extracelular está constituida por canales acuosos que permiten, dentro de ciertos límites, la difusión de moléculas hidrofílicas. El trofoblasto y las células endoteliales de los capilares fetales han sido identificados como las dos capas de la placenta hemocorial responsables de la resistencia a la difusión de las moléculas hidrofílicas. El trofoblasto contiene un número limitado de fenestraciones o aberturas relativamente anchas que se relacionan con su permeabilidad, mientras que el endotelio de los capilares fetales contiene muchos poros intercelulares estrechos que restringen la difusión de grandes moléculas. Los poros intercelulares del endotelio de estos capilares (dentro de la terminal vellosa) tienen una abertura semejante a la encontrada en el endotelio de los capilares del músculo esquelético. A su vez, la ruta transcelular permite la difusión pasiva de las sustancias lipofílicas, a favor de un gradiente de concentración, entre las sangres materna y fetal.

La velocidad de difusión de las sustancias hidrofílicas es mucho más lenta que para las sustancias lipofílicas. En este contexto, mediante estudios de perfusión *in vivo*, se ha encontrado para los compuestos hidrofílicos una correlación estrecha entre la permeabilidad de la placenta humana y el tamaño de las moléculas. Con esta técnica se ha encontrado también que la permeabilidad de macromoléculas como la albúmina, el dextrán, la heparina y la eritropoyetina es muy baja.

Permeabilidad de la placenta y paso de los xenobióticos

Como en cualquier membrana biológica, los factores que determinan el paso de los xenobióticos y su velocidad de difusión a través de la placenta son: el peso molecular, el coeficiente de partición lípido/agua, el grado de ionización o pKa, y la unión a las proteínas. Debido a que estos factores ya fueron analizados en párrafos anteriores, sólo se describirán algunas de sus características particulares relacionadas con el tejido placentario.

Las sustancias hidrofílicas, cuyos pesos moleculares se encuentren dentro de un rango de aproximadamente 100 hasta cerca de 5000, pueden cruzar la placenta, y la difusión es inversamente proporcional al peso molecular. En este rango se encuentran un gran número de fármacos hidrofílicos, por lo que se puede predecir su paso transplacentario cuando se administran a las hembras gestantes. De esta manera, de acuerdo con la Ley de Fick, se puede calcular la difusión de una sustancia de la madre hacia el feto o del feto a la madre, conociendo su permeabilidad en la placenta y el gradiente de concentración establecido. En efecto, siendo la difusión simple el mecanismo básico para el paso de los xenobióticos, el gradiente transplacentario es un determinante primario de la cantidad de fármaco que puede cruzar la placenta en cualquiera de las dos direcciones.

Las diferencias de pH entre la sangre materna y fetal pueden conducir a cambios en el grado de ionización, atrapando al xenobiótico en el lado de la placenta en donde su ionización es mayor. Por otra parte, la unión de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas y titulares modula también su paso transplacentario. Al respecto, debe recordarse que sólo la fracción libre difunde hacia el feto y que la concentración del xenobiótico libre en los tejidos fetales se equilibra con su concentración en la sangre materna.

En relación con lo antes expuesto, el paso transplacentario de plaguicidas liposolubles, como el DDT y el Dieldrin, fue demostrado en perras y ratas preñadas desde mediados del siglo XX. Además, sabiendo que el Dieldrin es un compuesto que se une a las proteínas plasmáticas en cantidades muy elevadas (" 99%), en esa época se analizó también el efecto de la perfusión de proteínas plasmáticas de humano, en el lado fetal de la placenta de cobayas, sobre el paso del ^{14}C -Dieldrin a través de la placenta. Luego de administrar el plaguicida a la madre, su paso hacia el feto cambió al modificarse la concentración y la fracción de proteínas séricas humanas en la circulación fetal de la placenta: las cantidades mayores de ^{14}C -Dieldrin que pasaron de la madre hacia el feto se presentaron con la perfusión del plasma íntegro y de las alfa-globulinas (Cuadro 2-6).

Cuadro 2-6. EFECTO DE LA PERFUSIÓN DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS DE HUMANO (CIRCULACIÓN FETAL) SOBRE EL PASO DEL ^{14}C -DIELDRIN A TRAVÉS DE LA PLACENTA DEL COBAYO.

* Se expresan valores absolutos relacionados con el plasma íntegro

PROTEÍNAS SÉRICAS PERFUNDIDAS	EXPERIMENTOS				PASO TRANSPLACENTARIO DEL ^{14}C -Dieldrin (valor medio absoluto)
	1	2	3	4	
Plasma humano íntegro	100	100	100	100	100*
Alfa-globulinas	144	54	75	490	191
Fibrinógeno	55	5	28	37	31
Albúmina	22	9	18	35	21
Beta-globulinas	21	2	18	36	19
Gama-globulinas	2	1	1	3	2

(Eliason y Posner, 1971).

Ahora bien, en décadas pasadas, los plaguicidas organoclorados fueron utilizados excesivamente en las áreas agrícola, pecuaria, forestal y urbana. Estos compuestos son solubles en lípidos y una de sus propiedades más importantes es su persistencia en el ambiente biótico y abiótico; es decir, se descomponen muy lentamente en el suelo, lo que permite su incorporación en la cadena tierra-planta-animal-hombre. En el Cuadro 2-7 se presentan las concentraciones de algunos plaguicidas organoclorados en muestras de mujeres con embarazo de término.

Cuadro 2-7. CONCENTRACIONES DE PLAGUICIDAS ORGANOCOLORADOS (NG/G BASE GRASA) EN MUESTRAS DE MUJERES CON EMBARAZO A TÉRMINO. EL NÚMERO DE MUJERES CON RESULTADOS POSITIVOS SE INDICA ENTRE PARÉNTESIS

PLAGUICIDA ORGANOCOLORADO	SUERO MATERNO	CORDÓN UMBILICAL	PLACENTA	GRASA
DDT-Total	669 (10)	1323 (7)	1548 (10)	1235 (10)
Hexaclorobenceno (HCB)-Total	669 (1)	236 (2)	ND —	39 (5)
Dieldrin	117 (3)	ND —	ND —	ND —
Metoxicloro	287 (3)	2090 (5)	1105 (4)	57 (2)

Población estudiada n= 10; ND=no detectado (Terrones y Llamas, 1999).

Metabolismo de los xenobióticos por el tejido placentario

Para que los xenobióticos lleguen a los tejidos del embrión o del feto deben cruzar la barrera placentaria, membrana metabólicamente activa que contiene enzimas involucradas en la biotransformación de estas sustancias. La mayoría de los sistemas enzimáticos que biotransforman a los fármacos en otros tejidos se encuentran en la placenta, aunque con actividades considerablemente menores que en el hígado. Así, se ha demostrado la actividad de la monoaminooxidasa (MAO) y de la catecol-o-metiltransferasa, enzimas involucradas en la biotransformación de las catecolaminas. Se debe señalar que el metabolismo placentario de los fármacos no necesariamente equivale a su inactivación, ya que también puede conducir a la generación de compuestos tóxicos.

Toxicidad de los fármacos sobre el feto

Finalmente, el efecto del consumo de fármacos durante el embarazo debe alertar a las madres y a los especialistas que las atienden sobre sus posibles efectos indeseables para el feto, entre ellos: a) los teratógenos, y b) los efectos secundarios. Este tema será analizado con mayor amplitud en el capítulo 12. En el Cuadro 2-8 se presentan ejemplos de efectos indeseables producidos por algunos xenobióticos.

Cuadro 2-8. FÁRMACOS CON EFECTOS TERATÓGENOS SOBRE EL FETO

FÁRMACO	EFECTOS TERATÓGENOS
Talidomida	En extremidades, oídos y órganos internos.
Warfarina	Hipoplasia nasal y malformaciones del SNC.
Alcohol	Retraso mental y del crecimiento.

(Adaptado de Armijo y Benítez, 2000).

Barrera hematoencefálica

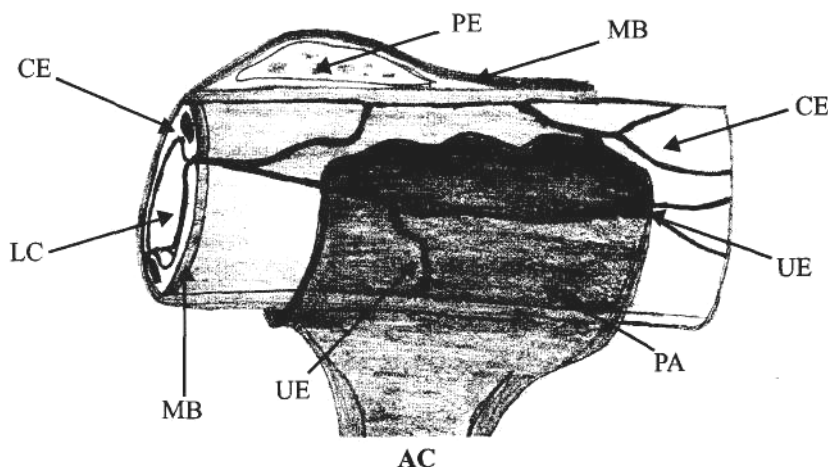
El cerebro representa 2% del peso corporal y, sin embargo, recibe cerca de 16% del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo en esta zona es de aproximadamente 0.5 ml/g/min mientras que en otras regiones del organismo, como el músculo esquelético en reposo, dicho flujo es de sólo 0.05 ml/g/min. Por ello, podría esperarse que los xenobióticos ingresaran al cerebro con facilidad y se equilibraran rápidamente entre la sangre y las células nerviosas. En efecto, algunas sustancias así lo hacen; sin embargo, muchos compuestos entran al tejido cerebral con lentitud y otros no lo hacen. Este fenómeno se ha relacionado con el concepto de barrera hematoencefálica. Dicha barrera está constituida por varias estructuras que incluyen: el endotelio de los capilares cerebrales, el plexo coroideo, las membranas de las células giales, y la membrana aracnoidea. Estas membranas separan al cerebro y al líquido cefalorraquídeo (LCR) del plasma sanguíneo, y cada una de ellas tiene características de permeabilidad y transporte diferentes. Es importante señalar que la barrera hematoencefálica no se encuentra totalmente desarrollada en el momento del nacimiento. Ésta es una de las razones que explican el hecho de que algunas sustancias sean más tóxicas para niños y animales recién nacidos que para los adultos.

Capilares cerebrales

Los capilares del cerebro no permiten el paso de las sustancias presentes en la sangre hacia el tejido nervioso con la misma facilidad con que lo hacen los capilares de otras partes del organismo. Esta permeabilidad disminuida afecta la difusión de sustancias ionizadas o hidrosolubles, pero las sustancias liposolubles cruzan los capilares cerebrales a velocidades que dependen de sus coeficientes de partición lípido/agua, igual que en otras barreras biológicas. No obstante, existen procesos de transporte activo para algunos compuestos hidrosolubles, como la glucosa y los aminoácidos, los cuales también ingresan con cierta rapidez en las células nerviosas.

Un factor que contribuye a la difusión lenta de las sustancias hidrosolubles a través de los capilares cerebrales, es la organización de las células endoteliales, las cuales están unidas entre sí de manera más estrecha que las células de otros endotelios capilares. En efecto, las células endoteliales de los vasos sanguíneos del cerebro tienen uniones estrechas (*zonula occludens*) que son impermeables para la libre difusión de las sustancias. Esto significa que el movimiento de los xenobióticos hacia adentro y hacia afuera del cerebro se realiza por vía transcelular. De esta manera, el transporte membranar a través de las células de los capilares cerebrales es un factor importante para la transferencia de las sustancias químicas entre la sangre y el cerebro. Sin embargo, la mayor resistencia al paso de los compuestos hidrosolubles se debe principalmente a que estos capilares no están en contacto directo con el líquido intersticial. Entre el endotelio capilar y el líquido intersticial de las células cerebrales se interpone otra membrana que se une estrechamente a la pared capilar (células giales o astrocitos). Esto da como resultado que las sustancias que salen de la sangre deben cruzar, además del endotelio capilar, la capa de células astrocitarias para llegar al líquido intersticial del tejido nervioso. Algunos autores han relacionado la barrera hematoencefálica con esta membrana adicional que recubre a los capilares cerebrales (Figura 2-7).

Figura 2-7.
Capilar cerebral y
elementos de la
barrera
hematoencefálica
(CE=Célula del
endotelio capilar,
LC=Lumen
capilar,
MB=Membrana
basal, PE=Pericito,
AC=Astrocito,
PA= Extensión
membranar del
astrocito, UE=Unión
estrecha).



Además, las sustancias también pueden pasar de manera directa de la sangre al LCR, el cual baña las superficies del cerebro y de la médula espinal, y representa, por lo tanto, un tercer compartimiento acuoso en donde los xenobióticos se pueden distribuir (los otros dos son el líquido intracelular y el líquido intersticial del tejido nervioso). Al llegar al LCR, las sustancias pueden ingresar en el tejido cerebral; por ello, este líquido es una vía de acceso de los xenobióticos hacia el cerebro y constituye también una vía de retorno de los xenobióticos al sistema venoso.

Ingreso de los xenobióticos en el sistema nervioso central

En general, los xenobióticos cruzan la barrera hematoencefálica por difusión simple. Las sustancias unidas a las proteínas plasmáticas, los iones y los compuestos hidrosolubles permanecen en la sangre y no alcanzan el tejido nervioso. Por el contrario, las sustancias liposolubles ingresan rápidamente al sistema nervioso central (SNC) debido a la facilidad con la que cruzan la barrera hematoencefálica, a la irrigación sanguínea elevada que tiene el tejido nervioso y a la superficie considerable de los capilares cerebrales (240 cm²/g de tejido nervioso). Es importante señalar que los capilares cerebrales poseen sistemas enzimáticos como los que se localizan en otras regiones del organismo (fosfatasa, deshidrogenasa, etc.) y enzimas específicas (dopadecarboxilasa, monoaminooxidasas, colinesterasas) que degradan a muchos compuestos presentes en la sangre antes de que ingresen en el SNC. Además, algunos fármacos se absorben a nivel de los plexos coroideos, tal es el caso de la acetazolamida que llega al cerebro por medio del LCR. Por lo antes expuesto, se deduce que la barrera hematoencefálica no es una barrera absoluta para el paso de los agentes tóxicos al SNC, sino que representa un sitio menos permeable que otras áreas del organismo.

Un ejemplo del daño producido por los xenobióticos en el SNC está dado por el metil-mercurio, sustancia que cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación producida por este compuesto incluyen: entumecimiento y sensación de hormigueo alrededor de la boca y de los dedos de manos y pies, ataxia, marcha torpe y dificultades para deglutir y articular palabras, temblores, pérdida de la visión y de la audición, estado de coma y muerte. Morfológicamente, se ha demostrado que la corteza del cerebro y el cerebelo son regiones afectadas de manera selectiva por esta sustancia, con necrosis focal de neuronas. El metil-mercurio también cruza la placenta y daña a los fetos de mujeres y de animales expuestos a este metal durante el periodo de gestación. Los males causados por la contaminación ambiental del mercurio se conocen como enfermedad de Minamata (Japón), por ser el lugar en donde se diagnosticó por primera vez durante la década de 1950.

VOLUMEN APARENTE DE DISTRIBUCIÓN

El volumen de distribución es un parámetro toxicocinético que relaciona la concentración de un xenobiótico en el plasma o suero con su contenido en el organismo. Por ello, si se considera al cuerpo como un compartimiento único en el que se distribuyen los xenobióticos, el volumen aparente de distribución (Vd) se expresa como la relación entre la dosis del xenobiótico ingerido (D) y su concentración en el plasma (C):

$$Vd = D/C$$

El cociente que resulta representa el volumen en el que parece estar disuelta la dosis consumida del xenobiótico. Ahora bien, la suposición de que una sustancia se distribuye en el cuerpo de manera uniforme (en un solo compartimiento) facilita el cálculo del Vd. No obstante, numerosas sustancias se distribuyen de manera irregular, como si lo hicieran en dos o más compartimientos. En este caso, el Vd total es la suma de los volúmenes de los distintos compartimientos. De esta manera, los valores altos del Vd de ciertos xenobióticos indican que su distribución no es uniforme y que son almacenados en algunos tejidos.

Resumiendo, el volumen aparente de distribución es un dato relacionado con la cinética de distribución de los xenobióticos. Indica el volumen que ocuparía la

dosis ingerida de una sustancia, conociendo su concentración en la sangre. En general, representa la amplitud con la que un xenobiótico se distribuye en el organismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo, J. A., "Farmacocinética-Absorción, distribución y eliminación de los fármacos", En: *Farmacología humana* (Jesús Flores, editor), Masson, 4a. Edición, pp. 51-79, 2003.
- Backstrom, J., Hansson, E., Ullberg, S., "Distribution of ^{14}C -DDT and ^{14}C -Dieldrin in pregnant mice determined by whole-body autoradiography", *Toxicol. Appl. Pharm.*, 7:90-96, 1965.
- Bello Gutiérrez, J., López de Cerain Salsamendi, A., "Etapas que caracterizan al fenómeno tóxico", En: *Fundamentos de ciencia toxicológica* (Díaz de Santos, editor), 1a. Edición, pp. 53-74, 2001.
- Benet, L. Z., Kroetz, D. L., Sheiner, L. B., "Farmacocinética-Dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos", En: Goodman & Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Hardman JG, editor), McGraw Hill-Interamericana, 8a. Edición, Cap. 1, pp. 3-29, 1996.
- Betz, A. L., Firth, J. A., Goldstein, G. W., Tolarity of the blood-brain barrier. Distribution of enzymes between the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells", *Brain Res.*, 192:17-28, 1980.
- Csaky T. Z., "Transport through biologic membranes", *Ann. Rev. Physiol.*, 27: 415, 1965.
- Dancis, J., Jansen, V., Levitz, M., "Placental transfer of steroids-Effect of binding to serum albumin and to placenta", *Am. J. Physiol.*, 238, E208, 1980.
- Eliason, B. C., Posner, H.S., "Placental passage of ^{14}C -dieldrin altered by gestational age and plasma proteins", *Am.J. Obstet. Gynecol.*, Vol. III, 7: 925-929, 1971.
- Esplugues, J., "Absorción de los medicamentos", En: *Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa* (Valdecasas y Laporte, editores), Salvat, pp. 9-23, 1978.
- Faber, J. J., Hart, F. M., "Poutala AC: Difussional resistance of the innermost layer of the placental barrier of the rabbit", *J. Physiol.* (London), 197, 391, 1966.
- Finnegan, J. K., Haag, H. B., Larson, P. S., "Tissue distribution and elimination of DDD and DDT following oral administration to dogs and rats", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 72: 357, 1949.
- Foulkes, E. C., "Membrane transport of toxicants", In: *Biological membranes in toxicology* (Foulkes Ernest C, editor), Taylor & Francis, pp. 89-115, 1998.

- Goldstein, A., Aronow, L, Kalman, S. M., 'Absorción, distribución y eliminación de los fármacos', En: *Farmacología*, Limusa, 2a. Edición, pp. 149-265, 1978.
- Hodgson, E., Levi, E., 'Absorption and distribution of toxicants', In: *A text book of modern toxicology*, Appleton & Lange, Second Edition, pp. 27-51, 1997.
- Hogben, C. A. M., Tocco, D. J., Brodie, B. B., Schanker, L. S., "On the mechanism of intestinal absorption of drugs", *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 125: 275, 1959.
- Homayoun, K., Douglas, C. J., "Regulation of cerebrospinal fluid acid-base balance", *Physiological Reviews*, Vol. 66, No. 4, October 1986.
- Juchau, M. R., Rettie, A. E., "The metabolic role of the placenta", In: *Drug and chemical action in pregnancy-pharmacologic and toxicologic principles* (Fabro S, Schiall AR, editors), Marcel Dekker, New York, 53, 1986.
- Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., 'Absorción, distribución y excreción de los tóxicos', En: *Manual de toxicología* (Casarett & Doull), Me Graw Hill, 5a. Edición, pp. 89-112, 1999.
- Levine, Ruth R., *Farmacología acciones y reacciones medicamentosas*, Salvat, 2a. Edición, Caps. 4-5, pp. 49-112, 1982.
- Naylor, J. L, Widdowson, R S., Simpson, M. G., Farnworth, M., Ellis, M. K., Lock, E. A., "Further evidence that the blood/Brain barrier impides paraquat entry into the brain", *Human & Exp. Toxicol*, 14: 587-594, 1995.
- O'Flaherty, Ellen, J., 'Absorption, distribution and elimination of toxic agents', In: *Principles of toxicology* (Williams PH, James RC & Roberts SM, editors), John Wiley & Sons, Inc., Second Edition, pp. 35-55, 2000.
- Pardridge, W M., "Brain metabolism a perspective from the blood-brain barrier", *Physiol. Rev.*, 63: 1481-1535, 1983.
- Renkin, E. M., "Transport of large molecules across capillary walls", *The Physiologist*, 7: 13, 1964.
- Schneider, H., "The role of the placenta in nutrition of the human fetus", *Am. I. Obstet. Gynecol*, 164, 967, 1991.
- _____, "Techniques *in vitro* perfusión of human placenta", In: *Placental Toxicology* (Rama BV Ed.), CRC Press Inc, Chapter 1, pp. 1-25, 1995.
- Sodha, R. J., Progler, M., Schneider, H., "Transfer and metabolism of norepinephrine studied from maternal to fetal and fetal to maternal sides *in vitro* perfused human placental lobe", *Am. I. Obstet. Gynecoi*, 148, 474, 1984.
- Terrones Saldívar, Ma. del Carmen, Jaramillo Juárez, F, Viramontes, J. L, Rodríguez Vázquez, M. L, Posadas del Rio, F. A., "Glutathione s-transferases and esterases in placenta after normal and pre-eclamptic pregnancies", *Placenta*, 25: 331-336, 2004.
- _____, *Relación entre la concentración del citocromo P-450 total en la placenta humana de término y niveles de plaguicidas organoclorados*, Tesis de Maestría en Ciencias-Toxicología, Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. Febrero de 1999.

Timbrell, J. A., *Principles of biochemical toxicology*, Taylor and Francis, London, Chapter 2, 1982.

Vidrio, H., Rojas Ramírez, J. A., *Principios de farmacología general*, Edit. SMCF-SEP, 1a. Edición, pp. 9-10, 1987.

Zhang, Y, Benet, L. Z., "The gut as a barrier to drug absorption. Combined role of cytochrome P450-3A and P-glycoprotein", *Clin. Pharmacokinetics*, 40: 159-168, 2001.

CAPÍTULO 3

LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS TÓXICOS

Dr. Miguel A. Reyes Romero Universidad Juárez
del Estado de Durango

Dr. Francisco A. Posadas del Río Universidad
Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

La liposolubilidad de los xenobióticos que facilita los procesos toxicocinéticos que predominan inicialmente (la absorción y la distribución), así como el acceso a sus sitios de acción, dificultan su eliminación de los organismos. Los procesos de biotransformación, conocidos como metabolismo o detoxificación, que aumentan la hidrosolubilidad, son esenciales, junto con la eliminación, para terminar los efectos tóxicos de estos compuestos. La mayor parte de los xenobióticos son biotransformados en el organismo y, en éste, el hígado es el órgano con la mayor capacidad para realizarla, aunque otros órganos pueden participar decididamente en la detoxificación total del organismo. Por lo tanto, las reacciones de biotransformación se consideran como parte de los mecanismos de defensa de los organismos para deshacerse de los compuestos tóxicos. Estas reacciones de biotransformación son relativamente específicas, son aceleradas por macromoléculas de las células o enzimas (catalizadores biológicos) y se clasifican de acuerdo con la reacción que llevan a cabo.

LAS REACCIONES DE BIOTRANSFORMACIÓN

Los diversos tipos de reacciones de biotransformación se clasifican como de Fase I y II (Figura 3-1). Las reacciones de la Fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) disminuyen generalmente los efectos tóxicos, aunque pueden no modificarlos e, incluso, aumentarlos. Estas reacciones principalmente introducen o desenmascaran algunos grupos hidrofílicos como el hidroxilo (-OH) y el amino (NH₂). Las reacciones de oxidación (en presencia del oxígeno) y reducción (en ausencia del oxígeno) son catalizadas por el sistema del Citocromo P-450 (CYP), que se localiza en el retículo endoplásmico liso (fracción microsómica) de la mayoría de las células del organismo, pero las concentraciones mayores se encuentran en el hígado e intestino delgado. Las enzimas del sistema CYP constituyen una superfamilia de hemoproteínas involucradas en la biotransformación de una gran variedad de xenobióticos y compuestos endógenos; una enzima individual puede ser capaz de biotransformar muy diversos xenobióticos. Las familias principales son CYP1, CYP2

y CYP3. En los humanos, los miembros de la subfamilia CYP3A son los más abundantes, siendo CYP3A4 la principal forma en el hígado de los adultos. El sistema CYP funciona como oxidasa de función mixta o monooxigenasa. Estas enzimas utilizan el oxígeno molecular (O_2) reduciendo uno de los átomos a agua (H_2O) e incorporando el otro átomo al sustrato. También pueden catalizar, en ausencia del oxígeno, la reducción de los grupos nitro (NO_2), principalmente cuando estos grupos se encuentran unidos a un anillo bencénico. Otro tipo de reducción es catalizada por la Reductasa del Grupo Azo (RAzo).

Las reacciones de hidrólisis son catalizadas por las Carboxiesterasas/Amidasas (CE/A) y también se localizan en el retículo endoplásmico liso.

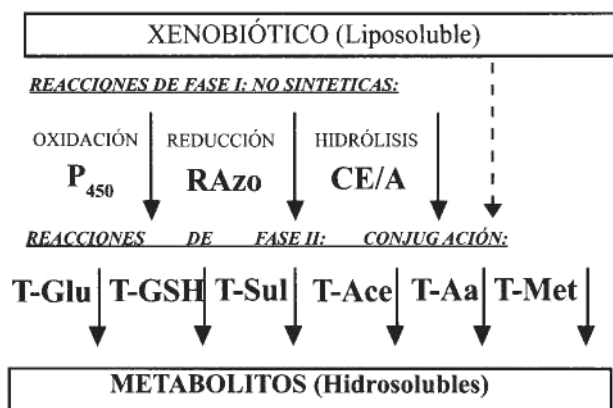


Figura 3-1. Las fases y las principales enzimas que catalizan las reacciones de la biotransformación de los xenobióticos.

En la Figura 3-2, se presentan las reacciones generales, así como ejemplos de algunos tóxicos que son biotransformados por las monooxigenasas dependientes del citocromo P450 (reacciones de fase I: oxidación y reducción del grupo nitro o nitrorreducción).

REACCIONES DE FASE I (NO SINTÉTICAS).

A. OXIDACIÓN-(Monooxigenasas-Citocromo P₄₅₀-microsomas).

- Desalquilación del Nitrógeno: $R-HN-CH_n + O_2 \longrightarrow R-NH_2 + CH_n-OH + H_2O$
Atrazina, Dimetilformamida.
- Desalquilación del Oxígeno: $R-O-CH_n + O_2 \longrightarrow R-OH + CH_n-OH + H_2O$
Metoxiclor.
- Hidroxiclación alifática: $R-CH_2-CH_3 + O_2 \longrightarrow R-CHOH-CH_3 + H_2O$
Estireno.
- Hidroxiclación aromática: $R-C_6H_5 + O_2 \longrightarrow R-C_6H_5-OH + H_2O$
Benceno, bis-Fenol A, p-Clorobifenilo.
- Oxidación del Nitrógeno: $R-NH_2 + O_2 \longrightarrow R-NH-OH + H_2O$
Dimetilanilina.
- Dessulfuración: $R-PS + O_2 \longrightarrow R-PO + H_2O$
Organofosforados (Paratión, Malatión).
- Descolorinación: $R-CH_2-Cl + O_2 \longrightarrow R-CH_3 + Cl$
DDT, Tetracloruro de Carbono, Lindano.
- Oxidación del Azufre: $R-S-R + O_2 \longrightarrow R-SO-R + H_2O$
Aldicarb, Forato.

B. REDUCCIÓN-(Citocromo P₄₅₀-microsomas).

- Reducción del grupo Nitro: $R-C_6H_5-NO_2 + 2H \longrightarrow R-C_6H_5-NH_2$
Nitrobenceno.

Figura 3-2. Las reacciones generales de oxidación y reducción del grupo nitro catalizadas por las monooxigenasas y compuestos tóxicos que se biotransforman por estas reacciones.

La Figura 3-3 presenta la estructura de compuestos tóxicos y algunas de las reacciones catalizadas (las flechas indican el sitio de la reacción) por las monooxigenasas u oxidasas de función mixta que utilizan el NADPH (la forma reducida del fosfato de la nicotinamadeninucleótido) como cofactor (donador de electrones): la N-desmetilación de la dimetilformamida, la O-desmetilación del me-

toxiclor, la hidroxilación alifática del estireno, la hidroxilación aromática del benceno, la N-oxidación de la dimetilanimilina, la desulfuración del paratión, la desclorinación del tetracloruro de carbono y la oxidación del azufre o sulfoxidación del aldicarb; la última reacción es catalizada principalmente por las monooxigenasas que utilizan el FADH₂ (la forma reducida de la flavinadeninucleótido) como cofactor y donador de electrones. En la misma figura se ilustra la nitrorreducción del nitrobenzeno, que es catalizada por la reductasa del grupo nitro o x-nitrorreductasa.

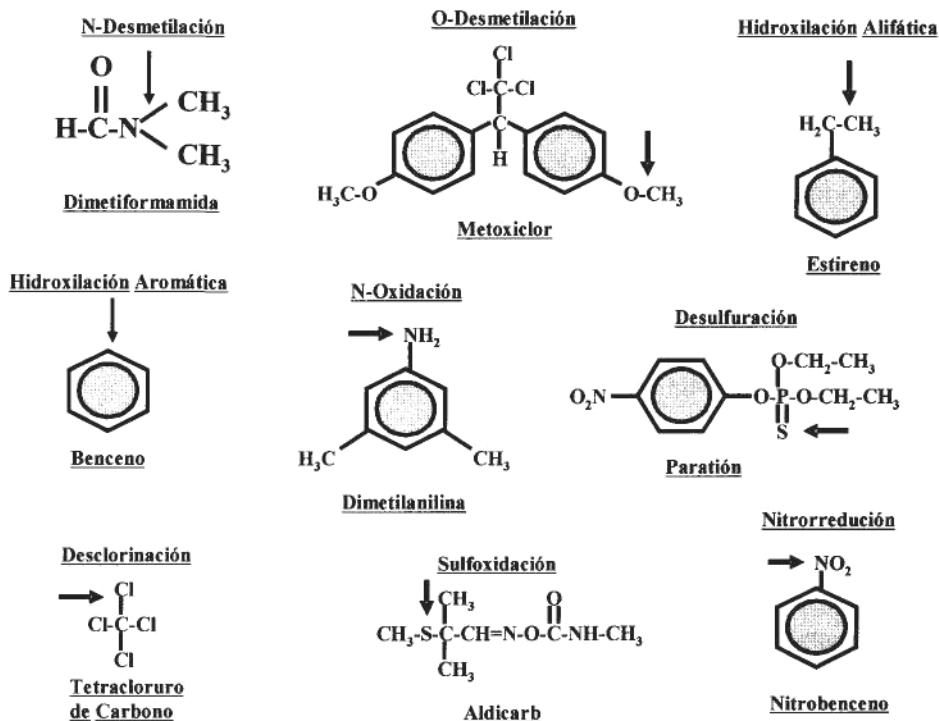
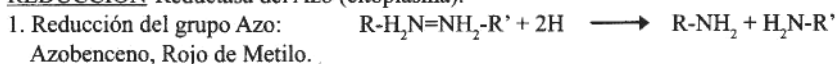


Figura 3-3.
Ejemplos de
compuestos tóxicos
que se
biotransforman por
reacciones de
oxidación y
reducción del grupo
nitro.

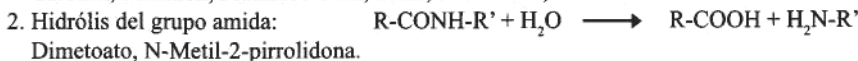
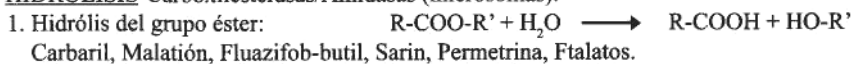
En la Figura 3-4, se presentan las reacciones generales y la estructura de algunos tóxicos (las flechas indican el sitio de la reacción) catalizadas por: a) la reductasa del grupo azo o azorreductasa (-N=N-) del azobenceno; b) las carboxilesterasas/amidasas que hidrolizan el grupo éster (-CO-O-) del carbaril y el grupo amida (-NH-CO-) del dimetoato, y c) la hidratasa de epóxidos que hidrata el óxido de estireno.

REACCIONES DE FASE I (NO SINTÉTICAS).

REDUCCIÓN-Reductasa del Azo (citoplasma).



C. HIDRÓLISIS-Carboxilesterasas/Amidasas (microsomas).



C'. HIDRATACIÓN-Hidratasa de Epóxidos (microsomas y citosol):

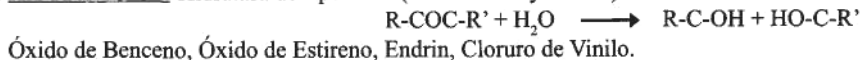
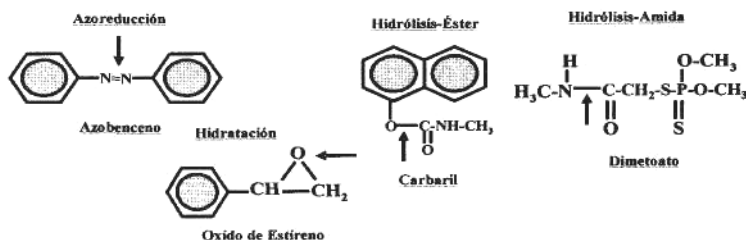


Figura 3-4.
Reacciones
generales de
azorreducción,
hidrólisis de
ésteres y amidas
e hidratación,
con ejemplos de
tóxicos y el sitio
de la estructura
química que se
biotransforma.



Las carboxilesterasas/amidasas utilizan al agua (H₂O) como cofactor, y los productos de la hidrólisis del grupo éster son un ácido carboxílico y un alcohol, mientras que los productos de la hidrólisis del grupo amida son un ácido carboxílico y una amina. En términos generales, las carboxilesterasas/amidasas catalizan con mayor rapidez la hidrólisis de los compuestos tóxicos que contienen grupos éster que de los compuestos tóxicos que contienen grupos amida.

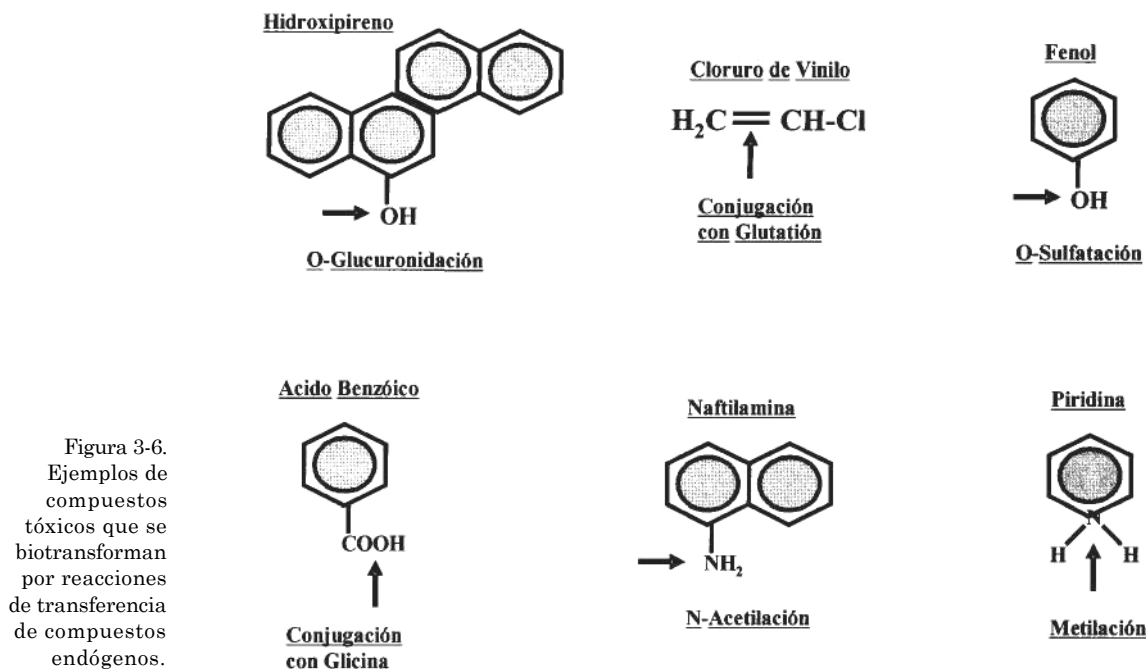
En las reacciones de Fase II, el tóxico que es biotransformado se conjuga con compuestos hidrofílicos endógenos, lo que da como resultado aducios o conjugados más hidrofílicos que el tóxico original y que son eliminados con mayor rapidez. Los compuestos endógenos que son utilizados en las reacciones de conjugación son variados en su estructura química y, la mayoría, son derivados del metabolismo intermediario de la célula. Las principales sustancias utilizadas son: el ácido glucurónico, el sulfato, el glutatión (γ -glutamyl-cisteinil-glicina, GSH), algunos aminoácidos (principalmente la glicina), grupos acetilo (que provienen de la acetilcoenzima A), y grupos metilo (que provienen de la S-adenosilmetionina). Las reacciones de la Fase II son catalizadas por las Transferasas de Glucuronilo (T-Glu), las Transferasas de Glutatión (T-GSH), las Transferasas de Sulfato (T-Sul), las Transferasas de Acetilo (T-Ace), las Transferasas de Aminoácidos (T-Aa) y las Transferasas de Metilo (T-Met), como se ilustra en la Figura 3-5.

REACCIONES DE FASE II (CONJUGACIÓN).

1. Conjugación con Ácido glucurónico: $R-OH + UDFG \longrightarrow R-O-G + UDF$
UDFG = Uridindifosfogluconico.
(microsomas)-p-Hidroxibifenilo, Hidroxipireno.
2. Conjugación con Sulfato: $R-OH + FAFS \longrightarrow R-O-S + FAF$
FAFS = Fosfoadenosinafosfosulfato.
(citosol)-Fenol, bis-Fenol A.
3. Conjugación con Glutatión: $R-CH=CH-R' + GSH \longrightarrow R-CH_2-SG-CH_2-R'$
GSH = Glutatión reducido.
(citosol)-Clorodinitrobenzeno, Benciltiocianato, Cloruro de Vinilo.
4. Conjugación con Acetilo en Nitrógeno: $R-NH_2 + CH_3-COSCoA \longrightarrow R-NH-CO-CH_3 + CoA-SH$
 $CH_3-COSCoA$ = Acetilcoenzima A.
(citosol)-Naftilamina.
5. Conjugación con Aminoácidos: $R-OH + \text{Glicina} \longrightarrow R-O-\text{Glicina}$
(citosol)-Ácido Benzoico.
6. Conjugación con Metilo (TMOC): $R-OH + CH_3-S-MA \longrightarrow CH_3-O-R + S-HA$
 CH_3-S-MA = S-Adenosilmetionina.
(citosol)-Piridina.

Figura 3-5.
Reacciones
generales de
conjugación
catalizadas por
las diferentes
transferasas y
algunos
compuestos
tóxicos.

En las reacciones de la Fase II se conjugan los diferentes cofactores con los compuestos tóxicos: el ácido glucurónico y el sulfato necesitan convertirse a las formas activas, el ácido uridindifosfogluconico (AUDFG) y el ácido fosfoadenosínfosfosulfato (FAFS), respectivamente, antes de reaccionar con el sustrato. Las transferasas del ácido glucurónico utilizan al AUDFG, como por ejemplo para la conjugación del hidroxipireno. Las transferasas de sulfato utilizan al AFAFS para la conjugación del Fenol. Las transferasas de glutatión usan al glutatión en su forma reducida (GSH, que es la forma activa) para la conjugación del cloruro de vinilo. Las transferasas de aminoácidos utilizan principalmente a la glicina como cofactor, como se ilustra en la Figura 3-6, para el ácido benzoico. Las transferasas de acetilo usan la acetil-coenzima A (CH₃-COSCoA) como cofactor, como sucede con la naftilamina; estas transferasas conjugan el grupo acetilo, primordialmente al átomo de nitrógeno del fármaco, por lo que también se les conoce como N-acetiltransferasas. Las transferasas de metilo utilizan a la S-Adenosilmetionina (CH₃-SMA) como cofactor (piridina).



Los metabolitos conjugados son, en general, toxicológicamente inactivos y muy solubles en agua, por lo que son eliminados con mayor facilidad por la orina y la bilis, principalmente.

Tanto las reacciones de la Fase I como las reacciones de la Fase II suceden en forma simultánea a pesar de que en la Figura 3-1 parecería indicar que las reacciones de la Fase I preceden a las reacciones de la Fase II. En este sentido, la flecha interrumpida de la Figura 1 enfatiza que, en algunos tóxicos, las reacciones de la Fase II pueden llevarse a cabo sin que necesariamente las preceda alguna de las reacciones de la Fase I, por lo que las reacciones de la Fase II serían las preponderantes para ese tóxico.

Todas las enzimas de la biotransformación de xenobióticos son conjuntos de isoenzimas o isoformas (proteínas similares con diferencias pequeñas en los aminoácidos de su cadena polipeptídica) con especificidad relativa hacia ciertos compuestos tóxicos y se han localizado en la mayoría de las células, pero son particularmente abundantes en el hígado, especialmente en los mamíferos. Sin embargo, es importante enfatizar que la concentración de las isoenzimas, así como la especificidad relativa hacia cada xenobiótico, son diferentes en cada órgano y, seguramente, reflejan las necesidades fisiológicas de cada órgano o tejido, en particular.

INHIBICIÓN E INDUCCIÓN

La disminución de la velocidad de biotransformación de un compuesto tóxico producida por otro tóxico se conoce como inhibición; ésta se produce, generalmente, por competencia de los compuestos tóxicos por la misma reacción de biotransformación, es decir, la inhibición competitiva es el mecanismo más común de inhibición, aunque también ocurren otros mecanismos. A diferencia de la inducción, que usualmente requiere de días, la inhibición puede presentarse a partir de la primera dosis del inhibidor, en el transcurso de horas. El tetracloruro de carbono, los isotiocianatos así como los insecticidas organofosforados y los piretroides, son ejemplos de tóxicos que inhiben la biotransformación de otros tóxicos y, también, la biotransformación de medicamentos.

Al contrario, se ha definido la inducción como el aumento de la velocidad de biotransformación de un tóxico, producida por otros tóxicos, aunque también un tóxico puede inducir su propia biotransformación en adición a la de otros. La inducción implica un aumento de la biosíntesis de novo de enzimas; los inductores son relativamente específicos para un miembro de la familia CYR. En exposiciones a concentraciones bajas del tóxico para que se presente la inducción se requiere de la exposición al mismo durante días. La exposición al 3-metilcolantreno, a los insecticidas organoclorados, a las aflatoxinas y a las naftofavonas, son ejemplos de compuestos tóxicos que inducen la biotransformación de otros tóxicos y, también, la biotransformación de medicamentos. Este proceso se le conoce como tolerancia metabólica.

CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE DIFIERE LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS TÓXICOS

La velocidad de biotransformación de tóxicos es modificada por la exposición a algunos contaminantes ambientales; asimismo, es diferente debido a la participación de factores genéticos (los polimorfismos en la oxidación y conjugación de los tóxicos), fisiológicos (la edad, el género, la dieta) y fisiopatológicos (los padecimientos hepáticos). La importancia de los factores anteriores se traduce en que al modificarse la velocidad de biotransformación también se puede alterar la velocidad de eliminación y/o la formación de los diferentes productos metabólicos (metabolitos) y, como consecuencia, se modifica la intensidad y/o la duración de los efectos tóxicos. Lo anterior también es importante en la terapéutica medicamentosa, pues la modificación en la biotransformación por la exposición a contaminantes ambientales, puede alterar tanto la intensidad y/o la duración de los efectos terapéuticos como la generación de los efectos indeseables de los medicamentos.

Los polimorfismos son diferencias genéticas en las secuencias de genes específicos que pueden resultar en diferencias de la capacidad individual para la biotransformación de xenobióticos, a través de una reacción determinada, esto es, fenotipos metabolizadores rápidos o lentos; los polimorfismos explican las diferencias de los individuos para la biotransformación de tóxicos en una población. El polimorfismo de la hidrólisis sanguínea (suero) de insecticidas organofosforados es un ejemplo; la hidrólisis de este tipo de insecticidas es llevada a cabo por la paroxonasa (PON1), presente en las lipoproteínas de densidad alta (HDL). Existe un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica para la enzima y que produce variantes fenotípicas de la paroxonasa (Glutamina 192Arginina), con distinta velocidad de reacción, lo que da lugar a dos grupos de individuos en la población: los hidrolizadores rápidos y los hidrolizadores lentos. La mayoría de las alteraciones enzimáticas de la biotransformación de xenobióticos se heredan como rasgo autosómico recesivo. Con la disponibilidad de la información del genoma humano y las nuevas herramientas para la genotipificación, como los "chips" de ADN, se podrán evaluar, de mejor manera y en el corto plazo, los factores genéticos que potencialmente puedan predisponer a un individuo a los efectos tóxicos asociados con la exposición a fármacos y a otros xenobióticos.

En la Figura 3-7 se ilustran las principales reacciones de la biotransformación del clorpirifos, así como la relación entre las reacciones de biotransformación que se realizan en los tubos de ensayo (*in vitro*) y la eliminación de los productos de la biotransformación (metabolitos) en la orina de seres humanos (*in vivo*). Los microsomas del hígado de humanos catalizan, con mayor eficiencia, la desarilación que la desulfuración del clorpirifos, lo que se traduce en la mayor eliminación (70%) del tricloropiridinol, que es producto de la desarilación del clorpirifos, en la orina de los humanos.

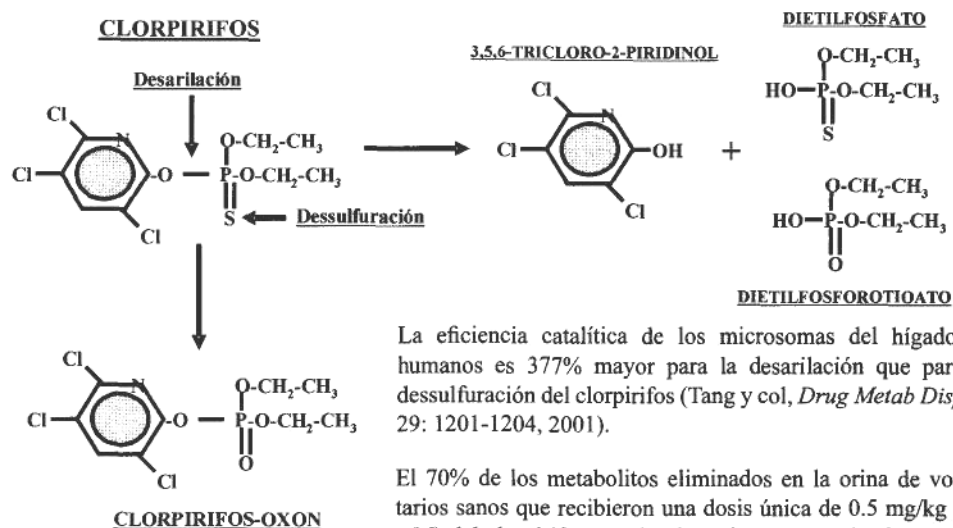


Figura 3-7.
Relación de la
biotransformación
del clorpirifos
in vitro con la
eliminación de sus
metabolitos en
la orina de seres
humanos.

La eficiencia catalítica de los microsomas del hígado de humanos es 377% mayor para la desarilación que para la dessulfuración del clorpirifos (Tang y col, *Drug Metab Dispos*, 29: 1201-1204, 2001).

El 70% de los metabolitos eliminados en la orina de voluntarios sanos que recibieron una dosis única de 0.5 mg/kg (1.4 mM) del clorpirifos, por la vía oral, corresponde al 3,5,6-Tricloro-2-piridinol (Nolan y col, *Toxicol Appl Pharmacol*, 73: 8-15, 1984).

La concentración de dietilfosfato es mayor que la de dietilfosforotioato en la orina de voluntarios sanos que inhalaban 0.012-0.145 mg/m³ de Clorpirifos durante 8 horas (Sunaga y col, *Sangyo Igaku*, 31:142-119, 1989).

En relación con la edad, los niños desarrollan los sistemas enzimáticos hasta después de las dos semanas de nacidos. Por otra parte, el envejecimiento conlleva disminución de la masa, actividad enzimática y flujo sanguíneo hepáticos, que puede afectar la capacidad de biotransformación de los compuestos tóxicos.

De acuerdo con el género varía la actividad enzimática de los sistemas de la biotransformación de xenobióticos; por ejemplo, los miembros de la superfamilia CYP son diferentes y, además, pueden ser inhibidos o inducidos por los esteroides sexuales, lo que genera diferencias asociadas con el sexo, en el metabolismo de diversos sustratos. Por ejemplo, la actividad de la O-desmetilación de la fenacetina (marcador de la actividad de CYP1A2) es mayor en los hombres que en las mujeres; sin embargo, esta situación no es general, pues las mujeres pueden tener mayor actividad con otros sustratos.

La dieta afecta la capacidad de biotransformación de los xenobióticos; por ejemplo, el magnesio es esencial para las reacciones de Fase I, ya que forma un agregado con el NADH. Otros compuestos como el Zinc y las vitaminas, como la vitamina C (ácido ascórbico), también participan, al igual que otros nutrimentos, para mejorar la capacidad de las reacciones del metabolismo.

La capacidad de biotransformación es modificada por las enfermedades hepáticas en función de la severidad de la enfermedad. Los padecimientos que alteran la función destoxificante de hígado incluyen la hepatitis viral, la enfermedad hepática por el alcohol, la cirrosis biliar y el hepatocarcinoma.

Resumiendo, la biotransformación de los xenobióticos lipofílicos, por medio de una serie de reacciones que incluyen la conjugación con algunas sustancias hidrofílicas endógenas, produce sustancias más polares que se eliminan del organismo con mayor facilidad. Las reacciones de biotransformación se dividen en reacciones de fase I y de fase II; las primeras consisten en la introducción o desenmascaramiento de grupos polares en la sustancia biotransformable; las segundas, en la combinación de esta última con un metabolito endógeno que le confiere mayor solubilidad en el agua. Las reacciones de fase I son usualmente de oxidación e involucran al

sistema de monoxigenasas u oxidasas de función mixta. Las reacciones de fase II consisten principalmente en reacciones de conjugación con ácido glucurónico, sulfato o glutatión. Las reacciones que sufre una sustancia pueden incluir tanto reacciones de fase I como de fase II. Las reacciones de biotransformación son en general de inactivación del compuesto tóxico (destoxificación), a producir metabolitos menos tóxicos aunque, en algunos casos, la biotransformación genera compuestos de mayor toxicidad que su compuesto precursor (la hidroxilación del benceno produce el fenol). Las diferencias individuales en la capacidad de biotransformación están determinadas por diversos factores, entre ellos, los factores genéticos, la edad, el sexo y el medio ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Cotureau, M. M., Von Moltke, L. L, Greenblatt, D. J., "The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates", *Clin Pharmacokinet*, 44: 33-60, 2005.
- De Bethizy, J. D., Hayes, J. R., "Metabolism: A determinant of toxicity", In: *Principles and methods of toxicology* (Hayes AW ed.), 4th Ed., Taylor & Francis, PI, pp.. 77-136, 2001.
- Franklin, M. R., Yost, G. S., "Biotransformation-A balance between bioactivation and detoxification", In: *Principles of toxicology* (Williams PL, James RC & Roberts SM, eds.), John Wiley & Sons, New York, pp. 57-86, 2000.
- Guengerich, F. R., "Cytochrome P450", In: *Enzyme systems that metabolize drugs and other xenobiotics* (Ioannides C, editor), John Wiley & Sons, UK, pp. 33-65, 2002.
- Ioannides, C. (editor): *Enzyme systems that metabolize drugs and other xenobiotics*, John Wiley & Sons, UK, 2002.
- Jokanovic, M., "Biotransformation of organophosphorus compounds", *Toxicology*, 166: 139-160, 2001.
- Lee, B. W, London, L, Paulauskis, J., Myers, J., Christiani, D. C, 'Association between human paraoxonase gene polymorphism and chronic symptoms in pesticide-exposed workers", *J. Occup. Environ. Med.*, 45: 118-122, 2003.
- Nolan, R. J., Rick, D. L, Freshour, N. L, Saunders, J. H., "Chlorpyrifos: Pharmacokinetics in human volunteers", *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 73: 8-15, 1984.
- Parkinson, A., "Biotransformation of Xenobiotics", In: *Casarett and Doull's Toxicology -The basic science of poisons* (Klaassen CD, editor) 6th Ed., McGraw-Hill, New York, pp. 107-132, 2001.
- Reyes Romero, M. A., Posadas del Río, F A., "La biotransformación de los fármacos", En: *Farmacología General* (Jaramillo Juárez F, Cardona Muñoz E, Acevedo Martínez, S, compiladores). UAA, U de G, UJED, UASLPy UADY, pp. 31-39, 2004.
- Sogorb, M. A., Vilanova, E., "Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pirethroid insecticides through hydrolysis", *Toxicol Lett*, 128:215-228, 2002.

- Sunaga, M., Yoshida, M., Ueda, T., Kosaka, M., Hará, I., *Relationship between exposure to chlopyrifos and concentration of alkylphosphates in termite control workers*, Sangyo Igaku, 31:142-149, 1989.
- Tang, J., Cao, Y, Rose, R. L, Brimfield, A. A., Dai, D., Goldstein, J. A., Hodgson, E., "Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes", *Drug Metab. Dispos.*, 29: 1201-1204, 2001.
- Tate, S. K., Goldstein, D. B., "Will tomorrow's medicine work for everyone", *Nature Genet*, 36 (Suppl.): S34-S42, 2004.

CAPÍTULO 4

ELIMINACIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS

Dr. José Luis Reyes Sánchez
CINVESTAV- Distrito Federal
Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Dr. Arturo Valdivia Flores
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

El organismo dispone de diversas vías para eliminar los compuestos de origen endógeno o exógeno (xenobióticos). Las vías principales de eliminación son: los riñones, la bilis, las heces fecales, los pulmones y, en menor grado, la leche materna, la saliva y el sudor. Cuando un xenobiótico ingresa al organismo se activan una serie de mecanismos que conducen a su eliminación. Así, el xenobiótico puede ser excretado en su forma estructural original o como metabolitos del mismo. Los riñones son los órganos más importantes para eliminar las sustancias químicas y sus metabolitos. Por las heces fecales se excretan los xenobióticos que no fueron absorbidos en el tracto gastrointestinal o los metabolitos que se eliminaron por la bilis y que no se reabsorbieron en el intestino. La excreción de los xenobióticos por la leche materna es un fenómeno importante, no por las cantidades eliminadas, sino porque las sustancias excretadas pueden generar efectos indeseables en el niño alimentado por los senos maternos. Por la vía pulmonar se eliminan los gases y los vapores volátiles. El proceso de eliminación pone fin a la acción de los xenobióticos en el organismo.

EXCRECIÓN RENAL DE FÁRMACOS

Los riñones participan de manera importante en el mantenimiento de la homeostasis corporal; entre otras funciones, contribuyen a mantener constante la composición del medio interno excretando los productos del metabolismo celular (como la urea y la creatinina) y eliminando los xenobióticos. La unidad básica estructural y funcional de los riñones es la nefrona, la cual está formada por un aparato de filtración o glomérulo, conectado a una porción tubular larga que reabsorbe o secreta sustancias endógenas y xenobióticos (Figura 4-1).

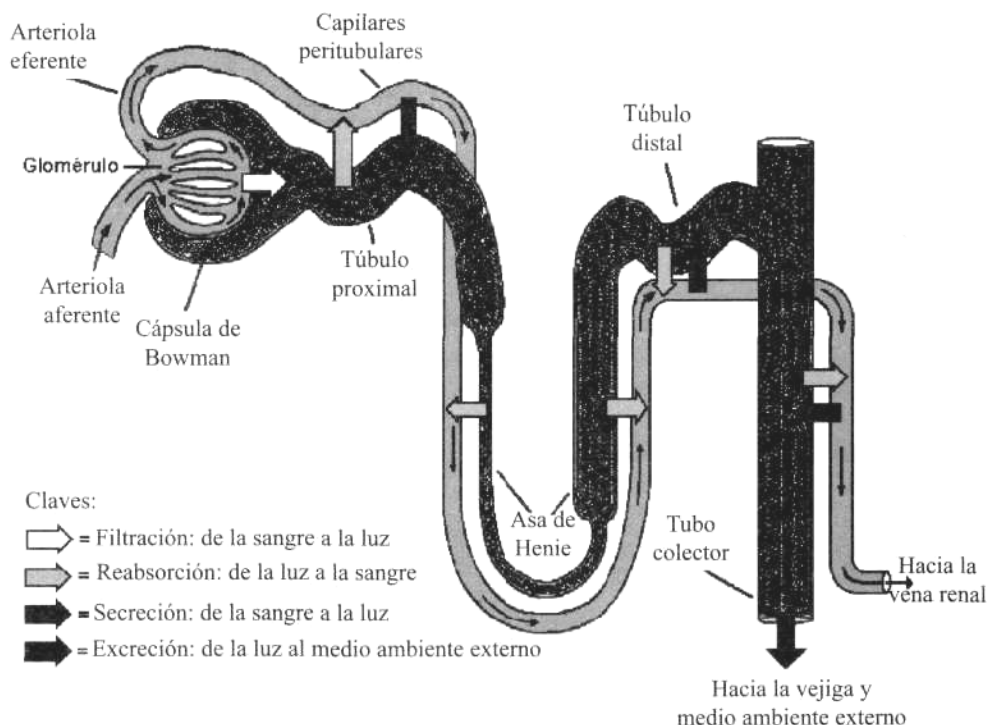


Figura 4-1.
Estructura de
la nefrona.

Para desarrollar su trabajo, las nefronas realizan tres procesos fundamentales: a) filtración glomerular, b) reabsorción tubular, y c) secreción tubular. Estos procesos determinan la presencia de los xenobióticos en la orina, de tal manera que su concentración final en este fluido es el resultado de la suma de la filtración y la secreción, menos la reabsorción tubular.

a) Filtración glomerular

Este proceso se realiza en los capilares glomerulares, los cuales tienen abundantes poros intercelulares por donde se filtra el agua plasmática y las sustancias disueltas en ella, excepto las de elevado peso molecular y las que se encuentran unidas a las proteínas del plasma. Como consecuencia de ello, la filtración de los xenobióticos es alta cuando su unión a las proteínas séricas es baja. Al inicio de este proceso, la concentración de los fármacos en el filtrado glomerular es la misma que en el plasma sanguíneo (forma libre), de tal manera que la filtración glomerular participa de manera pasiva en la excreción renal. En condiciones fisiológicas normales, la filtración glomerular se realiza de manera constante durante todos los días de la vida de un individuo, por lo que este mecanismo es altamente eficiente para la excreción de los fármacos.

Ahora bien, el volumen de agua plasmática que se filtra desde los capilares glomerulares al interior de la cápsula de Bowman por unidad de tiempo, se conoce como velocidad de filtración glomerular (VFG); ésta depende de la presión neta de filtración, de la permeabilidad al agua en las membranas glomerulares y del área disponible para la filtración. El mejor indicador para medir la VFG es la depuración de inulina, polímero de la fructosa, pero en los humanos se utiliza la creatinina para este propósito (el concepto de depuración se analiza párrafos adelante). De esta manera, se puede calcular la masa o carga filtrada (CF) de un fármaco en los glomérulos mediante la siguiente ecuación:

$$CF = VFG \times (\text{fármaco})$$

En la cual, como ya se mencionó, VFG es la velocidad de filtración glomerular y $[fármaco]$ es la concentración del fármaco libre en la sangre. Cuando se utiliza en este cálculo la concentración total del fármaco en sangre (fracción unida a proteínas del plasma + fracción libre), se deberá agregar a la ecuación anterior un factor de corrección que incluya el porcentaje de unión a dichas proteínas.

En función de lo anteriormente expuesto, se puede subrayar que cuando la depuración renal de un xenobiótico es similar a la depuración de la creatinina ($=120 \text{ ml/min}$) se asume que se elimina por filtración; si es mayor, por filtración y secreción tubular y, si es menor, por filtración pero con reabsorción tubular. En el caso de padecimientos renales que cursan con proteinuria masiva, se filtrarán en los glomérulos tanto la fracción libre del fármaco como la fracción unida a las proteínas que se filtran anormalmente.

b) Reabsorción tubular

Al ingresar el filtrado glomerular en los túbulos renales se inicia el proceso de reabsorción, mediante el cual el agua y algunas sustancias disueltas en ella difunden o son transportadas activamente de la luz tubular a la sangre (capilares peritubulares), en los diferentes segmentos de las nefronas. A medida que la solución tubular se va concentrando se establece un gradiente de concentración y se reabsorben también los fármacos que pueden atravesar pasivamente las membranas de las células tubulares. Por ello, los fármacos liposolubles no aparecen en la orina en concentraciones apreciables, ya que la mayor parte de las moléculas filtradas en los glomérulos regresan a la sangre cruzando, por difusión simple, las membranas lipídicas de las células tubulares renales. En consecuencia, estas sustancias prolongan su tiempo de permanencia en el organismo. De manera contraria, los fármacos hidrosolubles no se reabsorben (o se reabsorben muy poco) y se eliminan con facilidad en la orina.

Las diferencias de pH que existen entre la orina y el plasma sanguíneo influyen también, de manera importante, en la excreción de muchos xenobióticos. En efecto, el pH de la orina, a diferencia del pH sanguíneo, oscila entre límites amplios y es determinado por diversos factores. Como lo señala la ecuación de Henderson-Hasselbalch, la excreción urinaria de sustancias débilmente ácidas aumenta cuando la orina es alcalina, y disminuye cuando la orina es ácida. Inversamente, la excreción de sustancias débilmente básicas aumenta cuando el pH urinario es ácido, y disminuye cuando el pH es alcalino.

Analicemos, por ejemplo, la eliminación de una base débil cuyo pK_a sea 7.4, valor igual al del pH de la sangre y al pH del filtrado glomerular en el primer trayecto del túbulo proximal. La ecuación de Henderson-Hasselbalch nos indica que cuando el pK_a de una sustancia es igual al pH del medio en el que se encuentra disuelta, la sustancia se ioniza en 50%. Por lo tanto, esa sustancia aparecerá en el filtrado glomerular a la misma concentración que en el plasma, encontrándose la mitad en la forma no ionizada y la otra mitad en la forma ionizada, con equilibrio de disociación entre ambas formas. Ahora bien, el filtrado glomerular se acidifica en los túbulos renales por la reabsorción de bicarbonato y la secreción de iones hidrógeno. Supongamos que en el túbulo distal el pH de la orina desciende a 5.4; en este caso, aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbalch encontraremos que la relación de concentración entre la forma ionizada y la no ionizada es igual a 100, es

decir, aumenta considerablemente la concentración de la forma ionizada y, por lo tanto, su excreción urinaria (Cuadro 4-1).

Cuadro 4-1. INFLUENCIA DEL PH URINARIO SOBRE LA EXCRECIÓN DE UNA BASE DÉBIL CON $pK_a = 7.4$. A NIVEL DISTAL, LA ACIDIFICACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR INCREMENTA LA IONIZACIÓN Y LA ELIMINACIÓN DE LA BASE

Filtrado en Túbulo Proximal	Sangre
(pH= 7.4)	(pH= 7.4)
No ionizada = 0.5 $\updownarrow$ Ionizada = 0.5	No ionizada = 0.5 $\updownarrow$ Ionizada = 0.5
Filtrado en Túbulo Distal	Sangre
(pH= 5.4)	(pH= 7.4)
No ionizada = 0.5 $\updownarrow$ Ionizada = 50	No ionizada = 0.5 $\updownarrow$ Ionizada = 0.5

(Adaptado de Forn, 1978).

A diferencia de lo antes descrito, los electrolitos fuertes (como el hexametonio) son rápidamente excretados a cualquier pH de la orina, debido a que estos compuestos no pueden ser reabsorbidos de modo pasivo en los túbulos, ya que se encuentran solamente en su forma ionizada.

c) Secreción tubular

En la eliminación renal de xenobióticos y de compuestos endógenos participan mecanismos de secreción que contribuyen a desechar esos compuestos del organismo. La secreción se realiza mediante procesos de transporte activo localizados en el túbulo proximal de las nefronas y, para ello, las células proximales expresan proteínas transportadoras o acarreadoras con especificidad para diversos sustratos. Estas proteínas utilizan la energía derivada de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) para realizar su función. De esta manera, la secreción tubular activa se define como "el transporte de una sustancia desde los capilares peritubulares y el espacio basolateral hasta la luz de los túbulos renales". Es evidente que la dirección de la secreción es de sentido opuesto a la de la reabsorción tubular de los xenobióticos.

Con base en la naturaleza química del sustrato transportado, los sistemas de secreción tubular han sido clasificados como acarreadores de ácidos orgánicos (aniones) y acarreadores de bases orgánicas (cationes). El uso de algunas técnicas de la biología molecular ha permitido caracterizar la estructura y la función de diversas proteínas transportadoras en los riñones. Es importante señalar que estas proteínas están involucradas en la secreción de fármacos utilizados con fines terapéuticos.

Secreción tubular de ácidos y bases débiles

Dependiendo de la carga eléctrica del compuesto que va a ser secretado, su transporte transtubular puede utilizar la vía de aniones orgánicos o la vía de cationes orgánicos (Figura 4-2). Estas vías tienen en común los siguientes aspectos: a) realizan el transporte por medio de moléculas específicas situadas en la membrana plasmática de la célula, y b) cuentan con un número determinado de moléculas acarreadoras para dicho transporte. Las diferencias entre estos dos sistemas de transporte radican en el tipo de compuestos que secretan (ácidos o bases) y en la ubicación apical o basolateral de las moléculas acarreadoras.

El sistema de transporte de los aniones orgánicos incluye proteínas con estructuras divergentes y amplia especificidad por los sustratos (Cuadro 4-3). Estas proteínas pertenecen a varias familias de moléculas acarreadoras, entre las cuales se encuentran las proteínas asociadas a la resistencia de los fármacos (MRP). Para medir la actividad de este sistema de transporte se utiliza al p-aminohipurato (PAH). Algunos de estos acarreadores participan de manera importante en la eliminación de diversos fármacos y de sus metabolitos conjugados con sustratos endógenos, como el glutatión y el ácido glucurónico.

Cuadro 4-3. TRANSPORTADORES DE ANIONES ORGÁNICOS IDENTIFICADOS EN LAS CÉLULAS PROXIMALES DE LOS SERES HUMANOS. SE PRESENTAN ALGUNOS DE SUS SUSTRATOS E INHIBIDORES. AINES=ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

NOMBRE	SUSTRATOS	INHIBIDORES
OAT1	PAH, α -Cetoglutarato. Fármacos: Anti-VIH, Metotrexato.	Probenecid, Uratos. Fármacos: AINES, Diuréticos, Antibióticos β -lactámicos.
OAT2	PAH, α -Cetoglutarato, AMPc, PGE2, PGF2 α . Fármacos: Azidotimidina, Metotrexato.	Probenecid, Bromosulfaleína. Fármacos: AINES, Antibióticos β -lactámicos.
OAT3	PAH, AMPc, PGE2, Uratos, Ocratoxina-A, Estradiol. Fármacos: Azidotimidina, Metotrexato, Salicilatos, Cimetidina.	Probenecid, Bromosulfaleína, Corticosterona. Fármacos: AINES, Quinidina Antibióticos β -lactámicos.
OAT4	PAH, Ocratoxina-A, Estrona. Fármacos: Cimetidina, Azidotimidina y Metotrexato.	Probenecid, Bromosulfaleína, Corticosterona. Fármacos: AINES, Diuréticos.

(Lee y Kim, 2004).

Los transportadores de aniones orgánicos (ácidos débiles) están ubicados en la membrana basal de las células proximales y operan en contra de un gradiente eléctrico y a favor de un gradiente de concentración, ya que introducen a la célula compuestos con carga eléctrica negativa, y debe recordarse que el interior celular es negativo en relación con el espacio basolateral. Una vez que ha ingresado a la célula, el compuesto se acumula y sale de manera pasiva por el lado apical, gracias a su gradiente de concentración y a favor de un gradiente eléctrico. El resultado neto de estos dos procesos, entrada basolateral a la célula y salida apical, es un transporte vectorial del compuesto involucrado desde la sangre hasta la luz tubular, para su eliminación posterior por la orina.

Los compuestos con carga positiva se eliminan en las células proximales por el mecanismo de secreción de cationes orgánicos. Este sistema de transporte secreta también sustratos endógenos y fármacos con estructuras diferentes (Cuadro 4-4).

El tetraetilamonio y la N-metilnicotinamida son los compuestos utilizados como marcadores para estudiar el funcionamiento de este sistema de transporte.

Cuadro 4-4. TRANSPORTADORES DE CATIONES ORGÁNICOS IDENTIFICADOS EN LAS CÉLULAS PROXIMALES DE LOS SERES HUMANOS. SE PRESENTAN ALGUNOS DE SUS SUSTRATOS E INHIBIDORES. MPP⁺ = 1-metil-4-fenilpiridinio, NMN = N-metilnicotinamida

NOMBRE	SUSTRATOS	INHIBIDORES
OCT1	Tetraetilamonio, MPP ⁺	NMN, Creatinina, Dopamina, Corticosterona, β -Estradiol.
	Fármacos: Aciclovir, Ganciclovir.	Fármacos: Anti-VIH, Verapamil, Cimetidina, Procainamida.
OCT2	Tetraetilamonio, MPP ⁺ , NMN.	Corticosterona, Progesterona, o-Metilisoprenalina.
	Fármacos: Amantadina.	Fármacos: Fenoxibenzamina, Procainamida, Quinina.
OCT3	MPP ⁺ , Guanidina.	Corticosterona, Progesterona, o-metilisoprenalina.
	Fármacos: Cimetidina, Tiramina.	Fármacos: Fenoxibenzamina, Imipramina, Prazosin.

(Lee y Kim, 2004)

De manera semejante al transporte de los aniones orgánicos, la secreción de cationes se realiza mediante dos procesos que funcionan de manera coordinada: el ingreso por la membrana basolateral y la salida a través de la membrana luminal. Sin embargo, a diferencia de los compuestos aniónicos, parece que los cationes orgánicos ingresan a las células proximales por difusión facilitada, porque el potencial electrogénico de la membrana favorece su movimiento hacia adentro. Se postula que los transportadores de cationes orgánicos OCT1 y OCT2 son los principales acarreadores del proceso de difusión facilitada en la membrana basolateral, aunque existen algunas controversias en relación con la localización del OCT2. A su vez, la secreción activa de cationes orgánicos a través de la membrana apical parece ser impulsada por el gradiente transmembranal de los iones de H⁺. Este gradiente es generado por el intercambiador Na⁺/H⁺ y por la actividad de la H⁺-ATPasa (Figura 4-2).

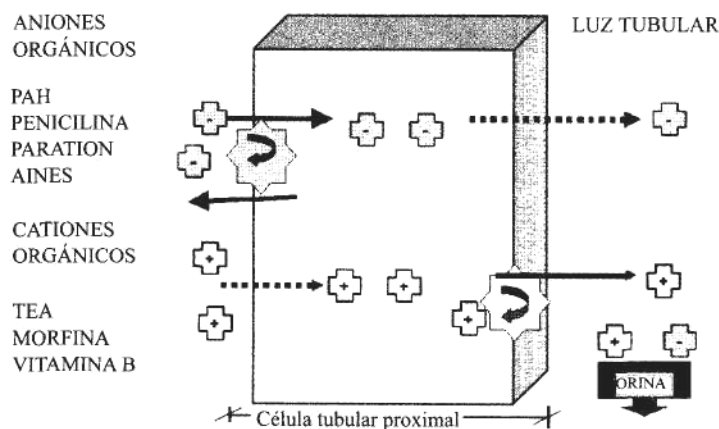


Figura 4-2. Secreción tubular de aniones y cationes orgánicos. Los aniones ingresan activamente a la célula por la membrana basal y difunden luego a la luz tubular a través de la membrana apical. Los cationes difunden al interior de la célula y posteriormente pasan a la luz tubular por medio de un transportador.

Tanto en la secreción de aniones como en la de cationes orgánicos, hay un proceso de competencia entre los compuestos que son transportados, de forma tal que en igualdad de concentraciones el compuesto con mayor afinidad por el transportador será secretado más eficientemente que aquél que tenga menor afinidad. Además, este proceso sigue la ley de acción de masas, de manera que a mayor cantidad de un fármaco corresponderá mayor secreción en relación con otro que se encuentre presente en concentraciones menores y con afinidad semejante. Ahora bien, como ya se mencionó, el mecanismo de secreción de aniones orgánicos y el de cationes orgánicos requieren del aporte de energía derivada del metabolismo de las células tubulares. Este aporte energético depende de manera general de la síntesis del ATP y de su degradación por las adenosina-trifosfatasas. Por lo tanto, los compuestos que interfieren con estos procesos pueden disminuir la eficiencia de la secreción tubular, no necesariamente por competir por el transportador específico, sino por alterar el metabolismo de la célula tubular.

Finalmente, es importante señalar que cuando hay reabsorción de un compuesto, este proceso se contrapone a la filtración y a la secreción tubular. Por lo tanto, la excreción renal neta es el resultado de la suma algebraica de estos tres procesos: la filtración glomerular y la secreción tubular, que tienden a eliminar los compuestos y la reabsorción tubular, que tiende a recuperar los compuestos filtrados o secretados. Por lo tanto, la excreción renal se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Excreción renal} = (\text{cantidad filtrada} + \text{cantidad secretada}) - \text{cantidad absorbida}$$

Regulación hormonal de la secreción renal

La secreción tubular de aniones orgánicos está modulada por andrógenos, de tal manera que en el humano, en el perro y en la rata, este proceso es mayor en el macho que en la hembra (Figura 4-3); por lo tanto, en el hombre la velocidad de eliminación de estos compuestos es mayor que en la mujer.

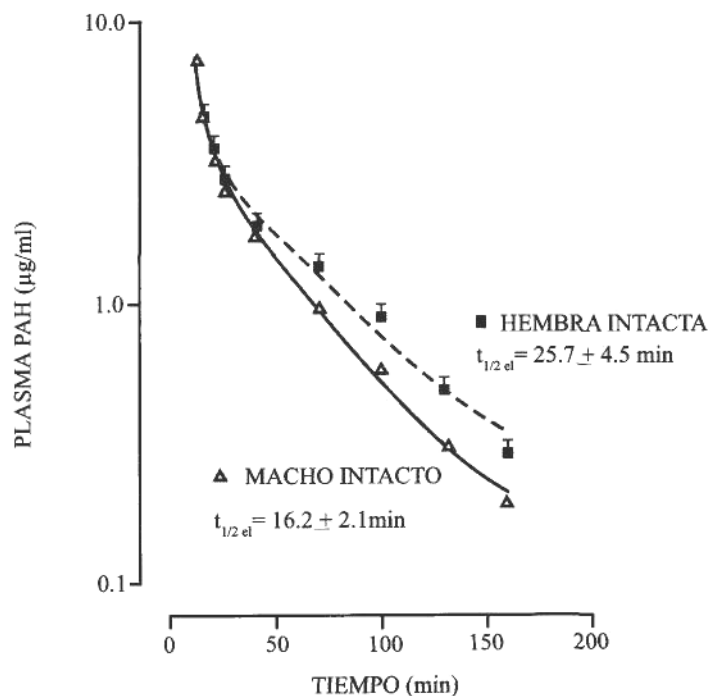


Figura 4-3. Regulación hormonal de la secreción renal de aniones orgánicos. La velocidad de eliminación del PAH es mayor en los animales machos que en las hembras (Reyes *et al.*, 1998).

Por ello, si a una rata macho se le castra, la velocidad de eliminación del PAH se hace semejante a la de la hembra. A su vez, si al macho castrado se le administra testosterona en forma sustitutiva, la velocidad de eliminación se mantiene en valores semejantes a los del macho intacto (Figura 4-4).

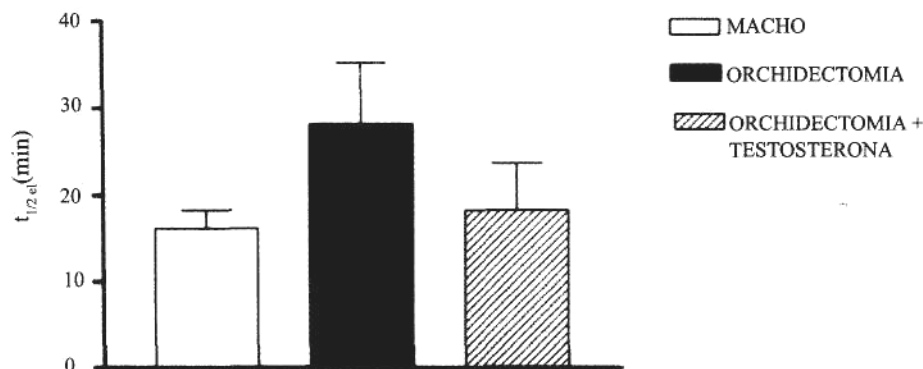


Figura 4-4. Recuperación de la velocidad de eliminación de PAH en ratas machos con terapia reitutiva a base de testosterona (Reyes *et al*, 1998).

Por el contrario, si a la hembra intacta se le administra testosterona, la velocidad de eliminación de ese compuesto aumenta a valores semejantes a los del macho intacto. En el caso de fármacos muy tóxicos, esta diferencia indica que se ajuste la dosis tomando en cuenta el género del sujeto, de forma tal que la mujer reciba menor cantidad del fármaco que el hombre. Otra hormona que modula la secreción renal de los fármacos es la tiroidea, la cual ejerce un efecto estimulador sobre esta función.

Cálculo de la depuración renal de un compuesto

Depuración o aclaramiento renal es un parámetro que cuantifica la magnitud del proceso de eliminación de una sustancia x y se define como "el volumen de sangre que a su paso por los riñones queda libre de esa sustancia en la unidad de tiempo". La expresión matemática de este concepto es la siguiente:

$$\text{Depuración}_x = [O_x] [V] / [P_x]$$

En la cual: $[O_x]$ = concentración de la sustancia x en la orina; $|V|$ = volumen de orina formado por unidad de tiempo, y $[P_x]$ = concentración de la sustancia x en el plasma. Ejemplo: analizando la depuración renal de un xenobiótico x en un hombre adulto, se encontró que la $[O_x] = 0.3 \text{ mg/ml}$, $V = 0.35 \text{ ml/min}$, y $P_x = 0.2 \text{ mg/ml}$. Sustituyendo estos datos en la ecuación anterior se tiene:

$$\text{Depuración} = \frac{(0.3 \text{ mg/ml}) (0.35 \text{ ml/min})}{(0.2 \text{ mg/ml})} = 0.52 \text{ ml/min.}$$

EXCRECIÓN HEPÁTICA

El hígado participa de manera muy importante en la biotransformación de los xenobióticos y en su excreción biliar. En el humano adulto, la bilis es producida por el hígado a una velocidad de 0.5 a 1.0 L/día y es vertida en el duodeno a través del colédoco. Muchos tóxicos que son absorbidos en el tracto gastrointestinal se eliminan por el hígado en porcentajes elevados, por biotransformación o excreción, antes de que puedan alcanzar la circulación sistémica (efecto hepático de primer-paso). Las características de las sustancias que determinan si éstas serán excretadas por la bilis o por la orina incluyen: el peso molecular, la carga eléctrica y su distribución en la molécula. En general, los compuestos más grandes y muy

polares se encuentran con mayor frecuencia en la bilis. Los padecimientos que dañan al hígado pueden disminuir severamente la biotransformación de los xenobióticos y su eliminación por la bilis.

Circulación enterohepática

Las sustancias de polaridad elevada, los aniones y cationes orgánicos conjugados con sustancias endógenas y los compuestos de peso molecular alto (superior a 300) son transportados activamente del parénquima hepático a la bilis, mediante mecanismos análogos a los descritos para la secreción renal de los xenobióticos. Es decir, en las células hepáticas existen acarreadores que secretan, en contra de un gradiente de concentración, aniones y cationes orgánicos así como sustancias neutras, como los esteroides. Para ello, en la membrana apical o canalicular del hepatocito hay proteínas acarreadoras que secretan cationes y aniones orgánicos hacia la bilis; de allí, estos compuestos son excretados al tracto gastrointestinal. Al llegar al duodeno, los xenobióticos pueden ser reabsorbidos o eliminados con las heces fecales. En el primer caso, las sustancias reabsorbidas pasan al hígado, a través de la vena porta, para ser nuevamente excretadas con la bilis hacia la luz intestinal. A este ciclo se le conoce como circulación enterohepática (Figura 4-5).

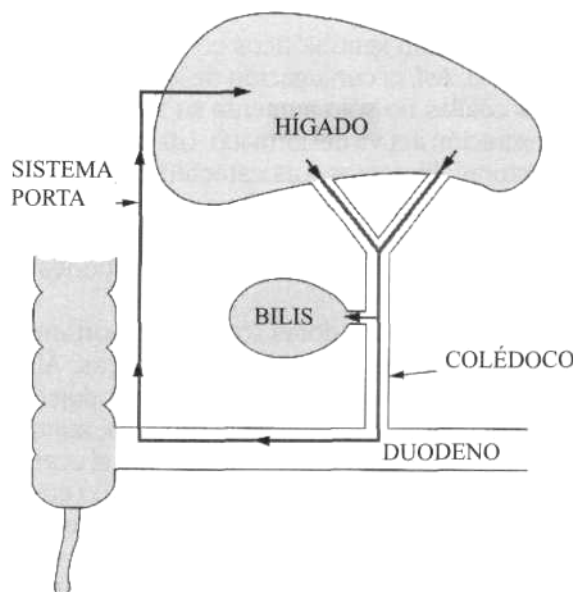


Figura 4. 5.
Circulación
enterohepática
de los xenobióticos.

La circulación enterohepática tiene importancia fisiológica porque permite reutilizar los compuestos endógenos presentes en la bilis. Sin embargo, cuando un fármaco participa en este proceso, para ser eliminado del organismo requiere ser trasladado a las heces fecales o a la sangre periférica, de donde finalmente será excretado por los riñones. Debido a la circulación enterohepática, los xenobióticos prolongan su estancia en el organismo. En casos de intoxicaciones producidas por estos compuestos, se puede acelerar su eliminación administrando carbón activado, por vía oral, con el fin de atraparlos en la luz intestinal, evitar su reabsorción intestinal y facilitar su eliminación con las heces fecales.

Excreción de los xenobióticos por los hepatocitos

La evacuación de sustancias tóxicas de las células debe ser un proceso muy eficiente para evitar su acumulación y daño en el órgano blanco; para tal fin, el transporte activo juega un papel importante en algunas células, como los hepatocitos. En efecto, considerando que la membrana canalicular de estas células

constituye solamente 13% de la superficie total de la membrana, los procesos de transporte activo en este sitio son necesarios para secretar diversos xenobióticos hacia la bilis. Además, los procesos de biotransformación dentro del hepatocito (reacciones de fase 2) transforman a los xenobióticos en sustancias polares que reducen su capacidad para difundir pasivamente a través de las membranas. El transporte activo de los metabolitos de los fármacos conjugados con sustancias endógenas supera este obstáculo y permite su excreción.

Los hepatocitos (y otros tipos de células) expresan una familia de proteínas transportadoras involucradas en la eliminación de muchos xenobióticos. Dos miembros de esta familia son las proteínas asociadas con la resistencia de drogas (MRP), también llamadas transportadoras de aniones orgánicos, y las glucoproteínas P (P-gp). Estas proteínas fueron identificadas debido a su expresión elevada en las células resistentes a los efectos de los fármacos anticancerígenos; posteriormente se demostró que tales proteínas contribuían a la resistencia de las células cancerosas hacia estos fármacos, al expulsarlos activamente. Las proteínas acarreadoras se localizan en la membrana de la célula, a través de la cual los xenobióticos requieren ser transportados. Las proteínas cruzan la membrana y los xenobióticos se unen al sitio acarreador en su porción intracelular; la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) proporciona la energía requerida para expulsar los fármacos.

Las proteínas MRP transportan xenobióticos conjugados con glutatión, ácido glucurónico o radical sulfato. Así, la conjugación de los xenobióticos con los sustratos endógenos de las células no sólo aumenta su solubilidad en el agua, sino que también facilita la excreción activa del fármaco. Las proteínas P-gp transportan xenobióticos con estructuras diferentes. Las características comunes de las sustancias transportadas por estas proteínas incluyen: masa molecular de 300-500 daltons, presencia de constituyentes aromáticos, naturaleza lipofílica y propiedades anfipáticas asociadas con los grupos amino de los cationes orgánicos.

En general, las proteínas transportadoras son muy importantes para proteger al organismo contra la toxicidad de las sustancias químicas. Al respecto, en un esfuerzo por identificar el papel fisiológico de las P-gp, se produjeron ratones transgénicos carentes de una isoforma funcional de la proteína; aunque tales ratones parecían ser normales, todos murieron al ser tratados con el acaricida Ivermectin. Estudios posteriores revelaron que este fármaco se acumuló en el cerebro de los ratones debido a la ausencia de P-gp en la barrera hemato-encefálica. Además, en otros trabajos en los que se usaron inhibidores de las P-gp se demostró que el bloqueo de los transportadores incrementó la acumulación y la vida media de los sustratos de estas proteínas. Por consiguiente, actualmente la secreción activa se refiere con frecuencia a un proceso de detoxificación de xenobióticos de fase-3 que sigue a las fases 1 y 2.

ELIMINACIÓN PULMONAR

Los pulmones son los órganos encargados de eliminar las sustancias volátiles. La excreción de los xenobióticos por esta vía fundamentalmente se realiza de manera pasiva; así, cualquier tóxico volátil presente en la sangre puede pasar desde este fluido hasta el aire alveolar, para luego ser eliminado. Las sustancias lipofílicas que se acumulan en los depósitos grasos del organismo generalmente están presentes en el aire expirado por periodos prolongados, después de la exposición a las mismas. La eliminación pulmonar de los xenobióticos es el fenómeno inverso al de la absorción, de tal manera que la velocidad de eliminación de los tóxicos volátiles depende de su solubilidad en la sangre, de la frecuencia de la respiración y del flujo sanguíneo en los pulmones; por ello, si un compuesto tiene solubilidad

alta en la sangre, como el éter, la hiperventilación permitirá que se elimine más rápidamente, mientras que para un compuesto con solubilidad baja en sangre, como el etileno, la hiperventilación sólo tiene un pequeño efecto adicional en su velocidad de excreción. Entre los ejemplos mejor conocidos de xenobióticos que se eliminan por los pulmones se encuentran los gases anestésicos, los solventes orgánicos volátiles y los pesticidas utilizados en las fumigaciones agrícolas.

El transporte alveolobronquial es otro mecanismo para eliminar xenobióticos por los pulmones. Este proceso incluye los fluidos secretados por los bronquios y la tráquea, las lipoproteínas surfactantes secretadas por las células alveolares, y el material ingerido por los macrófagos; tales secreciones pueden tener xenobióticos disueltos. Finalmente, muchas de las partículas inhaladas se depositan en la parte superior y media (dependiendo de su tamaño) de las vías respiratorias y de allí son impulsadas hacia arriba, para su excreción por los movimientos de los cilios.

EXCRECIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS POR OTRAS VÍAS

Además de la eliminación renal, hepática y pulmonar, los xenobióticos también pueden ser excretados por otras vías; una de ellas, de importancia por su potencial toxicológico, es la eliminación por la leche materna. En efecto, a través de la leche se eliminan diversos fármacos y tóxicos ingeridos por la madre. Los xenobióticos pasan a la leche principalmente por difusión pasiva, por lo que la relación de concentraciones leche/plasma será mayor cuanto mayor sea la liposolubilidad del fármaco y menor sea su grado de ionización y de unión a las proteínas plasmáticas.

Algunos de los xenobióticos que se eliminan por la leche materna, como el alcohol etílico y la isoniazida, tienen la capacidad de inducir la actividad de enzimas hepáticas y renales, como el citocromo P450 en el individuo lactante. La isoforma 2E1 de este citocromo es particularmente sensible a los compuestos antes citados. La consecuencia de este fenómeno es que los fármacos que son biotransformados por esa isoforma (como el acetaminofeno o paracetamol, de amplio uso en pediatría) pueden generar toxicidad aguda aun cuando sean administrados a las dosis adecuadas, ya que al ser biotransformados se producen metabolitos intermedios tóxicos en mayor cantidad que cuando no hay inducción del citocromo P450. Por lo tanto, durante la lactancia debe evitarse en lo posible que las madres ingieran fármacos que puedan favorecer ese riesgo en sus hijos.

Por otra parte, debido a que la leche es más ácida que el plasma materno, la relación de concentración leche/plasma será mayor para los fármacos básicos y menor para los compuestos que son ácidos débiles, es decir, la concentración de los compuestos ácidos será menor en la leche que en el plasma sanguíneo. Además, por su alto contenido en grasa, la leche materna facilita la excreción de contaminantes ambientales lipofílicos, como los plaguicidas organoclorados (Cuadro 4-2).

Cuadro 4-2. CONCENTRACIONES DE PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS EN LECHE DE MUJERES LACTANTES, DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES. (El número de mujeres con resultados positivos se indica entre paréntesis; población estudiada N= 10)

PLAGUICIDAS ORGANOCLORADOS	CONCENTRACIÓN EN LECHE MATERNA (ng/g base grasa)
DDT-Total	2053 (10)
Hexaclorobenceno (HCB)-Total	82 (8)
Dieldrin	17 (2)
Metoxicloro	251 (2)

(Terrones y Llamas, 1999)

Por otra parte, la eliminación de sustancias químicas por el cabello se ha utilizado para hacer estudios toxicológicos en medicina forense y en medicina laboral, ya que algunos metales pesados (como el arsénico y el mercurio) se acumulan en él. Finalmente, se debe señalar que algunos fármacos se eliminan por la saliva, lo que permite identificarlos y cuantificarlos en este fluido cuando es difícil o inconveniente hacerlo en la sangre.

VELOCIDAD DE ELIMINACIÓN DE LOS XENOBIÓTICOS

La velocidad de salida de un xenobiótico del organismo depende de la velocidad con la que es biotransformado y de la velocidad con la que es excretado a través de su vía o vías de eliminación (riñones, heces fecales, pulmones, etc.). Ambos procesos, biotransformación y excreción, determinan la velocidad de eliminación de los xenobióticos. Ahora bien, en general, la concentración sanguínea de un fármaco se relaciona con la cantidad de esa sustancia presente en el organismo; cuando la concentración plasmática de un fármaco se encuentra en equilibrio con sus concentraciones tisulares, el cambio de concentración en la sangre, en función del tiempo, determina la velocidad de eliminación del fármaco. De esta manera, el tiempo de permanencia de los xenobióticos en el organismo y su velocidad de eliminación pueden ser determinados midiendo la velocidad con la que disminuyen sus concentraciones en la sangre.

Cinéticas de eliminación de los fármacos

La velocidad de eliminación de un fármaco puede ser de primer orden o de orden cero. En la Figura 4-6 se muestran ejemplos de los procesos de eliminación antes citados.

a) Eliminación de primer orden

Frecuentemente, la velocidad de eliminación de los fármacos se apeg a una cinética de primer orden; bajo este proceso, un xenobiótico abandona el organismo a una velocidad que depende, en cualquier momento, de su concentración en la sangre. Es decir, cuando la concentración es alta, la velocidad de salida es rápida, y cuando la concentración sanguínea es baja, la velocidad de eliminación es lenta.

En efecto, cuando se administra un fármaco a un animal de laboratorio y se determinan luego las concentraciones del mismo en la sangre, a diferentes tiempos, se puede observar que se alcanza una concentración máxima y que ésta disminuye paulatinamente con el tiempo de forma peculiar: primero muy rápido y luego con notable lentitud (ver Figura 4-3). Esta forma de disminución de las concentraciones del fármaco en la sangre se ajusta a la siguiente ecuación:

$$X = (X_0) (e^{-K.t}) \text{ ————— (1)}$$

En la cual, X representa la concentración del fármaco en la sangre al tiempo t (tiempo transcurrido después de la administración del fármaco); X^0 es la concentración a tiempo cero (concentración inicial); e es la base de los logaritmos naturales elevada a la potencia "K.t, siendo K una constante de eliminación, propia de cada fármaco, y que refleja la capacidad del organismo para eliminar al fármaco.

La ecuación anterior puede ser transformada en una línea recta al expresarla en forma logarítmica:

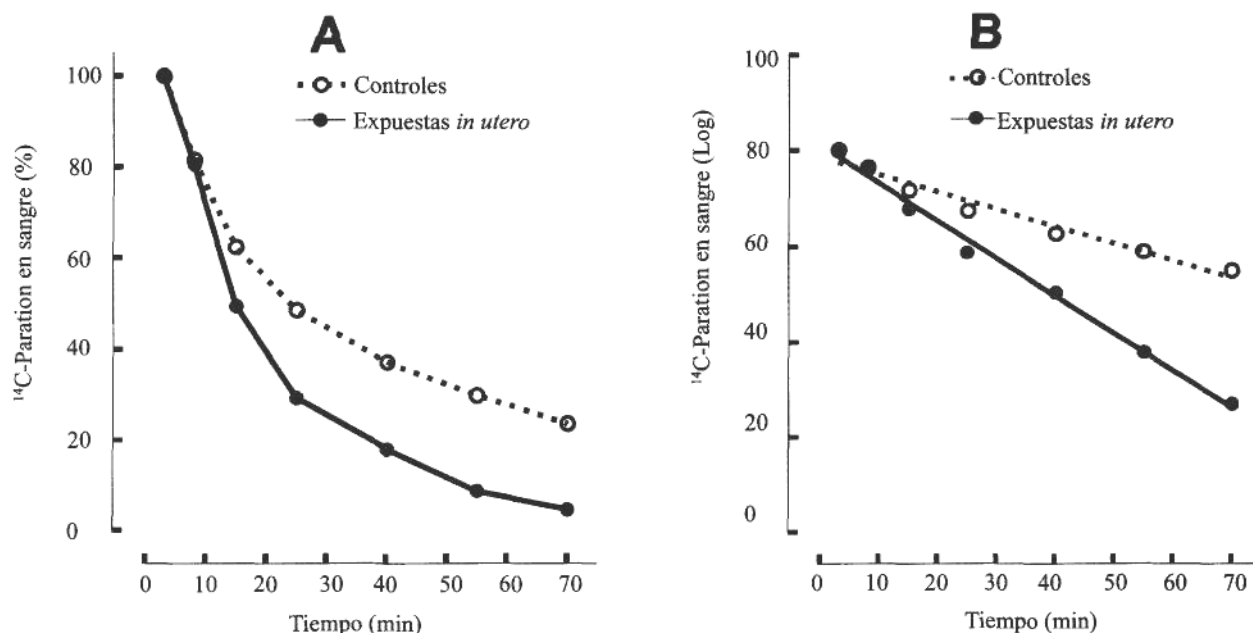
$$\ln X = \ln X_0 - K.t \text{ ————— (2)}$$

o bien:

$$\log X = \log X_0 - K.t / 2.303 \text{ ————— (3)}$$

Por lo tanto, expresando gráficamente las concentraciones sanguíneas del fármaco (en escala logarítmica) como función del tiempo (en escala decimal), se obtendrá una línea recta (Figura 4-6).

Figura 4-6.
Cinéticas de
eliminación del
paratión-etílico en
ratas expuestas
a este plaguicida
durante su vida
intrauterina. En el
panel A se muestra
una gráfica en
escala lineal, y en el
panel B se presenta
en escala semilog
(Jaramillo-Juárez *et*
al, 1992).



Las ecuaciones anteriormente descritas permiten determinar el valor de la concentración del fármaco en la sangre en cualquier tiempo t. Los fármacos cuya cinética de eliminación está definida por estas ecuaciones se ajustan a un modelo «monocomportamental».

En los mamíferos, la mayoría de los mecanismos de eliminación de los xenobióticos son de primer orden. Bajo esta cinética de eliminación, una fracción constante de un xenobiótico es eliminada por unidad de tiempo. Por lo tanto, la constante de eliminación (K) describe la velocidad instantánea de eliminación en cualquier tiempo, y representa la fracción constante del xenobiótico que se elimina por unidad de tiempo. Además, en una cinética de primer orden, la velocidad de eliminación de un fármaco también puede ser descrita por un parámetro conocido como vida media biológica o tiempo medio de eliminación. La vida media biológica ($t_{1/2}$) es "el tiempo requerido para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya en 50%". Incluyendo la definición de vida media biológica en la ecuación 3, se obtiene la siguiente relación:

$$t_{1/2} = 0.693/K \text{ ————— (4)}$$

Por lo tanto, cuando se obtiene de una gráfica el valor del $t_{1/2}$ de un fármaco, se puede determinar el valor de la constante de eliminación (K) con la ayuda de la ecuación anterior. El conocimiento del valor de la vida media de eliminación de un fármaco es un dato muy útil, ya que permite calcular su tiempo de permanencia en el organismo y comparar las velocidades de eliminación de diferentes fármacos cuando todos ellos se apegan a una cinética de eliminación de primer orden.

b) Eliminación de orden cero

En la cinética de orden cero, la velocidad de eliminación de los xenobióticos es constante e independiente de su concentración en la sangre. Esto se debe a que uno o varios de los procesos involucrados en la eliminación (sistemas enzimáticos de biotransformación o sistemas de transporte) se encuentran saturados. Se debe recordar que los fármacos son degradados o conjugados a una velocidad constante por las enzimas que los metabolizan, cuando sus concentraciones están por encima de los niveles de saturación o cuando una reacción acoplada es la limitante de la velocidad del proceso de biotransformación.

De esta manera, cuando la concentración plasmática del xenobiótico es mayor que la capacidad del sistema de transporte o de biotransformación, su velocidad de eliminación será constante. Ejemplo de ello es la secreción tubular renal de los fármacos, en la que existe una capacidad de transporte máxima (T_m). Si la concentración en el plasma de un xenobiótico es tan alta que exceda el T_m , se obtendrán cinéticas de eliminación de orden cero; sin embargo, una vez que la concentración plasmática es menor que la capacidad de transporte o de la actividad de las enzimas biotransformantes, el fármaco se eliminará de acuerdo con una cinética de primer orden.

BIBLIOGRAFÍA

- Armijo, J. A., "Farmacocinética-Absorción, distribución y eliminación de los fármacos", En: *Farmacología humana* (Jesús Flórez, editor), Masson, 4a. Edición, pp. 51-79, 2003.
- Benet, L. Z., Kroetz, D., Sheiner, L. B., "Pharmacokinetics-The Dynamics of Drug Absorption, Distribution and Elimination", In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman JG & Limbird LE, editors) pp. 3-29, McGraw-Hill, New York, 1996.
- Bessegghir, K., Pearce, L. B., Rennick, B., "Renal tubular transport and metabolism of organic cations by the rabbit", *Am. J. Physiol.*, 241 :F308-F314, 1981.
- Capasso, G., De Santo, N. G., Kinne, R., *Thyroid hormones and renal transport-cellular and biochemical aspects*, *Kidney Int.*, 32: 443-451, 1987.
- Dresser, M. J., Leabman, M. K., Giacomini, K. M., "Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: organic anion transporters and organic cation transporters", *J. Pharm. Sci.*, 90: 397-421, 2001.
- Flanagan, R. I., Ruprah, M., Strutt, A. V, Malarkey, P, Cockburn, A., "Effect of urinary alkalisation and acidification on the tissue distribution of hexachlorophene in rats", *Human & Exp. Toxicol.*, 14: 795-800, 1995.
- Forn, J., "Excreción de los fármacos", En: *Bases Farmacológicas de la terapéutica medicamentosa* (Valdecasas FG y Laporte J, editores), pp. 65-79, 1978.
- Goldstein, A., Aronow, L, Kalman, S. M., *La acción farmacológica en función del tiempo*, Limusa, Cap. 4, pp. 359-425, 1a. Edición, 1978.
- Hernández, M. E., Reyes, J. L, Gómez Lojero, C, Sayavedra, M. S., Meléndez, E., "Inhibition of the renal uptake of p-aminohippurate and tetraethylammonium by the antioxidant ethoxyquin in the rat", *Food Chem. Toxicol.*, 31: 363-367, 1993.
- LeBlanc, G. A., "Hepatic vectorial transport of xenobiotics", *Chem. Biol. Interactions*, 90: 101-120, 1994.
- Lee, W, Kim, R. B., "Transporters and renal drug elimination", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 44: 137-166, 2004.
- Levi, R E., Hodgson, E., LeBlanc, G. A., "Elimination of toxicants", In: *Modern Toxicology* (Hodgson E, Levi PE, editors), Chapter 5, pp. 107-118, Appleton & Lange, 2nd Edition, 1997.

- Levine, R., "Excreción renal de fármacos", En: *Farmacología, acciones y reacciones medicamentosas*, Salvat, 1a. Edición, Cap. 6, pp. 128-133, 1982.
- Llamas, J., Martínez, M. C, Jaramillo Juárez, F, Muñoz Fernández, L, Bustos, L, Reyes, J. L., "Increase in the renal damage induced by paracetamol in rats exposed to ethanol translactationally", *Biol. Neonate*, 74: 385-392, 1998.
- Maddox, D. A., Brenner, B. M., "Glomerular ultrafiltration", In: *The kidney* (Brenner BM, editor), W B. Saunders, pp. 286-333, 1996.
- O'Flaherty Ellen, J., "Absorption, distribution and elimination of toxic agents", In: *Principies of toxicology-environmental and industrial applications* (Phillip L. Williams, James RC & Roberts SM, editors), John Wiley & Sons, Inc., Second Edition, pp. 35-55, 2000.
- Prescott, L. F, *et al*: "Diuresis or urinary alkalinization for salicylate poisoning?", *Br. Med.J.*, 285: 1383-1386, 1982.
- Pritchard, J. B., Miller, D. S., "Renal secretion of organic anions and cations", *Kidney Int.*, 49: 1649-1654, 1996.
- Russel, F G. M., Masereeuw, R., Van Aubel, R., "Molecular aspects of renal anionic drug transport", *Annu. Rev. Physiol.*, 64: 563- 594, 2002.
- Reyes, J. L, Hernández, M. E., Meléndez, E., Gómez-Lojero, C, "Inhibitory effect of the antioxidant ethoxyquin on electrón transport in the mitochondrial respiratory chain", *Biochem. Pharmacol*, 49: 283-289, 1995.
- Reyes, J. L, Meléndez, E., Alegría, A., Jaramillo Juárez, F, "Influence of sex differences on the renal secretion of organic anions", *Endocrinology*, 139:1581-1587, 1998.
- Terrones Saldívar, Ma. del Carmen, *Relación entre la concentración del citocromo P-450 total en la placenta humana de término y niveles de plaguicidas organoclorados*, Tesis de Maestría en Ciencias-Toxicología, Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. Febrero de 1999.
- Viveros, A. D., Albert, L. A., "Estudios sobre plaguicidas en leche materna en México", *Ciencia y desarrollo*, 91: 83-90, 1990.
- Zimniak, R, Awasthi, Y C, 'ATP-dependent transport systems for organic anions', *Hepatology*, 17: 330-339, 1993.

CAPÍTULO 5

TOXICODINAMIA

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
Dra. Alma Lilián Guerrero Barrera
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

En el siglo XIX, la Revolución Industrial y los avances de la química permitieron la síntesis de un gran número de xenobióticos, cuyos efectos deseables e indeseables sobre los organismos vivos eran valorados con los métodos analíticos de la fisiología y de la farmacología. En esa época, el análisis del perfil toxicológico de los xenobióticos (identificación de efectos adversos) fue el área de trabajo de la toxicología. En este contexto, Paul Ehrlich fue el primero en utilizar la relación estructura-actividad de los fármacos, con el propósito de desarrollar medicamentos más tóxicos para la bacteria que produce la sífilis en el organismo humano: el salvarsán y sus derivados (sales arsenicales). Sin embargo, el uso de los arsenicales en el tratamiento de la sífilis generó problemas de toxicidad aguda y crónica. Además, a finales de ese siglo, Ehrlich y el fisiólogo inglés Langley, trabajando de manera independiente, concluyeron lo siguiente: para que una sustancia bioactiva produzca su efecto debe combinarse con un componente especial de la célula, la sustancia receptora. El empleo de la relación estructura-actividad representó posteriormente una herramienta de trabajo muy útil para encontrar los mecanismos mediante los cuales los fármacos interaccionan con los componentes de las células para producir sus efectos característicos.

Actualmente, la toxicología se preocupa por conocer los mecanismos de acción de las sustancias tóxicas porque esta información permite explicar las causas de sus efectos nocivos y establecer procedimientos que permitan prevenir o contrarrestar tales efectos tóxicos. Con esa información se puede modificar la estructura de los medicamentos para eliminar o reducir sus efectos adversos, o la estructura de los plaguicidas para hacerlos más selectivos en la eliminación de las plagas. Por lo tanto, la toxicodinamia estudia los efectos tóxicos, las acciones y los mecanismos de la toxicidad producida por los xenobióticos. De esta manera, la toxicodinamia analiza los eventos que aparecen luego de la interacción de un fármaco con su receptor celular, es decir, estudia los cambios bioquímicos en las células que, dependiendo de su magnitud, pueden generar trastornos funcionales o conducir a la muerte de las mismas.

En este contexto, se debe subrayar que las vías que conducen al desarrollo de los efectos tóxicos son variadas y complejas, ya que puede suceder que los xenobióticos: a) actúen localmente en el sitio de contacto, como ocurre con las sustancias cáusticas que destruyen los tejidos al desnaturalizar sus proteínas (ácidos o bases fuertes); b) ejerzan su acción nociva sin combinarse con un receptor, tal es el caso de las sulfonamidas cuando precipitan en los túbulos renales y bloquean el flujo de orina, lo que puede conducir a insuficiencia renal, y c) se combinen con receptores intraorgánicos y modifiquen las funciones de las células, conduciendo con ello a la aparición de los efectos tóxicos. En este último caso, la acción nociva puede ser producida por la estructura primaria del xenobiótico, por un metabolito activo o por un intermediario reactivo.

Es importante señalar que la vía más compleja para que aparezca la toxicidad se relaciona con los siguientes eventos: acceso del xenobiótico hasta su sitio de acción, interacción del tóxico con las moléculas blanco de las células, generación de alteraciones en la función o en la estructura celular, y desencadenamiento de mecanismos de reparación a nivel molecular, celular o tisular. Cuando las alteraciones producidas por los xenobióticos superan la capacidad de reparación aparece la toxicidad.

En síntesis, la acción de los xenobióticos puede ser local o sistémica. Es local cuando el xenobiótico actúa en el sitio de aplicación y sin que ingrese en la circulación sanguínea, mientras que es sistémica cuando el fármaco requiere ser absorbido para alcanzar su sitio de acción. Además, la acción sistémica de los xenobióticos puede generar: a) toxicidad no selectiva y b) toxicidad selectiva. Ya que sabemos que los fármacos producen sus efectos en las células por diferentes rutas, en este capítulo se analizan los mecanismos básicos que explican las acciones tóxicas de las sustancias químicas. Esta información será ampliada en los capítulos 7 al 14.

TOXICIDAD NO SELECTIVA DE LOS XENOBIÓTICOS

En los mamíferos, las células realizan su trabajo mediante procesos bioquímicos y fisiológicos estrechamente relacionados entre sí. Cuando la acción tóxica de una sustancia altera las funciones de las células en diferentes tejidos se produce el fenómeno de toxicidad no selectiva. Por ejemplo, un fármaco que modifica una reacción enzimática necesaria para la producción de energía (o el crecimiento de las células) afectará a estas enzimas en cualquier célula del organismo a la que pueda llegar. Este es el caso del cianuro, cuyo efecto tóxico en los organismos aerobios se debe a su capacidad de inhibir la respiración celular. Los xenobióticos que actúan de esta manera se llaman sustancias citotóxicas, y su actividad es muy nociva para las células.

TOXICIDAD SELECTIVA DE LOS XENOBIÓTICOS

Muchos fármacos son sustancias relativamente selectivas y específicas respecto a sus sitios y mecanismos de acción. En este caso, dependiendo de la dosis ingerida, la acción selectiva puede manifestarse como un efecto nocivo inmediato sobre un órgano o alguna función determinada, o bien como una alteración patológica de aparición retardada en uno o más órganos. Por ejemplo, la acción tóxica inmediata del tetracloruro de carbono (CCl_4), durante la intoxicación aguda, afecta al sistema nervioso central y se manifiesta como cefalea, convulsiones y estado de coma. A su vez, la toxicidad crónica de esta sustancia se ubica preferentemente en las células hepáticas o renales, o en ambas. Así, la magnitud de la lesión tisular es un

fenómeno que depende de la dosis, y la reversibilidad de las lesiones se relaciona con la eficacia y la capacidad de los mecanismos de reparación de los tejidos.

La toxicidad selectiva de los xenobióticos puede explicarse por varias razones: a) por la combinación de sus moléculas con los receptores localizados en el órgano blanco (HgCl_2 en los riñones), b) por la distribución selectiva del xenobiótico en el organismo (paraquat en los pulmones), o c) porque el metabolito tóxico se forma en el órgano afectado (paracetamol en el hígado). Es pertinente mencionar que el hígado y los riñones son órganos especialmente vulnerables a la acción tóxica de los xenobióticos porque muchas de estas sustancias se concentran en ellos.

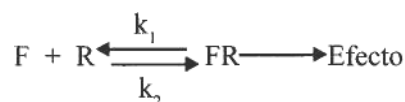
NATURALEZA DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS FÁRMACOS

En general, las acciones tóxicas de los xenobióticos pueden derivarse de: a) sus propiedades fisicoquímicas, o b) su estructura química (fármacos estructuralmente específicos). Entre las propiedades relacionadas con el primer grupo de xenobióticos se encuentran la adsorción, la capacidad óxido-reductora, el grado de acidez o alcalinidad, el coeficiente de partición lípido/agua, etc.; ejemplos de estas sustancias son los agentes corrosivos como ácido clorhídrico, ácido acético, bromo, hidróxido de sodio, dietanolamina, etcétera.

Por otra parte, experimentalmente se ha encontrado que la acción tóxica derivada de la estructura de los fármacos es un fenómeno complejo que resulta de su interacción con el organismo. Es decir, estas sustancias deben acoplarse a la estructura de algunos receptores celulares para formar un complejo con ellos, de donde se genera su toxicidad; ejemplos de estos compuestos son las neurotoxinas, como la toxina botulínica y la tetrodotoxina.

RECEPTORES DE LOS FÁRMACOS

Se ha postulado que para ejercer su acción, los fármacos estructuralmente específicos requieren acoplarse con un receptor intraorgánico porque la especificidad de sus acciones permite establecer una reacción de este tipo:



En la cual: F representa la molécula del fármaco, R la molécula del receptor, FR es el complejo disociable fármaco-receptor, k_1 es la constante de asociación, y k_2 es la constante de disociación. Por lo tanto, el receptor representa la estructura complementaria localizada en el sitio de acción que interacciona con el fármaco para generar una respuesta biológica.

Los receptores de los fármacos se encuentran en la membrana plasmática de la célula, en el citoplasma y en el núcleo. Entre las respuestas funcionales que los receptores pueden generar, cuando son estimulados, se encuentran: a) alteraciones de los flujos de iones en la membrana de la célula y, como consecuencia de ello, de los potenciales eléctricos, en cuyo caso el receptor suele estar ligado a los canales de los iones; b) cambios en la actividad de las enzimas, y c) modificaciones en la síntesis de proteínas, cuando los receptores están relacionados con los procesos de transcripción y síntesis proteica. Como ejemplos de estos mecanismos se puede mencionar que el DDT (plaguicida organoclorado) afecta al sistema nervioso modificando la propagación de las corrientes eléctricas en las

membranas de las neuronas (interfiere con el cierre de los canales de sodio); esto altera las funciones de las células nerviosas y genera hiperexcitabilidad, temblores, debilidad muscular y convulsiones.

Históricamente, han sido propuestas varias teorías para explicar la activación de los receptores. De ellas, la Teoría de la Ocupación es la que actualmente se conoce mejor; formulada por Clark y Gaddum, esta teoría postula lo siguiente: "La intensidad o magnitud del efecto farmacológico es directamente proporcional al número de receptores ocupados por los fármacos". De esta manera, el efecto máximo de un fármaco se presenta cuando todos los receptores están ocupados. Estos postulados se pueden comprobar realizando estudios *in vitro* con una preparación de órgano o tejido aislado (receptores) de un animal de experimentación, a la cual se le agrega un fármaco a concentraciones crecientes (relación dosis-efecto gradual). En la Figura 5-1 se presenta el efecto de la acetilcolina sobre la contracción muscular del yeyuno del conejo.

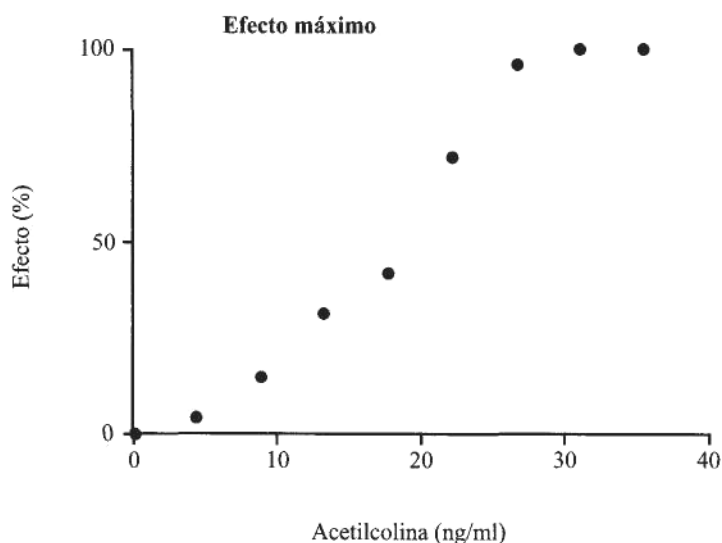


Figura 5-1. Contracción *in vitro* del yeyuno del conejo, producida por la acetilcolina. El segmento del intestino se colocó en cámara para órgano aislado con ringer Tyrode y oxígeno (Reyes y Jaramillo, 1990).

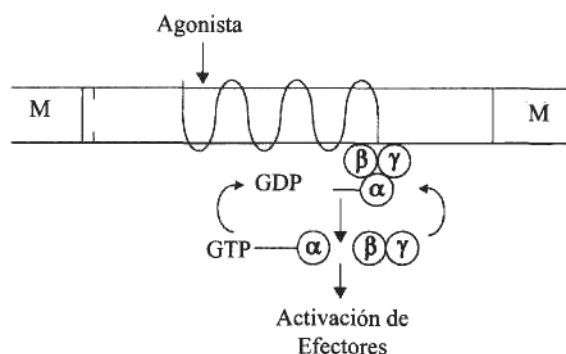
De acuerdo con la Teoría de la Ocupación, los fármacos se clasifican en agonistas y antagonistas. Los agonistas son sustancias que se combinan con los receptores e inician una respuesta porque tienen: a) afinidad por el receptor, es decir, capacidad para combinarse con él, y b) actividad intrínseca o eficacia, esto es, capacidad para generar una respuesta. Los antagonistas son fármacos que se combinan con los receptores (tienen afinidad por ellos) pero son incapaces de generar una respuesta. Esto significa que la estructura molecular de estas sustancias reúne los requisitos necesarios para combinarse con los receptores, pero son incapaces de producir una respuesta porque carecen de eficacia; por lo tanto, su acción se deriva del bloqueo que ejercen sobre los receptores, evitando la activación de estas estructuras por las sustancias endógenas o por los fármacos agonistas.

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES

Como ya se mencionó, la unión de un agonista con su receptor produce un efecto biológico. Es importante señalar que el receptor no traduce por sí mismo la señal recibida; una vía común para traducir esa señal en un efecto biológico es la vía de las proteínas G, moléculas intracelulares llamadas así por su capacidad para unirse con nucleótidos de guanina (difosfato de guanosina o GDR y trifosfato de guanosina o GTP).

Las proteínas G están constituidas por tres subunidades: α , β y γ . La unión del fármaco con el receptor activa a la proteína G, la cual intercambia GDP por GTP, y el complejo GTP-proteína activa a otras proteínas en el interior de la célula. Cuando la proteína activada es una enzima, se genera un cambio en la concentración intracelular de una o más sustancias químicas denominadas segundos mensajeros, los cuales ejercen sus efectos en el citoplasma o en la parte interna de la membrana celular. Enseguida, la actividad de GTPasa de la proteína G transforma al GTP en GDP para restaurar el estado de reposo (Figura 5-2).

Figura 5-2.
Activación de las
proteínas G luego
de la unión de un
fármaco agonista
con su receptor
membranal.



Fármacos y segundos mensajeros

Los segundos mensajeros generan cambios de corto plazo en la función celular mediante diversos mecanismos, como la modificación en la función de las enzimas, el desencadenamiento de la exocitosis y la alteración de la transcripción de los genes. Entre los segundos mensajeros producidos en el interior de las células, a causa de la unión de un ligando externo con su receptor, se encuentran: el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), el monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), el trifosfato de inositol (IP_3), el trifosfato de diacilglicerol (DAG), el ácido araquidónico y sus derivados (prostaglandinas), y el óxido nítrico. En el Cuadro 5-1 se resumen algunas de las funciones intracelulares producidas o reguladas por los segundos mensajeros.

Cuadro 5-1. FUNCIONES DE SEGUNDOS MENSAJEROS INTRACELULARES

SEGUNDO MENSAJERO	FUNCIONES
AMPc y GMPc	* Activación de cinasas y fosforilación de proteínas. * Regulación de canales iónicos. * Regulación de la expresión de genes.
IP_3 y DAG	* Aumento de la concentración del Ca^{++} intracelular y activación de la calmodulina II. * Activación de proteincinasas C (PKC's). * Efectos específicos: regulación de la función de enzimas, liberación de neurotransmisores, apertura de canales iónicos, control del crecimiento y diferenciación celular, percepción sensorial (gusto, olfato y, en invertebrados, fotorrecepción), procesos de memoria y aprendizaje.
EICOSANOIDES	* El ácido araquidónico y sus derivados (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) participan en diversas funciones como: la inflamación, el control del sangrado, la modulación del diámetro de los vasos sanguíneos y en la hemodinámica renal.
ÓXIDO NÍTRICO	* Activa guanililciclasas solubles, dando lugar a la formación de GMPc. * Relajación del músculo liso vascular (vasodilatación). * Regulación de la liberación de neurotransmisores en el SNC. * Regulación de la apertura de canales iónicos en miocitos cardíacos (Ca^{++}) y en células del músculo liso (K^+). * Aumento de la síntesis de eicosanoides al estimular la actividad de ciclooxigenasas de manera directa o a través del GMPc.

Una característica muy importante de los segundos mensajeros es su capacidad para amplificar la señal proporcionada por el fármaco agonista o el ligando extracelular. La regulación de la concentración intracelular de Ca^{++} por la activación de receptores muscarínicos (M_1 o M_3) es un buen ejemplo de ello. En efecto, cuando uno de estos receptores es activado al unirse con la acetilcolina puede estimular varias proteínas G y, a su vez, cada subunidad α de estas proteínas activará a más de una molécula de fosfolipasa C. Enseguida, cada fosfolipasa activada cataliza la formación de muchas moléculas de IP_3 , y cuando estas moléculas se unen a sus receptores citoplásmicos permitirán la salida de un gran número de iones de Ca^{++} de los depósitos intracelulares. Luego, los iones de Ca^{++} , así como el DAG, activan varias moléculas de cinasas de proteínas tipo C (PKC's) y cada una de estas enzimas actuará sobre muchas proteínas blanco (Figura 5-3).

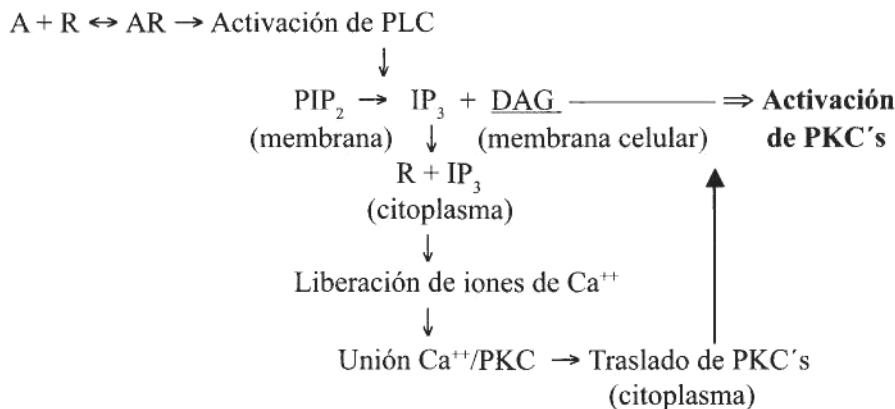


Figura 5-3.
Activación de
fosfolipasas C (PLC)
y acciones
intracelulares
mediadas por el
trifosfato de inositol
(IP_3) y el diacilglicerol
(DAG).

Como se advierte, el proceso iniciado por un ligando externo que se une a un receptor celular puede conducir a la formación de cientos o miles de moléculas de uno o más segundos mensajeros intracelulares, cuya acción (directa o mediada por otras moléculas) modifica de manera importante la función de las células blanco. Los efectos a corto plazo de las PKC's incluyen la regulación de la liberación de neurotransmisores, la apertura de canales iónicos y la activación de enzimas que participan en el metabolismo celular. Entre las acciones a largo plazo se encuentran el control del crecimiento y la diferenciación celular.

Cinasas C y homeostasis celular

La homeostasis en un organismo se mantiene a través de una serie de procesos bioquímicos complejos finamente controlados. La alteración de cualquiera de estos procesos conduce a fallas de la homeostasis con consecuencias a nivel celular, tisular y del organismo. Estas alteraciones pueden producirse por la exposición a los xenobióticos o a los agentes físicos como la luz ultravioleta.

La homeostasis puede ser alterada por la modificación de las rutas reguladas por las cinasas de proteínas C (PKC), enzimas que fosforilan proteínas celulares "diana o blanco", a través de la transferencia de grupos fosfato del ATP para modular su función. Este proceso es reversible porque las proteínas fosforiladas pueden ser desfosforiladas por las fosfatasas. De esta manera, la fosforilación de proteínas por cinasas y la desfosforilación por fosfatasas juegan un papel central en muchos procesos celulares y en la transmisión de señales al interior de la célula para controlar el crecimiento. La modificación de estos procesos por los xenobióticos conduce, en algunos casos, a problemas tan serios como la pérdida del control del crecimiento de las células; tal es el caso de la carcinogénesis.

Conviene señalar que las PKC constituyen una familia de proteínas formada por 12 isoenzimas que se distinguen entre sí por los cofactores que requieren para su activación. Se agrupan en dos clases principales: las cinasas de tirosina (fosforilan proteínas en residuos de tirosina) y las cinasas de serina/treonina (fosforilan proteínas en residuos de serina o treonina). La mayor parte de las fosforilaciones de las proteínas celulares se realiza en los residuos de serina/treonina; sin embargo, la fosforilación de la tirosina por las cinasas es importante para los factores de crecimiento y los oncogenes, cuya actividad depende de este tipo de fosforilación, como determinante en la proliferación y oncogénesis.

Entre las proteínas fosforiladas por las PKC se encuentran los factores de transcripción y las proteínas del citoesqueleto, como la vinculina; además, la fosforilación de proteínas nucleares sugiere que las PKC pueden trasladarse hacia el núcleo en estado activo. Como ya se señaló, estas enzimas también desempeñan un papel fundamental como reguladores del crecimiento y de la diferenciación celular; por ello, su activación inadecuada puede tener graves consecuencias para la homeostasis celular.

Modulación de las cinasas C por los xenobióticos

El uso excesivo de plaguicidas organoclorados en la agricultura liberó en el ambiente compuestos químicos que han persistido durante muchos años, como el DDT, permitiendo su bioacumulación a través de la cadena alimenticia. Otros xenobióticos liberados en el ambiente son los hidrocarburos aromáticos halogenados (HAH), compuestos que conllevan un elevado riesgo para la salud humana, pues poseen tiempos de vida media prolongados, son liposolubles, altamente resistentes a la biodegradación y se biomagnifican también dentro de la cadena alimenticia. Los efectos a largo plazo de estos xenobióticos afectan la reproducción y el desarrollo neuronal, además, algunos de ellos son carcinógenos y cardiotoxicos. Entre otras acciones, estas sustancias alteran la expresión génica actuando sobre las cinasas de proteínas y los segundos mensajeros derivados de estas rutas de señalización celular.

Los HAH incluyen dioxinas y bifenilos policlorados (PCBs), los cuales son químicos ambientales de uso muy amplio. De estos compuestos, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) es la sustancia más tóxica que se conoce y la exposición a la misma produce diversos efectos que incluyen promoción de tumores, teratogenicidad, reducción de las respuestas dependientes de hormonas esteroidales, etc. Algunos de estos efectos involucran la interacción del xenobiótico con las rutas de señalización usadas tanto por los factores de crecimiento como por las hormonas. En efecto, la TCDD produce traslocación de las PKC en los hepatocitos de la rata e induce la actividad de dos oncogenes celulares: *ras* y *src*. Tales oncogenes activan la ruta del difosfato de fosfatidil inositol y del diacilglicerol. A su vez, los PCBs provocan la traslocación de algunas isoenzimas de PKC (α y δ) del citosol a la membrana, en las células epiteliales del hígado de las ratas y en las células embrionarias de ratones C3H10T1/2.

REACCIONES ENTRE LOS XENOBIÓTICOS Y LOS RECEPTORES

La toxicodinamia explica también la aparición de los efectos nocivos en función de las diferentes interacciones que se dan entre los xenobióticos y los receptores. Esas interacciones pueden ser estudiadas bajo dos perspectivas: a) por el tipo de reacción implicada en el proceso tóxico, y b) por el tipo de daño funcional que se genera. Las reacciones relacionadas con los efectos nocivos generados por las sustancias químicas incluyen:

- * Efectos tóxicos producidos por la forma activa de la estructura primaria del xenobiótico. Acción basada en la formación de un enlace débil (reversible). Este tema ha sido analizado en el apartado 6.
- * Efectos tóxicos debidos a metabolitos activos derivados del xenobiótico. Acción basada en la formación de un enlace covalente (irreversible).
- * Efectos tóxicos debidos a compuestos intermediarios reactivos. Acción basada en la formación de radicales libres.

Toxicidad producida por los metabolitos activos

Como ya fue señalado, en la década de 1940, los estudios pioneros de James y Elizabeth Millar proporcionaron evidencias claras de la transformación *in vivo* de algunas sustancias en metabolitos reactivos carcinógenos. Estos investigadores encontraron que los metabolitos del colorante N,N-dimetil-4-aminoazobenceno (DAB), un hepatocarcinógeno en las ratas, se unen covalentemente a las proteínas y a los ácidos nucleicos. Los Millar acuñaron el término "activación metabólica" para describir este proceso. Además, también demostraron que la unión covalente de estas sustancias es una parte esencial del proceso carcinógeno.

Actualmente se sabe que muchos xenobióticos al ingresar al organismo requieren ser biotransformados para que se manifieste su acción tóxica (bioactivación). Así, los metabolitos formados pueden interactuar de diversas maneras con algunos constituyentes de las células, como la unión covalente a macromoléculas o estimulando la oxidación de los lípidos. En este contexto, la transformación metabólica de sustancias relativamente inertes en metabolitos intermediarios altamente reactivos representa el primer paso para que algunos xenobióticos generen sus acciones tóxicas. El esquema general del metabolismo de xenobióticos potencialmente tóxicos se presenta en la Figura 5-4.

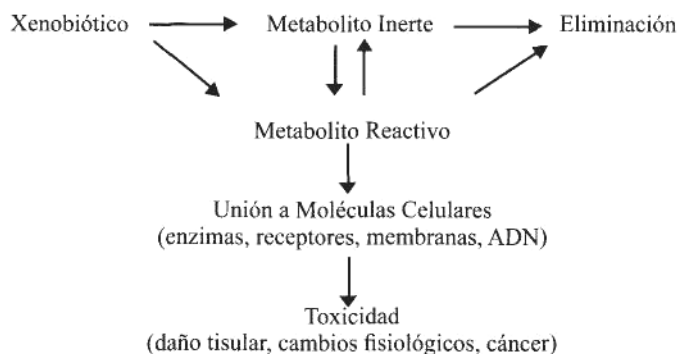


Figura 5-4.
Relación entre los procesos de biotransformación, activación y toxicidad de un xenobiótico (adaptado de Levi, 1997).

Toxicidad de los intermediarios reactivos o radicales libres

Los radicales libres son especies químicas con uno o más electrones desapareados, lo que ocasiona que estas especies sean altamente reactivas. Esta situación es energéticamente inestable y logran su estabilidad removiendo electrones de otras moléculas y, por lo tanto, oxidándolas. Las interacciones anteriores pueden ser de tipo covalente y no covalente. Los radicales libres que reaccionan de manera covalente son llamados compuestos electrofílicos y forman aductos con las macromoléculas de las células como las proteínas. Las especies reactivas de

oxígeno establecen enlaces no covalentes con las estructuras celulares, lo que puede originar reacciones en cadena de tipo redox que producen la oxidación de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

En efecto, durante el metabolismo celular, los organismos aeróbicos producen radicales libres como en la fosforilación oxidativa, en la cual se forman sustancias potencialmente tóxicas para las células (radicales libres derivados del oxígeno) que son transformadas en sustancias inocuas por el sistema enzimático mitocondrial de la oxidasa de citocromo, en colaboración con las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa. En la producción de radicales libres participan diversas enzimas solubles y algunas unidas a las membranas.

Como antes se señaló, las especies reactivas de oxígeno se producen durante la función normal de las células. Estas especies incluyen: los radicales hidroxilo ($\text{HO}\cdot$), el anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el óxido nítrico (NO). Todas ellas son transitorias y altamente reactivas, lo que puede conducir a la peroxidación de lípidos y a la oxidación y degradación de algunas proteínas como las enzimas. El papel de las especies reactivas del oxígeno para causar daño o muerte celular cada vez se conoce mejor; por ejemplo, los radicales superóxido e hidroxilo están involucrados en cambios degenerativos, asociados frecuentemente con el aumento de procesos peroxidativos y con la disminución en la concentración de antioxidantes celulares. En el Cuadro 5-2 se esquematiza la formación de radicales superóxido e hidroxilo.

Cuadro 5-2. GENERACIÓN DE RADICALES SUPERÓXIDO E HIDROXILO

REACCIÓN	RADICAL	OBSERVACIONES
$\text{O}_2 + \text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$ $\text{O}_2^{\cdot-} + \text{e}^- + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$	Superóxido	Producido durante la fosforilación oxidativa por la acción de la superóxido dismutasa.
$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{e}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}\cdot$ $\text{OH}\cdot + \text{e}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$	Hidroxilo	Es un agente nocivo que puede reaccionar a velocidad alta con muchos compuestos celulares (fosfolípidos, ácidos nucleicos, proteínas, etc.) generando radicales libres de las moléculas con las que reacciona.
<u>Reacción general:</u> $2 \text{O}_2 + 4 \text{e}^- + 4 \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O}_2$		

RADICALES LIBRES Y DAÑO CELULAR

Experimentalmente se ha encontrado que la acción tóxica producida por los radicales libres en las células contribuye al establecimiento de ciertas enfermedades como aterosclerosis, artritis reumatoide, diabetes, porfiria, cáncer y cirrosis hepática. En estos padecimientos, la generación de radicales libres de oxígeno supera la capacidad de las células para eliminarlos, dando lugar al proceso conocido como daño oxidativo. En el Cuadro 5-3 se presentan los compuestos celulares que son afectados por los radicales libres de oxígeno.

**Cuadro 5-3. COMPUESTOS CELULARES ALTERADOS POR LA ACCIÓN
DE LOS RADICALES LIBRES DEL OXÍGENO**

COMPUESTO	ALTERACIÓN
Lípidos	Peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas de células y de orgánulos.
Proteínas	Inactivación de enzimas por oxidación de los grupos sulfidrido. Lo mismo ocurre en las proteínas estructurales.
Carbohidratos	Despolimerización de polisacáridos.
Ácidos Nucleicos	Hidroxilación de bases, entrecruzamientos y ruptura de las bandas del ADN, lo que causa mutaciones e inhibición de la síntesis de proteínas, nucleótidos y ácidos nucleicos.

(Zentella de Piña *et al.*, 1994; Matés *et al.*, 1999a).

El daño producido por las especies reactivas de oxígeno sobre las membranas de las células es conocido como lipoperoxidación. Durante este proceso, la degradación de los ácidos grasos no saturados genera malondialdehído (MDA), sustancia altamente reactiva con los grupos amino de las proteínas. La lipoperoxidación aumenta la rigidez de la membrana y disminuye la presencia de enzimas y receptores en esta estructura celular; por ello, la lipoperoxidación es un proceso muy dañino para la membrana porque altera la fluidez de los lípidos, la permeabilidad, el transporte, etc. La lipoperoxidación es una reacción de auto-oxidación que puede ser iniciada por la acción tóxica de los radicales libres sobre los ácidos grasos de los fosfolípidos membranales. Las sustancias generadas durante este proceso oxidativo pueden difundir a cierta distancia del sitio de producción y originar edema celular, cambios en la permeabilidad vascular, inflamación y quimiotaxis.

La prevención de la peroxidación de lípidos es un proceso esencial en todos los organismos aeróbicos, ya que los productos derivados de la peroxidación lipídica pueden causar daño al ADN. El incremento de este proceso oxidativo y la disminución de la protección antioxidante ocurre con relativa frecuencia: los epóxidos pueden reaccionar espontáneamente con centros nucleofílicos de la célula, uniéndose covalentemente al ADN, ARN y a las proteínas. Esta reacción puede generar citotoxicidad, alergia, mutagenicidad, o carcinogénesis, dependiendo del epóxido particular. Además, los procesos oxidativos pueden contribuir a la sensibilización de las células hacia los xenobióticos. Por otra parte, el peróxido de hidrógeno recientemente ha sido involucrado como un mensajero intracelular que afecta procesos como la fosforilación de proteínas, la transcripción y la apoptosis.

Algunos compuestos, como las quinonas, son capaces de iniciar ciclos de oxidación-reducción con resultados nocivos para las células; estos compuestos se reducen al aceptar un electrón del NADPH y generan un radical, el cual es oxidado por el O₂, produciendo con ello especies reactivas de oxígeno. Tales especies pueden iniciar varias respuestas tóxicas, entre ellas: a) mutagénesis y carcinogénesis como resultado de sus interacciones con el ADN, b) daño de la membrana por lipoperoxidación, y c) trastornos bioquímicos por inactivación de enzimas.

Estrés oxidativo y sistemas biológicos antioxidantes

Para neutralizar los radicales libres y evitar daño a las células, los organismos aeróbicos han desarrollado mecanismos de protección que funcionan como atrapadores de esas sustancias (mecanismos antioxidantes). En efecto, en condiciones fisiológicas, los radicales libres son destoxificados en las células a través de los mecanismos antioxidantes, de tal forma que existe un equilibrio entre los fenómenos pro-oxidantes y los antioxidantes. Sin embargo, bajo diversas circunstancias este equilibrio puede ser alterado, por ejemplo, cuando se producen en exceso las especies reactivas de oxígeno. Esta situación particular se denomina estrés oxidativo. Así, la aparición del daño celular posiblemente se debe a que los sistemas de protección antioxidante son insuficientes o se encuentran deteriorados; tal es el caso de algunas enfermedades como el alcoholismo.

Los mecanismos protectores contra los radicales libres del oxígeno incluyen: a) antioxidantes preventivos (transferrina, ceruloplasmina), b) enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa de glutatión), y c) sustancias antioxidantes (ácido ascórbico, grupos tiol, tocoferol, ácido úrico y p-caroteno). A su vez, los mecanismos protectores contra los compuestos electrófilos incluyen: a) conjugación con el glutatión (reacción catalizada por la transferasa de glutatión), y b) mecanismos reparadores (polimerasa de ADN, proteasas y lipasas).

Conjugación del glutatión con compuestos electrófilos

Muchas sustancias al ser biotransformadas en el organismo generan metabolitos electrófilos altamente reactivos y tóxicos; como ya se mencionó, estos compuestos forman aductos con algunas macromoléculas de las células, alterando con ello su función. La biotransformación del CCl_4 es un buen ejemplo de generación de radicales libres y daño celular (Figura 5-5). En este proceso, mediado por el citocromo P450, se forman radicales triclorometilo (CCl_3O). La ruta de eliminación más importante de estos radicales es su reacción con el O_2 , lo que genera radicales peroxitriclorometilo (CCl_3COO). Este compuesto intermediario, que es aún más reactivo que el radical triclorometilo, puede interactuar con los lípidos de las membranas causando lipoperoxidación. La unión de estos radicales con los lípidos membranales ocurre principalmente en el hígado y en la corteza y médula de los riñones. El daño hepático produce cirrosis mientras que el daño renal genera oliguria y edema.

Ahora bien, la forma reducida del glutatión (GSH) destoxifica muchos metabolitos reactivos, ya sea por conjugación espontánea o mediante una reacción catalizada por las transferasas de glutatión (GST). Estas proteínas son una familia de enzimas involucradas en la destoxificación de xenobióticos y de sustancias reactivas endógenas, mientras que el glutatión (GSH) es un tripéptido (L-Y-glutamil-L-cisteinil-glicina) sintetizado en el hígado a partir de la y-glutamilcisteína y la glicina. Las GST inactivan los radicales libres catalizando la reacción de estas sustancias con el grupo tiol (-SH) del glutatión reducido; con ello, se neutralizan los sitios electrófilos de los radicales libres y se incrementa su hidrosolubilidad. Los epóxidos, los hidroperóxidos orgánicos y los metabolitos oxidados son los sustratos de las GST. La transferencia del GSH a compuestos electrofílicos es el mecanismo principal de destoxificación de los intermediarios reactivos generados por el sistema de monooxigenasas. Por lo tanto, las GST son un mecanismo de protección de las células, que se encarga de destoxificar a una gran variedad de xenobióticos y de sustancias electrofílicas endógenas.

Las GST se localizan principalmente en el citoplasma de las células y, en menor cantidad, en la membrana del retículo endoplásmico. El hígado, los riñones, los

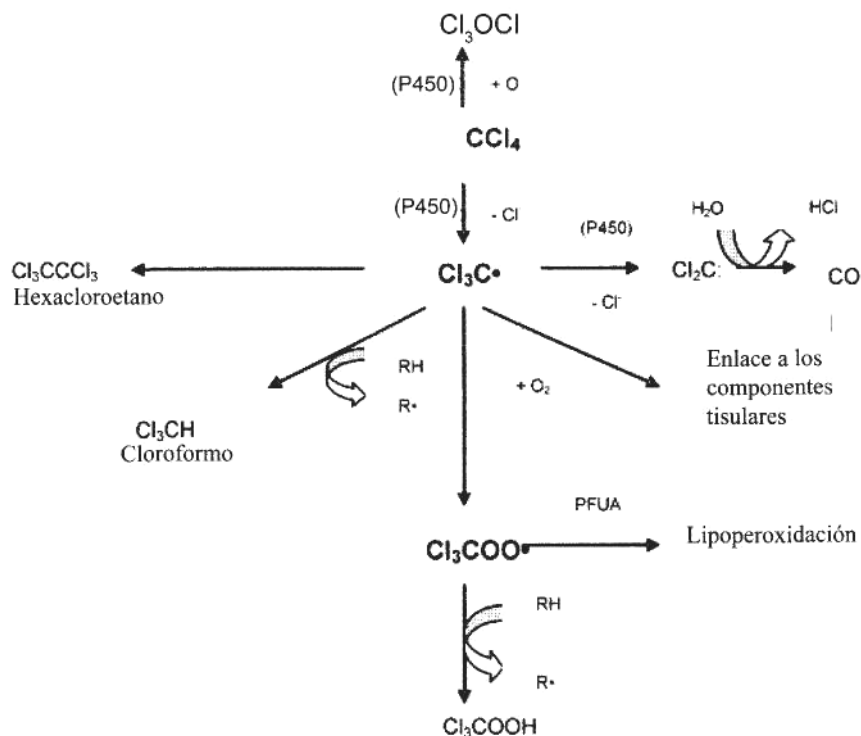


Figura 5-5.
Generación de
radicales libres
derivados de la
biotransformación
del CCl_4 en el hígado
de la rata (Gruebele
et al., 1996).

testículos, el intestino y las glándulas suprarrenales son los órganos con mayor actividad de estas enzimas. La reducción de 20 a 30% del GSH intracelular produce una marcada incapacidad de las células para amortiguar las acciones de los compuestos tóxicos.

DAÑOS PRODUCIDOS POR LOS XENOBIÓTICOS SOBRE LAS FUNCIONES CELULARES

Las acciones de los xenobióticos generan diversos tipos de daños en las células que pueden ser agrupados de la siguiente manera: a) interferencia con el funcionamiento de las enzimas, b) alteración de las funciones celulares, c) alteración del sistema ADN-ARN sintetizador de proteínas, d) bloqueo de la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno, e) reacciones de sensibilización, y f) irritación química directa de los tejidos.

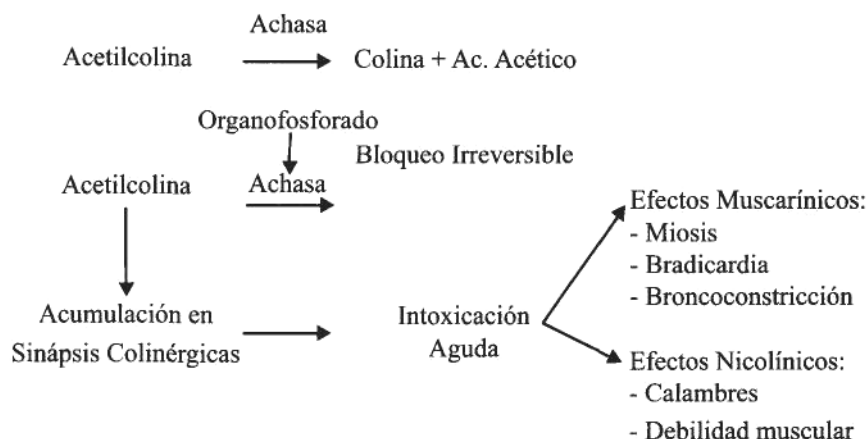
Interferencia con el funcionamiento de las enzimas

Algunos xenobióticos compiten con los sustratos endógenos por el sitio activo de las enzimas, dando lugar a un fenómeno de inhibición competitiva; tal es el caso de la inhibición de las colinesterasas producido por los plaguicidas organofosforados y los carbamatos. Es pertinente señalar que las colinesterasas son un grupo de enzimas que comparten la propiedad de hidrolizar compuestos que contienen enlaces éster, aunque difieren entre ellas en cuanto a la especificidad de sus sustratos. Por ello, estas enzimas suelen clasificarse en colinesterasas verdaderas (o específicas) y pseudocolinesterasas (no específicas). El término colinesterasa (CHS, EC 3.1.1.8.) se relaciona en sentido estricto con una enzima que hidroliza ésteres de colina. La colinesterasa verdadera o acetilcolinesterasa se encuentra en el tejido nervioso, en el músculo estriado y en los eritrocitos;

desempeña un papel importante en la regulación de la transmisión del impulso nervioso inactivando a la acetilcolina en las sinapsis nerviosas colinérgicas y en la unión neuromuscular.

Los plaguicidas organofosforados bloquean de manera irreversible a la acetilcolinesterasa debido a que el grupo fosfato de su molécula establece un enlace covalente con el sitio activo de la enzima (residuo de serina), evitando con ello la hidrólisis de la acetilcolina, su sustrato fisiológico. El resultado de esta inactivación permite que la acetilcolina se acumule en las sinapsis colinérgicas, lo que origina una intoxicación mediada por esta sustancia (Figura 5-6).

Figura 5-6.
Inhibición de la acetilcolinesterasa (Achasa) por compuestos organofosforados e intoxicación colinérgica aguda.



Otro ejemplo está dado por los antimetabolitos, cuya estructura es semejante a la de los sustratos normales de algunas enzimas, lo que les permite unirse a ellas y bloquear su función. Tal es el caso del metotrexato, fármaco útil en el tratamiento de tumores malignos porque actúa como antagonista del ácido fólico: el efecto citotóxico se debe a su capacidad para unirse irreversiblemente a la reductasa de dihidrofolato, acción que impide la formación de ácido tetrahidrofólico a partir del ácido dihidrofólico. Por este mecanismo se inhibe la síntesis de compuestos purínicos, pirimidínicos y de proteínas.

Por otra parte, la etionina es un análogo hepatotóxico de la metionina que puede generar hígado graso, el cual puede evolucionar hacia la cirrosis y el cáncer; en la generación del daño se ha reportado que disminuye la concentración de ATP y se desacopla la síntesis de proteínas en los hepatocitos, lo que disminuye la concentración de enzimas hepáticas, alterando con ello el metabolismo intermediario. Finalmente, se puede citar el secuestro de metales esenciales para la función de las enzimas, realizado por las sustancias quelantes, como los ditiocarbamatos. Estas sustancias, usadas en la fabricación del hule, producen en los obreros dolores intensos de cabeza y malestar general cuando consumen bebidas alcohólicas. Los efectos nocivos de los ditiocarbamatos se deben a los enlaces que forman con los iones de cobre, inactivando así la deshidrogenasa del acetaldehído, intermediario en el metabolismo del etanol. La acumulación del acetaldehído produce la toxicidad al no ser transformado en ácido acético y degradarse posteriormente a CO_2 y H_2O .

Alteraciones de las funciones celulares

Las reacciones de los agentes tóxicos con las moléculas blanco de las células pueden alterar su función. En efecto, algunos fármacos imitan la acción de los ligandos endógenos activando sus receptores celulares. De manera contraria, las

sustancias químicas pueden inhibir la función de las moléculas blanco al combinarse con ellas, tal es el caso del bloqueo de los canales de iones. Otras sustancias tóxicas bloquean a los acarreadores membranales o inhiben el transporte de electrones en las mitocondrias.

Por lo tanto, el tipo de disfunción celular causado por los xenobióticos depende de la función que realiza la molécula blanco afectada. Si esta molécula participa en la regulación celular, aparecen alteraciones en la regulación de la expresión de los genes. Cuando la molécula blanco participa en el mantenimiento de la homeostasis interna de la célula, la disfunción resultante puede comprometer la vida de la célula. Además, la reacción de fármacos con moléculas celulares que desempeñan funciones externas (hormonas, neurotransmisores, etc.) puede afectar las funciones de otras células y de los órganos relacionados. Existen otras vías por las cuales los xenobióticos pueden alterar la función celular. El ciclopropano, el enflurano y el halotano son sustancias liposolubles con acción anestésica, debido a que se acumulan en las membranas de las células nerviosas; se postula que esto les permite interactuar con los canales iónicos de la membrana, potenciando la acción inhibitoria del GABA.

En este contexto, las células nerviosas transmiten la información mediante cambios rápidos y transitorios en la diferencia de potencial a través de sus membranas, un proceso que genera señales eléctricas discontinuas (potenciales de acción). La generación y propagación de estos potenciales se realiza gracias a la presencia de canales iónicos en la membrana plasmática de las neuronas. Los canales son proteínas integrales de la membrana y forman poros que permiten el paso selectivo de los iones entre el interior y exterior de las células. El flujo de los iones por estos conductos genera una corriente eléctrica; atendiendo a su especificidad, existen canales selectivos para cationes (K^+ , Na^+ , Ca^{++}) y para aniones (Cl^-). Respecto al mecanismo de activación, los canales pueden ser activados por: ligando (señal química), voltaje (señal eléctrica), calor (señal térmica) y presión (señal mecánica). Por ello, los canales iónicos desempeñan un papel importante en la fisiología y patología de los seres vivos y son el sitio de acción de algunos xenobióticos.

Al respecto, la tetrodotoxina y la saxitoxina, dos de los venenos más potentes que se conocen, son causa de envenenamiento mortal en los seres humanos. La tetrodotoxina se encuentra en las gónadas y otros tejidos viscerales de algunos peces del orden Tetraodontiformes (a los cuales pertenece el pez globo). A su vez, la saxitoxina es producida por los dinoflagelados *Gonyaulax catanella* y *Gonyaulax tamerensis* y se almacena en los tejidos de las almejas y de otros crustáceos que se alimentan de estos microorganismos. Las dos toxinas bloquean de manera selectiva la conducción de la corriente eléctrica en los axones neuronales y, en general, en las membranas de las células excitables: cierran los canales de Na^+ sensibles al voltaje y previenen el incremento de la permeabilidad para este ion que acompaña a la fase creciente del potencial de acción. El sitio receptor de estas toxinas está constituido por residuos de aminoácidos en el segmento SS2 de la subunidad α del canal de Na^+ en los cuatro dominios. Ambas toxinas producen la muerte por parálisis de los músculos respiratorios.

En contraste, la batracotoxina, un alcaloide esteroide muy potente secretado por una rana sudamericana, produce parálisis incrementando selectivamente la permeabilidad de los canales de Na^+ , lo que induce una despolarización persistente. A su vez, las toxinas de los escorpiones son péptidos que generan también la despolarización persistente inhibiendo el proceso de inactivación del canal.

Alteración del sistema ADN-ARN

Algunos fármacos pueden interferir el proceso de duplicación del ADN, inhibiendo con ello la división celular y el desarrollo de los tejidos (acción citostática). En este contexto, las sustancias alquilantes son capaces de formar puentes entre dos cadenas de ADN, porque establecen enlaces covalentes con los grupos amino (NH_2) e hidroxilo (HO), impidiendo con ello su separación; de esta manera, al evitar la duplicación del ADN bloquean también la síntesis de proteínas. Ejemplo de ello son los derivados de la acridina y los antibióticos del grupo de la actinomicina, fármacos que se fijan a las cadenas del ADN o se pueden intercalar entre vueltas consecutivas de la doble espiral. Otras sustancias como la rifampicina inhiben la polimerasa del ARN e interfieren con la transcripción de la información del ADN hacia el ARN-mensajero.

Las sustancias con acción citostática se emplean en el tratamiento de tumores cancerígenos pero, como no solamente inhiben el crecimiento del tejido tumoral, generan efectos tóxicos secundarios como la reducción en la actividad de la médula ósea, lo que reduce el número de componentes de la sangre que en ocasiones llega a ser mortal. Además, producen alopecia y son inmunodepresores debido a que disminuyen la proliferación de linfocitos. Esta propiedad suele aplicarse para evitar los rechazos en los trasplantes de órganos, pero se acompaña de una mayor susceptibilidad a las infecciones.

Bloqueo del transporte de oxígeno por la hemoglobina

Algunas sustancias con estructuras nitrogenadas, como ciertos pesticidas y antibióticos, oxidan al catión ferroso (Fe^{2+}) a férrico (Fe^{3+}). Esta reacción es importante para los mamíferos porque transforma la hemoglobina de la sangre en metahemoglobina. Al respecto, el oxígeno transportado por la hemoglobina se fija reversiblemente al átomo de Fe^{2+} insertado en esta estructura; sin embargo, cuando el ion ferroso pasa al estado férrico, propio de la metahemoglobina, pierde la capacidad de fijar oxígeno y, en consecuencia, se produce anoxia tisular. En general, el ingreso en el organismo de cualquier sustancia capaz de oxidar al hierro será un agente que actúe como metahemoglobinizante.

Otros xenobióticos bloquean la función de la hemoglobina produciendo también efectos nocivos; ejemplo de ello es la intoxicación con monóxido de carbono (CO) en la que esta molécula reemplaza a la de oxígeno (O_2) debido a su mayor afinidad por la hemoglobina. Como resultado aparecen los síntomas propios de la hipoxia tisular. Finalmente, existen individuos que genéticamente presentan mayor sensibilidad a los medicamentos que inducen la formación de metahemoglobina, por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Entre estos medicamentos se encuentran las sulfonamidas, la antipirina, el ácido p-amino-salicílico y la quinina.

Reacciones de sensibilización

La alergia química es una reacción adversa hacia un xenobiótico que aparece por la sensibilización previa de un individuo a esa sustancia o a otra con estructura semejante. Se caracteriza por el desarrollo de mayor susceptibilidad de algunas personas a la acción sensibilizante de un xenobiótico. Esto se debe a la unión de la sustancia (hapteno) con una proteína endógena para formar un complejo hapteno-proteína que funciona como un antígeno. Luego, el complejo hapteno-proteína desencadena la formación de anticuerpos y, por lo general, se requiere de una o dos semanas

para que se formen cantidades importantes de los anticuerpos. La siguiente exposición al xenobiótico produce la interacción entre el complejo hapteno-proteína y el anticuerpo, lo que genera las manifestaciones características de la alergia. Estas manifestaciones pueden presentarse en diferentes regiones corporales y la magnitud del daño varía desde las alteraciones cutáneas (dermatitis, urticaria y comezón) y oculares (conjuntivitis) hasta la aparición del choque anafiláctico.

Los trabajadores de plantas industriales pueden exponerse a una gran variedad de sustancias químicas; en este contexto, los trastornos profesionales más comunes de hipersensibilidad inmunológica incluyen: asma, rinitis alérgica, neumonitis por hipersensibilidad y dermatitis de contacto. Es pertinente mencionar que se han implementado varios procedimientos diagnósticos que valoran la capacidad de los xenobióticos para inducir reacciones de sensibilización en seres humanos y en animales de experimentación, entre ellas se pueden señalar: las pruebas de Draize y de Buehler, la prueba epicutánea abierta, y la prueba de maximización en los cobayos. En el Cuadro 5-4 se presentan ejemplos de sustancias que producen alteraciones inmunológicas en los seres humanos.

Resumiendo, se denomina alérgeno a toda sustancia química que reacciona con las proteínas y conduce a la hipersensibilidad alérgica. A su vez, el término hipersensibilidad describe el estado alérgico y la reacción de sensibilización que se presenta por la exposición previa a una sustancia química. Una vez que ha ocurrido la sensibilización, las reacciones alérgicas se presentan por la exposición a dosis muy bajas de las sustancias que las desencadenan. Estas reacciones en ocasiones son muy graves y pueden conducir a la muerte de las personas afectadas.

Cuadro 5-4. SUSTANCIAS QUE INDUCEN TRASTORNOS DE NATURALEZA INMUNOLÓGICA EN LOS SERES HUMANOS

SUSTANCIA	USOS	REACCIONES ADVERSAS
Anhídrido trimelítico	Producción de plásticos, resinas epóxicas y pinturas.	Rinitis, conjuntivitis y asma (reacciones de tipo inmediato). Tos, disnea, mialgias y artralgias (síndrome de reacción tardía).
Piretrinas y piretroides	Insecticidas.	Dermatitis por contacto, variando los efectos desde el eritema localizado hasta erupción vesicular grave. Ataques asmáticos.
Formaldehído	Embalsamamiento de cadáveres, producción de resinas y en la carpintería.	Dermatitis alérgica por contacto.
Cloruro de vinilo (cloroeteno)	Fabricación de cloruro de polivinilo (PVC), síntesis de polímeros e hidrocarburos clorados.	Irritación de ojos, piel y vías respiratorias. Daño en nervios y reacciones inmunológicas.

Irritación química de los tejidos

Se presenta cuando algunas sustancias irritantes (cloro, fosgeno, bromoacetona, etc.) entran en contacto con la piel o las mucosas, produciendo dermatitis química o irritación de las mucosas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La ingestión simultánea de dos o más fármacos puede modificar su efecto, es decir, puede haber una disminución o un incremento en la magnitud del efecto. En el primer caso hablamos de antagonismo farmacológico, mientras que en el segundo se trata del fenómeno de sinergismo farmacológico.

Antagonismo de fármacos

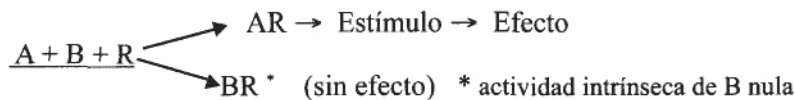
El antagonismo se define como la disminución del efecto de un fármaco cuando éste actúa en presencia de otro. Existen cuatro tipos de antagonismo: a) competitivo, b) no competitivo, c) químico, y d) fisiológico. En toxicología, adquieren relevancia particular el antagonismo competitivo y el antagonismo químico.

a) Antagonismo competitivo

Es la competencia de un agonista A y un antagonista competitivo B por receptores comunes:



De esta manera, cuando A y B actúan juntos se tienen las siguientes opciones:

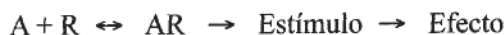


El antagonismo competitivo se presenta cuando dos sustancias, A y B, tienen afinidad por los mismos receptores, pero una de ellas (en este caso B) posee eficacia nula. Por lo tanto, si la eficacia de B es nula, el complejo BR no es funcional, y el compuesto B actúa entonces como un antagonista competitivo del compuesto A.

Este tipo de antagonismo es remontable o superable, es decir, que al aumentar la concentración del agonista se pueden desplazar las moléculas del fármaco antagonista (B) que se encuentran combinadas con los mismos receptores volviéndose a obtener, de esta manera, el efecto máximo que A es capaz de producir. Un ejemplo de este tipo de antagonismo se da entre la acetilcolina (agonista) y la atropina o sus derivados (antagonistas) a nivel de los receptores muscarínicos localizados en el organismo. Por ello, la atropina es útil en el tratamiento de la intoxicación aguda producida por los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.

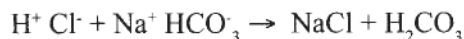
b) Antagonismo químico

El antagonismo químico o antagonismo por neutralización se presenta cuando el antagonista inactiva al agonista por interacción química. En el antagonismo químico el agonista (A) reacciona con el antagonista para formar un producto inactivo:



A + Antagonista Químico ↔ Producto Inactivo

La inactivación del agonista es directamente proporcional al grado de interacción química con el antagonista. Por ejemplo, cuando hay exceso de acidez gástrica, la administración de una sustancia antiácida, como el bicarbonato de sodio, neutraliza al ácido clorhídrico (HCl) secretado por la mucosa gástrica mediante la siguiente reacción:

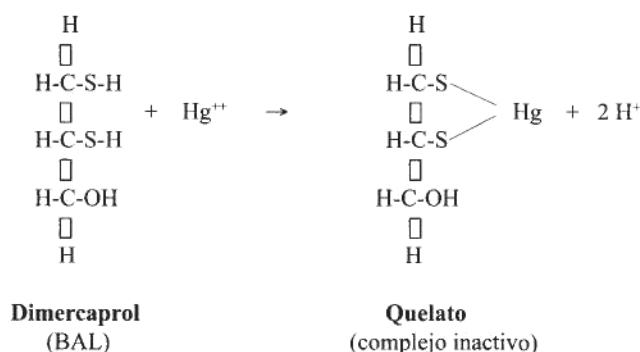


Otro ejemplo de este tipo de antagonismo son los agentes quelantes, que fijan metales pesados o sustancias tóxicas ionizadas. En el Cuadro 5-5 se presentan algunos ejemplos de estas sustancias.

Cuadro 5-5. COMPUESTOS QUELANTES Y SUSTANCIAS TÓXICAS QUE NEUTRALIZAN

AGENTE QUELANTE	SUSTANCIA TÓXICA FIJADA
* Hiposulfito de sodio	* Cianuros
* EDTA disódico - calcico	* Plomo
* Dimercaprol	* Mercurio

Los agentes quelantes son sustancias orgánicas que pueden formar complejos (quelatos o anillos) con diferentes iones metálicos. Al formarse el complejo, el metal involucrado pierde su carácter iónico y, consecuentemente, también pierde su toxicidad. Ejemplo de ello es la neutralización del mercurio (Hg^{++}) por el dimercaprol:



La toxicidad de los metales pesados (Hg, Pb, Cd, As, etc.) se basa en la interacción entre sus iones y diversos grupos esenciales para el funcionamiento de algunas proteínas importantes, por ejemplo, las enzimas.

Sinergismo de fármacos

El término sinergismo se usa en aquellos casos en los que el efecto de un fármaco se incrementa cuando actúa simultáneamente con otro fármaco. En el sinergismo, el efecto combinado de dos fármacos es superior a la suma de sus efectos individuales. Este tipo de interacción se puede presentar durante las fases toxicocinética o toxicodinámica; en el primer caso, el fármaco sinergista aumenta el efecto del otro fármaco modificando su absorción, distribución, biotransformación o excreción. De esta manera, existe sinergismo entre un fármaco y las sustancias que propician su absorción, y entre un fármaco y las sustancias que prolongan su inactivación bioquímica o que retardan su eliminación.

De esta manera, la magnitud o la velocidad de absorción de un xenobiótico aumenta con sustancias que faciliten su paso transepitelial o con sustancias que modifiquen la ionización del fármaco en el sitio de la absorción; por ejemplo, la absorción gastrointestinal de los alcaloides se acelera por la disminución de su ionización, cuando estas sustancias se ingieren con agentes alcalinos que neutralizan la acidez gástrica o alcalinizan el tubo digestivo. Además, numerosos fármacos son transportados en la sangre por la albúmina plasmática y pueden desplazarse mutuamente de esta proteína al competir por los mismos sitios de unión; ejemplo de ello son los salicilatos y la fenilbutazona, que desplazan a la tolbutamida (hipoglucemiante oral) de la albúmina, aumentando así la concentración libre de este fármaco en la sangre y, por lo tanto, su concentración en el sitio de acción. Lo anterior puede provocar estados de coma hipoglucémicos. Los salicilatos y la fenilbutazona también desplazan de la albúmina a los anticoagulantes, potenciando así sus efectos y pudiendo provocar, a su vez, accidentes hemorrágicos.

En lo que se refiere a la fase toxicodinámica, el sinergismo entre los fármacos puede darse a nivel de un sitio de acción común o mediante mecanismos diferentes que produzcan efectos semejantes. Un ejemplo de sustancias que producen sinergia de potenciación por mecanismos semejantes es el consumo simultáneo de diazepam con alcohol (compuestos depresores del sistema nerviosa central), lo que puede producir una hipnosis profunda y, dependiendo de las dosis ingeridas, estado de coma o incluso la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- Amstrong, S. C., 'Analysis of mitogen-activated protein kinase activation', *Methods Mol.Biol*, 315: 151-154, 2005.
- Bello Gutiérrez, J., López de Cerain, A., *Fundamentos de ciencia toxicológica*, Edit. Díaz de Santos, 1a. Edición, 2001.
- Catterall, W A., "Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels", *Physiol.Rev.*, 72:S15-S48, 1992.
- Cunha, G. R., Cooke, R S., Kurita, T., "Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses", *Arch. Histol. Cytoi*, 67(5): 417-434, 2004.
- Choi, H. J., Kang, S. W, Yang, C. H., Rhee, S., Ryu, S. E., "Crystal structure of a novel human peroxidase enzyme at 2.0Å resolution", *Nat. Struct. Biol.*, 5: 400-406, 1998.
- Christopoulos, A., Kenakin, T., "G protein-coupled receptor allosterism and complexing", *Pharmacol. Rev.*, 54: 323-374, 2002.
- Denison, M. S., Phelan, D., Elferink, C. J., "The Ah receptor signal transduction pathway", In: *Toxicant-Receptor Interactions* (Denison MS & Helfferich WG, editors), Taylor & Francis. USA. pp. 3-32, 1998.
- Fleck, C, Bräunlich, H., "Renal handling of drugs and amino acids after impairment of kidney or liver function-Influences of maturity and protective treatment", *Pharmacol. Ther.*, 67: 53-77, 1995.
- Fogel, R. R, Davidman, M., Poleski, M. H., "Carbón tetrachloride poisoning treated with hemodialysis and total parenteral nutrition", *CMA J.*, 128: 560-561, 1983.
- Franks, N. R, Lieb, W R., "Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia", *Nature*, 367-614, 1994.
- Flores, J., "Quimioterapia antineoplásica I. Bases fundamentales", En: *Farmacología humana* (Flores I, editor), Masson, 4a. Edición, Cap. 62, pp. 1039-1057, 2003.
- Ganong, W F, "Comunicación intercelular", En: *Fisiología médica*, Cap. 1, Manual Moderno, 19a. Edición, pp. 41-53, 2000.
- Glenn, S. 1.1., Jay G. A., "General principles of toxicology", In: *Toxicology, The basic science of poisons* (Curtis & Doull, editors), MacMillan Publishing Company NY, 1986.

- Goldman, I. D., Matherly, L. H., "The cellular pharmacology of methotrexate", *Pharmacol. Ther.*, 28: 77-102, 1985.
- Goldstein, D. B., "The effects of drugs on membrane fluidity", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24:43-64, 1984.
- Gruebele, A., Zwaski, K., Kapalan, D., Novak, R. R., "Cytochrome P4502E1 and cytochrome P4502B1/2B2-catalysed carbón tetrachloride metabolism", *Drug Metab.Dispos.*,24: 15-22, 1996.
- Heid, S. E., Walker, M. K., Swanson, H. I., "Correlation of cardiotoxicity mediated by halogenated aromatic hydrocarbons to aryl hydrocarbon receptor activation", *Toxicol Sci.* 2001. 61 (1): 187-96, 2001.
- Hinson, A. J., Roberts, W D., "Role of covalent and noncovalent interactions in cell toxicity-Effects on proteins", *Ann. Rev. Pfiarmacol Toxicol.*, 32: 471-510, 1992.
- Huy, P. T. B., Meulemans, A., Wassef, M., Manuel, C, Sterkers, O., Amiel, C, "Gentamicin persistence in rat endolymph and perilymph after a two-day costant infusión", *hntimicrob. Agents Chemother.*, 23: 344-346, 1983.
- Joy, R. M.,:"Chlorinated hydrocarbon insecticides", In: *Pesticides and neurological disorders* (Ecobichon DJ & Joy RM, editors), CRC Press, Florida, pp. 91-150, 1982.
- Kenakin, T. R., Bond, A., Bonner, T. I., "Definition of pharmacological receptors", *Pharmacol. Rev.*, 44: 351-362, 1992.
- Kehrer, J. R., "Free radicals as mediators of tissue injury and disease", *Critical Rev. Toxicol.*, 23: 21-48, 1993.
- Kester, M. H., Bulduk, S., Tibboel, D., Meinl, W, Glat, H., Falany, C. N., Coughtrie, M. W, Bergman, A., Safe, S. H., Kuiper, G. G., Schuur, A. G., Brouwer, A., Visser, T. J., "Potent inhibition of estrogen sulfotransferase by hydroxylated PCB metabolites: a novel pathway explaining the estrogenic activity of PCBs", *Endocrinology*, May; 141 (5): 1897-900, 2000.
- Klaassen, C. D., Watkins, III. J.B., "Mecanismos de toxicidad", En: Casarret & Doull, *Toxicología*, Mc Graw Hill, 5a. Edición, Cap. 3, pp. 36-73, 2001.
- Koppele, J. M., Mulder, G. J., "Stereoselective glutathione conjugation by subcellular fractions and purified glutathione-S-transferases", *Drug Metab. Rev.*, 23: 331-354, 1991.
- Levi, R E., "Reactive Metabolites", In: *Modern toxicology* (E. Hodgson, Levi PE, editors), 2nd. Edition, App.leton & Lange, pp. 95-105, 1997.
- Levin, R. M., *et al.* "Effects of muscarinic stimulation on intracellular calcium in the rabbit bladder-Comparison with metabolic response", *Pharmacology*, 39: 69-77, 1989.
- McLusky, N. J., Brown, T. J., Schantz, S., Seo, B. W, Peterson, R. E., "Hormonal interactions in the effects of halogenated aromatic hydrocarbons on the developing brain", *Toxicol and Health*, 14(1-2): 185-208, 1998.
- Madhukar, B. V., "Modulation of protein kinases by xenobiotics", *Toxicant-Receptor interactions* (Denison MS. & Helferich WG, editors) Taylor & Francis, USA, pp.

161-183, 1998.

Mates, J. M., Sánchez, Jiménez, E, 'Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes", *Front. Biosc*, 4: 339-345, 1999.

_____, Pérez Gómez, C, Núñez de Castro, I., 'Antioxidant enzymes and human diseases", *Clin. Biochem.*, 32: 595-603, 1999a.

McCay, P. B., Lai, E. K., Poyer, J. L, DuBose, C. M., Janzen, E. G., "Oxygen-and- carbón centered free radical formation during carbón tetrachloride metabolism. Observations of lipid radicáis *in vivo* and *in vitro*", *J. Biol. Chem.*, 259: 2135-2143, 1984.

Maxwell, R. J., "Prospects for the use of antioxidant therapies", *Drugs*, 49: 345-361, 1995.

Mulder, G. J., Adang, A. E. R, Bruissee, J., Ketterer, B., Meyer, D., Van de Gen, A., *The glutathione bináing site of glutathione-S-transferase isoenzymes from the rat-selectively towards tripeptide analogues of glutathione, Glutathione-S-Transferase and drug resistance.* Taylor & Francis, pp. 75, 1990.

Ojajarvi, I. A., Partanen, T. J., Ahlbom, A., Boffetta, R, Hakulien, T., Jourenkova, N., Lauppinen, T. R, Kogevinas, M., Porta, M., Vainio, H. U., Widerpass, E., Wsseling, C. H., "Occupational exposures and pancreatic cáncer: a meta-analysis", *Occup. Environ. Med.*, 57(5): 316-24, 2000.

Parvez, S. H., Reiss, C, Parvez, S., Labbe, G., "Molecular Responses toXenobiotics", Reprinted from *Toxicology*, Elsevier, 153:1-3, 2001.

Reyes Sánchez, J. L, Jaramillo Juárez, F, *Manual de Ejercicios Experimentales de Farmacología*, SMCF-SER 1a. Edición, 1990.

Reed, J. D., "Glutathione-Toxicological Implications", *hnn. Rev. Pharmacol. Toxicoi*, 30:603-631, 1990.

Reed, J. D., *Chemical toxicity and glutathione regulation*, Crisp. Data. Base (NIOH), 1994.

Rincón, A. R., Covarrubias, A., Pedraza-Chaverri, J., Poo, J. L, Armendáriz-Borunda, I., Pandero, A., "Differential effect of CC14 on renal function in cirrhotic and non-cirrhotic rats", *Exp. Toxic. PathoL*, 51: 199-205, 1999.

Ritchie, J. M., "Tetrodotoxin and saxitoxin and the sodium channels of excitable tissues", *Trends Pharmacol., Sci.*, 1: 275-279, 1980.

Safe, S. H., "Development validation and problems with the toxic equivalency factor app.roach for risk assessment of dioxins and related compounds", *J. Anim. Sci.*, 76(1): 134-41, 1998.

Sies, H., Cadenas, E., "Biological basis of detoxication of oxigen free radicals", In: *Biological Basis of Detoxication* (Caldwell J & Jakoby WB, editors), Academic Press NY, pp. 181-211, 1983.

Soria Jasso, L. E., Arias Montano, J. A., "Comunicación entre el exterior y el interior de las células-segundos mensajeros", *Investigación y Desarrollo*, 81: 11-19, 1998.

- Tamagno, E., Aragno, E., Boccuzzi, G., Gallo, M., Parola, S., Fubini, B., Poli, G., Danni, O., "Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone", *Cell Biochem. Funct.*, 16: 57-63, 1998.
- Turrens, J. E., Freeman, B. A., Levitt, J. G., Crapo, J. D., "The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles", *Arch. Biochem. Biophys.*, 217:401-410, 1982.
- Wagner, B., Buettner, G. R., Oberley, L. W, Burns, C. R., "Sensitivity of K562 and HL-60 cells to edelfosine, an ether lipid drug, correlates with production of reactive oxygen species", *Cancer. Res.*, 58: 2809-2816, 1998.
- Way, J. L, "Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 24: 451-481, 1984.
- Wunsch, F. V, Zago, M. A., "Modern cancer epidemiological research: genetic polymorphisms and environment", *Rev. Saude Publica*, 39(3): 490-497, 2005.
- Zentella de Pina, M., Corona García, S., Saldaña Balmori, Y, "Toxicidad del oxígeno-Papel de los radicales libres en la peroxidación de los lípidos", *Bol. Ed. Bioquím.*, 13:87-93, 1994.

CAPÍTULO 6

TOXICOMETRÍA

Dr. Martín Gerardo Rodríguez
Dr. Javier Llamas Viramontes
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

La intensidad de los efectos de cualquier sustancia que es absorbida por un organismo depende de la dosis, la frecuencia de la exposición y el tiempo de residencia en el organismo. La toxicometría es una parte fundamental de la toxicología, porque determina los aspectos cualitativos y cuantitativos de la presencia del agente tóxico y las respuestas que se originan cuando los organismos se exponen a las sustancias tóxicas o contaminantes ambientales. Nos ayuda también a determinar parámetros toxicológicos como la concentración letal 50, los índices de toxicidad y la clasificación de las sustancias, de acuerdo con el grado de peligro que pueden tener para las poblaciones.

En este capítulo se analizarán las relaciones entre la dosis y la respuesta, entre el tiempo y los efectos de los tóxicos, considerando dos aspectos generales: a) el análisis de los conceptos de respuestas graduales y cuantales, y b) la explicación de la teoría del receptor y las consecuencias toxicológicas derivadas de su estímulo. Se hará uso de las biomatemáticas para entender las relaciones dosis-respuesta, la evaluación de la toxicidad, y la determinación de los parámetros fundamentales de toxicidad, como son la dosis letal 50 y la concentración letal 50.

CONCEPTO DE DOSIS

Dosis es un concepto con el que la mayoría de la gente está más o menos familiarizada. El hombre primitivo sabía usar los venenos de animales y de extractos de plantas, para cazar, para agredir o defenderse, y también asoció el uso de preparaciones específicas para controlar determinadas enfermedades. En estos usos está implícita la pregunta: ¿cuánto tóxico (o droga) se necesita para alcanzar un efecto determinado?

La dosis es la cantidad de una sustancia administrada a un sujeto, o bien, la cantidad que ingresa al cuerpo independientemente de la vía de entrada. La cantidad de la sustancia generalmente se relaciona con el peso corporal del sujeto, pocas veces es referida a la superficie corporal o en términos absolutos. Cuando

la dosis se administra por el estómago, la piel o las vías respiratorias, el transporte del xenobiótico a través de las membranas celulares puede ser incompleto y la dosis absorbida puede no ser idéntica a la administrada.

Otras veces, más que hablar de dosis se prefiere mencionar la concentración. Este último término se usa principalmente cuando se hacen estudios relacionados con la presencia de un contaminante en un medio. Por ejemplo, si se quiere saber la cantidad de un tóxico presente en un líquido, éste se determina por métodos analíticos y se reporta como la concentración molar de esa sustancia en el medio; o si se trata de un tóxico presente en el aire, se reporta como cantidad de sustancia presente en un metro cúbico. En las exposiciones ambientales se puede estimar la dosis a partir de la medición de las concentraciones de los xenobióticos en el ambiente y en los alimentos en función del tiempo, para lo cual se requiere evaluar la ingesta de alimentos, la tasa de inhalación y los factores relacionados con el depósito y retención tisular. Por ello, en toxicología, más que hablar de la dosis administrada (solamente cuando se hacen estudios experimentales o se pretende intoxicar a un animal) frecuentemente se recurre a la dosis de exposición, la cual se define como la cantidad de sustancia a la que se expone el organismo durante un tiempo determinado.

La relación entre el tipo de respuesta y la dosis suministrada fue analizada desde los tiempos de Paracelsus, quien en 1493 expresó que todos los remedios son venenos, y que la diferencia entre remedio y veneno es la dosis correcta; por ejemplo, se sabe que la aspirina quita el dolor, por ello, si alguien tiene dolor de cabeza y se toma una sola pastilla puede ser que no se le quite, si toma dos pastillas quizás obtiene el efecto deseado, pero si se toma todo el frasco se muere. Es decir, hay una cantidad de sustancia que no produce efecto alguno, una cantidad mayor que sí produce respuestas biológicas, y los efectos crecen al incrementarse la cantidad hasta que se vuelven adversos y hasta letales.

La dosis determina el tipo y la magnitud de la respuesta biológica y, por ello, es un concepto central de la toxicología. Ahora bien, el efecto tóxico o daño al organismo es una función de la dosis y de las condiciones de exposición (vía de ingreso, duración y frecuencia de las exposiciones, tasa de contacto con el medio contaminado, etcétera).

CONCEPTOS DE EFECTO Y RESPUESTA

Cuando comenzó el estudio formal de los efectos de las sustancias naturales o sintéticas sobre los organismos, surgió la necesidad de caracterizar dichos efectos en función de la condición normal o anormal de los organismos; de tal forma que una respuesta puede ser la aparición de un signo o síntoma fisiológico como el sueño, la taquicardia, el dolor, entre otros.

Los términos "efecto" y "respuesta" suelen ser usados como sinónimos para señalar un cambio biológico en un individuo o en una población, en relación con la exposición o dosis. Sin embargo, algunos toxicólogos han considerado útil establecer la diferencia entre efecto y respuesta, utilizando el término "efecto" para denotar un cambio biológico, y el término "respuesta" para indicar la proporción de una población que manifiesta un efecto definido. Según esta terminología, la respuesta es la tasa de incidencia de un efecto, por ejemplo, se puede decir que el valor DL_{50} es la dosis que previsiblemente causará una respuesta de 50% en una población en la que se ensaya el efecto letal de una sustancia química.

Por lo común, se puede medir un efecto en una escala graduada, relacionando su magnitud con la dosis. Sin embargo, ciertos efectos no permiten ser medidos

gradualmente y se expresan solamente como "presentes" o "ausentes". Estos efectos, se denominan cuánticos y ejemplo de ello es la muerte.

EFFECTO TÓXICO

Se define como efecto tóxico o respuesta tóxica, cualquier desviación del funcionamiento normal del organismo que ha sido producida por la exposición a sustancias tóxicas. Sólo se consideran como desviaciones significativas los cambios irreversibles o los cambios que permanecen por un período prolongado después de que la exposición ha cesado; por ejemplo, la variación en la relación de masa hepática a masa corporal es una respuesta tóxica, porque persiste varios días o semanas después de que la exposición terminó.

La toxicidad de un agente químico se produce cuando el agente o su producto metabólico alcanzan los sitios de acción en el organismo, a una concentración y por el tiempo suficiente para producir el efecto tóxico. Los efectos tóxicos se clasifican de acuerdo con el sitio donde ocurren: si el efecto se presenta en un solo sitio (órgano blanco específico) se puede hablar de neurotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad dérmica, toxicidad respiratoria, etc.; en cambio, si el efecto es inespecífico y se presenta en varios sitios blanco entonces se habla de toxicidad sistémica.

TIEMPO DE EXPOSICIÓN

La magnitud y el tipo de los efectos tóxicos producidos por los xenobióticos dependen de la duración de la exposición a los mismos. Cuando se realizan estudios de toxicidad en animales de laboratorio, las exposiciones se denominan de la forma siguiente: a) agudas, se refieren a exposiciones de menos de 24 horas y usualmente a una sola dosis; b) subagudas, corresponden a exposiciones de uno a tres meses, y c) crónicas, corresponden a exposiciones por más de tres meses o una determinada fracción del tiempo de vida normal del organismo en estudio.

La frecuencia de administración es también muy importante y la respuesta tóxica se incrementa bajo las siguientes circunstancias: a) cuando la velocidad de absorción es más grande que la velocidad de eliminación, b) cuando el intervalo de dosificación es menor que el tiempo requerido para una eliminación completa, y c) cuando la velocidad de reparación del daño es menor que la velocidad de su producción.

Para el propósito de la toxicología ambiental, las exposiciones se clasifican de acuerdo con la magnitud del período de exposición en: a) crónicas, son las exposiciones que duran entre 10% y 100% del período de vida, para el caso del hombre entre 7 y 70 años; b) subcrónicas, son exposiciones de corta duración, menores que el 10% del período vital, y c) agudas, son exposiciones de un día o menos y que suceden en un solo evento. El período transcurrido entre el evento de exposición y las observaciones en el organismo expuesto es una variable muy importante de considerar, especialmente en el caso de exposiciones intermitentes.

RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA

La correspondencia entre la cantidad de tóxico y la magnitud del efecto es lo que se conoce como relación dosis-efecto o dosis-respuesta y, tal como se mencionó antes, es uno de los conceptos centrales de la toxicología. Ello se debe a que contribuye a establecer la causa y a explicar la magnitud de los efectos tóxicos

de los xenobióticos; determina también las dosis y los parámetros toxicológicos necesarios para la toma de decisiones en la prevención y cuidado de la salud de los seres vivos y del ecosistema.

La mayoría de los estudios sobre la relación dosis-respuesta se han hecho para determinar los efectos terapéuticos de drogas en experimentos de tipo farmacológico. Lo anterior se refleja en cierta manera en el vocabulario científico que se usa para describir esta relación. Sin embargo, para el estudiante de la toxicología es necesario que aprenda a diferenciar los parámetros toxicológicos de aquellos utilizados en farmacología, porque las respectivas profesiones convergen en ciertos aspectos pero tienen campos de acción diferentes.

Como ya se señaló, el efecto o respuesta tóxica es un cambio orgánico que puede ser medido en el objeto de estudio y tener un valor de cero cuando la dosis es cero. La medición puede hacerse a diferentes niveles: molecular, celular, órgano u organismo; pero independientemente del nivel, el efecto debe ser cuantificable. Los toxicólogos frecuentemente obtienen dos tipos de datos: graduales y cuantales. Las respuestas graduales pueden ser observadas en órganos y preparaciones de tejidos aislados, mientras que las respuestas cuantales se obtienen de animales íntegros. Sin embargo, las diferencias son obvias, ya que el análisis y la descripción de lo que pasa en una preparación de tejido aislado es más fácil de entender que lo que ocurre en un animal íntegro. Esto principalmente porque en un animal íntegro las relaciones de los mecanismos de regulación, como el sistema nervioso y el endocrino, entran en juego mientras que no participan en una preparación aislada.

A nivel molecular, la respuesta se explica con la teoría del receptor, concepto creado por Langley en 1906 para explicar el efecto de la nicotina sobre el músculo estriado (contracción muscular). Posteriormente, Clark desarrolló una forma cuantitativa de expresar dicha interacción que ahora se conoce como "teoría de ocupación del receptor" o teoría de Clark. Como se señala en el capítulo 6, esta teoría establece que una sustancia tóxica S produce una respuesta específica por su interacción con una molécula blanco (receptor R) presente en el organismo. Esta interacción se denomina complejo sustancia-receptor y presupone la interacción uno a uno, en donde el proceso puede ser reversible y expresado de la siguiente manera:



Por ley de acción de masas y reversibilidad de la reacción se tiene:

$$\frac{K_2}{K_1} = K_d = \frac{[S][R]}{[SR]} \quad \text{Ec. (1)}$$

En donde [S], [R] y [SR] son las concentraciones de la sustancia efectora, el receptor libre, y el complejo sustancia-receptor a cualquier tiempo dado, respectivamente.

Si se expresa la concentración inicial del Receptor como $[R]_i$, entonces la concentración del receptor a un tiempo dado será:

$$[R] = [R]_i - [SR] \quad \text{Ec. (2)}$$

En otras palabras, la concentración del receptor libre a un tiempo dado será igual a la concentración inicial menos los receptores que se unieron a la sustancia tóxica.

Si sustituimos la ecuación 2 en la ecuación 1 tenemos:

$$K_d = \frac{[S]([R]_i - [SR])}{[SR]}$$

Al acomodar la ecuación se obtiene:

$$[SR] K_d = [S]([R]_i - [SR]) \leftrightarrow [SR] K_d = [S] [R]_i - [S] [SR] \rightarrow$$

$$[SR] K_d + [S] [SR] = [S] [R]_i$$

o bien:

$$[SR](K_d + [S]) = [S] [R]_i$$

Esta ecuación se puede expresar de la siguiente manera:

$$\frac{[SR]}{[R]_i} = \frac{[S]}{K_d + [S]}$$

El lado izquierdo de la ecuación representa la fracción de receptores que se unieron con la sustancia S. Ahora bien, la ocupación del receptor puede generar un estímulo y éste desencadenar un efecto mensurable que es igual a la respuesta E.

$$\frac{[SR]}{[R]_i} \rightarrow E$$

$$E = \frac{[S]}{K_d + [S]} \quad \text{Ec. (3)}$$

Por ello, si se asume que la respuesta E resulta de la interacción de la sustancia con el receptor, entonces E depende de la fracción ocupada de receptores. Así, el efecto mensurable es directamente proporcional al número de sitios ocupados por la sustancia S. La ocupación de todos los receptores causa un efecto máximo ($E_{\max}$). Si el efecto es expresado como una fracción del efecto máximo (porcentaje de respuesta), entonces esta fracción es equivalente a la fracción de sitios de receptores ocupados.

La ecuación 3 es una función hiperbólica, por lo tanto, la respuesta se relaciona con la concentración de la sustancia en una relación de este tipo. Esta relación es fácil de entender con los estudios de órgano aislado cuando se construyen curvas dosis-respuesta graduales; sin embargo, cuando se hacen curvas dosis respuesta-cuantales en sujetos íntegros, se puede entender que la concentración de la sustancia en la proximidad del sitio receptor es dependiente de la dosis. Por ello, la respuesta dependerá de la dosis administrada o bien de la dosis de exposición. Este fenómeno es quizás la forma más simplista del concepto de receptor y su relación con la dosis del químico y la respuesta biológica.

INTERACCIONES QUÍMICAS

Debido a que este tema fue analizado en el capítulo 5, en este apartado solamente se complementa la descripción de algunos conceptos fundamentales. La toxicidad de una sustancia puede incrementar o disminuir por la exposición simultánea o consecutiva con otra. Los efectos combinados pueden ser aditivos, sinérgicos, potenciadores o antagonísticos. El incremento de la toxicidad por interacción química se puede deber a varios mecanismos: a) unión con una proteína plasmática, incrementando su concentración en estado libre; b) una sustancia modifica el pH de la orina, modificando con ello la excreción renal de ácidos y bases débiles; c) una sustancia que compita por un mismo sistema de transporte renal puede afectar la excreción de otra, y d) una sustancia bloquea o induce la biotransformación de otra.

Cuando las sustancias son inductoras de las enzimas que metabolizan a los xenobióticos (administración repetida), el fenómeno de inducción puede disminuir su toxicidad o la de otras sustancias acelerando su biotransformación (destoxificación) o puede aumentar la toxicidad incrementando la formación de metabolitos tóxicos. Asimismo, la inhibición de la biotransformación, al igual que la inducción, puede incrementar o disminuir la toxicidad. Si el xenobiótico original es la sustancia tóxica, la disminución de su biotransformación y su excreción retardada incrementan la vida media del compuesto en el organismo aumentando su toxicidad; en cambio, si los metabolitos son más tóxicos, se reducirá la toxicidad del compuesto original al inhibirse su biotransformación o bioactivación.

La exposición previa a una sustancia también puede alterar las subsiguientes respuestas tóxicas a esa sustancia o a otra; por ejemplo, se puede presentar la sensibilidad química múltiple cuando la exposición a una o más sustancias sensibiliza al organismo a un gran número de sustancias, incrementando su toxicidad. Sin embargo, en otras ocasiones, la exposición a pequeñas cantidades de una sustancia puede proteger al organismo contra sus efectos letales de una sola dosis grande; por ejemplo, la exposición repetida a dosis pequeñas de compuestos de cadmio puede proteger a la persona contra dosis que pueden ser letales para un organismo que previamente no ha estado expuesto al cadmio.

Como se mencionó anteriormente, los efectos de dos tóxicos administrados simultáneamente pueden producir una respuesta aditiva, la cual es la suma de las dos respuestas individuales; por ejemplo, dos insecticidas organofosforados producen una inhibición aditiva de la colinesterasa. En este contexto, la respuesta puede ser sinérgica cuando es mayor que la adición o suma de las respuestas individuales; por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el etanol, cuando son administrados juntos, producen una lesión hepática mayor que la suma de las respuestas que cada uno produce cuando se administran por separado. Una respuesta se potencia cuando una sustancia que no es tóxica en un determinado órgano blanco incrementa la toxicidad de otra, administrada de manera simultánea: el isopropanol no es tóxico para el hígado, pero cuando se administra junto con tetracloruro de carbono, incrementa la actividad hepatotóxica de este último compuesto.

La respuesta es antagonística cuando dos sustancias administradas simultáneamente se interfieren mutuamente en sus acciones, o una interfiere la acción de la otra. Las respuestas antagonísticas son la base de muchos antidotos. El antagonismo puede ser funcional, químico, disposicional o receptivo. En el antagonismo funcional, cada sustancia produce efectos contrarios sobre la misma función fisiológica, antagonizándose mutuamente; por ejemplo, la administración de dopamina para incrementar la hipotensión (presión baja) producida por las intoxicaciones severas con barbitúricos. El antagonismo químico, que también se llama inactivación, es

una reacción química entre dos compuestos, que da lugar a un producto menos tóxico o inerte; por ejemplo, la quelación de iones metálicos con dimercaprol. El antagonismo disposicional altera ya sea la absorción, distribución, metabolismo o excreción de un compuesto, para disminuir su concentración o duración en el sitio blanco; por ejemplo, la absorción de un tóxico con carbón activado o ipecacuana.

Finalmente, el antagonismo por recepción está basado en el bloqueo de una sustancia por otra en el mismo receptor, lo que produce un efecto menor que cuando se administran por separado; por ejemplo, la administración de naloxona para tratar la depresión respiratoria causada por la morfina y narcóticos similares. Otro ejemplo es el bloqueo del receptor muscarínico de la acetilcolina con atropina en el envenenamiento con plaguicidas organofosforados.

PARÁMETROS TOXICOLÓGICOS: DOSIS LETAL 50, CONCENTRACIÓN LETAL 50 E ÍNDICES DE TOXICIDAD

La dosis letal 50 (DL_{50}) es la dosis de un compuesto que puede esperarse que provoque 50% de muertes en un grupo de animales de estudio. Este concepto fue introducido por Trevan (1927) como un concepto útil para la estandarización de extractos de digitálicos, insulina y toxina diftérica; este investigador reconoció que la precisión en el valor depende de muchos factores como el número de animales, la variación estacional, etc. Por lo tanto, en toxicología se utiliza la DL_{50} como un valor poco preciso, pero útil como parámetro para medir el poder letal de las sustancias tóxicas y que nos permite distinguir la diferencia entre una situación segura y otra peligrosa. Además, el valor numérico de este parámetro ha sido usado para clasificar y comparar la toxicidad de las sustancias químicas. Por ello, hay un consenso entre los toxicólogos, el gobierno y la industria sobre la necesidad de determinar la DL_{50} de las sustancias químicas que se producen en la industria química y la relación con su aplicación respecto a la salud y a las actividades productivas.

Debido a que la DL no es una constante biológica, los investigadores han puesto más énfasis en los signos de toxicidad, en las acciones sobre los órganos blanco y en los efectos a largo plazo. Además, hay otros parámetros importantes para definir la toxicidad como son: la pendiente (respuesta vs. dosis), el tiempo de muerte, el síndrome toxicológico y los hallazgos patológicos que se puedan encontrar en los animales. No obstante, cuando se determina la DL_{50} bajo condiciones experimentales adecuadas provee información sobre la toxicidad del compuesto.

La letalidad es una respuesta cuantitativa, y la probabilidad de una respuesta acumulativa se relaciona con la dosis como una función hiperbólica (sigmoide). Por lo tanto, la pendiente de la curva log dosis-respuesta indicará las relaciones entre el intervalo de las dosis y la respuesta letal. Esta relación es más importante en un ensayo de riesgo que el valor de la dosis letal 50, porque refleja la toxicidad intrínseca de los compuestos.

La concentración letal 50 (CL_{50}), a diferencia de la dosis letal 50, es un término que se aplica más en estudios de toxicología ambiental o ecotoxicología, o bien cuando no se conoce directamente la dosis administrada a un animal, como cuando se hacen estudios de exposición y la entrada del tóxico hacia el organismo es por la vía inhalatoria. La toxicología ambiental estudia también los efectos tóxicos de los agentes químicos sobre otras especies como plantas, animales invertebrados o microorganismos, y es aquí donde, al no poder administrar una dosis, se hace uso

de diferentes concentraciones para establecer las relaciones dosis-respuesta. Por ejemplo, en un estudio de la toxicidad del metal pesado plomo sobre el organismo acuático *Daphnia magna*, se hace necesario adicionar la sal soluble de plomo al medio de mantenimiento o crecimiento, donde se coloca la *Daphnia magna*, y después de pasado el tiempo se observa y registra la mortalidad; de tal forma que se obtiene una CL_{50} que mata 50% de pulgas que estuvieron en el medio. En estudios de ecotoxicología la dosis exacta no es aplicada al organismo, sin embargo, los organismos son expuestos a concentraciones del tóxico en el alimento o en el ambiente. Así, se habla de una concentración nominal, la cual algunas veces es cuantificable y se reporta como tal, en vez de la dosis. Diferencias reales entre la concentración nominal y la medida dan origen a diferencias importantes observadas en valores de la CL_{50} .

Frecuentemente, la respuesta o el efecto del tóxico se ha encontrado al tener un comportamiento de una función normal-logarítmica. Este modelo implica que no hay una dosis en la cual todos los organismos de una población no tengan un efecto. En un modelo de tolerancia normal-logarítmica existe la necesidad de plantear umbrales de toxicidad y distinguir entre umbrales de una población y umbrales de los individuos. Por lo tanto, en una distribución de tolerancia habrá individuos de una población que respondan a una concentración y alcancen su umbral para una respuesta específica. De esta manera, en una curva sigmoidea de respuestas acumulativas *vs.* logaritmo de la concentración, se ubican los parámetros NOAEL (Non Observed Adverse Effects Level) definido como el nivel de exposición experimental que representa el máximo nivel probado al cual no se observan efectos tóxicos, y LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) que es el nivel experimental más bajo en el que se observa que se produce el efecto adverso en el estudio crítico de los efectos tóxicos de un compuesto (Figura 6-1).

Estos parámetros son datos claves cuyo propósito principal va encaminado a la determinación de dosis de referencia y de las dosis equivalentes para humanos, índices de toxicidad que se requieren para la evaluación de riesgos a la salud de las poblaciones humanas expuestas a agentes tóxicos. La validez de encontrar parámetros de este tipo, también ha sido demostrada en los requerimientos nutricionales de algunos metales traza considerados como esenciales para la vida, los cuales han provocado efectos tóxicos a individuos.

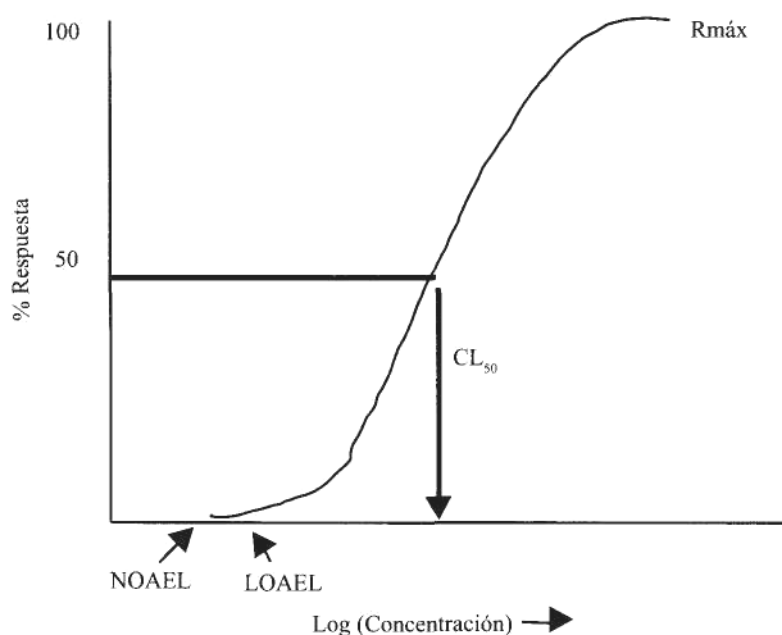


Figura 6-1.
Curva
concentración-
respuesta
(sigmoidea) en
donde se señalan
los puntos de la
concentración letal
50, los efectos no
observables
(NOAEL), y los
efectos observables
a dosis bajas
(LOAEL).

Algunas veces la pendiente puede dar la clave del mecanismo de toxicidad, por ejemplo, una pendiente empinada podría indicar un inicio rápido de la acción y/o una rápida absorción. Un margen de seguridad amplio lo podemos encontrar con una pendiente aplanada, y esto indica que hay un incremento pequeño en la respuesta con un gran incremento en la dosis aplicada. Aun con este tipo de pendientes es posible extrapolar la respuesta a dosis muy bajas (DL_0 , DL_i) e incluso al nivel de efectos no observados (NOAEL). Es importante comparar las pendientes de un conjunto de compuestos, ya que podemos encontrar que dos sustancias tengan un valor idéntico de la DL_{50} , pero pendientes distintas, lo que indica que estas sustancias tienen características toxicológicas diferentes. En cambio, las curvas dosis respuesta paralelas pueden indicar un mecanismo de toxicidad similar o propiedades toxicocinéticas semejantes.

A partir del estudio de la relación que existe entre la dosis ingerida por un organismo y la magnitud de la respuesta tóxica se llega a la estimación de los índices toxicológicos, que son una medida de la peligrosidad de una sustancia. En efecto, los índices de toxicidad son parámetros que se utilizan en la evaluación de riesgos y se obtienen de datos derivados de los estudios dosis-respuesta del laboratorio. Estos parámetros se usan para estimar los riesgos de la población expuesta a los tóxicos que se encuentran en el ambiente. La mayoría de los valores de los índices de toxicidad conocidos han sido calculados basándose en los efectos observados de exposiciones controladas de animales de laboratorio. Un ejemplo de estos índices son los parámetros utilizados para diferenciar las sustancias capaces de causar cáncer.

Efectos cancerígenos

Los índices de toxicidad para cancerígenos que se encuentran publicados son el peso de la evidencia y el factor de pendiente. Para determinar la capacidad de una sustancia para inducir cáncer, la mayoría de los estudios se hacen con animales de laboratorio a concentraciones del cancerígeno mucho más altas de las que se podrían presentar en las exposiciones a tóxicos ambientales. Esto se hace así porque a concentraciones bajas se necesitan lotes de animales experimentales muy grandes y experimentos de larga duración. Al respecto, se han hecho experimentos con decenas de miles de roedores con duración de varios años.

Como se vio anteriormente, para obtener datos a corto plazo y con un número más reducido de animales, se tienen que hacer experimentos en los que la concentración del tóxico sea varias órdenes de magnitud mayores que las que el hombre puede encontrar en el medio ambiente. En los estudios de carcinogénesis experimental se utilizan dosis similares a la máxima dosis tolerable, que es la dosis que el animal de laboratorio puede tolerar sin que presente síntomas de intoxicación que induzcan estados de enfermedad diferentes al cáncer.

PARÁMETROS NO LETALES

En el organismo, las sustancias tóxicas inducen daño en el ámbito fisiológico, bioquímico, inmunológico, neurológico o estructural. Dependiendo de la severidad de los cambios en las funciones normales, los animales pueden sobrevivir a la acción tóxica de los xenobióticos, aunque puede ocurrir algún daño irreversible. Los efectos adversos no letales son importantes cuando se hace un estudio de análisis de riesgo de un tóxico.

El principal problema en el análisis de respuestas no letales es que los datos obtenidos son generalmente del tipo no cuantales y caen en el análisis de respuestas de tipo gradual. No obstante, algunos de estos efectos subletales pueden ser manejados como datos cuantales; por ejemplo, la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀), la cual frecuentemente es utilizada en la estandarización de un compuesto biológicamente activo. La DE₅₀ puede ser definida como "la dosis derivada estadísticamente que produce un efecto particular en el cincuenta por ciento de la población animal".

Otro parámetro, el índice Terapéutico (IT), utilizado para definir el margen de seguridad en el tratamiento con fármacos, se define como "la relación entre la DL y la DE₅₀ o bien, DL₁/DE₉₉". Un IT grande significa que hay un margen de seguridad alto para una droga, lo que podría ser interpretado como una gran diferencia entre la cantidad de droga que mataría a 50% de los animales y la cantidad de droga predicha para inducir el efecto esperado. De aquí que el IT nos da una estimación de la seguridad mayor cuando se usa DL₁/DE₉₉.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL 50 (DL₅₀)

El método más común para determinar la DL₅₀ se basa asumiendo que la población en estudio es normal. A este método se le conoce como la determinación de la DL₅₀ por el análisis Probit, y puede obtenerse por medio del análisis gráfico o bien por cálculos matemáticos. Este método es el más usado en estudios de toxicidad aguda e involucra la transformación de las variables dosis y densidad de probabilidad de la respuesta acumulada.

Generalmente, al hacer la determinación de la DL₅₀ se seleccionan algunas dosis de la sustancia en estudio (aumentan en forma geométrica) y se determina el número de muertes de los grupos de animales que recibieron cada dosis. La mortalidad, entonces, es una respuesta cuantales de tipo todo o nada. Al granear el número de muertes como función de la dosis, se obtiene una gráfica del tipo de la Figura 6-2. Si graneamos la frecuencia acumulada de muertes y transformamos la dosis por el logaritmo de la dosis, la distribución acumulativa se transforma en una distribución normal: obtenemos entonces la clásica curva sigmoidea o en forma de S, cuando se trata de una curva de distribución normal. Así, la densidad de probabilidad se acota desde P=0 hasta P= 1 y, como se definió la DL₅₀ como el log de la dosis que produce 50% de mortalidad en una población, entonces P será igual a 0.5.

El análisis de la curva sigmoidea es más fácil cuando se transforma en una línea recta. Una forma sencilla de convertir la curva sigmoidea a una recta es mediante el uso del análisis probit; este método involucra la transformación de los datos de porcentaje acumulado de muertes en nuevas unidades, conocidas como unidades probit. ¿Cómo nace el concepto probit? Como ya se mencionó, la distribución de la población puede ser descrita con una curva de distribución normal estándar, con una media $\mu = 0$ y una desviación estándar $\sigma = 1$. En una población con una distribución normal, 68.3% está dentro de los límites de la media ($\mu \pm 1$ desviación estándar (σ), mientras que 95.5% está dentro de una media $\mu \pm 2\sigma$, y 99.7% dentro de $\mu \pm 3\sigma$.

El logaritmo de la dosis tiene también una distribución normal; por lo tanto, podemos asumir que el porcentaje de respuesta de un experimento puede ser transformado en unidades de desviación estándar de la media (esta unidad se conoce como desviación normal equivalente, NED). Si hacemos esta transformación, el NED para el 50% es igual a 0, mientras que el NED + 1 corresponde a 84.1%, y el NED - 1 a 15.9%. En la práctica, sin embargo, se evita que las figuras tengan

números negativos y, por tal razón, las unidades NED no son utilizadas; se prefiere utilizar la unidad de probabilidad (probit) al adicionar el número 5 a la unidad NED ($\text{probit} = \text{NED} + 5$). Un 50% de respuesta corresponde a un valor de probit = 5, una respuesta de 84.1% a un probit de 6, 10% de respuesta a un probit de 3.72 (para otros valores se recomienda usar la tabla anexa de transformación de porcentajes a probits). Si se grafican los logaritmos de las dosis en el eje de las x, y el correspondiente porcentaje de respuesta en unidades probit sobre el eje de las y, y los datos obtenidos de un experimento siguen un modelo logaritmo normal, se obtendrá una línea recta. Dicha línea tendrá una pendiente igual a $1/\sigma$ y pasará por el punto (medio μ , 5). Por lo que para obtener la DL_{50} bastará con interpolar el valor probit = 5 sobre el eje del logaritmo de la dosis y obtener el antilogaritmo de ese valor interpolado para saber la concentración letal cincuenta.

A manera de ejemplo, los datos del Cuadro 6-1 se obtuvieron de un estudio de toxicidad realizado en ratas, para analizar letalidad de un agente químico Z con posible utilidad como plaguicida. Como puede observarse, los valores de las dosis se transformaron en valores logarítmicos base diez (columna 2), el número de muertes se convirtió a porcentajes (columna 4), y el porcentaje de muertes se convirtió a valores probits (con la ayuda del Cuadro 6-2).

Cuadro 6-1. DATOS DE UN ESTUDIO DE TOXICIDAD (COMPORTAMIENTO CUANTAL) DE UNA SUSTANCIA Z CON POSIBLES APLICACIONES COMO PLAGUICIDA. LA SUSTANCIA FUE ADMINISTRADA A DOSIS CRECIENTES, VÍA ORAL, A RATAS AGRUPADAS EN OCHO LOTES (15 RATAS/LOTE).

DOSIS (mg/kg)	LOG DOSIS	RESPUESTA (muertes/vivos)	ANIMALES MUERTOS (%)	VALORES PROBITS
1.6	0.20/15	0	-	
2.0	0.30	1/15	7	3.52
2.5	0.40	2/15	13	3.87
3.2	0.51	7/15	46	4.90
4.0	0.60	10/15	67	5.44
5.0	0.70	12/15	80	5.84
6.3	0.80	14/15	93	6.48
8.0	0.90	15/15	100	-

Graneando estos datos obtenemos la Figura 6-2 (A, B y C). Del panel C, se interpola el valor probit = 50, y su antilogaritmo nos da un valor de $DL_{50} = 3.5$ mg/Kg.

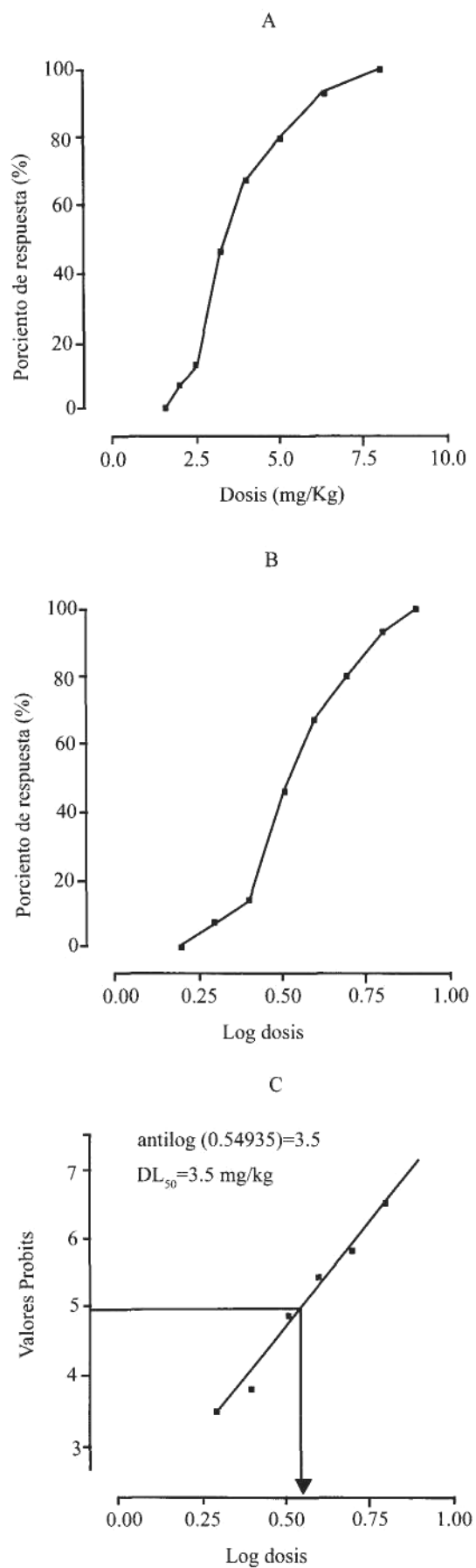


Figura 6-2. Gráficos obtenidos de un estudio hipotético de mortalidad de ratas producida por una sustancia Z. Panel A: datos porcentuales de respuesta *vs.* la dosis administrada; panel B: representación de los datos en una curva semi-log; panel C: conversión del porcentaje de respuesta a unidades probits.

Cuadro 6-2. TRANSFORMACIÓN DE UNIDADES PORCENTUALES
EN UNIDADES PROBITS

UNIDADES PROBITS										
PORCIENTO	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2.67	2.95	3.12	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.08	4.12
20	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.28	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33
99	7.33	7.37	7.41	7.46	7.51	7.58	7.65	7.75	7.88	8.09

Finalmente, en la Figura 6-3 se resumen los tópicos tratados en este capítulo, lo que puede ayudar al lector a recordar los principales conceptos involucrados en la toxicometría.

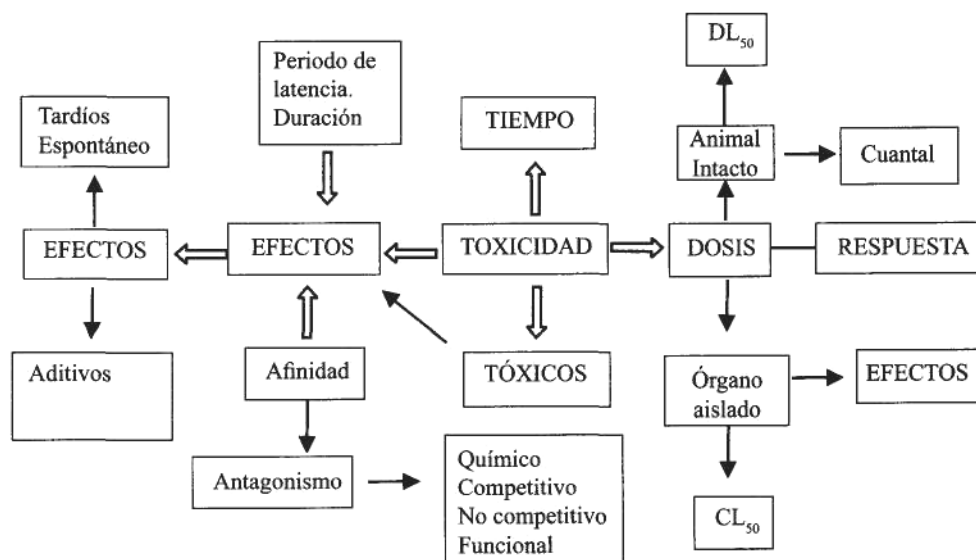


Figura 6-3.
Mapa de conocimiento de la toxicometría.

BIBLIOGRAFÍA

- Bowman, W C, Rand, M. J., "Valoración cuantitativa y análisis estadístico de la acción medicamentosa", En: *Farmacología bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas*, Capítulo 41, pp. 41.1-41.31, 1984.
- Cardona Muñoz, E. G., Pasos Peniche, J., "Farmacometría", En: *Farmacología General*, 1a. Edición (Jaramillo Juárez F, Cardona Muñoz E, Acevedo Martínez S, editores), Universidad Autónoma de Aguascalientes-Serie Textos Universitarios, 2004.
- Dipasquale, L. C, Wallace, H., 'Acute toxicity and eye irritancy', In: *Principles and methods of toxicology*, 4th Edition (Wallace Hayes, editor), Taylor & Francis, Philadelphia, USA, Chapter 18, 285-364, 2001.
- Forbes, V E., Forbes, T. L, 'Applications of toxicity testing in ecotoxicology', In: *Ecotoxicology in theory and practice* (M.H. Depledge, B. Sanders, editors), Chapman & Hall, Ecotoxicology series, United Kingdom, Chapter 6, 105-148, 1994.
- Gad, S. C, "Statistics for toxicologists", In: *Principles and methods of toxicology*, 4th Edition (Wallace Hayes, editor), Taylor & Francis, Philadelphia, USA, Chapter 7, 285-364, 2001.
- Niessink, R. J., Vries, J., Hollonger, M. A., "Dose-response relationships", In: *Toxicology principles and applications*, CRC Press, Chapter 7, 187-230, 1996.
- OPS-OMS, "Criterios de salud ambiental. Principios y métodos para evaluar la toxicidad de las sustancias químicas. Parte-I", *Publicación Científica* No. 402, 1980.
- Peña, C. E., Dean, E. C, Félix, A. F, *Toxicología ambiental-evaluación de riesgos y restauración ambiental* (<http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/2001>).

CAPÍTULO 7

DAÑO ESTRUCTURAL PRODUCIDO POR LOS XENOBIÓTICOS

Dr. Alfredo Feria Velasco CUCBA-
Universidad de Guadalajara

Dra. Ma. Consolación Martínez Saldaña
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

El estudio de los efectos adversos sobre las células, tejidos y órganos, producidos por agentes físicos, químicos o biológicos, está comprendido dentro del amplio campo de la patología toxicológica. En este contexto, los xenobióticos tóxicos pueden ser definidos como aquellos agentes extraños al organismo, que al participar en vías metabólicas específicas, producen daño tisular en uno o varios órganos. De acuerdo con el tiempo en que se producen esos efectos nocivos, las alteraciones resultantes se pueden clasificar en agudas, subcrónicas (también llamadas subagudas) y crónicas.

En ocasiones se conocen con precisión los sitios de acción y los mecanismos por los cuales esos agentes interfieren con la biología de las células, tejidos y órganos. Sin embargo, en otras ocasiones, estos procesos no son del todo bien conocidos, por lo que el diseño y la realización de experimentos y proyectos de investigación científicos orientados a esclarecer esas incógnitas son de incalculable valor.

Lesión aguda

La severidad del estímulo lesivo, la naturaleza del agente lesionante y las características biológicas de los tejidos son factores que determinan el tipo e intensidad de la respuesta celular. Cuando el estímulo rebasa la capacidad de adaptación de la célula, ésta responde con cambios morfofuncionales de tipo reversible o irreversible. Los cambios irreversibles conducen a la muerte celular mediantej dos patrones principales distintos: la necrosis y la apoptosis.

Lesión crónica

La célula responde a estímulos excesivos al desarrollar cambios que le permiten adaptarse y asegurar su viabilidad bajo condiciones específicas. Estos cambios

pueden ser de tipo bioquímico, del crecimiento, en su tamaño o en su proceso de diferenciación. La respuesta adaptativa puede ser fisiológica o patológica y, en algunos casos, incluye el almacenamiento en cantidades anómalas de sustancias que no pueden ser metabolizadas o eliminadas. Los materiales intracelulares almacenados pueden dar lugar a cambios estructurales o funcionales. La naturaleza química y el origen del material acumulado son diversos, pueden estar constituidos por: a) sustancias endógenas normales como lípidos, glucógeno, hierro, melanina o bilirrubina; b) productos endógenos anómalos que incluyen proteínas codificadas por genes alterados, y c) productos exógenos, como agentes ambientales (pigmento antracótico o el hollín).

Existen numerosos mecanismos moleculares que intervienen en las adaptaciones celulares. Algunos de ellos se presentan en respuesta a una autoestimulación de la célula lesionada o a estímulos mediados por factores químicos secretados por células distintas a la célula que estuvo expuesta al agente lesivo. Otros mecanismos requieren la activación o inhibición de receptores celulares implicados en el metabolismo de componentes específicos, como la inducción de la síntesis de nuevas proteínas.

Los efectos nocivos producidos por los xenobióticos pueden manifestarse principalmente en un solo órgano o sistema, o pueden manifestarse como resultado de la afectación de diversos órganos. Cuando el daño ocurre en un solo órgano o sistema se habla de toxicidad selectiva; cuando las alteraciones patológicas se presentan en el sistema nervioso, se habla de neurotoxicidad; cuando las lesiones resultantes se presentan en el hígado, se habla de hepatotoxicidad; cuando las lesiones se identifican en los riñones, se denomina nefrotoxicidad, y así sucesivamente. Como ejemplo de las afectaciones a un sistema o aparato en particular se tienen la toxicidad reproductiva, la toxicidad respiratoria, la toxicidad inmunológica, etc. En cambio, cuando los efectos tóxicos ocurren en diferentes órganos o tejidos, se habla de toxicidad sistémica, como ocurre con los efectos de toxinas bacterianas en que las alteraciones se pueden observar en hígado, riñón, componentes del aparato digestivo, músculos estriados esqueléticos, etc., en el mismo paciente.

PROCESOS PATOLÓGICOS BÁSICOS PRODUCIDOS POR LOS XENOBIÓTICOS

Cuando un agente nocivo incide sobre la biología de una célula o tejido, según el agente lesionante y dependiendo de los mecanismos de defensa de esa célula o tejido, se identifican cambios, que cuando sobrepasan sus capacidades de reserva funcional, se manifiestan como condiciones patológicas. Éstas, de acuerdo con la naturaleza de los agentes xenobióticos lesionantes y de acuerdo con las características biológicas de los tejidos sobre los que inciden, pueden ser reversibles o irreversibles.

Son reversibles cuando la intensidad y la duración de la acción del xenobiótico son relativamente cortas, y cuando los mecanismos homeostáticos del organismo afectado contrarrestan las acciones nocivas iniciales de esos agentes xenobióticos. Cuando estos eventos son rebasados, se tienen los procesos patológicos irreversibles, en los que las células y los tejidos afectados mueren, ya sea por necrosis o por el mecanismo de apoptosis. Este último tipo de muerte celular, que en una época se consideraba solamente como una forma de muerte celular programada normal, orientada a la remodelación tisular durante la diferenciación de los órganos y sistemas, en la actualidad se sabe que se puede desencadenar también por diferentes procesos patológicos, en algunos de los cuales participan los agentes xenobióticos.

Cuando las sustancias xenobióticas producen alteraciones del material genético de las células, ya sea mutaciones génicas, fragmentación del ADN o alteraciones cromosómicas, los daños resultantes pueden manifestarse de manera inmediata, a mediano plazo o a largo plazo; pueden inclusive verse los cambios en las generaciones subsecuentes. Se han empleado algunas pruebas para explorar esos efectos sobre el material genético, tales como: a) la prueba de Ames, que es un sistema bacteriológico con *Escherichia coli*-, b) la identificación de micronúcleos, que son formaciones esféricas basófilas en el citoplasma de células en interfase, que corresponden a fragmentos de cromosomas o cromosomas completos que no se integraron adecuadamente en el núcleo de las células hijas en el proceso de la mitosis; c) la prueba de la mutación rosa en pelos estaminales de *Tradescantia*, y d) la prueba del cometa o de electroforesis de célula única en que la densidad y longitud de la cauda corresponde a la proporción de ADN fragmentado. Mayor especificidad se tiene con la identificación de aductos de ADN por técnicas de biología molecular.

Cuando un agente tóxico actúa a nivel de las mitocondrias e interfiere con los procesos involucrados en los mecanismos de respiración celular, se observa una disminución en la producción de energía y, por lo mismo, de moléculas almacenadoras de energía, como el ATR. La mayor parte de la energía que se produce en las células se emplea para mantener una semipermeabilidad selectiva de la membrana plasmática. Así, al disminuir la producción de energía por la célula y al perderse este mecanismo de restricción de entrada de agua y de diferentes tipos de sustancias, penetran a la célula y a sus organelos, agua, iones y proteínas. Esto determina un hinchamiento de cisternas membranales, distensión de las mitocondrias y aumento del contenido de agua en la célula.

Numerosos agentes tóxicos pueden interferir con los mecanismos de respiración celular y así determinar edema celular y degeneración vacuolar. Tal es el caso de la intoxicación por tetracloruro de carbono y la degeneración celular por la acción de antimetabolitos de coenzimas importantes para el proceso de respiración celular, como la 3-acetilpiridina, que es un antimetabolito de la niacina.

El edema celular o tumefacción turbia, generalmente es un proceso reversible; sin embargo, en ocasiones evoluciona a degeneración vacuolar, en cuyo caso puede ser irreversible por ruptura de la membrana celular y estallamiento de las células. La acción de los xenobióticos también puede producir degeneración vacuolar de manera directa, en cuyo caso el proceso es irreversible y la célula muere.

En ocasiones, la degeneración celular se caracteriza por la acumulación de grasa en el interior de las células. Este tipo de degeneración se denomina esteatosis, a diferencia de la infiltración grasa, donde el tejido adiposo aumenta entre los grupos de células. Entre las causas de esteatosis se identifican las alimentarias, anóxicas y tóxicas; en estas últimas se encuentran los casos de esteatosis producidos por la acción de agentes xenobióticos.

La acumulación de grasa en las células puede ser por aumento de la síntesis de lípidos, por la disminución en la eliminación o salida de lípidos de las células o por un proceso de desenmascaramiento de lípidos presentes en los organelos celulares. La mayoría de los casos de esteatosis representan formas de procesos reversibles de lesión celular. Sin embargo, en algunos casos, como la degeneración grasa hepática del tercer trimestre del embarazo o la que se observa como complicación de la administración de tetraciclinas, la esteatosis es irreversible y cursan con insuficiencia hepática aguda y grave, que a menudo ocasiona la muerte de los pacientes.

La esteatosis generalmente afecta órganos parenquimatosos como el hígado y el riñón, mientras que la infiltración grasa, además de presentarse en este tipo de órganos, se observa en otras estructuras, como el músculo cardíaco y el músculo estriado esquelético. Macroscópicamente, los órganos están aumentados de volumen, aunque son de menor peso específico por la cantidad de grasa que contienen. Al ser examinadas con el microscopio de luz, las células presentan vacuolas pequeñas, que cuando son confluentes forman una vacuola mayor que desplaza el núcleo hacia la periferia.

Otros tipos de procesos degenerativos producidos por la acción de los xenobióticos son algunas formas de degeneración hialina, algunas formas de amiloidosis, y la degeneración cérica de Zenker en células musculares estriadas esqueléticas, observada en algunos casos de neumonía y otras infecciones. Estas formas de degeneración celular son generalmente irreversibles.

Numerosos xenobióticos, en su primer contacto con los elementos tisulares del organismo, pueden inducir un proceso inflamatorio, el cual, según la naturaleza de los agentes y las características biológicas de los tejidos afectados, puede determinar que predominen mecanismos vasculares, como congestión y edema, o mecanismos celulares, como la presencia de infiltrado inflamatorio de magnitud variable; éste, en el caso de la inflamación aguda, se caracteriza por la predominancia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, y en el caso de la inflamación crónica predominan células mononucleares como linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

En ciertas formas de inflamación crónica especial, producida por algunos xenobióticos como los presentes en el bacilo tuberculoso, los componentes de los mecanismos de defensa del huésped, además de las características biológicas de los agentes causales, determinan una reacción de tipo granulomatoso con formación de células epitelioides y de células gigantes, así como necrosis de tipo caseoso.

Es importante mencionar que, consecutivo a la presencia de procesos degenerativos y procesos inflamatorios, algunas de estas condiciones pueden ser seguidas de muerte celular, ya sea por necrosis o por apoptosis (Figura 7-1).

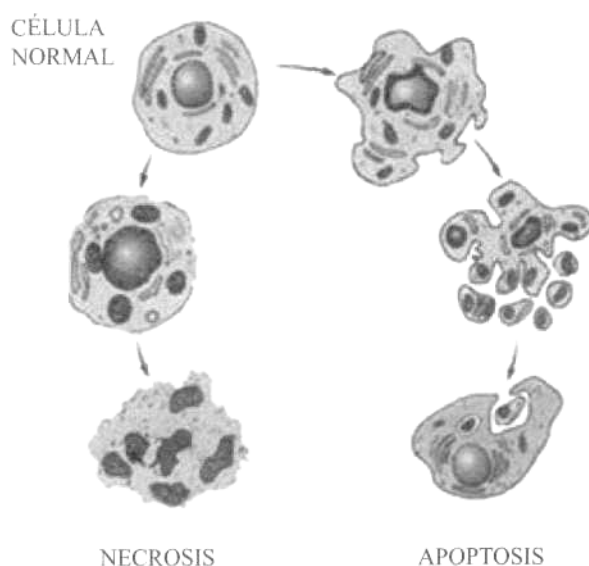


Figura 7-1. Diagrama que ilustra los principales tipos de muerte celular.

Necrosis: condensación de cromatina, tumefacción de organelos y ruptura de la membrana plasmática. Apoptosis: condensación y fragmentación de cromatina nuclear, formación y fagocitosis de cuerpos apoptóticos. (Modificado de Contran R., Kumar V, Collins T. Robbins: *Patología estructural y funcional*, Sexta Edición, Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Cap. 1, pág. 19, fig. 16).

La necrosis es el tipo más común de muerte celular y tisular por estímulos exógenos y se presenta después de agresiones como la isquemia o por la acción de diversos compuestos que interfieren con la respiración celular. La alteración puede ser producida por numerosas condiciones patológicas irreversibles, como procesos degenerativos, efectos de agentes tóxicos, trastornos genéticos, metabólicos y nutricionales, y se manifiesta por hinchazón celular intensa, desnaturalización y coagulación de proteínas citoplásmicas, así como fragmentación de los organelos celulares, alteraciones nucleares y ruptura celular.

Según el tipo de necrosis, las células en una primera etapa muestran basofilia intensa en el citoplasma con enjuntamiento celular, o bien, eosinofilia intensa por la desnaturalización de proteínas. Se puede observar distensión de las cisternas celulares del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi, con distorsión de las mitocondrias y formación de vacuolas confluentes, hinchamiento celular y ruptura de la membrana plasmática (Figura 7-2).

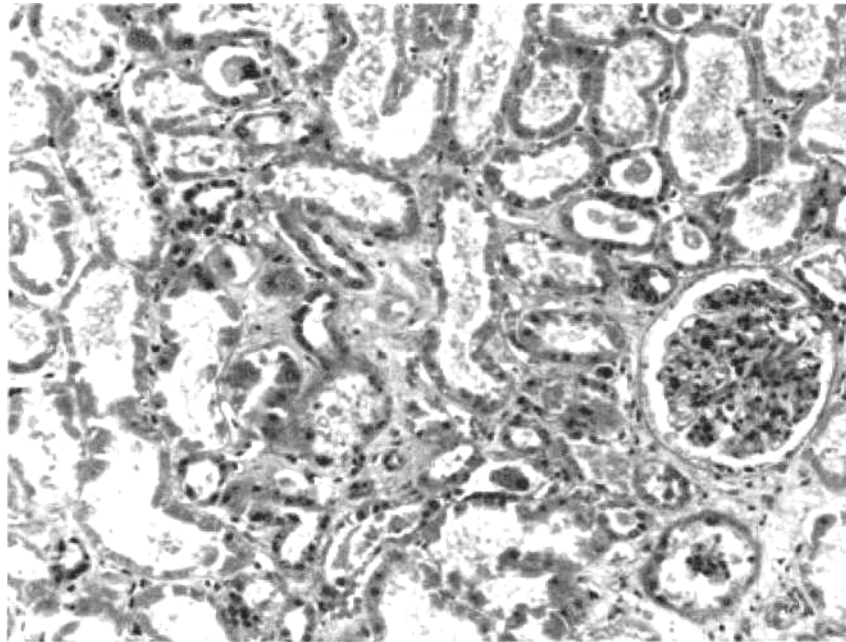


Figura 7-2.
Fotomicrografía
de riñón con
necrosis tubular
aguda. Se observa
un glomérulo
normal y túbulos
contorneados con
células necróticas.
a) Glomérulo, b)
túbulo, c) epitelio.
Desprendimiento
de células y
detritos celulares
(modificado de
http://www.brown.edu/Courses/Digital_Path/Kidney/tubular_necrosis_2.JPG).

El núcleo puede presentar alguno de los tres cambios indicadores de muerte celular:

- a) Cariolisis: disminución de la basofilia, por acción de ADNasas, con aspecto de disolución nuclear.
- b) Picnosis: reducción del tamaño nuclear con aumento de su basofilia, por condensación del ADN.
- c) Cariorrhexis: fragmentación nuclear.

Por la ruptura de la membrana plasmática y salida de organelos en que se incluyen los lisosomas, se presenta un estímulo irritativo en el tejido vecino a una zona de necrosis, lo que determina que se desencadene un proceso inflamatorio.

La apoptosis es un proceso regulado, diseñado para la eliminación normal de poblaciones celulares durante la embriogénesis y en diversos procesos fisiológicos, por lo que en estas condiciones, está genéticamente determinado. Se observa también, asociado a algunas condiciones patológicas en las que se acompaña,

en ocasiones, de necrosis. Además, constituye un mecanismo de defensa para deshacerse de células peligrosas para el organismo, como células tumorales, linfocitos autorreactivos y algunas células infectadas por virus. Sin embargo, aunque la apoptosis está involucrada en diversos procesos fisiológicos que aseguran la homeostasis tisular, su activación anómala puede contribuir al establecimiento de diversas enfermedades.

Existen diversas señales o estímulos que producen la muerte celular por apoptosis. La señal letal va desde la falta de hormonas o factores tróficos, hasta una interacción positiva ligando-receptor o con agentes lesivos específicos, entre los que se encuentra una considerable proporción de xenobióticos.

La apoptosis es el resultado de una serie de procesos moleculares dependientes de energía. Los estímulos apoptóticos generan señales que son transmitidas desde la membrana celular hasta las moléculas reguladoras intracelulares. Las señales recibidas en la membrana pueden ser factores positivos o negativos para la apoptosis, es decir, pueden activar o suprimir el programa genético de muerte celular, mediante la activación de cascadas o vías de señalización intracelular, con repercusión en los procesos de codificación genética a nivel del núcleo celular.

Numerosos agentes xenobióticos pueden interferir con procesos metabólicos y de regulación génica, lo que da lugar a la activación de esas vías de señalización intracelular, con incremento de la concentración intracelular de calcio, ruptura de mitocondrias y otros organelos citoplásmicos, así como fragmentación y destrucción de los componentes nucleares.

Cuando se observan las células en apoptosis con el microscopio óptico, se aprecia una reducción de su tamaño, condensación de la cromatina con una distribución de grumos cromatínicos de diversas formas y tamaños, por debajo de la envoltura nuclear, de manera bien delimitada. En la fase final de este proceso se pueden observar dos o más fragmentos nucleares, alrededor de los cuales se agregan restos de material citoplásmico, con formación de vesículas en la superficie y fragmentación de la célula en numerosos cuerpos apoptóticos con o sin fragmentos nucleares (Figuras 7-1 y 7-3). Estos cuerpos apoptóticos son fagocitados por macrófagos y no se aprecia proceso inflamatorio alguno.

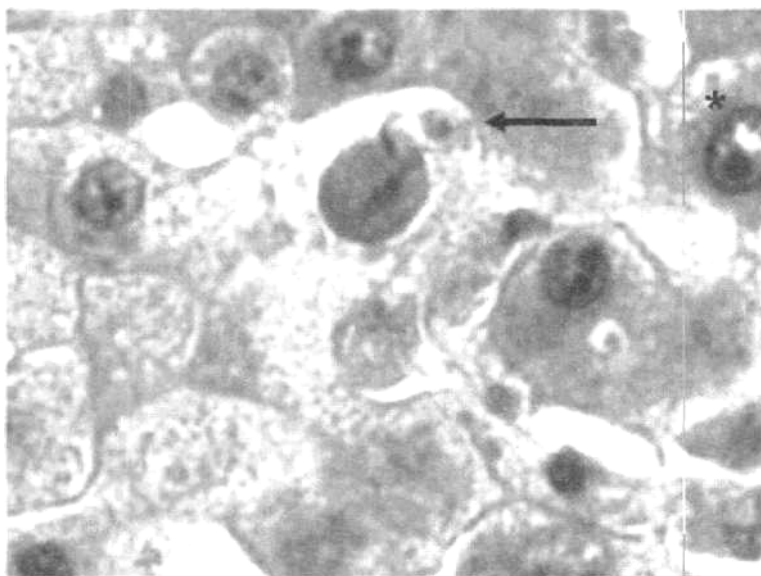
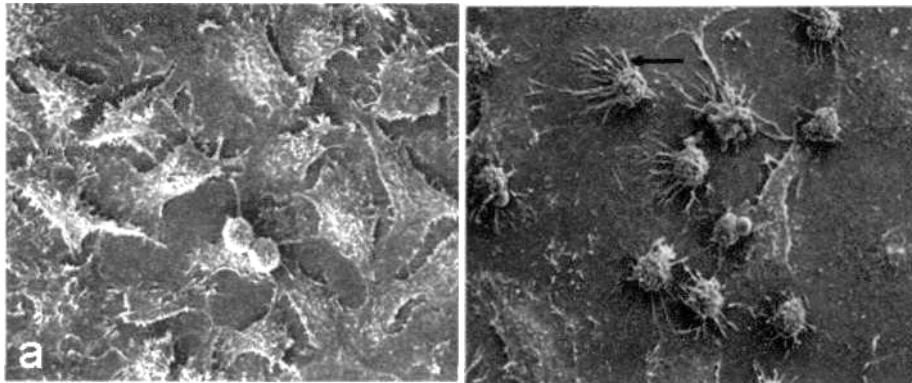


Figura 7-3.
Microfotografía de hígado. Apoptosis de hepatocitos. Se identifican cuerpos apoptóticos (flecha) y hepatocitos normales (*) (modificado de <http://humanpath.com/article.php3>).

Con el microscopio electrónico de barrido se identifican irregularidades en la superficie de las células, con protrusiones, vesículas y anfractuosidades de la membrana (Figura 7-4).

Figura 7-4.
Micrografía
electrónica de
barrido de células
Hela, a) Células
Hela normales,
b) células Hela
en apoptosis, su
aspecto muestra una
intensa vesiculación
citoplásmica (flecha)
(modificado de
<http://www.molbio.princeton.edu/facility/confocal/SEM-IMAGES/hela-apoptosis.JPG>).



A todo proceso de destrucción tisular le sigue un proceso de reparación, ya sea por cicatrización, a expensas de los elementos del tejido conjuntivo, o por regeneración, a expensas de los componentes parenquimatosos de los órganos afectados. Ambos procesos pueden presentar sus características normales o mostrar cambios patológicos.

Algunos agentes xenobióticos inducen la producción de trastornos en el desarrollo, en el crecimiento o en la diferenciación celular y tisular. Así, algunos agentes tóxicos que actúan durante el desarrollo embrionario pueden producir suspensión de la gestación o alteraciones en el embrión (embriotoxicidad) o en el feto (fetotoxicidad). A nivel de los órganos en particular, se puede observar agenesia (ausencia total del órgano), aplasia (presencia de un esbozo de ese órgano) o hipoplasia (detención del desarrollo del órgano en alguna de sus fases).

En el terreno de las neoplasias, ha habido una extensa investigación para tratar de encontrar la asociación entre la acción de diferentes tipos de agentes xenobióticos y la producción de neoplasias, tanto benignas como malignas. Así, cada vez preocupa más a los científicos tratar de conocer los mecanismos de producción de diferentes tipos de lesiones tumorales en los que participan de manera relevante la presencia o exposición a compuestos tóxicos, como los hidrocarburos aromáticos presentes en el ambiente.

No obstante que la producción, venta y uso de algunos de esos compuestos (por ejemplo el DDT), se encuentran restringidos en la mayoría de los países, en los que se incluye México, aún es posible ver la presencia de esas sustancias, en reservorios ambientales y en el organismo de personas que estuvieron muy expuestas a esos plaguicidas. Clandestinamente se siguen empleando en algunas comunidades y sus efectos en la salud se hacen evidentes en los registros de incidencia y frecuencia de alteraciones tan severas como el cáncer de mama. A este respecto, los xenoestrógenos, como el DDT y principalmente su metabolito DDE, así como sustancias liposolubles y su semejanza de una porción de su molécula con los estrógenos naturales, penetran en las células blanco de estas hormonas, se combinan con sus receptores citoplásmicos, entran al núcleo y participan en procesos de mutación de algunos genes, como el BRCA-1 y el BRCA-2, el P53 y otros, lo que contribuye a la formación de neoplasias; por ejemplo, el carcinoma de glándula mamaria y de ovario. Algunos plaguicidas, como el metoxicloro, estimulan la secreción de estrógenos, lo que aunado a las condiciones genéticas de las mujeres y su metabolismo endocrino propio, pueden contribuir al desarrollo de lesiones precancerosas.

Es muy importante tener en cuenta la variabilidad genética individual del metabolismo de los estrógenos, que contribuye a diferencias en la susceptibilidad a desarrollar este tipo de tumores. Los polimorfismos genéticos con base en las diferentes etnias son factores importantes en la posible susceptibilidad a desarrollar diversos tipos de tumores, debido al papel que esa variabilidad genética tiene en la activación de sustancias carcinogénicas presentes en los elementos de la dieta y en el medio ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez Moya, C, Santerre, A., Zúñiga González, G., Torres-Bugarín, O., Padilla Camberos, E., Feria Velasco, A., "Evaluation of genotoxic activity of maleic hydrazide, ethyl methane sulfonate, and N-nitrosodiethylamine in *Tradescantia*", *Salud Púb. Méx.*, 43: 563-569, 2001.
- Beas Zarate, C, Sánchez, M. Y, Ureña, M., Feria Velasco, A., "Effect of neonatal exposure to monosodium L-glutamate on regional GABA release during post-natal development", *Neurochem. Int.*, 33: 217-232, 1998.
- Canales Aguirre, A., De Celis, R., Salado Ponce, H., Feria Velasco, A., *Xenohormonas. Función y Efectos*, www.e-gnosis.udg.mx/voll/art2 (on line) 1: 2, 2003.
- De Celis, R., Feria Velasco A, González Unzaga M, Torres I, Pedrón Nuevo, N., "Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons", *Fértil. Steril.*, 73:221-228,2000.
- De Celis, R., Pedrón Nuevo, N., González Unzaga, M., Fugarolas Marín, J., Feria Velasco, A., "Increased frequency of micronuclei in immature seminal germinal cells of male workers exposed to aromatic hydrocarbons", *Fértil. Steril.*, 84: 808-810, 2005.
- Feria Velasco, A., Beas Zarate, C, Gómez Pinedo, U., "Mecanismos de muerte celular en el sistema nervioso central", En: *Temas selectos de neurociencias II*, (Velásquez I, editor), Dirección de Informática, Universidad Autónoma Metropolitana, México, D. F, pp. 191-201,2004.
- Garibay Chávez, G. (compilador): *La salud ambiental. Retos y perspectivas hacia el Siglo XXI*, Editorial de la Universidad de Guadalajara, Guadalajara, 1997.
- Hayes, A. W (editor): *Principles and methods of toxicology*, Ed. 3, Raven Press, New York, 1994.
- Kocaba, N. A., Sardas, S., Karakaya, A. E., "Polymorphisms related to estrogen and xenobiotic metabolism in healthy Turkish women", *Arçfi. Med. Res.*, 36: 19-23,2005.
- Levario, M., Feria Velasco, A., De Celis, R., Ramos, E., Córdova, L, Solís, F. J., "Parathion, a cholinesterase-inhibiting plaguicide induces changes in tertiary villi of placenta of women exposed: a scanning electron microscopy study", *Cynecol. Obst. Invest.*, 52: 269-275, 2001.

- Levine, R, "Recognized and Possible Effects of Pesticides in Humans", In: *Handbook of pesticide toxicology*, (Hayes WJ, Laws ER, editors), Academic Press, San Diego, 1991.
- López, L, Gallardo, M. A., "Efectos en la salud, de las exposiciones agudas y crónicas a los plaguicidas", En: *Daños a la salud por plaguicidas* (Rivero O, Rizo P, Ponciano G, Olaiz G, coordinadores), El Manual Moderno, México, D. F, 2001.
- Ortiz, G. G., Guerrero, J. M., Reiter, R. J., Poeggeler, B. H., Bitzer-Quintero, O. K., Feria Velasco, A., "Neurotoxicity of dextrorphan", *Arch. Med. Res.*, 30: 125-127, 1999.
- Pérez Tamayo, R., *Introducción a la patología. Mecanismos de la enfermedad*, Editorial Médica Panamericana, S.A., 2a. Ed., 1987.
- Richter, E. D., 'Acute Human Pesticide Poisonings', En: *Encyclopedia of Pest Management*, (Pimentel D, editor). Marcel Dekker, New York, 2002.
- Servín Hernández, D., García Vargas, G., Golilla Acevedo, R., Siller López, F R., "Principios de Toxicología", En: *Farmacología General* (Jaramillo Juárez F Cardona Muñoz E, Acevedo Martínez S, compiladores), Impresora Posadas, San Luis Potosí, Cap. 9, pp. 99-119, 2004.
- Singh, N., McCoy, M., Tice, R., Schneider, L, 'A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells', *Exp. Cell Res.*, 175: 184-199, 1988.
- Tapia Arizmendi, G., Feria Velasco, A., "Ultrastructural changes induced by 3-acetyl-pyridine in the central nervous system of adult rats", *Arch. Invest. Méd.*, 11: 281-294, 1980.
- Thompson, RA., Ambrosone, C, "Molecular epidemiology of genetic polymorphisms in estrogen metabolizing enzymes in human breast cancer", *J. Natl Cancer Inst. Monogr*, 27: 125-134, 2000.
- Underger, U., Besaran, N., 'Assessment of DNA damage in workers occupationally exposed to pesticide mixtures by the alkaline comet assay', *Arch. Toxicol.*, 76: 430-436, 2002.
- Zúñiga González, G., "Sistemas de detección de daño genético, En: *Genética, ambiente y salud* (Álvarez Moya C, editor), Editorial de la Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, 2002.

CAPÍTULO 8

TOXICOLOGÍA HEPÁTICA

Dr. Fernando R. Siller López
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Universidad de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

El hígado es el órgano sólido de mayor tamaño en el humano y constituye de 2 a 5% del peso corporal en el adulto. Se localiza entre el tracto intestinal y la circulación venosa sistémica, lo que facilita el desarrollo de su función primordial en el establecimiento y mantenimiento de la homeostasis. Debido a esta localización anatómica, el hígado recibe un abastecimiento doble de sangre: está vascularizado por la arteria hepática y recibe sangre de la vena porta proveniente del estómago y de los intestinos, la cual posteriormente ingresa a la circulación sistémica (Figura 8-1).

Al ser el primer órgano que recibe los nutrimentos y xenobióticos provenientes del sistema digestivo, su capacidad metabólica y biotransformadora de estos elementos es de vital importancia. Se considera que el hígado realiza más de 500 reacciones metabólicas, incluyendo funciones esenciales para el mantenimiento de la vida, de la homeostasis y para el estado de salud general. Además, el hígado es el responsable de la incorporación y almacenamiento posterior de aminoácidos, lípidos, vitaminas, carbohidratos, de su conversión metabólica y de la liberación final a la sangre y a la bilis. Por otro lado, la alta tasa de biotransformación hepática convierte las sustancias hidrofóbicas en derivados hidrosolubles que pueden ser excretados en la bilis y orina.

De esta forma, el hígado funciona como filtro de la sangre removiendo nutrientes, productos anabólicos y catabólicos, y toxinas. Debido a su alta capacidad vascular, funciona como regulador del volumen del plasma sanguíneo y de los niveles de glucosa, colesterol y amonio, además de que tiene una función significativa como mediador de electrolitos y del balance de agua.

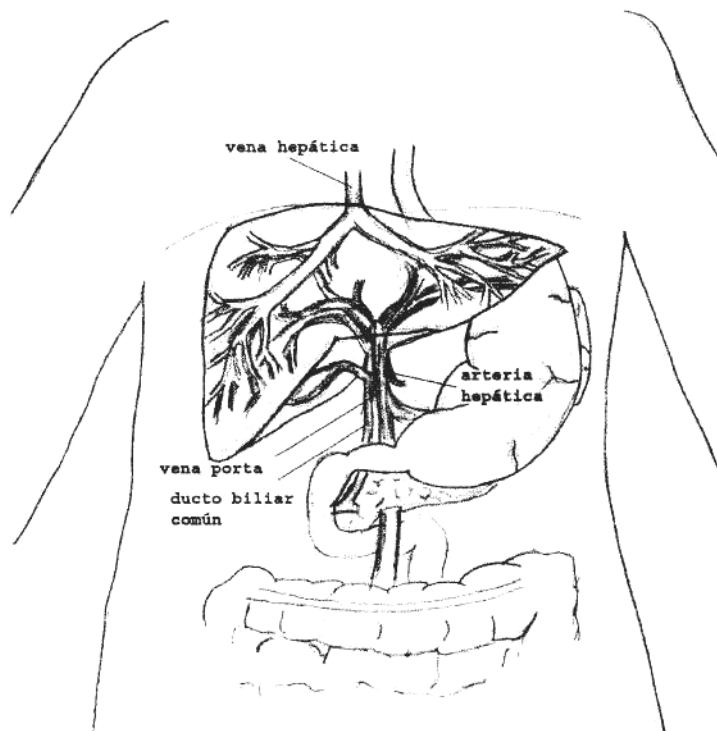


Figura 8-1.
Localización
anatómica y
vascularización del
hígado
(modificado de
Iverson, 2005).

La vulnerabilidad frecuente del hígado a los agentes tóxicos se explica por su estratégica localización anatómica y su gran capacidad para la biotransformación de xenobióticos. El acceso directo de los tóxicos a las células hepáticas provenientes de la absorción gastrointestinal, aunado a la alta concentración de las enzimas metabolizantes en el hepatocito, genera una alta tasa de conversión a metabolitos inactivos (detoxicación); aunque también produce elementos tóxicos (bioactivación), a menudo intermediarios altamente reactivos, los cuales inician una serie de eventos que pueden llevar a la muerte celular. Además, las interacciones entre los diversos tipos de células del hígado (por ejemplo, hepatocitos, células estelares, células de Kupffer, células endoteliales) pueden conducir al aumento del efecto tóxico a través de los mecanismos de respuesta inmune mediada por citocinas.

Aun cuando la respuesta del hígado ante los tóxicos es influida por diversos factores genéticos y ambientales, el daño a este órgano finalmente aparece cuando los agentes tóxicos están presentes durante un periodo determinado y en concentraciones suficientemente altas que rebasan las capacidades defensivas y de regeneración del órgano.

FISIOLOGÍA Y PATOFISIOLOGIA

Funciones hepáticas

El daño de las células hepáticas por la exposición aguda o crónica a diversos agentes tóxicos conlleva una alteración significativa en todas las funciones principales del hígado (Cuadro 8-1). El daño celular ocasionado por el agente tóxico puede ser de diversa magnitud dependiendo de su selectividad hacia la inhibición de los sistemas de transporte y secreción de metabolitos, o por alteraciones en la bioactivación o detoxificación de la célula, que podrán conducir a la muerte celular y, si el daño es continuo, al reemplazo de la masa celular por tejido fibroso.

Cuadro 8-1. PRINCIPALES FUNCIONES HEPÁTICAS Y CONSECUENCIAS DE SU ALTERACIÓN

FUNCIÓN	EJEMPLOS	CONSECUENCIAS DE FUNCIÓN ALTERADA
Homeostasis de nutrientes.	Almacenamiento y síntesis de glucosa. Captura de colesterol.	Hipoglicemia, confusión. Hipercolesterolemia.
Filtración de partículas.	Productos de bacterias intestinales (como endotoxinas).	Endotoxemia.
Síntesis de proteínas.	Factores de coagulación. Albúmina. Transporte de proteínas (VLDL).	Sangrado excesivo. Hipoalbuminemia, ascitis. Hígado graso.
Bioactivación y detoxificación.	Bilirrubina y amonio. Hormonas esteroideas. Xenobióticos.	Ictericia, coma por hiperamonemia. Pérdida de características sexuales masculinas secundarias. Metabolismo disminuido de drogas. Detoxificación inadecuada.
Formación y secreción de bilis.	Captura de lípidos y vitaminas de la dieta dependientes de ácido biliar. Bilirrubina y colesterol. Metales (como Cu y Mn). Xenobióticos.	Diarrea grasa, malnutrición, deficiencia de vitamina E. Ictericia, piedras biliares, hipercolesterolemia. Neurotoxicidad inducida por Mn. Depuración retardada de drogas.

(Treinen-Moslen, 2001)

Organización funcional y estructural

Virtualmente, todas las funciones del hígado presentan una zonación dentro del órgano basada en la posición de las células responsables de la actividad. Dos conceptos mutuamente no excluyentes prevalecen en la definición de la organización funcional del hígado: el lóbulo y el acino. El hígado se divide clásicamente en lóbulos hexagonales orientados alrededor de vénulas terminales hepáticas o también llamadas venas centrales. En cada una de las esquinas del hexágono se encuentra una triada o tracto portal, que contiene una rama de la vena porta, una arteriola hepática y un ducto biliar, acompañados de nervios y vasos linfáticos (Figura 8-2). Entre la vena central y el tracto portal se localizan cordones de células del parénquima hepático o hepatocitos, los cuales reciben el flujo de sangre proveniente del tracto portal mediante endotelios vasculares o sinusoides. Los nutrimentos y xenobióticos establecen contacto con los hepatocitos a través de aperturas o fenestraciones de los sinusoides, de la misma forma los productos de desecho metabólico y las proteínas sintetizadas por los hepatocitos son secretados a los capilares para su drenaje a las venas centrales y de allí a la circulación sistémica.

El lóbulo se divide así en tres zonas: centrilobulillar, media, y periportal. Sin embargo, en este concepto de organización, la periferia de los lóbulos no está claramente definida, resultando en una considerable anastomosis sinusoidal entre lóbulos adyacentes, por lo que cada vénula central es abastecida de sangre por varias vénulas portales. Por esta razón y debido a diferencias regionales intralobulillares en oxigenación, funciones metabólicas y respuestas a diversas enfermedades, se propuso el concepto acinar para definir la unidad funcional

hepática. El acino hepático es una unidad sin periferia morfológica definida; su eje es el tracto portal, circunscribiendo la periferia por una línea imaginaria que conecta a las vénulas hepáticas terminales (vénulas centrales del lóbulo clásico) formando así el eje del acino (Figura 8-2). Dentro del acino se localizan tres zonas de hepatocitos con diferentes niveles de oxigenación y funciones metabólicas definidas en función del flujo sanguíneo del tracto portal hacia las vénulas terminales. La zona 1, altamente oxigenada por su cercanía al tracto portal (9-13% O_2); la zona 2, de oxigenación intermedia, y la zona 3, cercana a las vénulas terminales o centrales, de menor oxigenación (4-5 % O_2).

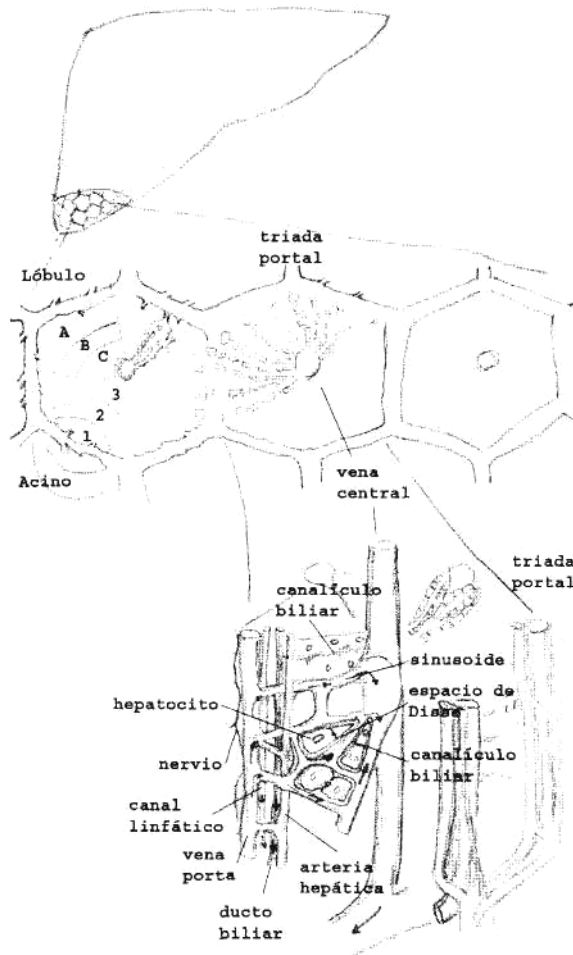


Figura 8-2. Organización estructural hepática. Lóbulo y acino hepáticos y disposición de hepatocitos y microvasculatura en el lobulillo hepático (modificado de McCuskey y Glenn Sipes, 1997).

Cabe mencionar que aun con estas definiciones, el hígado es una estructura anatómica continua e indivisible, sin límites físicos establecidos que marquen las unidades estructurales, sean lobulares o acinares. Sin embargo, la heterogeneidad metabólica en las zonas del parénquima hepático se manifiesta por la angioarquitectura hepática que define el flujo sanguíneo y, con ello, los gradientes en la concentración de oxígeno, nutrientes y sales biliares. La importancia de esta microvariación zonal se observa en la presencia ultraestructural de diversos organelos y de gradientes de proteínas con funciones específicas. En la zona 1, rica en mitocondrias, predominan las funciones de oxidación de ácidos grasos, gluconeogénesis, ureagénesis y detoxificación de amonio; tiene una mayor concentración de glutatión, tripéptido reductor de relevancia antioxidante, y una menor concentración de proteínas del citocromo P450, responsable de la biotransformación de fase I, particularmente de la isoenzima CYP2E1. Lo contrario se presenta en la zona centrilobular 3, presentando también mayores funciones glicolíticas y de glucuronidación. Como resultado de esta ubicación, así como del gradiente de oxígeno portal-central, la mayoría de los eventos patológicos y toxicológicos del hígado muestran un

grado considerable de preferencia regional. Ejemplo de ello son el daño periportal causado por el alcohol alílico y la menadiona, mientras que el tetracloruro de carbono y el acetaminofén provocan mayormente daño centrilobulillar.

Finalmente, las variaciones regionales no sólo se presentan en las células parenquimatosas (hepatocitos) sino también en las células no parenquimatosas (células estelares hepáticas, de Kupffer, endoteliales, epiteliales del ducto biliar) en las cuales el fenotipo celular, los marcadores de superficie, la expresión de citocinas o mediadores inmunes, o el contenido y tamaño de organelos difieren de acuerdo con la distribución regional. De la misma forma se observan cambios regionales en la composición de la matriz extracelular, presentando un mayor o menor contenido de proteínas colagénicas y no colagénicas, de acuerdo con la localización centrilobulillar o periportal de las células que las sintetizan.

Heterogeneidad celular hepática

En el hígado coexisten diversos tipos de células que interaccionan y desarrollan trabajos específicos para el mantenimiento funcional del órgano. El principal tipo de células del hígado son las parenquimatosas o hepatocitos, que constituyen 60% de la población celular total y 80% del volumen del órgano. Los hepatocitos se encuentran dispuestos en hileras o cordones que se interconectan para formar un arreglo continuo (Figura 8-2). Los canales que conducen la sangre a las venas hepáticas terminales y que nutre por ambos lados a los hepatocitos son los llamados sinusoides hepáticos compuestos por células de tres tipos: células endoteliales, células estelares hepáticas y células de Kupffer (Figura 8-3). En el Cuadro 8-2 se presentan algunas de las principales características y funciones de las células presentes en el hígado.

Otro componente fundamental en la organización del hígado es la matriz extracelular sintetizada por los diferentes tipos celulares hepáticos (proteínas colagénicas -19 diferentes tipos de colágena- y no colagénicas, ejemplo, laminina, fibulina, etc.), en donde además de la interacción entre los diferentes tipos celulares, las células interaccionan y son reguladas a su vez por los componentes de la matriz extracelular del órgano, de forma tal que la actividad funcional de cada célula es continuamente influenciada por la actividad metabólica del resto, confiriendo desde modificaciones en la expresión de marcadores de superficie y síntesis de quimiocinas hasta marcados cambios fenotípicos.

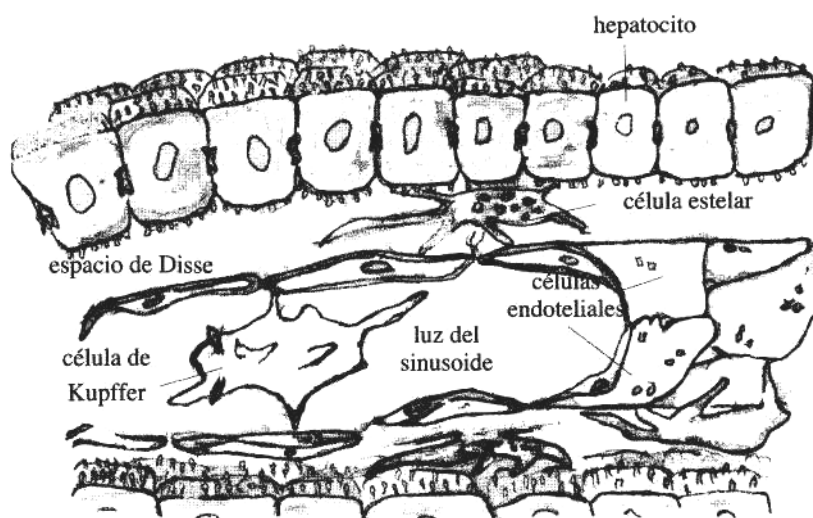


Figura 8-3.
Células del
sinusoide hepático
(modificado de
Friedman, 2003).

TIPO	FUNCIONES
Células epiteliales del parénquima (hepatocitos)	Desarrollan las principales funciones asociadas con el hígado. Participan en: 1) síntesis de albúmina, factores de coagulación y colesterol; 2) extracción de nutrientes de la sangre; 3) producción de bilis para promover el proceso digestivo y la absorción de lípidos; 4) secreción de desechos metabólicos en bilis; 5) almacenamiento de vitaminas, grasas y glicógeno, y 6) metabolismo de endobióticos y xenobióticos.
Células epiteliales del ducto biliar (colangiocitos)	Constituyen los canales por donde los hepatocitos secretan la bilis y, a su vez, modifican su composición mediante la secreción de agua, proteínas y bicarbonato y la reabsorción de glucosa, glutamato, aniones y proteínas. Por su virtual carencia del sistema de monooxigenasas (CYP-450) y la presencia de enzimas de conjugación de fase II, presentan un "fenotipo de resistencia" de importancia en ambientes hepatotóxicos. Son las células blanco de destrucción durante la inflamación autoinmune y participan activamente en la respuesta inmune (mediante la expresión de moléculas de adhesión y citocinas) y en el desarrollo de fibrosis por la síntesis de proteínas de matriz extracelular, inhibidores de proteasas y citocinas profibrogénicas.
Células endoteliales sinusoidales	Forman una barrera permeable entre las células del parénquima y el flujo sanguíneo sinusoidal. Actúan como un filtro que evita la interacción de los eritrocitos y otros componentes celulares con los hepatocitos, aunque permiten el rápido acceso de otras sustancias en la sangre a través de sus fenestraciones. Participan en el transporte activo de sustancias, en la coagulación, fibrinólisis, respuesta inmune, regulación de la presión sanguínea, angiogénesis, metabolismo lipídico y en la síntesis de componentes del estroma.
Células estelares	Son reguladoras importantes de la homeostasis del hígado normal y funcionan activamente en respuesta al daño hepático. Tienen un papel importante en el almacenamiento y transporte de retinoides (vitamina A y otras vitaminas liposolubles). Participan en la síntesis y secreción de apolipoproteínas (ejemplo, apo E, A-I y A-IV) y prostaglandinas con el consecuente impacto metabólico. Producen citocinas y expresan receptores de membrana de importancia vital en la interacción intercelular, durante la regeneración del hígado y en procesos de inflamación y fibrosis hepática. Sintetizan tanto proteínas de matriz extracelular como a las metaloproteasas responsables de su degradación, reflejando un balance dinámico entre la acumulación y degradación de matriz. Presentan capacidad contráctil en respuesta a varios vasoconstrictores.
Células de Kupffer	Son macrófagos residentes del hígado. Fagocitan partículas y tóxicos presentes en la sangre. Sintetizan mediadores solubles como citocinas, prostanoides, radicales de oxígeno y proteasas. Contribuyen con los mecanismos de defensa del huésped, pero también al daño hepático mediante la síntesis excesiva de mediadores tisulares tóxicos. Participan en la tolerancia inmune del hígado a las drogas.
Células de Pit	Son células NK (<i>natural killer</i>) específicas del hígado: linfoides granulares que residen en la luz del sinusoides hepático. Presentan un alto nivel de citotoxicidad natural contra las células tumorales mediante la exocitosis de granulos de perforina/granzima, inducción de apoptosis y secreción de citocinas inmunes; junto con las células Kupffer sinergizan esta acción antitumoral. Se cree que también actúan contra células infectadas por virus. Aumentan la actividad de otras células inmunes a través de la producción de varias citocinas, como el interferón-gamma.
Células pluripotenciales	Localizadas en el espacio periportal en o cerca de las ramificaciones de los ductos biliares terminales. Participan en la función normal y homeostasis del hígado por su capacidad totipotencial de desarrollo de diversos tipos celulares; sin embargo, no participan en la regeneración del hígado después del darlo químico o la hepatectomía parcial.
Fibras nerviosas	Nervios simpáticos y parasimpáticos con componentes aminérgicos, colinérgicos y peptidérgicos inervan directamente al hígado, manteniendo la regulación del flujo sanguíneo hepático y el equilibrio metabólico para la homeostasis de glucosa. Participan en la osmorregulación, interaccionan con células inmunes e intervienen en algunos aspectos de la regeneración del hígado.

TIPOS DE DAÑO HEPÁTICO

Al igual que en otros órganos, el grado de daño que ocasione un xenobiótico en el hígado dependerá de la concentración y tiempo de exposición del mismo y de la función efectuada por las células blanco afectadas. En general, los tipos de daño hepatobiliar pueden ser englobados de la siguiente manera: a) esteatosis, b) apoptosis/necrosis, c) daño por respuesta inmune, d) colestasis, e) desórdenes sinusoidales, f) fibrosis y cirrosis, y g) tumores.

Esteatosis

También llamado hígado graso, se define por una infiltración grasa del hígado que excede de 5% a 10% del peso. Los mecanismos por los que se genera este padecimiento son debidos principalmente al abastecimiento elevado de ácidos grasos al hígado, a la interferencia con el ciclo de los triglicéridos, a incrementos en la síntesis o esterificación de ácidos grasos, disminución en la oxidación de ácidos grasos, disminución en la síntesis de apoproteínas y disminución en la síntesis o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Así, la esteatosis se puede desarrollar por disfunciones metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, o por el daño agudo de una gran diversidad de hepatotóxicos.

Algunos xenobióticos representativos que causan esteatosis son el tetracloruro de carbono (CCl_4), el etanol y el ácido valproico. Los agentes que generan hígado graso pueden provocar un espectro de enfermedades que van desde la esteatosis sin daño hepático, la esteatosis con inflamación (esteatohepatitis) y la fibrosis o cirrosis. Además, la enfermedad del hígado graso puede potenciar el daño inducido por otros agentes, tales como el alcohol, tóxicos industriales y los virus hepatotrópicos.

Muerte celular por necrosis o apoptosis

La muerte de las células puede ocurrir por dos vías: la necrosis y la apoptosis. En la necrosis hay edema de la célula, ruptura de la membrana y salida de componentes intracelulares, desintegración del núcleo y la atracción de células inmunes. En la apoptosis hay contracción celular, fragmentación nuclear y formación de cuerpos apoptóticos. El Cuadro 8-3 presenta las diferencias primordiales entre ambos eventos celulares.

Cuadro 8-3. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE LOS EVENTOS DE APOPTOSIS Y NECROSIS CELULAR (NDC, 2005)

APOPTOSIS vs. NECROSIS		
CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS		
	APOPTOSIS	NECROSIS
Patrón de muerte.	Células únicas.	Grupos de células vecinas.
Tamaño celular.	Contracción. Fragmentación.	Hinchazón.
Membrana plasmática.	Continuidad preservada. Con "burbujas". Fosfatidilserina en la superficie.	Lisa. Lisis temprana.
Mitocondria.	Incremento en la permeabilidad de membrana. Contenido liberado en el citoplasma: citocromo c; Apaf1. Estructura relativamente preservada.	Hinchazón. Desorden estructural.
Forma de organelos.	Contraídos. "Cuerpos apoptóticos".	Hinchazón. Disrupción.
Núcleo.	Cromatina: grupo y fragmentada.	Disrupción de membrana.
Degradación de ADN.	Fragmentada. ADN aparece en citoplasma.	Difusa y aleatoria.
Degradación celular.	Fagocitosis. Sin inflamación.	Inflamación. Invasión de macrófagos.

MECANISMOS		
Estímulo general.	Programas durante el desarrollo (señales endógenas, intercelulares).	Procesos de enfermedad.
Estímulos específicos.	Deprivación de factores de crecimiento: NGF, IL-2. Activadores de muerte: unión a receptores de superficie, citocinas: TNF- α ; linfotoxina; ligando de Fas; TRAIL. Tóxicos; isquemia media; radiación. Incremento en estrés oxidativo. Daño al ADN.	Tóxicos. Isquemia severa. Radiación.
Procesos celulares.	Cascada de reacciones programadas. Activación de caspasas, endonucleasas internucleosomales, activación de transglutaminasa. Requiere: nueva transcripción de ARN, síntesis de proteína, ATP.	No hay síntesis de proteínas. No hay transcripción de ARN. Energía independiente. Deplección de ATP.

(Apaf1 = factor apoptótico 1 activante de proteasas; Fas=proteína de membrana involucrada en la muerte de células T)

Como en el resto de los procesos celulares normales (por ejemplo, mitosis y diferenciación), la apoptosis depende de la expresión de genes capaces de inducir o inhibir este tipo de destrucción celular. Sin embargo, la apoptosis puede ser desencadenada por diversos factores externos y está presente en enfermedades de varios tipos: virales, inmunológicas, malignas y ocasionadas por xenobióticos. En contraste con la necrosis, la apoptosis es fuertemente regulada por varios mecanismos, incluyendo interacciones Fas/ligando Fas, los efectos de citocinas como TNF- α y TGF- β y la influencia de proteínas asociadas a mitocondrias de la familia Bcl-2.

Un nuevo término, necrapoptosis, describe procesos de muerte que inician con una señal de muerte o estrés común pero culmina en lisis celular (necrosis) o en muerte celular programada, dependiendo de factores modificantes como los ni-

veles de ATP durante una etapa de transición de permeabilidad de la mitocondria. Asimismo, la desregulación en las vías de la apoptosis contribuye al desarrollo de enfermedades como el carcinoma hepatocelular, hepatitis viral, hepatitis autoinmune, daño por isquemia-reperfusión, desórdenes por depósito de hierro o cobre, daño tóxico hepático y falla hepática aguda.

Daño por respuesta inmune

El daño hepático mediado por una respuesta inmune a los agentes químicos es una reacción adversa contra el hígado, con características clínicas de hepatitis, colestásicas o mixtas, dependiendo de las características de los compuestos químicos que reaccionan en el hígado. Fármacos como el halotano y algunos anti-convulsivantes generan una reacción de hepatitis, mientras que la clorpromazina, las eritromicinas, la amoxicilina-ácido clavulánico y las sulfonamidas generan una respuesta colestásica o mixta. De hecho, con el término de hepatitis se designa el daño del hepatocito por cualquier tipo de agresión, mientras que a la muerte de las células se asocia la influencia de células inflamatorias.

La generación de la respuesta inmune se da cuando los metabolitos inestables derivados de la biotransformación de las drogas se unen covalentemente a las proteínas o macromoléculas de las células hepáticas, formando así aductos droga-proteínas que pueden ser reconocidos por el sistema inmune como neoantígenos. Con esta activación inmunitaria se pueden generar autoanticuerpos y respuestas de la inmunidad celular, lo que eventualmente daña al hepatocito. Debido a que las isoformas hepáticas del citocromo P450 son las responsables de activar una gran cantidad de drogas, la formación de neoantígenos de estas moléculas generarán autoanticuerpos dirigidos selectivamente contra la isoenzima particular que metabolizó al compuesto original.

A diferencia de la respuesta inmune humoral (generación de anticuerpos), hay otro tipo de daño hepático causado por los agentes químicos que generan una respuesta inmune celular, la cual se presenta cuando las células inmunológicas como las de Kupffer, neutrófilos, linfocitos y otras células inflamatorias son reclutadas en las regiones dañadas del hígado. Entre las células hepáticas que participan en la reclutación de células inmunes se encuentran los colangiocitos, cuya importante función de barrera a la infección del hígado, vía tracto gastrointestinal, la realizan a través de la interacción con leucocitos efectores que limpian a los patógenos virales y bacterianos.

De acuerdo con las condiciones del daño hepatotóxico en el organismo, el influjo de estas células puede considerarse un evento deletéreo cuando, después del efecto benéfico de remoción de debris o desechos de las células dañadas, las células inmunes (como los neutrófilos) liberan proteasas citotóxicas y especies reactivas de oxígeno, capaces de dañar y matar células hepáticas por mecanismos diferentes a la peroxidación de lípidos. El daño se relaciona con la apertura de los poros de transición de la membrana de la mitocondria causando un colapso del potencial de membrana mitocondrial.

El mecanismo propuesto para la activación de las células de Kupffer y los neutrófilos después de eventos patofisiológicos como el daño por químicos, trauma tisular, isquemia-reperfusión y sepsis, entre otros, con el daño subsiguiente y la muerte de la célula hepática, se explica en diversas etapas. Después de la activación de las células de Kupffer, éstas liberan mediadores citotóxicos como las especies reactivas de oxígeno, y mediadores proinflamatorios como las citocinas y quimiocinas. Estos mediadores, junto con factores de complemento (ejemplo, C5a), marcan y activan a los neutrófilos promoviendo su reclutamiento a la vasculatura

hepática. Una vez realizada la quimioatracción, los neutrófilos se extravasan y se adhieren a las células parenquimales gracias a las moléculas de adhesión inducidas por citocinas, resultando finalmente en la inducción de la muerte celular necrótica por medio de la liberación de especies de oxígeno reactivo y proteasas. Un ejemplo de daño hepatotóxico mediado por la respuesta inmune sucede con la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, donde los leucocitos que se infiltran destruyen los ductos biliares al matar a los colangiocitos a través de mecanismos moleculares complejos.

Colestasis

Colestasis canalicular y daño al ducto biliar. La colestasis resulta de una alteración en la secreción canalicular de bilis o por obstrucción biliar distal a los canaliculos biliares. El transporte de sales biliares, aniones y cationes orgánicos, bilirrubina y otras sustancias de la sangre porta al sistema biliar se efectúa mediante una serie de proteínas transportadoras en el hepatocito. Los transportadores de la membrana basolateral del hepatocito, la cual está orientada al espacio de Disse, son responsables de la captura de sales biliares y aniones orgánicos. Una vez translocados a la membrana canalicular del hepatocito, otras bombas de ATP proveen la energía para secretar estas sales biliares, fosfolípidos y iones orgánicos en la bilis. Los defectos de transportadores canaliculares específicos son la causa de un gran número de los síndromes colestásicos intrahepáticos, ya que finalmente la alteración en el flujo de bilis puede conducir inevitablemente a la retención intracelular de los constituyentes biliares.

En la secuencia de eventos que llevan al daño hepático, la acción citotóxica de las sales biliares es clave en todas las formas de colestasis. Sin embargo, las alteraciones en el flujo biliar conducen como mecanismo adaptativo a cambios en la expresión de proteínas transportadoras y enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo del colesterol y los ácidos biliares. Además, las sales biliares actúan como ligandos para factores transcripcionales, estimulando o inhibiendo la transcripción de genes que codifican a los transportadores y a las enzimas responsables de su propio metabolismo.

La colestasis canalicular, fisiológicamente, se define como una disminución en el volumen de la bilis formada o una secreción alterada de solutos específicos a la bilis. Los cambios histológicos son sutiles e incluyen dilatación del canaliculo biliar y la presencia de aglomerados de bilis en los ductos y canaliculos biliares. Cuando la colestasis canalicular inducida por tóxicos es sustancial se puede observar la muerte de las células e inflamación tisular. Al daño a los ductos biliares intrahepáticos también se le conoce como colestasis colangiodestructiva. Las lesiones iniciales después de una dosis única de agentes colangiodestructivos incluyen epitelio biliar hinchado, presencia de debris (restos) de las células dañadas dentro de la luz de los ductos, e infiltración celular inflamatoria en los tractos portales. La administración crónica de toxinas que causan la destrucción de los ductos biliares puede llevar a la proliferación biliar y a una fibrosis similar a la fibrosis biliar, además de la pérdida de los ductos biliares.

Desórdenes sinusoidales

Como se mencionó previamente, el sinusoides contiene numerosas fenestraciones que le brindan una alta permeabilidad a los solutos. Sin embargo, la integridad funcional de la barrera se ve comprometida en condiciones de dilatación o bloqueo de su lumen, o por destrucción progresiva de la pared del endotelio celular.

El bloqueo puede presentarse cuando las fenestraciones se aumentan a tal grado que las células rojas de la sangre quedan atrapadas o logran pasar hacia el espacio intersticial de Disse. Una consecuencia del bloqueo sinusoidal extensivo es que el hígado se agranda con las células sanguíneas, mientras que el resto del organismo sufre de choque sistémico. La destrucción progresiva de la pared endotelial sinusoidal, que puede suceder sin la activación de los hepatocitos y por depleción del antioxidante glutatión, es una característica estructural temprana de la enfermedad veno-oclusiva, la cual puede ser causada por agentes como los alcaloides de pirrolizidina encontrados en algunas infusiones de plantas y agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, ciclofosfamida).

Fibrosis y cirrosis

El daño causado por las hepatotoxinas se caracteriza por degeneración de diversa magnitud del hepatocito y muerte celular, vía apoptosis o necrosis. La respuesta a este daño se efectúa, al igual que en otros órganos y sistemas, mediante la cicatrización de la herida, y de aquí la aparición de fibrosis en condiciones adversas al organismo. Aunque no se presenta en todos los casos, la fibrosis puede progresar a cirrosis cuando los mecanismos de reparación del tejido cicatrizal están disminuidos y el insulto al hígado es continuo.

La cirrosis puede ser originada por un gran número de agentes químicos, biológicos y por enfermedades metabólicas: ingesta continua de alcohol; exposición a los virus de la hepatitis B y C; a los químicos cloruro de vinilo, metotrexato, metildopa, tetracloruro de carbono; a altas concentraciones de vitamina A; generación de autoanticuerpos contra las células del ducto biliar; enfermedad de Wilson; hemocromatosis; deficiencia de α_1 antitripsina, entre otras decenas de agentes y condiciones. El hecho de que varias afecciones hepáticas desencadenen en cirrosis sugiere que comparten un mecanismo común de patogénesis. Un elemento con participación predominante en el proceso fibrogénico son las células estelares hepáticas, las cuales conllevan una transformación durante el daño, proceso conocido como activación, sufriendo cambios fenotípicos por la expresión de genes profibrogénicos, entre otros. La activación es compleja, pero su característica fundamental es la síntesis de grandes cantidades de proteínas de matriz extracelular, particularmente colágena tipo I y, en menor proporción, colágenas tipos III, IV proteoglicanos, fibronectina, ácido hialurónico y glicoproteínas, resultando en la deposición de tejido fibrótico, y alterando con esto el balance entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular presente en el hígado normal.

La activación de las células estelares puede ser realizada por diversos elementos como las citocinas, los radicales libres y los aldehídos. Las proteínas recién sintetizadas se acumulan en diversos sitios del lóbulo hepático (periportal, perisinusoidal y pericentral), lo que a su vez determina el efecto patológico en la función hepática, pues con este proceso se asocian cambios vasculares importantes dentro del hígado que conllevan a una alteración en el suministro sanguíneo y, por ende, en la nutrición de la célula hepática. Diversos cambios se presentan en el microambiente hepático ante el exceso de proteínas colagénicas en el espacio subendotelial; entre ellos se cuentan la pérdida de vellosidades del hepatocito, la aparición de una membrana basal y, finalmente, la pérdida de fenestraciones de las células endoteliales. Con el cierre de este espacio se impide el libre intercambio de nutrientes entre la sangre sinusoidal y el hepatocito; de igual manera se ven impedidas la destoxificación de diversas sustancias por el hepatocito, así como la incorporación de metabolitos producidos específicamente en el hígado al torrente sanguíneo. Estos fenómenos explican algunas de las características clínicas de la cirrosis hepática, como

analbuminemia, disminución en la sangre de algunos factores de coagulación, y la encefalopatía hepática.

Tumores

Las neoplasias inducidas por los tóxicos pueden comprender tumores que derivan de hepatocitos (hepatocarcinoma), células del ducto biliar (colangiocarcinoma) y las raras aunque altamente malignas angiosarcomas derivadas de las células endoteliales sinusoidales. El carcinoma hepatocelular es uno de los cánceres más comunes en el mundo. Datos mundiales del año 2000 lo situaban como la quinta malignidad en hombres y la octava en mujeres, ocupando el colangiocarcinoma el segundo tumor maligno más común del hígado. El incremento en la incidencia de ambos tipos de cáncer demuestra un papel predominante de los factores ambientales en la etiología del cáncer hepático primario, particularmente por exposición a los virus de las hepatitis B y C, a las aflatoxinas, o al exceso en el consumo de alcohol.

Al igual que en otros órganos, diversos mecanismos de tumorigénesis parecen estar involucrados, incluyendo los procesos inflamatorios crónicos, la generación de especies reactivas de oxígeno, los mecanismos de detoxificación alterados, la pérdida de la función de los genes supresores de tumores, la activación de oncogenes, los efectos virales directos, la metilación del ADN, la angiogénesis, y las alteraciones en los mecanismos de la apoptosis celular. Sin embargo, aún no es claro cuáles eventos son los críticos para la iniciación del tumor y la progresión del mismo. Entre las especies moleculares involucradas con frecuencia en los carcinomas hepatocelulares se han descrito mutaciones en K-ras, aberración en la expresión de p53, alteraciones en el factor de crecimiento de hepatocitos/met y de interleucina 6 (IL-6)/receptor de IL-6, metaloproteasas de matriz durante el período de invasión tumoral, y evasión de la respuesta inmune mediante el sistema Fas/FasL para la progresión de los tumores.

MECANISMOS DE TOXICIDAD

Al igual que con el resto de tipos celulares, las células del hígado pueden ser vulnerables a daños por agentes tóxicos o condiciones metabólicas, utilizando los mismos mecanismos de acción. La preferencia del daño a las células hepáticas mostrado por algunos xenobióticos es simplemente cuestión de ser el primer órgano de "choque", en función de la localización estratégica del hígado, y por su alta capacidad metabólica y de bioactivación de agentes tóxicos y generación de especies reactivas. Otros xenobióticos presentan un daño selectivo para las células hepáticas debido a que son las únicas con la capacidad de incorporarlas (por ejemplo, faloidina y microcistina, drogas que rompen el citoesqueleto celular).

La toxicidad ante un agente químico dado se presenta cuando el tóxico final, ya sea éste o un producto o subproducto de su biotransformación, reacciona con la molécula blanco, o bien, altera el microambiente biológico en el cual opera la molécula. De aquí se desencadena una serie de eventos secundarios que llevan a la disfunción o daño celular manifestado a diversos niveles, la molécula blanco por sí misma, el organelo celular, la célula, el tejido, el órgano, y aun, el organismo entero.

Para que una molécula pueda ser el blanco del ataque de un compuesto dado debe ser reactiva o poseer una configuración estérica apropiada para las reacciones covalentes o no covalentes. Asimismo, deberá estar accesible en concentraciones suficientes para su encuentro con el tóxico (las moléculas que se encuentren en la vecindad de la formación del tóxico final tendrán mayor posibilidad de ser

afectadas) y, por último, para que la toxicidad sea evidente, la molécula blanco deberá poseer una función crítica o relacionada con el mecanismo de la toxicidad observada.

En general, al actuar los agentes tóxicos o los productos generados por su biotransformación sobre las moléculas blancas se producen desde cambios en la funcionalidad (disfuncionalidad), destrucción de la molécula, o formación de neo-antígenos si la molécula blanco es una proteína. Ejemplos de procesos de disfuncionalidad se presentan durante la interacción de los tóxicos con las moléculas blancas, ya sea inhibiendo moléculas receptoras o enzimas (por ejemplo, clofibrato, morfina, atropina), mediante la interferencia a los ligandos endógenos, cambios en la estructura o conformación de la molécula (ejemplo, interacción con grupos tiol críticos), o interferencia con el copiado de secuencias de ADN durante la replicación o transcripción (por ejemplo, aductos aflatoxina-ADN, agentes intercalantes). En el caso de la destrucción de la molécula blanco, los ejemplos más representativos se encuentran durante el entrecruzamiento y fragmentación por aductos con electrófilos o radicales libres, generando desde radicales protein-carbonilo, lipoperóxidos o depuración de bases, o ruptura de la doble cadena del ADN. La formación de neoantígenos se presenta con la unión covalente de los xenobióticos o los productos de su biotransformación a proteínas, generando un aducto con capacidad inmunogénica (por ejemplos: penicilina, halotano, níquel).

MECANISMOS DE DAÑO HEPÁTICO

Como se describió previamente, durante el daño hepático, ya sea agudo (como consecuencia de hepatitis viral, inducido por toxinas o xenobióticos, o por rechazo después de un trasplante de hígado) o crónico (por exposición prolongada al alcohol, agentes químicos, hepatitis viral crónica, desórdenes metabólicos o colestásicos), las células hepáticas se exponen a cantidades elevadas de citocinas, ácidos biliares y estrés oxidativo, lo que conlleva generalmente a la muerte de los hepatocitos, mientras que otros tipos de células, como las estelares hepáticas, se activan y resisten a la muerte celular. Sin embargo, para prevenir la muerte celular el hepatocito cuenta con una batería de mecanismos protectores, que van desde sistemas de reparación de daño o inactivación de tóxicos como las glutatión S-transferasas, superóxido dismutasa, agentes antioxidantes como el glutatión y las vitaminas E y C, y las enzimas de biotransformación tipo I y II que desactivan al agente tóxico. El balance entre los mecanismos de daño y prevención o protección definirá el resultado final de toxicidad o salud.

El hígado posee un alto contenido de citocromo P-450 (enzima con gran número de isoformas inducidas o inhibidas por agentes químicos determinados, y clave en la biotransformación y eliminación de un gran número de xenobióticos) que puede generar compuestos electrofílicos capaces de producir toxicidad, necrosis celular y cáncer. Dichos metabolitos reactivos son extremadamente inestables y principalmente reaccionan *in situ* en el mismo órgano que los forman, de ahí que el hígado sea un órgano especialmente afectado por un gran número de xenobióticos. Sólo cuando la formación de metabolitos reactivos excede la capacidad protectora del hígado se suceden las alteraciones a los constituyentes hepáticos con la aparición de las lesiones tóxicas respectivas.

Uno de los mecanismos principales de daño al hepatocito radica en la bioactivación o formación de metabolitos reactivos o radicales libres a partir de los agentes hepatotóxicos, tales como el CCl₄, acetaminofeno, diclofenaco, tamoxifen, etc. Sin embargo, la forma como estas especies reactivas inician y propagan el daño tisular sigue siendo motivo de estudio. Como se mencionaba previamente,

para que el agente presente la toxicidad deberá incidir sobre moléculas de función crítica, pues se ha visto que un número diverso de proteínas hepáticas pueden ser modificadas por metabolitos reactivos sin mostrar un alto grado de toxicidad general. Uno de los efectos causados en los componentes celulares por los radicales libres es la peroxidación de lípidos, la cual puede afectar muchas reacciones enzimáticas claves; el otro efecto directo de los radicales libres es mediante su unión covalente a biomoléculas con la consiguiente inhibición parcial o total de sus funciones. De las consecuencias de la ruptura peroxidativa de los lípidos de membrana se ha reportado una disminución en la fluidez de la membrana plasmática con el consiguiente deterioro en la actividad de las proteínas embebidas en ella, mientras que para las membranas de los organelos subcelulares se ha descrito la alteración de las funciones mitocondriales, probablemente a través de la oxidación de los nucleótidos de piridina y la alteración en la incorporación de calcio; en el retículo endoplásmico se presentan afectaciones en las actividades de citocromo P-450 y de glucosa 6-fosfatasa; mientras que para el caso de la membrana lisosomal hay ruptura de la misma, con la consecuente liberación de enzimas hidrolíticas y el agravamiento del daño a la célula.

Entre los daños subcelulares mencionados, la disfunción de la mitocondria se considera uno de los mecanismos más importantes de conducción a la hepatotoxicidad. En eventos como el estrés oxidativo, la isquemia/reperfusión, exposición a TNF- α , sobrecarga de calcio, y una variedad de tóxicos, la transición en la permeabilidad de la membrana mitocondrial está implicada en la muerte celular por necrosis o apoptosis. El mecanismo molecular propuesto para este fenómeno radicaría en una disminución en NAD(P)H, incremento en el calcio libre, y en especies reactivas de oxígeno que promoverían la transición en la membrana, apertura o ruptura de la misma, entrada de solutos, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con la consecuente disminución de ATP, y liberación de citocromo c y otras proteínas proapoptóticas presentes en el espacio intermembranal.

Además de los componentes electrofílicos, responsables directos del daño, han sido descritos diversos mediadores celulares que contribuyen a la inducción del daño bajo condiciones tóxicas. El óxido nítrico (NO) es una molécula que participa en el intercambio de señales entre los hepatocitos y las células inmunes, definiendo el establecimiento del daño o la protección del hepatocito mediante la inhibición de la activación de la apoptosis. El balance entre ambos efectos se cree que define la respuesta homeostática al agente tóxico.

Otros mecanismos que modulan la respuesta del hepatocito al daño tóxico se basan en la señalización intracelular. En efecto, una vez efectuado el daño hepático se activan rutas de transducción de señales acopladas a receptores, proteincinasas activadas por mitógeno y la señalización por Fas, así como la generación de segundos mensajeros tales como la ceramida y el óxido nítrico mencionado líneas arriba. Con ello, el resultado final es la activación de factores de transcripción tales como la proteína activadora-1, c-Myc, o el factor nuclear kappa α -b y la expresión de genes de estrés o de respuesta al daño.

REGENERACIÓN HEPÁTICA

La reparación del hígado o regeneración hepática es un mecanismo dinámico de proliferación celular compensatorio que responde a los estímulos provenientes de la toxicidad aguda de un compuesto o virus, o por la pérdida parcial de masa hepática. Así, después del daño por necrosis o de la hepatectomía parcial, los hepatocitos se replican de una manera casi sincrónica para compensar la disminución en la masa funcional. En modelos con roedores expuestos a hepatotóxicos es-

tructural y mecanísticamente diversos, como el acetaminofeno, CC1₄, cloroformo, tioacetamida, tricloroetileno y alcohol alílico, la reparación tisular desempeña una función crítica al determinar el resultado final de la toxicidad, es decir, la recuperación del daño y sobrevivencia, o la progresión del daño llevando a la falla hepática y muerte.

En modelos experimentales de hepatectomía parcial en los cuales se puede remover entre 30% y 80% del hígado, el crecimiento cesa cuando la masa regenerada alcanza aproximadamente 10% de la masa hepática original (ejemplo, 90-110%). En sentido estricto, el proceso de regeneración hepática después de la hepatectomía parcial es mejor definido por el término de hiperplasia compensatoria, en lugar de regeneración hepática, ya que el crecimiento celular se realiza por expansión de los lóbulos remanentes y no por crecimiento de los lóbulos eliminados (tal como sucedería en el caso de la remoción de algunos de los apéndices en anfibios).

En la regeneración hepática son los hepatocitos adultos los que participan, y no la población de células pluripotenciales las que dan origen a las células nuevas, y lo hacen a través de divisiones mitóticas de las células mononucleadas o por la citocinesis de células binucleadas después de la replicación del ADN, llegando a observarse una capacidad de proliferación de los hepatocitos de hasta 80 divisiones celulares. Esto llama la atención, puesto que en condiciones normales estas células se encuentran quiescentes o en reposo, lo que indica que los mecanismos de represión de la replicación se encuentran fuertemente activos y se pierden tan pronto se sufre el daño físico o químico. Sin embargo, cuando el hepatocito está afectado como sucede en la enfermedad de hígado graso alcohólico, el alcohol interfiere con la regeneración hepática y, a pesar de generar el estímulo para la proliferación después de la ingesta de alcohol y de la consecuente muerte celular, el resto de los hepatocitos adultos sobrevivientes no pueden replicarse.

La reparación tisular es un proceso complejo que se desarrolla en diversas etapas gobernadas por moléculas de señalización celular tales como citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y receptores nucleares, que son los que determinan la expresión de genes promitogénicos y la división celular. La fase de iniciación para la proliferación comprende el *priming* o el primer mareaje del hepatocito después del daño tóxico o hepatectomía parcial, regulado por citocinas como la IL-6 y el TNF- α . Durante la proliferación subsecuente, la población de hepatocitos se expande (fase de expansión) con la regulación principal del HGF y del TGF- α . Finalmente, después de sensar la masa celular requerida, la respuesta de proliferación concluye (fase de terminación) mediada principalmente por el TGF- β 5 y activinas. Aunado a la replicación de hepatocitos, la reparación del hígado comprende la regeneración de la matriz extracelular hepática y el proceso de angiogénesis, con lo que se restablece completamente la estructura y función del tejido hepático.

Finalmente, la regeneración hepática después del daño tóxico difiere de la regeneración por hepatectomía parcial en que, en el primer caso, la replicación del hepatocito se produce después de la muerte celular extensiva, mientras que después de una hepatectomía parcial, a pesar de quedar con una masa reducida, la estructura celular y tisular permanece intacta. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, los mecanismos moleculares de replicación de los hepatocitos, en ambos casos, no difieren significativamente, siendo los tiempos en los que se sucede la replicación los que establecen la diferencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams, D.H., Afford, S. C, "The role of cholangiocytes in the development of chronic inflammatory liver disease", *Front. Biosci.*, 1:7, 276-285, 2002.
- Arii, S., Imamura, M., "Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury", *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*, 7(1): 40-8, 2000.
- Armendariz Borunda, J., Simkevich, C. R, Roy, N., Raghow, R., Kang, A. H., Seyer, J. M., "Activation of Ito cells involves regulation of AP-1 binding proteins and induction of type I collagen gene expression", *Biochem. J.*, 304: 817-824, 1994.
- Bosch, F. X., Ribes, J., Cléries, R., Díaz, M., "Epidemiology of hepatocellular carcinoma", *Clin Liver Dis.*, 9(2): 191-211, 2005.
- Cardell, E.L., Cardell, R. R., "Structure and function of hepatic parenchymal cells", In: *Comprehensive Toxicology on CD-ROM* (IG Sipes, CA McQueen, AJ Gandolfi, editors), Elsevier Science, 2002.
- Cha, C, Dematteo, R. R, "Molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma development", *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 19(1): 25-37, 2005.
- Cullen, J. M., Ruebner, B. H., 'A histopathologic classification of chemical-induced injury of the liver", In: *Hepatotoxicology* (RG Meeks, SD Harrison, RJ Bull, editors), Boca Ratón, FL, CRC Press, pp. 67-92, 1991.
- De Leve, L. D., Me Cuskey, R. S., Wang, X., *et al*, "Characterization of a reproducible rat model of hepatic veno-occlusive disease", *Hepatology*, 29:1779-1791, 1999.
- Desmet, V J., "Organizational principles", In: *The liver. biology and pathobiology* (IM Arias, JL Boyer, FJ Chisari, N Fausto, D Schachter, DA Shafritz, editors). 4th Ed. Lipincott Williams &Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 3-15, 2001.
- Diehl, A. M., "Recent events in alcoholic liver disease V Effects of ethanol on liver regeneration", *Am. J. Physiol. Gastrointest. LiverPhysiol*, 288(1): G1-6, 2005.
- Eichhorst, S. T., "Modulation of apoptosis as a target for liver disease", *Expert. Opin. Ther. Targets*, 9(1): 83-99, 2005.
- Fausto, N., "Liver regeneration", In: *The liver. biology and pathobiology*, (I. M. Arias, J. L. Boyer, F. J. Chisari, N. Fausto, D. Schachter, D. A. Shafritz, editors). 4th Ed. Lipincott Williams &Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 591-610, 2001.

- Feher, J., Vereckei, A., Lengyel, G., "Role of free-radical reactions in liver diseases", *Acta Physiol. Hung.*, 80(1-4): 351-61, 1992.
- Feldmann, G., "Liver apoptosis", *J. Hepatol.*, 26 Supp 1 2:1-11, 1997.
- Friedman, S. L., "The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies", *NewEnglandJ. Med.*, 328: 1828-1835, 1993.
- Friedman, S. L., "Liver fibrosis-from bench to bedside", *J. Hepatol.*, 38 Suppl. 1: S38-53, 2003.
- Gregus, Z., Klaassen, C. D., "Mechanisms of toxicity", In: *Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons*, (CD Klaassen, editor). 6a. Ed. McGraw-Hill, pp. 35-81, 2001.
- Gressner, A. M., "Liver fibrosis: perspectives in pathobiochemical research and clinical outlook", *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 29:293-311, 1991.
- Hofmann, A. F., "Cholestatic liver disease-pathophysiology and therapeutic options", *Liver*, 22 Supp.1.2: 14-9, 2002.
- Iverson, C., *Liver. The American Heritage® Dictionary of the English Language*, Fourth Edition. Houghton Mifflin Company, 2004. Answers.com GuruNet Corp. 25 Jul. 2005. <http://www.answers.com/topic/liver>.
- Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., Lemasters, J. J., "Mechanisms of hepatotoxicity", *Toxicol. Sciences.*, 65: 166-176, 2002.
- Jansen, P. L., Sturm, E., "Genetic cholestasis, causes and consequences for hepatobiliary transport", *Liver Int.*, 23(5): 315-22, 2003.
- Jones, B. E., Czaja, M. J. III, "Intracellular signaling in response to toxic liver injury", *Am. J. Physiol.*, 275 (5 Pt 1): G874-8, 1998.
- Ju, C., Pohl, L. R., "Tolerogenic role of Kupffer cells in immune-mediated adverse drug reactions", *Toxicology*, 209(2): 109-112, 2005.
- Kim, R. K., Zuckerbraun, B. S., Otterbein, L. E., Vodovotz, Y., Billiar, T. R., "Til cell death do us part: nitric oxide and mechanisms of hepatotoxicity", *Biol. Chem.*, 385(1): 11-5, 2004.
- Lemasters, J. J., Qian, T., He, L., Kim, J. S., Elmore, S. R., Cascio, W. E., Brenner, D. A., "Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy", *Antioxid. Redox Signal.*, 4(5): 769-81, 2002.
- Li, D., Friedman, S. L., "Hepatic stellate cells: morphology, function, and regulation", In: *The liver. biology and pathobiology*, (IM Arias, JL Boyer, FJ Chisari, N Fausto, D Schachter, DASHafritz, editors). 4th Ed. Lipincott Williams &Wilkins, Philadelphia, PA. pp. 3-15, 2001.
- Liu, Z. X., Kaplowitz, N., "Immune-mediated drug-induced liver disease". *Clin. Liver Dis.*, 6(3): 755-74, 2002.
- McCuskey, R. S., Glenn-Sipes, I., "Hepatic and Gastrointestinal Toxicology. Introduction to the Liver and its Response to Toxicants", In: *Comprehensive Toxicology on CD-ROM*, (IG Sipes, CA McQueen, AJ Gandolfi, editors), Pergamon, 1997.

- Mehendale, H. M., "Tissue repair: an important determinant of final outcome of toxicant-induced injury", *Toxicol. Pathol.*, 33(1): 41-51, 2005.
- Nakanuma, Y, Harada, K., Ishikawa, A., Zen, Y, Sasaki, M., 'Anatomic and molecular pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma', *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 10(4): 265-81, 2003.
- Nakatani, K., Kaneda, K., Seki, S., Nakajima, Y, "Pit cells as liver-associated natural killer cells: morphology and function", *Mea. Electron. Microsc.*, 37(1): 29-36, 2004.
- N. D. C: *Neuromuscular disease center*. Washington University, St. Louis, MO, USA. 20Ju, 12005.
<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/apoptosis.htm>
- Neuman, M. G., 'Apoptosis in diseases of the liver', *Crit. Rev. Clin. Lab. Sá.*, 38(2): 109-66, 2001.
- Nieminen, A. L, Saylo, A. K., Tesfai, S. A., Hermán, B., Lemasters, J. J., "Contribution of the mitochondrial permeability transition to lethal injury after exposure of hepatocytes to t-butylhydroperoxide", *Biochem. J.*, 307: 99-106, 1995.
- Park, B. K., Kitteringham, N. R., Maggs, J. L, Pirmohamed, M., Williams, D. R, "The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45: 177-202, 2005.
- Pessayre, D., "Cytochromes P450 and formation of reactive metabolites: Role in hepatotoxicity of drugs", *Tfierapie*, 48(6): 537-48, 1993.
- Pessayre, D., Mansouri, A., Haouzi, D., Fromenty, B., "Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction", *Cell Biol. Toxicol.*, 15(6):367-73, 1999.
- Poli, G., Albano, E., Dianzani, M. U., The role of lipid peroxidation in liver damage", *Chem. Phys. Lipids.*, 45(2-4): 117-42, 1987.
- Powell, E. E., Jonsson, J. R., Clouston, A. D., "Steatosis: co-factor in other liver diseases", *Hepatology*, 42(1): 5-13, 2005.
- Puschel, G. R, "Control of hepatocyte metabolism by sympathetic and parasympathetic hepatic nerves", *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 280(1): 854-67, 2004.
- Naldini, L, Vigna, E., Bardelli, A., *et al.*: "Biological activation of pro-HGF (hepatocyte growth factor) by urokinase is controlled by a stoichiometric reaction", *J. Biol. Chem.*, 270:603-611, 1995.
- Rockey, D. C, 'Antifibrotic therapy in chronic liver disease", *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 3(2): 95-107, 2005.
- Rojkind, M., Giambrone, M. A., Biempica, L., "Collagen types in normal and cirrhotic liver", *Gastroenterology*, 76:710-719, 1979.
- Salt, W B., 2nd: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a comprehensive review, *J.Insur.Med.*, 36(1): 27-41, 2004.

- Schoemaker, M. H., Moshage, H., "Defying death: the hepatocyte's survival kit", *Clin. Sci. (Lond)*. 107(1): 13-25, 2004.
- Schuppan, D., "Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins", *Semin. Liver Dis.*, 1:1-10, 1992.
- Shaffer, E. A., "Cholestasis: the ABCs of cellular mechanisms for impaired bile secretion—transporters and genes", *Can. J. Gastroenterol*, 16(6): 380-9, 2002.
- Tiniakos, D. G., Lee, J. A., Burt, A. D., "Innervation of the liver: morphology and function. Liver", 16(3): 151-60, 1996.
- Treinen Moslen, M., "Toxic responses of the liver", In: *Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons* CD, (Klaassen, editor). McGraw-Hill, 6a Ed., pp. 471-490, 2001.
- Tsukamoto, H., Rippe, R., Niemela, O., Lin, M., "Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis", *J. Gastroenterol. Hepatol*, 10: S50-S53, 1995.
- Wisse, E., Luo, D., Vermijlen, D., Kanellopoulou, C, De Zanger, R., Braet, E, On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells, *Semin. liver Dis.*, 17(4): 265-86, 1997.
- Zimmermann, A., "Regulation of liver regeneration", *Nephrol. Dial. Transplant.*, 19 Supp.14:iv6-10, 2004.

CAPÍTULO 9

TOXICOLOGÍA RENAL

Dr. Fernando Jaramillo Juárez
LCN María Luisa Rodríguez Vázquez
Universidad Autónoma de Aguascalientes

Dr. José Luis Reyes S.
CINVESTAV-D. F.

INTRODUCCIÓN

La vida de los organismos multicelulares depende de la constancia en la composición de su medio interno. En los mamíferos, esta constancia se debe en gran parte al funcionamiento correcto de los pulmones, el hígado y los riñones. Las funciones de estos órganos hacen posible que la composición del medio extracelular se mantenga dentro de los límites adecuados para la vida de las células. Por ello, en la medida en que se afecta la homeostasis del medio interno se limitan las posibilidades del individuo para tener una vida normal. Esto se confirma en una persona con disminución severa del funcionamiento renal; en ella, la insuficiencia renal ocasiona modificaciones profundas del medio extracelular, y se presentan diversas alteraciones funcionales con repercusiones negativas para la salud, muchas de las cuales se corrigen sólo de manera parcial cuando se recurre a la diálisis. Por ello, la integridad funcional de los riñones es esencial para el mantenimiento de la homeostasis corporal de los seres humanos. Existen muchas sustancias que pueden dañar la estructura y las funciones de los riñones; el daño producido por ellas puede ser reversible o irreversible. Cuando esto último sucede, un gran número de personas mueren.

ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE LOS RIÑONES

Los riñones están situados fuera de la cavidad peritoneal, contra la pared abdominal posterior, uno a cada lado de la columna vertebral. En un corte longitudinal del riñón, se identifican dos regiones: la región externa llamada corteza y la región interna llamada médula (Figura 9-1). La corteza tiene apariencia granular, y la médula se compone en el humano de 8-18 pirámides renales.

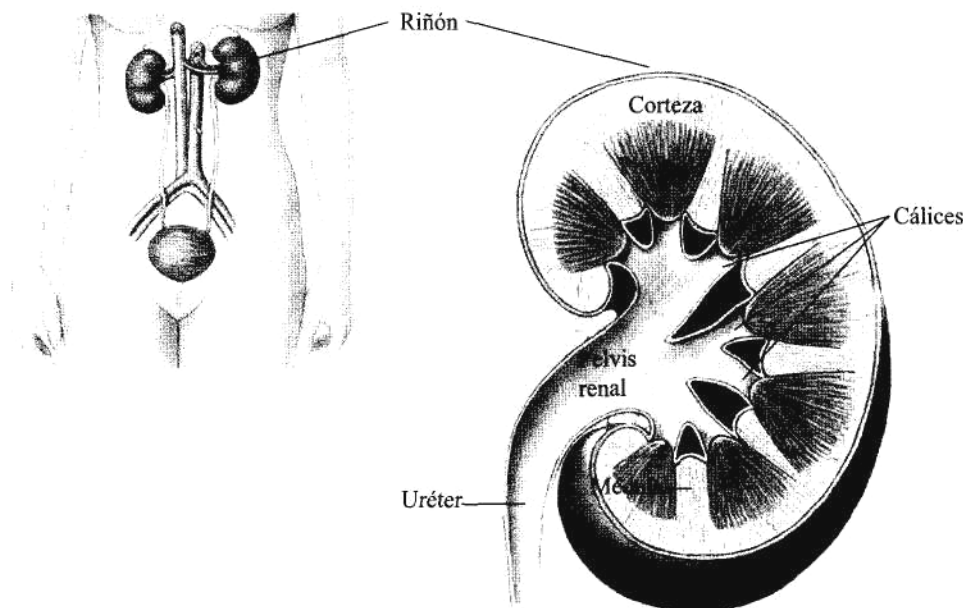


Figura 9-1.
Estructura
macroscópica del
riñón
(Martinie *et. al*,
2003, modificado
por Jaramillo
González E).

Algunas de las funciones realizadas por los riñones son: a) regulan el contenido de agua y electrolitos corporales, b) excretan productos de desecho derivados del metabolismo celular, c) participan en la regulación de la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina, d) eliminan sustancias extrañas al organismo (xenobióticos), e) reabsorben sustancias útiles para las células como la glucosa y los aminoácidos, y f) participan en la regulación del equilibrio ácido-base de los líquidos corporales.

En los mamíferos, los riñones están formados por estructuras vasculares y epiteliales y su funcionamiento correcto depende de las acciones combinadas de ambos componentes. La unidad básica estructural y funcional de estos órganos es la nefrona, la cual consiste de un aparato de filtración o glomérulo, conectado a una porción tubular larga que reabsorbe y secreta, determinando la presencia de solutos en el líquido tubular. Para su estudio, la porción tubular de la nefrona ha sido dividida en diferentes segmentos que incluyen: túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector (Figura 9-2). Estas divisiones se basan en la morfología de las células epiteliales de la nefrona. En los riñones humanos existen aproximadamente dos millones de nefronas, cada una de las cuales realiza la mayoría de las funciones renales.

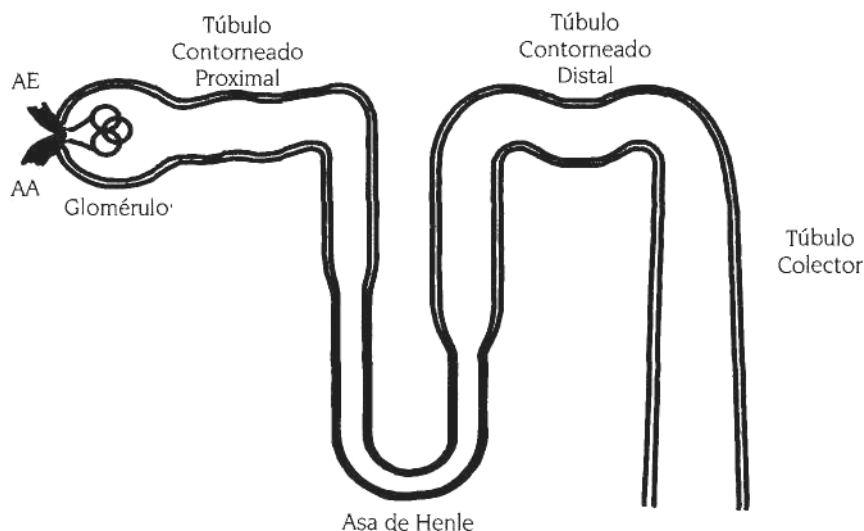


Figura 9-2.
Estructura de la
nefrona
(AA = Arteriola
Aferente,
AE = Arteriola
Eferente).

Para desarrollar su trabajo, las nefronas realizan tres procesos fundamentales: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular. Estos procesos se desarrollan de manera continua y simultánea. En efecto, a medida que el filtrado glomerular fluye en el interior de los túbulos, disminuye su volumen y se modifica su composición mediante los procesos de reabsorción (retiro de agua y solutos) y de secreción de sustancias en el líquido tubular, para formar finalmente la orina. La comparación de la composición del plasma y de la orina muestra la magnitud de estos cambios y subraya la eliminación de los desechos metabólicos, así como la conservación del agua y sustancias útiles para las células (Cuadro 9-1).

Cuadro 9-1. CONCENTRACIONES URINARIAS Y PLASMÁTICAS DE ALGUNAS SUSTANCIAS DE IMPORTANCIA FISIOLÓGICA

SUSTANCIA	CONCENTRACIÓN EN ORINA (O)	CONCENTRACIÓN EN PLASMA (P)	RELACIÓN O/P
Glucosa	0 (mg/100 mL)	100 (mg/100 mL)	0
Na ⁺	90 (mEq/L)	150 (mEq/L)	0.6
Urea	900 (mg/100 mL)	15 (mg/100 mL)	60
Creatinina	150 (mg/100 mL)	1 (mg/100 mL)	150

(Ganong, 2000)

Las fallas en los procesos de reabsorción o de secreción representan alteraciones fisiopatológicas que se pueden identificar mediante diversas pruebas diagnósticas. La excreción urinaria de sodio, por ejemplo, es un buen indicador de la capacidad de reabsorción tubular.

HEMODINAMICA RENAL

Ya se ha dicho que los riñones son los principales órganos que regulan la excreción de agua y de los solutos presentes en la sangre de los mamíferos; para que esto se realice, requieren de la integración total entre los procesos circulatorios locales y los mecanismos de transporte presentes en las células tubulares. En efecto, la regulación del transporte de agua y de solutos a través del epitelio tubular depende estrechamente del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular y del intercambio de sustancias con los capilares peritubulares.

Para realizar sus funciones, los riñones de los seres humanos reciben aproximadamente 20% del gasto cardíaco. La sangre llega a ellos por medio de las arterias renales, las cuales, al subdividirse en ramas de menor calibre dan origen a las arterias arciformes y éstas, a su vez, a las interlobulares, las cuales emiten una serie de arteriolas aferentes, cada una de las cuales se dirige hacia un glomérulo para formar los capilares glomerulares. A su vez, los capilares glomerulares se reúnen para formar otro conjunto de arteriolas llamadas eferentes. La sangre abandona el glomérulo a través de estas arteriolas, las cuales dan origen a los capilares peritubulares. Estos capilares se distribuyen de manera abundante por todas las regiones de los túbulos a los que se encuentran estrechamente unidos, de tal manera que este arreglo permite el movimiento de solutos y agua entre la luz del túbulo y los capilares que lo rodean. Después, los capilares peritubulares se reúnen para formar las venas por las que la sangre sale de los riñones (Figura 9-3).

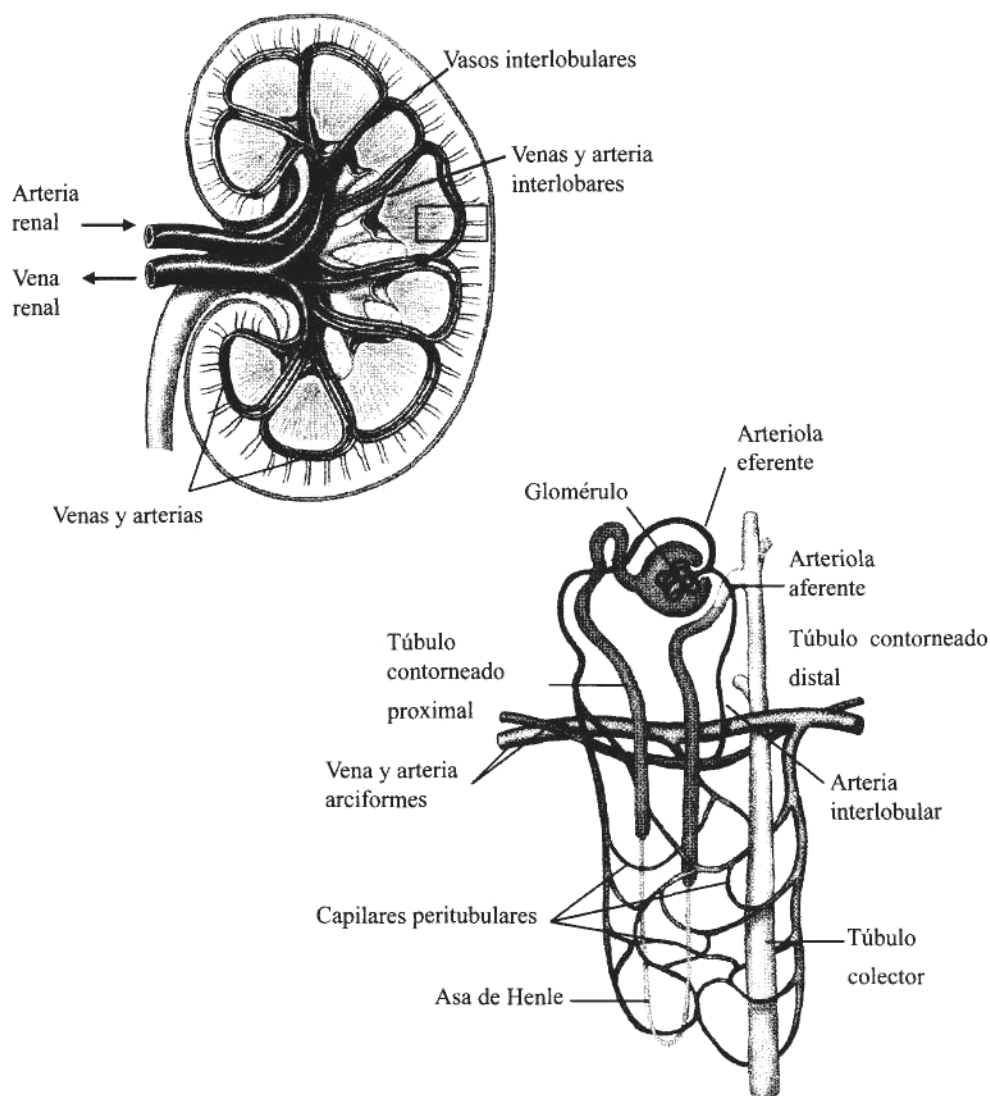


Figura 9-3. Vasos sanguíneos renales (Martín *et al*, 2003; Hiatt, 2000; modificado por Jaramillo González, F.)

En los seres humanos, el flujo sanguíneo renal es del orden de 1200 mL/min/1.73 m² de superficie corporal y se puede medir por métodos directos e indirectos. Los métodos directos incluyen el flujómetro electromagnético y el transductor de flujo Doppler. Los métodos indirectos utilizan la depuración del p-aminohipurato (PAH) para determinar el flujo plasmático renal; este compuesto se filtra libremente en los glomérulos y se secreta por el túbulo proximal. Se debe señalar que la circulación renal presenta el fenómeno de autorregulación mediante el cual el flujo sanguíneo de los riñones se mantiene más o menos constante frente a cambios en la presión arterial media, cuando estos cambios ocurren dentro de los límites de 80 a 180 mmHg. Para ello, las arteriolas aferentes son el sitio principal de los cambios autorregulatorios de resistencia al flujo sanguíneo frente a las modificaciones de la presión arterial sistémica. En consecuencia, la presión en los capilares glomerulares y, por lo tanto, la presión de filtración, permanecen relativamente constantes.

Filtración glomerular

La pared de los capilares glomerulares está constituida por tres capas: a) células endoteliales, cuyos poros son de aproximadamente 5 μ m; b) membrana basal, y c) células epiteliales. Además, hay células que recubren los capilares glomerulares,

conocidas como células mesangiales. La sangre llega a los glomérulos renales a través de las arteriolas aferentes y sale de ellos por las arteriolas eferentes. El proceso de filtración glomerular está determinado por las fuerzas de Starling. La presión hidrúlica dentro de los capilares glomerulares supera de 2 a 4 veces a la presión de los capilares sistémicos (~ 60 mm Hg); por lo tanto, la fuerza hidrúlica para realizar el proceso de filtración glomerular es muy grande.

Las arteriolas aferentes y eferentes tienen resistencias ajustables (R_a y R_e , respectivamente). Ambas resistencias modulan la presión hidrúlica dentro de los glomérulos. La presión en los capilares glomerulares (P_{cg}) es la fuerza más importante que impulsa el agua plasmática a través de la membrana basal del capilar. La P_{cg} es antagonizada por la presión hidrúlica en el espacio de Bowman (P_B), la cual es relativamente pequeña (— 15 mm Hg o casi 25% de la P_{cg}). Una fuerza más importante que se opone a la filtración glomerular es la presión oncótica dentro de los capilares (Π_{cg}). Como en los capilares sistémicos, la Π_{cg} se debe principalmente a la albúmina, de tal manera que su valor se aproxima a 20 mm Hg en la sangre que entra a los glomérulos. La permeabilidad selectiva de la membrana basal de los capilares glomerulares evita, en condiciones normales, el paso de las proteínas de peso molecular elevado, de tal manera que en el espacio de Bowman no existe albúmina y, por lo tanto, no hay presión oncótica. En este contexto, el coeficiente de permeabilidad (K_f) de la membrana basal representa el número de poros para el agua por área de superficie (L_p), multiplicado por el área total de la superficie de la membrana glomerular disponible (A); por ello, el K_f también se conoce como L_pA . De manera general, el K_f representa la "permeabilidad total" de la membrana glomerular que permite el flujo de agua.

Por lo anteriormente expuesto, la cantidad de agua plasmática que cruza la membrana basal en la unidad de tiempo (velocidad de filtración glomerular o VFG) se determina multiplicado el K_f por la suma algebraica de las fuerzas glomerulares de Starling:

$$VFG = K_f (P_{cg} - P_B - \Pi_{cg})$$

En los capilares glomerulares se filtra un gran volumen de agua plasmática y de sustancias disueltas en ella (~ 180 L/día, en el humano adulto sano), mediante un proceso de ultrafiltración a través de sus paredes. La medición de la VFG se realiza por medio del aclaramiento o depuración de sustancias como la creatinina o la inulina (ver capítulo 4). Existen diversos factores que regulan la VFG, siendo el más importante el flujo plasmático renal (FPR), el cual depende de los tonos relativos de las arteriolas aferente y eferente. Además, la contractilidad de las células mesangiales también contribuye a regular la VFG a través de modificaciones del flujo sanguíneo en los capilares glomerulares y en el K_f . Estas células tienen receptores para algunas sustancias endógenas con actividad biológica, que modifican dicha contractilidad.

Sustancias vasoactivas y hemodinámica renal

Las arteriolas aferentes y eferentes están inervadas por el sistema nervioso simpático y controlan la presión y el flujo sanguíneo en los glomérulos, al relajarse o contraerse en respuesta a la acción estimulante de diversas sustancias vasoactivas: angiotensina II, prostaglandina E₂, prostaciclina, tromboxano A₂, vasopresina, endotelinas y factor natriurético auricular.

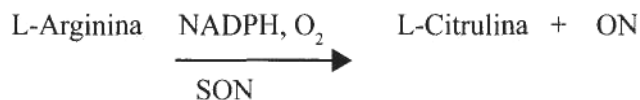
Sistema renina-angiotensina

La actividad de los nervios simpáticos y de la angiotensina II son los dos mecanismos más importantes que regulan la contracción de los vasos sanguíneos renales. En efecto, en condiciones fisiológicas normales, la Ang II es el principal regulador de la Ra. Esta sustancia reduce el flujo sanguíneo renal por: a) constreñir de manera directa el músculo liso de los vasos sanguíneos renales, b) aumentar el tono simpático renal (efecto en el SNC), y c) facilitar la neurotransmisión noradrenérgica en los riñones (efecto intrarrenal).

Además, la Ang II origina varios efectos que pueden alterar la VFG: a) constricción de las arteriolas aferentes que reduce la presión intraglomerular y tiende a disminuir la tasa de filtración glomerular; b) contracción de células mesangiales, que disminuye la superficie de los capilares glomerulares para la filtración, disminuyendo con ello la tasa de filtración glomerular, y c) constricción de las arteriolas eferentes (Re), lo que incrementa la presión intraglomerular y tiende a aumentar la tasa de filtración glomerular. El resultado final de estos efectos antagónicos sobre la VFG depende del estado fisiológico. En condiciones normales, la Ang II reduce levemente la tasa de filtración glomerular; sin embargo, durante la hipotensión en las arterias renales, predominan los efectos de la Ang II sobre la arteriola eferente, incrementando así la tasa de filtración glomerular.

Oxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es una molécula mensajera sintetizada por las células endoteliales de los vasos sanguíneos a partir de la L-arginina y mediante la actividad de las sintasas de óxido nítrico (SON):



El ON participa en el control del tono vascular y, para ello, difunde a las células musculares lisas, y activa a la enzima soluble guanililciclase, la cual cataliza la conversión del trifosfato de guanosina (GTP) en monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). El aumento de concentración de GMPc en las células musculares lisas genera varios efectos, entre ellos la relajación muscular.

MANEJO RENAL DE AGUA Y ELECTROLITOS

El manejo renal de agua y solutos filtrados es un proceso complejo e integrado durante el cual el volumen del filtrado glomerular y su composición se alteran de manera progresiva, mientras el líquido fluye por los diferentes segmentos tubulares. En el túbulo proximal es reabsorbido de 60 a 80% del agua y solutos filtrados. La resorción de agua es un proceso pasivo e isoosmótico, impulsado de manera primaria por la resorción de los iones de Na^+ . Estos iones difunden al interior de las células proximales y salen de ellas mediante la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, localizada en la membrana basolateral (Figura 9-4). Además de la resorción activa de Na^+ , los túbulos proximales resorben también otros electrólitos (K^+ , HCO_3^- , Cl^- , Ca^{++} y Mg^{++}) y compuestos como la glucosa y los aminoácidos. En este sitio existen sistemas de transporte que secretan diversas sustancias endógenas y xenobióticos (este tema fue abordado en el capítulo 4). Para que los procesos de resorción y secreción funcionen adecuadamente, se requiere de un elevado aporte de energía y, por ello, las células proximales tienen abundantes mitocondrias. Esta

circunstancia explica el hecho de que los xenobióticos que afectan la producción de energía, o a cualquiera de los sistemas especializados de transporte, puedan dañar profundamente la función renal. En el túbulo proximal hay, además, absorción paracelular abundante de agua y solutos.

En el asa de Henle, se resorbe de 15 a 20% del agua, y 20 a 30% de Na^+ y K^+ . El líquido tubular que ingresa en el tramo descendente delgado es isoosmótico y allí las células son permeables al agua; en este sitio el NaCl es resorbido por difusión pasiva. En cambio, la porción ascendente gruesa del asa es impermeable al agua, y en ella la resorción de Na^+ y Cl^- se realiza por transporte activo mediante un mecanismo de cotransporte de $\text{Na}^+ \sim \text{K}^+ \text{-Cl}^-$ (la energía es proporcionada por la $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-ATPasa}$). En el túbulo distal, la resorción del Na^+ intraluminal se realiza por intercambio de K^+ y H^+ . Asimismo, el volumen de líquido tubular se reduce de 20 a 30% durante su paso por los segmentos distales de la nefrona. El túbulo colector regula el volumen y la composición final de la orina. En efecto, en este sitio, los sistemas de transporte activo resorben Na^+ y secretan K^+ y H^+ , y el volumen de orina es regulado mediante la acción de la hormona antidiurética que aumenta la permeabilidad del túbulo colector para el agua, dando origen a orina concentrada.

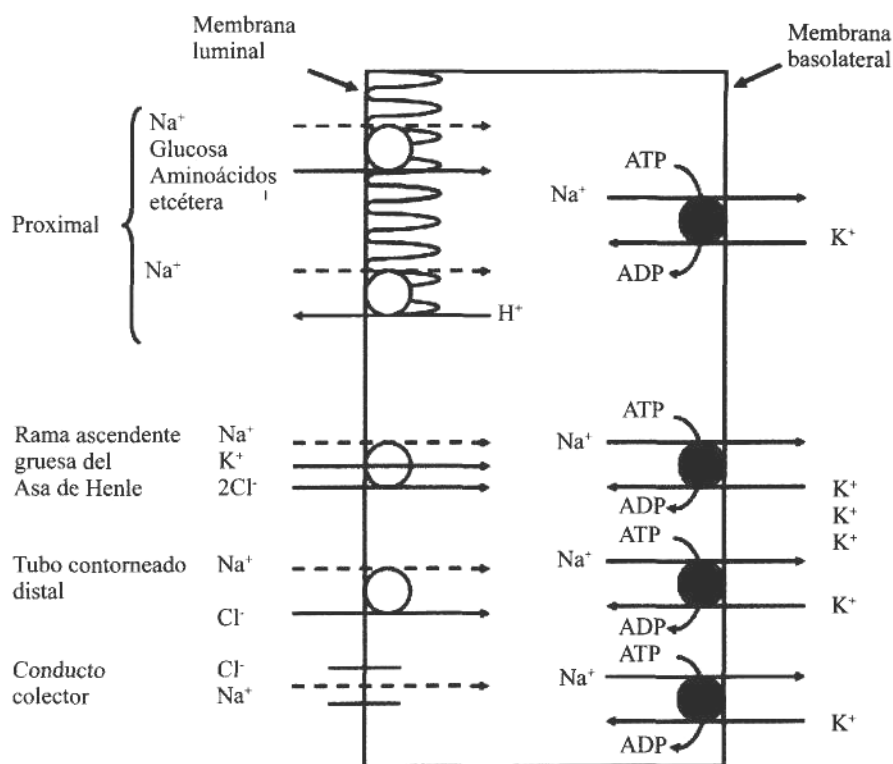


Figura 9-4.
Resorción de
electrolitos en los
diferentes trayectos
de la nefrona
(modificada de
Vander, 1993).

INSUFICIENCIA RENAL PRODUCIDA POR LOS XENOBIÓTICOS

Para que los riñones realicen adecuadamente sus funciones requieren de un aporte suficiente de sangre. Es bien conocido que la isquemia renal, durante períodos variables, produce alteraciones funcionales que requieren de tiempo considerable para su recuperación o que pueden ser irreversibles. Así, en condiciones fisiopatológicas, la reducción pronunciada del filtrado glomerular puede ocurrir súbitamente (falla renal aguda) o desarrollarse durante un tiempo prolongado (insuficiencia renal crónica). En el Cuadro 9-2 se presentan las características generales de la insuficiencia renal y algunos ejemplos de xenobióticos que la producen.

Cuadro 9-2. INSUFICIENCIA RENAL PRODUCIDA POR LOS XENOBIÓTICOS

INSUFICIENCIA RENAL	PATOGENIA	MECANISMO INVOLUCRADO	AGENTES NEFROTÓXICOS
a) AGUDA <i>Se caracteriza por la caída repentina de la VFG, acompañada de hiperazoemia.</i>	Hipoperfusión/hipofiltración.	Vasoconstricción renal.	AINES.
	Necrosis tubular aguda.	Lesión glomerular.	Medios de contraste radiográficos.
		Lesión tubular directa.	Acetaminofeno. Metales pesados.
	Bloqueo del flujo del filtrado glomerular.	Obstrucción intratubular.	Medios de contraste radiográficos.
b) CRÓNICA <i>Suele ser irreversible y conducir a la destrucción progresiva de las nefronas.</i>	Nefritis túbulointersticial.	Inmunitario, inflamatorio.	b-Lactámicos. AINES, Tetraciclina.
	Nefritis túbulo intersticial crónica.	Inmunitario, inflamatorio.	Cisplatino, Litio, Cadmio, Plomo.
	Necrosis papilar.	Isquemia, lesión celular.	AINES.

Insuficiencia renal aguda (IRA)

La insuficiencia renal aguda es un síndrome caracterizado por el deterioro rápido de la función renal, que origina la acumulación de sustancias nitrogenadas, junto con otras manifestaciones que incluyen alteraciones en la regulación de electrolitos, del equilibrio ácido-base, del balance de líquidos y oliguria (diuresis inferior a 400 mL/día en los adultos). De acuerdo con la ubicación de la causa, la IRA puede ser de tres tipos: a) prerrenal, b) parenquimatosa, y c) posrenal, cuando se obstruyen las vías urinarias.

a) IRA prerrenal

Es la forma más frecuente de insuficiencia renal y se produce como consecuencia de la hipotensión sistémica o de la hipovolemia, las cuales generan descenso de la presión de filtración en los glomérulos. No hay lesión histológica, por lo que se puede recuperar la función renal cuando se corrigen las causas desencadenantes.

Se debe subrayar que los mecanismos de transporte localizados en los túbulos renales dependen del suministro adecuado de oxígeno y de los nutrientes presentes en la sangre para su buen funcionamiento; por ejemplo, el transporte elevado de sodio que se realiza en el túbulo proximal puede ser uno de los mecanismos afectados por el deterioro en la irrigación sanguínea renal. Este fenómeno es de gran importancia fisiopatológica, ya que se ha descrito que la mayoría de los procesos relacionados con el transporte de solutos en el túbulo proximal están acoplados, por mecanismos específicos, al transporte de sodio. Tal es el caso de la secreción proximal del ion H^+ , que se encuentra acoplada a la reabsorción de sodio por un mecanismo de contratransporte en la membrana luminal (borde en cepillo), en donde la energía para la entrada de sodio en la célula (a favor de un gradiente de concentración) se transfiere al ion H^+ , el cual es transportado desde el in-

terior de la célula hasta la luz tubular. De esta manera, cualquier alteración fisiopatológica que afecte el transporte proximal de sodio también afectará la secreción del ion H^+ , así como el transporte de los solutos acoplados a la reabsorción del Na^+ , como glucosa y aminoácidos, con repercusiones variables en la homeostasis corporal.

En este contexto, la producción del filtrado glomerular es el proceso fundamental para que las células de los túbulos renales realicen sus funciones. Cuando no se filtra lo suficiente, importa poco que los mecanismos tubulares de reabsorción (electrólitos, glucosa, aminoácidos, etc.) estén afectados o no, o que los mecanismos de secreción de iones (K^+ , H^+ o NH_4^+) funcionen bien o mal. Así, con una perfusión sanguínea y un filtrado glomerular insuficientes, el trabajo desarrollado por las células renales en los distintos segmentos tubulares no se realiza adecuadamente.

Por otra parte, durante la falla renal aguda, la unión corticomedular ha sido identificada como un lugar particularmente susceptible de ser dañado (incluyendo el túbulo proximal descendente y la porción medular ascendente gruesa de la nefrona) porque es una zona de flujo sanguíneo relativamente bajo y de tensión baja de oxígeno, a pesar de tener una actividad metabólica alta debido a la reabsorción activa de sodio.

b) IRA parenquimatosa

El daño agudo de los riñones puede originar necrosis tubular aguda (NTA). La necrosis se produce por las siguientes causas: isquemia por hipoperfusión renal y por la acción de sustancias tóxicas que lesionan las células tubulares o producen insuficiencia renal modificando la perfusión renal, la función de los glomérulos, o a través del daño estructural (IRA nefrotóxica). Las lesiones no son reversibles de forma inmediata aunque se recupere la perfusión renal o se eliminen los agentes nefrotóxicos.

Las células de los túbulos proximales son más propensas al daño producido por la isquemia, debido a que su metabolismo depende exclusivamente de la fosforilación oxidativa mitocondrial (dependiente del oxígeno) para la síntesis de ATR ya que no pueden generar este compuesto energético a partir de la glucólisis anaerobia. La isquemia celular produce alteraciones en el transporte de iones y en la integridad de la membrana, que conducen a la necrosis celular. Estas alteraciones comprenden: reducción de la síntesis de ATR inhibición del transporte activo del sodio y de otros solutos, deficiencia para regular el volumen celular y edema de las células, desorganización del citoesqueleto, acumulación de calcio intracelular, trastorno en el metabolismo de los fosfolípidos, formación de radicales libres, y peroxidación de los lípidos de la membrana. Aunque las funciones de las células epiteliales se alteran durante la isquemia, las lesiones mediadas por los radicales libres son mayores durante la reperfusión y la reoxigenación. Ahora bien, el epitelio tubular necrosado puede permitir fugas de agua y de los solutos filtrados hacia el intersticio renal, haciendo ineficiente el proceso de filtración glomerular. Además, las células tubulares necrosadas pueden descamarse hacia la luz de los túbulos, obstruyendo así el flujo de orina y aumentando la presión intratubular, lo que altera aún más la formación del filtrado glomerular.

En cuanto a los agentes nefrotóxicos, al reabsorber el agua los riñones, los concentran en la luz de los túbulos, exponiendo con ello las membranas

luminales de las células tubulares a concentraciones altas de estas sustancias; además, debido al proceso de reabsorción de los xenobióticos, éstos pueden alcanzar en las células tubulares concentraciones muy superiores a las que tienen en el resto del organismo y ejercer así un efecto directo sobre ellas. La acción nociva dependerá de la naturaleza del tóxico, de su concentración, de la duración de la exposición, así como de otras condiciones como la susceptibilidad o resistencia de las personas o de los animales.

En algunos casos, los xenobióticos interfieren con la secreción tubular de aniones y de cationes orgánicos. Esta secreción elimina del organismo la mayoría de las sustancias químicas que ingresaron en él, ya sea con propósitos terapéuticos (por ejemplo, antibióticos), por adicciones (por ejemplo, morfina) o por intentos suicidas. En esta circunstancia, pueden ocurrir efectos tóxicos en el organismo debido a que el sistema de eliminación renal está incapacitado para cumplir con su función y, por lo tanto, los xenobióticos retenidos pueden ocasionar efectos tóxicos, aun cuando hayan sido administrados en la dosis adecuada. Ejemplos de xenobióticos que interfieren con estos sistemas de secreción tubular son: el antioxidante etoxiquina, el insecticida organofosforado paratión, y el cadmio.

c) IRA posrenal

Se produce por la obstrucción de las vías urinarias en el trayecto de la pelvis renal hasta la uretra. El líquido filtrado aumenta la presión intraluminal disminuyendo así la velocidad de filtración glomerular.

Insuficiencia renal crónica (IRC)

Muchas formas de daño renal agudo progresan hacia la insuficiencia renal crónica (IRC). A diferencia del daño renal agudo, luego del cual los riñones pueden recuperar sus funciones, el daño renal crónico frecuentemente es irreversible y conduce a la destrucción progresiva de las nefronas. En estas circunstancias, se produce hipertrofia estructural y funcional de las nefronas restantes; en estas nefronas se incrementa el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular a causa de la disminución de la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes, aunque la caída de la resistencia en las arteriolas aferentes parece ser mayor. Esto genera aumento de la presión en los capilares glomerulares y, en consecuencia, se incrementa también la presión neta de filtración. La hipertrofia compensadora se debe a la hiperfiltración adaptativa, mediada por los cambios hemodinámicos en los capilares glomerulares antes descritos.

El volumen de los glomérulos suele aumentar, así como la longitud y el diámetro de los túbulos, especialmente del trayecto proximal, lo que aumenta la reabsorción proximal manteniendo el equilibrio glomérulo-tubular. Estas modificaciones estructurales son mecanismos adaptativos para el manejo adecuado de algunas sustancias, como el agua, el sodio y el potasio, aunque con otras sustancias los riñones insuficientes sólo realizan su regulación parcial, como sucede con el fósforo y el equilibrio ácido-base. Sin embargo, en última instancia, estas adaptaciones no son efectivas porque predisponen al aumento de trabajo y a la esclerosis de los glomérulos menos afectados, lo que a su vez conduce a su destrucción final.

Al margen de su causa, el impacto final de la reducción severa de la masa de nefronas es la alteración funcional de prácticamente todos los sistemas del organismo. Esto se debe a que el riñón mantiene la composición normal del líquido

extracelular, el cual rodea todas las células del cuerpo. Por lo tanto, la incapacidad renal para mantener esa composición en condiciones normales, repercute en múltiples órganos. En este contexto, es conveniente señalar que uremia es el término que generalmente se aplica a las personas con pérdida grave de la función renal. Aunque las causas del síndrome no se conocen, originalmente se adoptó este término debido a la presunción de que las anomalías resultaban de la retención en la sangre de la urea y de otros productos finales del metabolismo que normalmente se excretan en la orina. Por otra parte, la insuficiencia renal suele acompañarse de malnutrición grave, alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, así como del uso ineficiente de la energía.

El balance del sodio se puede mantener normal hasta las etapas tardías de la IRC. En efecto, los riñones son capaces de eliminar una cantidad de sodio similar a la ingerida, a pesar de la disminución del sodio filtrado, aumentando su excreción fraccionaria (la proporción de sodio eliminado respecto al filtrado) que llega a alcanzar valores de hasta 15 a 20%. Los riñones también son capaces de mantener el equilibrio normal de agua, aunque con la insuficiencia disminuye su capacidad para concentrar la orina, cuya osmolaridad se mantiene próxima a la isotonicidad, de forma que la eliminación de agua se aproxima a los dos litros diarios. Este problema clínicamente se manifiesta por poliuria. Por otra parte, la eliminación urinaria de potasio aumenta a causa de la disminución de la reabsorción tubular. Además, en fases avanzadas de la IRC, aumenta la cantidad de potasio que se elimina por las heces fecales. Debido a ello, se puede mantener la concentración normal de potasio en el plasma; sin embargo, como en el caso del sodio, existe muy poca reserva renal para adaptarse a los cambios del consumo de potasio en la dieta.

Con filtrados glomerulares inferiores a 30 mL/min, el grado de acidosis metabólica es variable. La eliminación de iones H^+ , así como la acidez titulable, disminuyen y, en consecuencia, la eliminación neta de ácidos por la orina es baja y se desarrolla un balance positivo de hidrogeniones. En fases avanzadas de la IRC, la acidosis metabólica es habitual, por la retención de fosfatos, sulfatos y otros aniones.

Resumiendo, el deterioro progresivo de la función renal vinculado con el daño crónico de los túbulos y el intersticio puede presentarse con el tratamiento farmacológico a largo plazo (analgésicos, litio, ciclosporina, etc.) o por la exposición ocupacional prolongada hacia algunos xenobióticos. El avance hacia la insuficiencia renal crónica se relaciona principalmente con procesos fisiopatológicos secundarios desencadenados por la lesión inicial.

SITIOS DE DAÑO Y ACCIONES NEFROTÓXICAS DE LOS XENOBIÓTICOS

Algunos xenobióticos pueden actuar en sitios específicos de las nefronas y afectar de manera selectiva la estructura o función de las células renales. El daño selectivo es un fenómeno complejo que puede ser atribuido a diferentes causas, entre ellas: las diferencias del flujo sanguíneo regional, el transporte y acumulación de los xenobióticos en las células, la reactividad de los blancos celulares (receptores), el equilibrio de reacciones de bioactivación-destoxificación, el metabolismo energético, y la eficacia de los mecanismos de regeneración y reparación celular.

Glomérulos

Los xenobióticos pueden funcionar como haptenos al fijarse, mediante interacciones electrostáticas, a las cargas amónicas de los capilares glomerulares, lo que desencadena la formación de anticuerpos. Luego, las reacciones de los anticuer-

pos con los antígenos de superficie celular conducen a la formación de depósitos inmunitarios dentro de los glomérulos y al daño de este tejido.

Túbulos proximales

Son el sitio dañado con más frecuencia por los xenobióticos. Esto se debe parcialmente a la acumulación selectiva de las sustancias químicas en este segmento de la nefrona. En efecto, la secreción de aniones y cationes orgánicos y el transporte celular de metales pesados y de sustancias conjugadas con glutatión (GSH) permite su acumulación en las células proximales. La reactividad de los xenobióticos con los blancos subcelulares o moleculares determina su toxicidad. Además, la bioactivación de sustancias por el citocromo-P450 se realiza principalmente en este segmento de la nefrona.

Asa de Henle y túbulos distales y colectores

El daño inducido por los xenobióticos en las estructuras más lejanas de los túbulos es poco frecuente. En estos sitios, los cambios funcionales se manifiestan principalmente como alteraciones del transporte de sodio y de la capacidad de concentración y acidificación de la orina. Entre los fármacos que producen toxicidad aguda en las partes más distales de la nefrona se encuentran la anfotericina B, el cisplatino y el metoxifluorano. Estos medicamentos inducen poliuria resistente a la acción de la hormona antidiurética.

Ahora bien, los riñones pueden ser dañados de manera aguda o crónica por muchos xenobióticos, los cuales actúan de diferentes maneras. En el Cuadro 9-3 se presentan algunos de los mecanismos generales de daño producidos por estas sustancias.

Cuadro 9-3. SITIOS DE DAÑO Y MECANISMOS GENERALES DE NEFROTOXICIDAD DE LOS XENOBIÓTICOS

MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD	SITIOS DE DAÑO	XENOBIÓTICOS
1) Alteraciones del flujo sanguíneo renal.	Las sustancias químicas pueden afectar la reactividad de los vasos sanguíneos, alterando el FSR y disminuyendo la VFG.	*AINES. Bloquean la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras en los riñones.
2) Acción tóxica en las células tubulares.	Los xenobióticos entran en contacto con las células tubulares mediante los procesos de reabsorción y secreción. Así, pueden dañar: organelos, enzimas, la síntesis de ATP, etc., y generar daño funcional o muerte celular.	* Aminoglucósidos. *Micotoxinas. *Metales pesados. Tetracloruro de carbono.
3) Daño inmunológico.	Al actuar como haptenos, las sustancias químicas pueden dañar los glomérulos y las células intersticiales.	*Meticilina. *Rifampicina.
4) Obstrucción de túbulos o ureteros.	Los xenobióticos pueden precipitar y formar cristales en la luz de los túbulos y ureteros, al concentrarse la orina o cambiar el pH del filtrado glomerular.	*Sulfonamidas. *Metisergida.
5) Acción carcinógena.	Algunas sustancias o sus metabolitos pueden generar cáncer.	*Paracetamol. *Aflatoxinas.

Respecto a la toxicidad de los xenobióticos, es importante considerar que las sustancias químicas pueden dañar a las células renales por diferentes mecanismos; entre ellos se encuentran los siguientes:

a) Estrés oxidativo y sustancias alquilantes

Algunos xenobióticos son biotransformados en intermediarios reactivos (agentes alquilantes) capaces de producir daño celular. Los metabolitos con deficiencia de electrones (electrófilos) se unen covalentemente a compuestos nucleófilos (con alto contenido de electrones) de las células, como proteínas y lípidos. Esto interfiere la actividad biológica de las macromoléculas, iniciándose así el daño celular. Además, ciertas sustancias pueden inducir estrés oxidativo al aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), como el anión superóxido y los radicales hidroxilo. Las ERO reaccionan con diversos componentes de las células induciendo daño tóxico por mecanismos como: 1) peroxidación de lípidos, fenómeno que modifica la fluidez, la permeabilidad y el transporte de la membrana; 2) inactivación de enzimas por oxidación de grupos sulfhidrilo o amino de estas proteínas; 3) despolimerización de polisacáridos, y 4) rotura de cromosomas y filamentos de ADN. Cada uno de estos fenómenos puede producir lesión o muerte celular.

b) Volumen celular y homeostasis de iones

Estos procesos, que son regulados de manera estrecha, son necesarios para el funcionamiento adecuado de los procesos de reabsorción de las células epiteliales tubulares. Algunos tóxicos pueden alterar el volumen de agua y la concentración intracelular de iones al interactuar con la membrana plasmática y aumentar su permeabilidad a iones o al inhibir la producción de energía; por ejemplo, la pérdida de ATP disminuye o inhibe la función de los transportadores que acarrean iones a través de la membrana; cuando disminuye la concentración intracelular de ATP, disminuye también la actividad de la Na^+, K^+ -ATPasa, lo que genera salida de iones de K^+ , entrada de iones de Na^+ y Cl^- , tumefacción de la célula y, finalmente, lisis celular.

c) Citoesqueleto y polaridad celular

Algunas sustancias dañan la integridad de la membrana plasmática mediante: 1) pérdida del borde en cepillo, 2) formación de vesículas, y 3) alteración de la polaridad. Esto puede ser debido a cambios inducidos por los xenobióticos en los componentes del citoesqueleto y por interacciones entre éste y la membrana, o por alteraciones del metabolismo energético, o de la homeostasis del Ca^{++} y de los fosfolípidos.

d) Mitocondrias y lisosomas

Ciertos xenobióticos producen disfunción de las mitocondrias, lo que daña los procesos celulares que dependen de ATP. A su vez, los lisosomas son el blanco de diversas sustancias que inducen daño celular al romper su membrana y liberar enzimas y agentes tóxicos. La liberación de proteasas (hidrolasas) hacia el citosol degrada sustratos como proteínas de membrana y del citoesqueleto, lo que puede conducir a la muerte de la célula. Entre las

sustancias que afectan a los lisosomas se encuentran los aminoglucósidos y la gasolina sin plomo.

e) Calcio intracelular

El calcio (Ca^{++}) participa en diversas funciones celulares. Su concentración en el citoplasma es de ≈ 100 nM y este valor se mantiene en contra de un gradiente extracelular muy grande (10,000:1), por medio de bombas y canales localizados en la membrana plasmática y en el retículo endoplásmico. El aumento de concentración del Ca^{++} libre intracelular activa fosfolipasas y proteasas y, además, puede producir alteraciones de la estructura y función del citoesqueleto.

f) Fosfolipasas

Se ha sugerido que la activación de la fosfolipasa A, (PLA₂), familia de enzimas que hidrolizan el enlace acilo de los fosfolípidos y generan ácido araquidónico y lisofosfolípidos, participa en el daño celular por varios mecanismos. Los lisofosfolípidos son tóxicos para las células porque alteran la permeabilidad de la membrana y desacoplan la respiración mitocondrial. Sin embargo, la participación de la PLA₂ en el daño celular es un tema controvertido, puesto que no está claro si los cambios en la actividad de esta enzima son causa de lesión o muerte celular, o consecuencia de las mismas.

g) Endonucleasas

Se ha postulado que su activación participa en la muerte celular. Después de la isquemia renal ha sido observada la formación de estructuras escalonadas en el ADN, un marcador de activación de endonucleasas, lo que se ha relacionado con necrosis celular en riñones isquémicos de ratas y en segmentos de túbulo proximales de nefronas aisladas luego de un estado de hipoxia.

XENOBIÓTICOS CON ACCIONES NEFROTÓXICAS

Existen muchas sustancias que afectan adversamente a los riñones. Entre ellas, se encuentran los metales pesados, los hidrocarburos halogenados, los destilados del petróleo, las micotoxinas y diversos medicamentos. En el Cuadro 9-4 se presentan algunos ejemplos de estos xenobióticos.

Cuadro 9-4. EJEMPLOS DE SUSTANCIAS NEFROTÓXICAS

FÁRMACOS	CONTAMINANTES AMBIENTALES
1) Analgésicos y antiinflamatorios: AINES (acetaminofeno).	1) Metales: cadmio, cromo, mercurio, níquel, plomo.
2) Antibióticos: aminoglucósidos, á-lactámicos, vancomicina, sulfonamidas, polimixinas.	2) Hidrocarburos alifáticos halogenados: CHCl ₃ , CCl ₄ , 1,2-dibromoetano, tetracloroetileno.
3) Antineoplásicos: adriamicina, cisplatino, nitrosoureas, mitomicina C, metotrexato.	3) Solventes orgánicos: tolueno, etilenglicol, dietilenglicol.
4) Inmunosupresores: D-penicilamina, ciclosporina.	4) Micotoxinas: aflatoxinas.
5) Medios de contraste radiográfico: diatrizoatos, yodohipuratos, yodotalamatos.	5) Plaguicidas: lindano, paraquat, diquat.
6) SNC: enflorano, metoxifluorano, litio.	

(CHCl₃=cloroformo, CCl₄=tetracloruro de carbono)

Es importante señalar que muchos de estos compuestos, además de dañar a los riñones, ejercen acciones nocivas en otros órganos y tejidos corporales. Por ello, en el análisis toxicológico de las sustancias que a continuación se describen, se incluirán algunos efectos tóxicos extrarrenales.

Metales pesados

La exposición de los seres humanos y de los animales a los metales pesados se puede dar por el consumo de alimentos y agua contaminados con estas sustancias. Además, el gran desarrollo de la industria y de la minería ha generado enfermedades ocupacionales causadas por los metales tóxicos. Tales sustancias ejercen sus efectos nocivos al combinarse con uno o más grupos reactivos (ligandos) de moléculas esenciales para el funcionamiento normal de las células. Por ello, sus mecanismos de toxicidad incluyen alteraciones estructurales y funcionales: cambios de permeabilidad de la membrana, inactivación de enzimas, interacciones con el ADN y acciones inmunodepresoras. Se debe señalar que los metales presentan distintas formas o especies químicas de un mismo elemento (especiación). Así, los diferentes estados de oxidación de un metal y los diferentes compuestos inorgánicos y orgánicos en que se encuentran implican diferencias estructurales y de las propiedades fisicoquímicas. Esto modifica la toxicocinética y la toxicodinamia del metal; por ejemplo, el Ar³⁺ es mucho más tóxico que el Ar⁵⁺.

Cadmio (Cd)

Desde mediados del siglo XX, la producción y el uso del cadmio a nivel industrial se ha incrementado considerablemente, lo que ha generado contaminación ambiental y en áreas de trabajo. El cadmio se usa como pigmento (plásticos, vidrios y lacas); en aleaciones de cobre, aluminio y plata; en la producción de pilas de cadmio-níquel; como estabilizador de termoplásticos; en la fabricación de fotoconductores; en la litografía, etcétera.

Las principales fuentes de exposición al cadmio para la población en general son el consumo de alimentos contaminados, y el humo del tabaco en las personas que fuman. En el hombre, se estima que la absorción media de cadmio en el tracto gastrointestinal es de $\approx 5\%$ del total ingerido, en tanto que en los pulmones se absorbe 50% del cadmio contenido en el humo del tabaco. Una vez absorbido, el cadmio es distribuido por la sangre en los tejidos corporales en donde se une a la metalotioneína, una proteína rica en cisterna y con un peso molecular aproximado a 7000. Algunos metales como el zinc y el cadmio inducen la síntesis hepática de esta proteína. El zinc, administrado simultáneamente con el cadmio, protege parcialmente contra la nefrotoxicidad de éste. La mayor parte del contenido total de cadmio en el organismo se acumula en el hígado y en los riñones, con una concentración renal mayor que la del hígado. Cuando la concentración de metalotioneína en las células de estos órganos es superada por concentraciones mayores de cadmio, el metal libre ejerce sus acciones tóxicas, cuyas primeras manifestaciones se presentan en los riñones.

En efecto, este metal actúa sobre las células tubulares proximales disminuyendo la reabsorción de glucosa y aminoácidos, lo que se manifiesta por la presencia de estas sustancias en la orina (glucosuria y aminoaciduria, respectivamente); además, disminuye también la capacidad de las células proximales para secretar p-aminohi-purato (PAH). Al aumentar el daño renal, se eliminan en la orina proteínas de bajo y alto peso molecular. Los obreros que fabrican baterías de cadmio/níquel y que se exponen a cantidades altas de óxido de cadmio (CdO) presentan proteinuria constante. Este daño puede manifestarse durante años luego del retiro de los trabajadores de la fuente de exposición, lo cual se explica por la prolongada vida media del cadmio en el organismo (10 a 30 años). En intoxicaciones crónicas son habituales las osteopatías que parecen estar relacionadas con una alteración del metabolismo del calcio. Uno de los indicadores tempranos de daño renal es la presencia en la orina de β_2 -microglobulina, una proteína de peso molecular bajo, que normalmente es reabsorbida en los túbulos proximales.

Cromo (Cr)

La exposición al cromo es principalmente de naturaleza ocupacional. Los trabajos asociados con el riesgo de intoxicación por este metal incluyen: industrias cromadoras (galvanoplastia), curtido del cuero y producción de anticorrosivos para radiadores. Los compuestos de Cr se absorben en el tracto gastrointestinal y en los pulmones, y este metal se almacena en todos los tejidos corporales. Los riñones excretan $\approx 60\%$ de la cantidad ingerida de cromatos (dentro de las 8 horas posteriores a la ingestión), aunque la excreción urinaria puede tardar más de 14 días. Otras vías de eliminación incluyen la leche materna y las heces fecales.

La toxicidad de los compuestos de Cr^{6+} se relaciona con su acción oxidante, ya que al ser biotransformados *in vivo* se transforman en compuestos de Cr^{3+} . La intoxicación aguda se caracteriza por sed intensa, choque y oliguria o anuria, pudiendo aparecer también el síndrome hepatorenal (SHR). Luego de la intoxicación se presenta necrosis de las células tubulares (cromatos y dicromatos). La evolución rápida hacia la anuria pronostica un desenlace desfavorable. En la muerte de individuos por intoxicación aguda se ha identificado nefritis hemorrágica. Por otra parte, en la intoxicación crónica aparece dermatitis ezematosa, hepatitis, y aumenta la frecuencia del cáncer pulmonar. Además, los compuestos del Cr^{6+} pueden producir disfunción tubular en los trabajadores expuestos por tiempo prolongado, la cual se caracteriza por la presencia en la orina de β -glucuronidasa y concentraciones altas de proteínas, como las β_2 -microglobulinas.

El diagnóstico de la intoxicación por este metal puede basarse en las siguientes determinaciones: las concentraciones de cromo en sangre son superiores a 2.65 µg/100 mL, hay hematuria y proteinuria, mientras que el deterioro de la función hepatocelular se puede explorar con pruebas de función hepática.

Mercurio (Hg)

El mercurio existe en la naturaleza en tres formas: elemental (Hg^0), inorgánico (Hg^+ , Hg^{++}) y orgánico (R-Hg-R). El origen de las intoxicaciones, las propiedades farmacocinéticas y los efectos biológicos difieren entre estas formas del mercurio. En efecto, la toxicidad del mercurio inorgánico y elemental generalmente se deriva de la exposición industrial, mientras que la toxicidad de los compuestos orgánicos (organomercuriales) puede afectar a la población en general como consecuencia de la contaminación ambiental.

El mercurio inorgánico y elemental se utiliza en la fabricación de termómetros, explosivos, lámparas, equipo eléctrico y baterías. A su vez, los compuestos organomercuriales, entre otros usos, se aplican como fungicidas para conservar granos y semillas. Estos compuestos, cuando contaminan el agua, se incorporan en las cadenas tróficas y llegan a los animales superiores y a los seres humanos, pudiendo generar serios problemas a la salud caracterizados por daño neurológico y malformaciones congénitas (enfermedad de Minamata).

El mercurio elemental se absorbe bien por inhalación (vapor) pero es mal absorbido en el tracto gastrointestinal. Durante el proceso de distribución, cruza la barrera hematoencefálica y se acumula en el SNC porque en este sitio el Hg^0 es oxidado a Hg^{++} (atrapamiento iónico). El mercurio elemental también se distribuye en los riñones, hígado y corazón, y puede cruzar la placenta. A su vez, la absorción moderada del mercurio inorgánico en el tracto gastrointestinal (7 a 15%) puede generar problemas de toxicidad. Las sales inorgánicas se disocian en iones mercúrico (Hg^{++}) y se acumulan en concentraciones altas en los riñones. Se debe señalar que el mercurio inorgánico no cruza de manera importante la barrera hematoencefálica. Por otra parte, la absorción de los compuestos organomercuriales en el tracto gastrointestinal es elevada; por ejemplo, cuando el metil-mercurio se administra oralmente se absorbe casi por completo (90%); sin embargo, la absorción dérmica de este compuesto es muy pobre. Hay dos tipos de compuestos orgánicos de mercurio: los alquil-mercurio y los aril-mercurio. El grupo del alquil-mercurio (por ejemplo, monometilmercurio) de naturaleza liposoluble se distribuye de manera amplia en los tejidos corporales. Estos compuestos cruzan con facilidad la placenta y tienen gran afinidad por la hemoglobina fetal. En relación con los aril-mercurio, el fenil-mercurio y el metoxi-etil-mercurio se absorben con mayor facilidad que las sales inorgánicas, pero una vez que se encuentran en el organismo son biotransformados por ruptura del enlace C-Hg para liberar mercurio inorgánico. En consecuencia, la toxicidad de estos compuestos se asemeja más a la intoxicación por sales inorgánicas de mercurio que a la intoxicación con compuestos de alquil-mercurio.

Ahora bien, la excreción del Hg^0 y del Hg^{++} se realiza fundamentalmente por la orina y las heces fecales, con una vida media de 40 a 60 días, mientras que la principal vía de eliminación del metil-mercurio es la bilis, de donde pasa a las heces fecales. Debido a que el metil-mercurio cruza con facilidad la mucosa intestinal, se presenta el fenómeno de circulación enterohepática con una vida media para este compuesto de —70 días. Además, los compuestos de alquil-mercurio se acumulan en los glóbulos rojos de la sangre, lo que prolonga su excreción, mientras que los compuestos de fenil-mercurio, al ser

transformados en mercurio inorgánico, abandonan el organismo con mayor rapidez.

La afinidad del mercurio por los grupos sulfidrilo inhibe una gran variedad de enzimas y de proteínas transportadoras. El mercurio también se une a otros ligandos (grupos amino, fosforilo, carboxilo, etc.), lo que puede contribuir a la toxicidad celular de este metal. En este contexto, las sales inorgánicas del mercurio producen daño gastrointestinal, hepático y renal. Durante la intoxicación aguda con estos compuestos (Hg^{++}) se presenta dolor abdominal intenso, diarrea sanguinolenta, etc., y de un día a dos semanas después de su ingestión, aparece la disminución o la ausencia del flujo urinario. La muerte se presenta por uremia. Los compuestos de alquil-mercurio se concentran en el SNC produciendo ataxia, temblores y convulsiones. A su vez, en la intoxicación crónica producida por compuestos organomercuriales o por sales mercúricas se genera dermatitis, anemia, daño hepático y de los riñones que progresa a insuficiencia renal con anuria.

Los efectos nefrotóxicos del mercurio están estrechamente relacionados con la exposición a la forma química de este metal. Las sales inorgánicas (Hg^+ y Hg^{++}) ejercen su acción tóxica principalmente sobre el tercer segmento del túbulo proximal (parte recta), mientras que los organomercuriales actúan sobre todo el trayecto del túbulo proximal. Las sales inorgánicas producen daño estructural y funcional sobre la membrana del borde en cepillo y las mitocondrias de las células de la parte recta del túbulo proximal. Las alteraciones estructurales se caracterizan por la aparición de hinchazón y el desarrollo de necrosis celular. El daño temprano se caracteriza por la eliminación urinaria de enzimas que se encuentran en la membrana del borde en cepillo de las células proximales; a mayor daño, aparecen en la orina enzimas intracelulares de esta parte de la nefrona. Las intoxicaciones agudas producidas por el ion Hg^{++} pueden causar falla renal; cuando ésta se presenta, aparece una poliuria breve seguida por oliguria o anuria. Las alteraciones de la función tubular pueden durar varios meses.

Por otra parte, la intoxicación crónica conduce a la presencia de glucosa, aminoácidos y proteínas en la orina. La caída de la velocidad de filtración glomerular (causada por vasoconstricción) y el daño tubular también están asociados con la exposición al mercurio por tiempo prolongado. En estudios *in vitro*, se ha encontrado que el HgCl_2 ($50 \mu\text{M}$) produce cambios estructurales pronunciados en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico de células proximales de riñones de rata, que indican daño celular irreversible. Esta nefropatía también se ha observado en otros roedores durante la intoxicación aguda o crónica con metilmercurio.

El diagnóstico de la intoxicación con mercurio puede establecerse por la presencia de proteinuria y hematuria, aunque estos parámetros fisiopatológicos pueden estar ausentes en la intoxicación crónica. Además, la excreción urinaria de mercurio ($> 0.3 \text{ mg/día}$) indica la posibilidad de envenenamiento.

Plomo (Pb)

La intoxicación con plomo en los seres humanos se debe principalmente a la exposición ocupacional. Los trabajos asociados con el riesgo de intoxicación por este metal incluyen: producción de acumuladores, pinturas, industria química, fundiciones, industria del vidrio, alfarería, fábricas de quemadores y molinos, soldadura y aleaciones de latón, vitrales e imprentas. Además, los alimentos ácidos (frutas y jugos de vegetales) pueden liberar el plomo de jarros y platos de barro mal vidriados, facilitando de esta manera su absorción.

El plomo puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal, por los pulmones y por la piel. Cuando el plomo y sus derivados ingresan al organismo por vía oral, los adultos absorben de 5 a 10% de la dosis ingerida, el resto lo eliminan con las heces; en los niños la absorción es mayor ($\approx 40\%$). El jugo gástrico solubiliza las sales de plomo, y la absorción del metal se realiza por transporte activo y pasivo. A nivel pulmonar, entre 50 y 70% de la cantidad inhalada se absorbe si el tamaño de las partículas ($< 1 \mu\text{m}$) permite al material llegar a los alvéolos. Las sales inorgánicas de plomo no cruzan la piel, pero los compuestos orgánicos lo hacen en cantidades suficientes para producir toxicidad.

En la sangre, la mayor parte del plomo se encuentra en los eritrocitos (allí, su vida media es de ≈ 35 días) y cerca de 10% se distribuye en los tejidos blandos (sistema nervioso, riñones, hígado). Los huesos son el mayor depósito de plomo en el organismo ($\approx 90\%$ del total), en ellos su vida media es de 20 a 30 años; por eso, sus concentraciones en sangre no reflejan la carga total de este metal. Respecto a las vías de eliminación, los riñones filtran plomo sin ser metabolizado, y parte del metal se secreta activamente en el túbulo proximal (cuando las concentraciones en sangre son altas). La velocidad de excreción depende de la velocidad de filtración glomerular y del flujo plasmático renal. La eliminación renal de este metal alcanza 75% de la carga total excretada. Otras vías de eliminación incluyen el pelo y el sudor.

Respecto a sus acciones tóxicas, el plomo se une con los grupos sulfhidrilo (-SH) de las enzimas celulares, alterando con ello su función. En la intoxicación aguda por la ingestión de compuestos solubles se presenta dolor abdominal, diarrea (evacuaciones de color negro) y estado de coma. A nivel renal, el plomo produce oliguria y daña principalmente a las células proximales de la nefrona, disminuyendo la reabsorción de glucosa, fosfatos y aminoácidos, lo que conduce a la aparición de glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfaturia con hipofosfatemia (síndrome de Fanconi adquirido). Durante la intoxicación crónica, la anemia es una manifestación común de daño en presencia de plomo. En los riñones, disminuye la secreción tubular de ácido úrico (acompañada de gota) y se puede presentar disfunción renal irreversible y cambios morfológicos (fibrosis intersticial intensa y atrofia tubular). Los glomérulos se dañan en las etapas tardías de la intoxicación crónica. Eventualmente, el daño renal crónico conduce a la falla renal y a la muerte.

El diagnóstico de la intoxicación puede hacerse determinando las concentraciones de plomo en sangre ($> 50 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$) y la aparición de proteínas, glucosa y sangre en la orina. Además, en las radiografías aparecen líneas opacas en las muñecas y en las rodillas, en las zonas del cartílago de crecimiento. La deshidratasa del ácido δ -aminolevulínico eritrocitaria es uno de los indicadores más sensibles de la exposición al plomo.

Hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos halogenados constituyen una familia de compuestos orgánicos con estructuras y usos diferentes. La exposición aguda o crónica hacia estos compuestos produce efectos tóxicos en el corazón, el hígado y los riñones; además, al menos uno de ellos, el cloruro de vinilo, es carcinógeno para los seres humanos.

Cloroformo (CHCl_3)

El cloroformo es un líquido muy volátil y un potente depresor del SNC, que fue utilizado como anestésico general en los seres humanos. La exposición a con-

centraciones altas de esta sustancia daña al hígado y sensibiliza al miocardio a la acción de las catecolaminas endógenas. Por estas razones dejó de utilizarse como agente anestésico. Actualmente se usa en la industria como un intermediario en procesos de síntesis y como solvente. El cloroformo se absorbe rápidamente en los pulmones y en el tracto gastrointestinal; también es absorbido a través de la piel, aunque no lo suficiente para producir toxicidad aguda. La eliminación de este compuesto se realiza principalmente por vía pulmonar.

La exposición aguda o crónica al cloroformo puede generar daño hepático y renal. Este compuesto produce infiltración grasa y necrosis hepática, de manera semejante a como lo hace el tetracloruro de carbono (aunque con menos potencia). En necropsias del hígado, se ha encontrado necrosis centrolobulillar extendida hacia las áreas periportales. En los riñones, el sitio de la acción tóxica del cloroformo es el túbulo contorneado proximal. El daño renal se caracteriza por proteinuria y hematuria. Los compuestos con grupos sulfhidrilo, como la L-cisteína y el GSH, protegen contra la toxicidad inducida por el cloroformo.

La toxicidad del cloroformo se relaciona con su biotransformación (mediada por el citocromo P450), proceso que origina un metabolito capaz de enlazarse de manera covalente con los grupos nucleofílicos presentes en las macromoléculas de las células (Figura 9-5). En efecto, el cloroformo es metabolizado en triclorometanol que, por su inestabilidad, se transforma en ácido clorhídrico y fosgeno (metabolito tóxico). Las diferencias de toxicidad observadas con el sexo parecen depender de la presencia o ausencia de diferentes isoenzimas del citocromo P450 en los tejidos hepático y renal. Al respecto, se ha encontrado que en los ratones machos expuestos al cloroformo se presenta toxicidad hepática y renal, mientras que en las hembras únicamente se presenta la hepatotoxicidad. Se postula que esta diferencia es debida a la mayor actividad de la isoforma 2E1 del citocromo P450 en los riñones de los machos que en los riñones de las hembras.

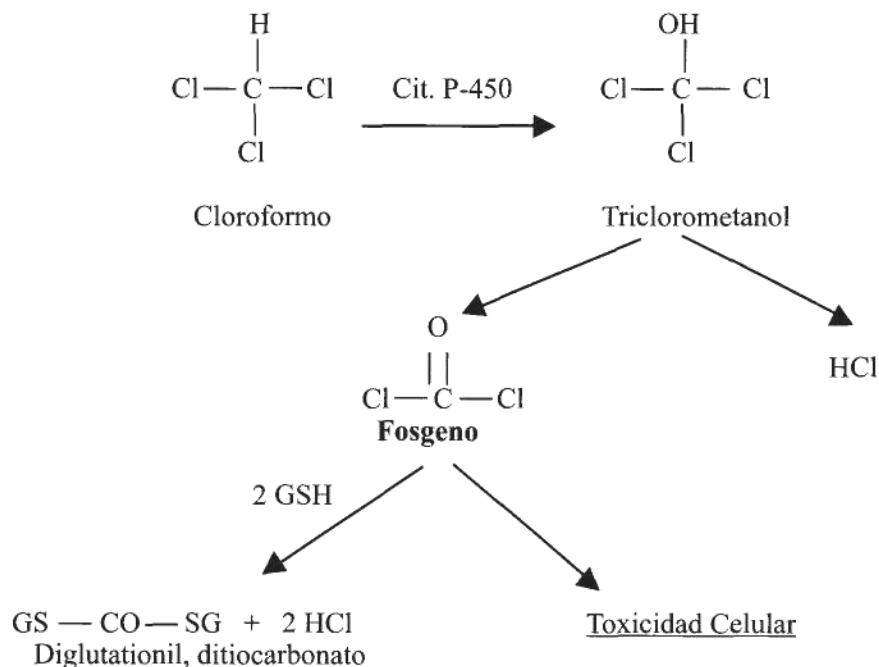


Figura 9-5. Biotransformación del cloroformo y generación de fosgeno, metabolito tóxico que se une de manera covalente con los grupos nucleofílicos presentes en las proteínas celulares (Hodgson y Levi, 1997).

El diagnóstico de la intoxicación por cloroformo puede basarse en las siguientes determinaciones: aminotransferasas hepáticas y bilirrubina elevadas, tiempo de protrombina prolongado, creatinina sérica elevada, y urianálisis alterado.

Tetracloruro de carbono (CCl_4)

El tetracloruro de carbono es un líquido volátil, poco soluble en agua pero miscible con la mayoría de los solventes alifáticos. Se usa como disolvente y compuesto intermedio en diversos procesos industriales. En los mamíferos, este compuesto es fácilmente absorbido en el tracto gastrointestinal y en las vías respiratorias. En la rata, se ha encontrado que el tetracloruro de carbono (marcado con carbono 14) se distribuye de la manera siguiente: hígado, riñones, cerebro, músculo y sangre. Además, esta sustancia tiende a acumularse en la grasa, de tal manera que su concentración en el tejido adiposo es mayor que en la sangre. Las rutas principales de eliminación de este compuesto son el aire expirado y la orina.

La biotransformación del tetracloruro de carbono, mediada por el citocromo P450, genera el radical triclorometilo (Cl_3O), el cual puede sufrir reacciones oxidativas y reductoras. Las isoenzimas involucradas en este proceso son la CYP2E1 y las CYP2B1/2B2. La ruta de eliminación más importante de los radicales Cl_3C es su reacción con el O_2 , lo que genera radicales peroxitriclorometilo (CCl_3OO^*). Estos radicales se unen covalentemente a las macromoléculas de las células, pueden producir peroxidación de los lípidos insaturados de las membranas, y alterar la homeostasis intracelular del calcio. Así, los efectos tóxicos del tetracloruro de carbono se derivan de su biotransformación por las oxidasas del citocromo P450. La unión de los metabolitos (radicales libres) con los lípidos membranales ocurre principalmente en el hígado y en la corteza y médula de los riñones.

La sintomatología relacionada con la intoxicación aguda incluye: desvanecimiento, estado de coma, hepatotoxicidad (inflamación del hígado e ictericia) y nefrotoxicidad (oliguria, edema y azoemia). En relación con la oliguria, ha sido reportado que la difusión retrógrada del filtrado glomerular juega un papel importante en las etapas iniciales de este proceso fisiopatológico, mientras que la disminución del flujo sanguíneo renal participa de manera importante en las etapas tardías del mismo. Como consecuencia del daño hepático y renal se puede generar síndrome hepatorenal (SHR). En la intoxicación crónica, algunos de los síntomas anteriores están presentes, aunque con menor intensidad; además, hay fatiga, anemia, parestesias, cirrosis hepática y daño renal. Se debe subrayar que el tetracloruro de carbono produce necrosis hepática severa, aunque la causa de la muerte en los seres humanos es la falla renal (SHR).

Los datos de laboratorio relacionados con la intoxicación producida por el tetracloruro de carbono incluyen: aumento de las transaminasas en sangre, disminución de la concentración plasmática de albúmina, hematuria, proteinuria y oliguria, así como urea y creatinina elevadas en sangre. Los niveles de exposición que conducen al daño renal no han sido bien definidos; sin embargo, ha sido reportado un incremento en la incidencia de la proteinuria en los trabajadores expuestos a concentraciones de vapores de ≈ 200 pp.m.

Otros compuestos halogenados

En el Cuadro 9-5 se resumen los efectos tóxicos de otras sustancias halogenadas que dañan a los riñones.

**Cuadro 9-5. TOXICIDAD RENAL DE ALGUNOS HIDROCARBUROS
HALOGENADOS**

* Metoxifluorano	Es un anestésico general que origina falla renal en humanos y animales. Produce poliuria e incrementa la osmolalidad del plasma y la concentración del nitrógeno ureico en la sangre. Al ser metabolizado, produce fluoruro y oxalato. Se postula que el anión fluoruro actúa en los túbulos colectores disminuyendo la acción de la vasopresina, lo que produce poliuria.
* Bromometano	En los seres humanos, la exposición a concentraciones altas de vapores de bromometano produce daño renal caracterizado por oliguria o anuria y proteinuria. En los animales de experimentación se ha reportado edema, nefrosis y necrosis tubular.
* Hexacloroetano	En las ratas, se ha encontrado que este compuesto causa atrofia tubular.
* Tricloroetileno	Producen efectos tóxicos en los riñones semejantes a los del cloroformo y el tetracloruro de carbono.
* Tetracloroetileno	

Destilados del petróleo

Los destilados del petróleo contienen cantidades variables de hidrocarburos alifáticos (de cadena recta) y aromáticos (cíclicos), saturados y no saturados. Los compuestos con viscosidad y tensión superficial bajas, al ser aspirados, representan un gran riesgo para la salud. Ingeridos de esta manera, los órganos principales de la acción tóxica son los pulmones. La presencia de volúmenes pequeños de estas sustancias en la tráquea produce toxicidad pulmonar severa, mientras que cantidades intragástricas altas de destilados del petróleo afectan al SNC.

n-Hexano (C₆H₁₄)

Se utiliza como solvente industrial. Es un disolvente de grasas que altera la función de los nervios produciendo depresión del SNC e irritación pulmonar. Inhalado por tiempo prolongado y a concentraciones altas produce cambios degenerativos en hígado y riñones, debilidad, anemia y parestesias. Los datos de laboratorio que son útiles para identificar la intoxicación por este compuesto incluyen disminución del hematocrito, proteinuria y hematuria.

Micotoxinas

Las micotoxinas son sustancias muy tóxicas producidas por hongos, entre las cuales se encuentran la ocratoxina A, la citrinina y las aflatoxinas. En animales de experimentación, la administración de dosis pequeñas de ocratoxina A produce disfunción renal caracterizada por glucosuria, cetonuria, proteinuria y poliuria. A su vez, la administración de citrinina a las ratas puede generarles insuficiencia renal con anuria y muerte, o insuficiencia renal no oligúrica reversible. La ocratoxina A y la citrinina han sido involucradas en la nefropatía humana de la región de los Balcanes.

Por otra parte, la aflatoxina B₁ (AFB₁) y la aflatoxina B₂ (AFB₂) son producidas por *Aspergillus flavus*, hongo que contamina los alimentos de origen vegetal (granos y semillas). En general, las aflatoxinas son absorbidas con rapidez, se distribuyen

en la mayoría de los tejidos y su eliminación es lenta. La AFB, es biotransformada por el citocromo P450 y genera un epóxido (8, 9-AFB,) que establece enlaces covalentes con las macromoléculas de las células como el ADN y el ARN. En el hígado produce necrosis de hepatocitos, acumulación de lípidos y cáncer. Los riñones se exponen a la acción de las aflatoxinas durante su eliminación. Estas sustancias producen alteraciones estructurales y funcionales en las células tubulares, lo que disminuye la eficacia de los mecanismos de reabsorción y secreción de los xenobióticos. Al respecto, se ha encontrado que en ratas Wistar, una sola dosis de aflatoxina B₁ (100 µg/Kg), además de afectar a la filtración glomerular, disminuye la reabsorción de glucosa y el transporte tubular de electrólitos y aniones orgánicos. Las aflatoxinas también producen engrosamiento de las membranas glomerulares, alargamiento del epitelio tubular proximal y degeneración de los túbulos.

Medicamentos

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES constituyen un grupo de fármacos con estructuras químicas diferentes que poseen acciones analgésica y antitérmica y, en su mayoría, antiinflamatoria; ejemplos de ellos son: el ácido acetilsalicílico, el piroxicam, la indometacina, el diclofenaco, el naproxeno y el paracetamol. Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de estos fármacos se derivan de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas.

Las reacciones adversas de los AINES incluyen alteraciones y lesiones gastrointestinales y renales, así como reacciones de hipersensibilidad y hematológicas. A nivel renal, estos fármacos pueden generar graves problemas de toxicidad aguda, sobre todo en situaciones fisiopatológicas en las que está comprometida la perfusión sanguínea renal, ya que bajo estas circunstancias los riñones incrementan la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras para permitir que la velocidad de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal sean adecuados. Esto ocurre durante la hipotensión sistémica y cuando hay hiperactividad del sistema renina-angiotensina o del sistema nervioso simpático, como en la insuficiencia cardíaca congestiva, la contracción de volumen por depleción de sodio, o la cirrosis hepática acompañada de ascitis. Las personas con glomerulonefritis crónica o los ancianos tratados con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son también más proclives a presentar síntomas de toxicidad renal. Bajo las circunstancias anteriores, el consumo de AINES puede desencadenar diversos daños renales agudos: síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, vasculitis o estados de hipoperfusión renal. En los recién nacidos y lactantes el paracetamol puede causar insuficiencia hepática y renal.

Es pertinente señalar que el edema y la retención de sodio son los efectos agudos producidos por los AINES con mayor frecuencia. Esto se debe al bloqueo de algunas acciones mediadas por las prostaglandinas: modulación de la reabsorción tubular de agua y sodio, antagonismo de la hormona antidiurética y redistribución del flujo sanguíneo corticomedular. Otro efecto potencialmente grave es la hiperpotasemia, que se genera porque estos fármacos tienden a bloquear la liberación de renina (mediada por prostaglandinas), lo que disminuye la secreción de potasio, y porque al favorecer la retención de sodio disminuyen su aporte al túbulo distal de la nefrona y su intercambio con potasio. Como consecuencia de estos efectos, los AINES pueden provocar insuficiencia renal aguda en personas que padecen de insuficiencia renal moderada. A su vez, el consumo de AINES por tiempo prolongado genera una nefropatía intersticial crónica que desemboca en una necrosis papilar e insuficiencia renal crónica. Si el consumo del fármaco que

la provoca no se suspende, esta enfermedad puede evolucionar a la insuficiencia renal terminal o hacia la formación de un carcinoma uroepitelial.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos integran un grupo de antibióticos activos contra microorganismos gramnegativos que con frecuencia son resistentes a otros antibióticos. Pertenecen a este grupo la estreptomicina, la neomicina, la kanamicina, la gentamicina, la amikacina y la tobramicina. Estos fármacos inhiben la síntesis de proteínas en los microorganismos susceptibles (acción bactericida) y son muy tóxicos para las personas y animales que los reciben. Entre sus efectos adversos se encuentran la toxicidad para los oídos y los riñones. En recién nacidos su toxicidad es alta, siendo la amikacina la menos tóxica.

A nivel renal, los aminoglucósidos producen necrosis de células tubulares, particularmente a nivel proximal de la nefrona. En efecto, estos fármacos se unen al fosfatidilinositol de la membrana celular (en los mismos sitios de unión para el calcio) e ingresan a la célula por pinocitosis; posteriormente, se acumulan en los lisosomas formando unas estructuras conocidas como cuerpos mieloides. Cuando se supera la capacidad de almacenamiento de los lisosomas, éstos se rompen y el aminoglucósido se libera en el citoplasma donde interactúa con diferentes estructuras y moléculas celulares (inhibición de fosfolipasas, reducción de la actividad de la esfingomielinasa, etc.) produciendo finalmente la muerte de las células. Estos cambios son acompañados de un aumento en la excreción urinaria de enzimas, proteínas, electrolitos y células.

Fármacos inmunosupresores

En la década de 1980, la introducción de la ciclosporina en la clínica representó un cambio sustancial en la terapia inmunodepresora porque permitió controlar selectivamente puntos clave de la respuesta inmunitaria sin producir toxicidad celular generalizada. De entonces a la fecha han aparecido nuevos fármacos capaces de modificar, de manera específica, la respuesta inmunológica. Entre ellos se encuentran sustancias citostáticas más selectivas como la leflunomida, la mizoribina y el brequinar; así como fármacos de acción semejante a la ciclosporina, como el tacrolimus y el sirolimus, y compuestos que secuestran a los linfocitos en las estructuras linfoides secundarias como el FTY720.

Ciclosporina A

La ciclosporina es un antibiótico de naturaleza lipofílica que inhibe la actividad de la calcineurina (fosfatasa), lo que explica su actividad inmunodepresora y algunos de sus efectos tóxicos. Este fármaco genera reacciones adversas a nivel renal, hepático y cardiovascular. La nefrotoxicidad puede ser funcional o estructural; en el primer caso se presenta hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipertensión y disfunción renal asociada con vasoconstricción y disminución del filtrado glomerular; en el segundo caso, puede haber daño agudo (tubulopatía tóxica y congestión capilar peritubular) o daño crónico (esclerosis glomerular y fibrosis intersticial con atrofia tubular). Así, dependiendo de la dosis, la ciclosporina puede generar insuficiencia renal aguda o crónica. Finalmente, se ha encontrado que la ciclosporina A induce una severa acidosis metabólica en ratas uninefrectomizadas (Cuadro 9-6).

Cuadro 9-6. EFECTO DE LA CICLOSPORINA A Y DE SU VEHÍCULO CREMOFOR SOBRE EL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE DE RATAS WISTAR UNINEFRECTOMIZADOS. LA CICLOSPORINA A (50 MG/KG) Y EL CREMOFOR (0.9 ML/KG) SE ADMINISTRARON DURANTE 7 DÍAS, VÍA SUBCUTÁNEA, DESPUÉS DE LA UNINEFRECTOMÍA

GRUPO	pH EN SANGRE	PCO ₂ EN SANGRE (mmHg)	PH EN ORINA	ACIDEZ TITULABLE EN ORINA (μEq/L)
Controles	7.39 ± 0.01	35.6 ± 10.2	6.65 ± 0.06	41.39 ± 5.31
Nefrectomizados	7.41 ± 0.01	28.9 ± 4.4	6.21 ± 0.04*	41.12 ± 4.74
Nefrectomizados + Cremofor	7.38 ± 0.02	27.8 ± 5.5*	6.26 ± 0.08*	53.39 ± 10.75
Nefrectomizados + Ciclosporina A	7.34 ± 0.08*	24.0 ± 6.0*	6.18 ± 0.08*	63.70 ± 5.28*

(Jaramillo Juárez *et al.*, 2000)

VALORACIÓN DE LA NEFROTOXICIDAD

Los estudios que generalmente se realizan en la clínica para identificar la nefrotoxicidad inducida por las sustancias químicas incluyen: examen general de orina, estudio de química sanguínea y estudios histopatológicos de biopsias renales. Se debe señalar que el examen general de orina permite realizar una valoración fácil y rápida de la integridad funcional de los riñones y, además, puede dar información general sobre la naturaleza del fenómeno nefrotóxico. Por otra parte, en animales de experimentación, los estudios que permiten caracterizar el daño renal producido por los xenobióticos se pueden realizar en: a) organismos completos (*in vivo*); b) riñones íntegros, tejidos y células aisladas (*in vitro*), y c) cortes de tejido renal (estudios histopatológicos). Estos estudios son útiles para identificar los efectos bioquímicos, funcionales y morfológicos producidos por los xenobióticos sobre los riñones, así como los mecanismos de acción involucrados en ellos.

Cuadro 9-7. TIPOS DE ESTUDIOS EXPERIMENTALES PARA IDENTIFICAR LA NEFROTOXICIDAD DE LOS XENOBIÓTICOS

ESTUDIOS <i>in vivo</i>	ESTUDIOS <i>in vitro</i>	ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS
Proporcionan información sobre los efectos y el posible sitio de acción de los agentes nefrotóxicos. Ejemplos de ellos son: ♦ Examen general de orina. ♦ Cuantificación de urea y creatinina en sangre. ♦ Medición del volumen, la osmolaridad y el pH de la orina. ♦ Identificación de enzimas renales en la orina.	Permiten identificar el mecanismo de acción de la nefrotoxicidad generada por los xenobióticos. Algunos ejemplos son: ♦ Estudios en riñones aislados y perfundidos. ♦ Rebanadas de corteza renal. ♦ Cultivos de células renales. ♦ Obtención y análisis de organelos subcelulares.	Identifican el sitio de la lesión nefrotóxica, así como la naturaleza y la gravedad de la lesión.

Los estudios *in vivo* son insuficientes para caracterizar el daño renal producido por los xenobióticos. Esto se debe a la importante reserva funcional que tienen los riñones y que les permite amortiguar el daño ligero producido por las sustancias químicas sin que existan manifestaciones, lo que enmascara la degeneración renal incipiente. Parte de esta problemática puede ser aclarada con la experimenta-

ción animal. A su vez, los estudios *in vitro* permiten distinguir los efectos renales producidos por los xenobióticos, de los efectos causados por fenómenos extrarenales (cambios hemodinámicos, acciones de metabolitos producidos fuera de los riñones, efectos inmunológicos, etc.). En el Cuadro 9-8 se presentan algunos efectos renales producidos por los xenobióticos y las causas que los originan.

Cuadro 9-8. EFECTOS RENALES PRODUCIDOS POR LOS XENOBIÓTICOS

EFECTOS RENALES	CAUSAS
Volumen urinario ↑ Osmolalidad ↓	Alteraciones de la capacidad de los riñones para concentrar la orina (posible deficiencia de HAD). Ejemplos: colchicina, vinblastina y vincristina.
Glucosuria (↑ concentración de glucosa en la orina)	Daño producido por los xenobióticos sobre la reabsorción proximal de glucosa. Ejemplos: metales pesados y tetraciclinas caducas.
Albuminuria (presencia de albúmina en la orina)	Daño en los capilares glomerulares (permeabilidad aumentada). Ejemplo: cadmio.
Excreción urinaria de proteínas de peso molecular bajo (P ₂ -microglobulinas)	Lesión en las células de los túbulos proximales. Ejemplo: aminoglucósidos.
f Concentraciones de urea y creatinina en la sangre	Disminución de la velocidad de filtración de la sangre en los glomérulos. Ejemplo: cromo.

Es importante aclarar que los aumentos de las concentraciones séricas de urea y creatinina no necesariamente reflejan daño renal, ya que también se presentan en estados de deshidratación y cuando aumenta el catabolismo de las proteínas.

Biomarcadores de daño renal

El término biomarcador, o marcador biológico, se utiliza para designar las alteraciones estructurales o funcionales inducidas por los xenobióticos en las células y que pueden ser medidas en una muestra biológica. Los biomarcadores pueden ser usados en la identificación del peligro, en la evaluación de la exposición a los xenobióticos y para asociar una respuesta biológica con la probabilidad de que aparezca una enfermedad. Algunos biomarcadores de daño renal son:

- Marcadores funcionales: concentración de creatinina en sangre y presencia de proteínas de alto y bajo peso molecular en la orina (albúmina, P₂-microglobulina, transferrina e inmunoglobulina G).
- Marcadores de citotoxicidad: enzimas en la orina y antígenos tubulares.
- Marcadores bioquímicos: producción en cultivos de células renales o excreción urinaria de prostaglandinas (PGF_{2a}, PGE₂, TXB₂) y actividad de caliceína.
- Marcadores celulares: presencia de células renales vivas y polocitos en el sedimento urinario.

Enzimuria

Algunas alteraciones renales mantienen una relación estrecha con enzimas específicas excretadas en la orina. Esto se debe a que las enzimas no están distribuidas de manera uniforme a lo largo de las nefronas, existiendo incluso diferencias importantes en su localización celular. Estas diferencias pueden ser utilizadas para localizar áreas o sitios específicos de daño renal; por ejemplo, la γ -glutamyltranspeptidasa, la alanina-aminopeptidasa y la fosfatasa alcalina son enzimas que se encuentran en la membrana del borde en cepillo de las células proximales, y su presencia en la orina se ha utilizado para identificar el daño producido por los xenobióticos en este sitio de las nefronas.

Sin embargo, en estudios de daño renal producido por sustancias químicas es recomendable asociar un marcador enzimático con otros parámetros estructurales o funcionales, con el fin de integrar un diagnóstico confiable. En el Cuadro 9-9 se describen algunas enzimas que han sido utilizadas en estudios de nefrotoxicidad.

Cuadro 9-9. ENZIMAS UTILIZADAS PARA IDENTIFICAR DAÑO RENAL

SITIO DEL DAÑO	SUSTANCIA TÓXICA	ENZIMA
Glomérulos	Anticuerpos anti-membrana basal	Calicreína
Túbulo proximal	Cloruro mercurico	Fosfatasa alcalina
	Cadmio	γ -Glutamyltranspeptidasa
Túbulo distal	Folatos	Lactato deshidrogenasa
Papila	Etileneimina	N-Acetilglucosaminidasa

(Bach *et al.*, 1982)

BIBLIOGRAFÍA

- Aiyar, J., Berkovits, H. J., Floyd, R. A., Wetterhahn, K. E., "Reaction of chromium (VI) with glutathione or with hydrogen peroxide-Identification of reactive intermediates and their role in chromium(VI)-induced DNA damage", *Environ. Health Perspect.*, 92: 53-62, 1991.
- Bach, R H., Bonner, F. W, Bridges, J. W, Lock, E. A., "Nephrotoxicity Assessment and Patogénesis", *Monographs in applied toxicology* No. 1. John Wiley & Sons, 1982.
- Bagchi, D., Hassoun, E. A., Bagchi, M., Stohs, S. J., "Chromium-induced excretion of urinary lipid metabolites, DNA damage, nitric oxide production and generation of reactive oxygen species in Sprague-Dawley rats", *Comp. Biochem. Pkysiol. C. Pharmacol.Toxicol.Endocrinol*, 110(2): 177-187, 1995.
- Bello Gutiérrez, J., López de Cerain, S. A., "La respuesta tóxica del riñón", En: *Fundamentos de ciencia toxicológica*, Editorial Díaz de Santos, la. Edición, pp. 219-233, 2001.
- Costa, M., Toxicity and carcinogenicity of Cr (VI) in animal models and humans", *Crit. Rev. Toxicol*, 27(5): 431-442, 1997.
- Ellenhorn, M. J., Barceloux, D. G., *Medical toxicology-Diagnosis and treatment of human poisoning*, Elsevier, First Edition, 1988.
- Endou, H., "Recent advances in molecular mechanisms of nephrotoxicity", *Toxicol. Lett.*, 102-103, 1998.
- Environmental Health Criteria 119: *Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals*, World Health Organization, Geneva, 1991.
- _____, 208-IPCS, *Carbon tetrachloride*, World Health Organization, Geneva, 1999.
- Flores, J., Armijo, J. A., Mediavilla, A., *Farmacología humana*, Edit. Masson, 4a. Edición, 2003.
- Fowler, B. A., "The nephropathology of metals", In: *Toxicology of metals*, Editor McCombs Ken, CRC Press, Inc., 721-729, 1996.
- Ganong, W F, "Formación y Excreción de la Orina", En: *Fisiología médica*, Manual Moderno, 17a. Edición, 777-822, 2000.

- Gruebele, A., Zwaski, K., Kaplan, D., Novak, R. F, "Cytochrome P4502E1 and cytochrome P4502B1/2B2-catalysed carbón tetrachloride metabolism", *Drug Metab. Dispos.*, 24: 15-22, 1995.
- Hall, J. E., Coleman, T. G., Guyton, A. C, Kastner, P. R., Granger, J. R, "Control of glomerular filtration rate by circulating angiotensin II", *Am. J. Physiol.*, 241: R190-R197, 1981.
- Hiatt, J. G., *Color Atlas of Histology*, Lippincott Williams and Wilkins, 3a. Ed., Chap. 16, 322 (Fig. 16.1), 2000.
- Hohage, H., Mehrens, T., Mergelsberg, U., Lohr, M., Greven, J., " Effects of extra-cellular cadmium on renal basolateral organic anión transport", *Toxicol. Lett.*, 98(3): 189-194. 15-9-1998.
- Hodgson, E., Levi, R, *Modern toxicology*, Appleton & Lange, 2nd. Edition, 1997.
- Jaramillo Juárez, E, Rodríguez Vázquez, M. L, Namorado Dolores, M., Reyes, J. L., "Acidosis and weight loss are induced by cyclosporin A in uninephrectomized rats", *Pediatr. Nephrol.*, 14: 122-127, 2000.
- Kastner, R R., Hall, J. E., Guyton, A. C, "Control of glomerular filtration rate. Role of intrarenally formed angiotensin II", *Am.J. Physiol.*, 246: F897-F906, 1984.
- Kim, Y. K., Byun, H. S., Kim, Y. H., Woo, J. S., Lee, S. H., "Effect of cisplatin on renal function in rabbits-Mechanism of reduced glucose reabsorption", *Toxicol. App. l.Pharmacol.*, 130(1): 19-26, 1995.
- Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., "Respuestas tóxicas de los riñones", En: *Toxicología*, Mc Graw Hill, 5a. Edición, 369-393, 2001.
- Martini, Timmons, Tallisch, *Human anatomy*, Pearson BC, 4a. Ed., Chap. 26, 704-706 (Figs. 26.1, 26.3, 26.4), 2003.
- Meléndez, E., López, M., Reyes, J. L, 'Age-related differences in the glomerular and renal tubular effects of amikacin in the rat", *Biol. Neonate*, 70: 229-234, 1996.
- Middendorf, R (., Williams, R L, "Nephrotoxicity-foxic Responses of the Kidney", In: *Principles of toxicology, environmental and industrial applications*, Editors Williams, PL, James RC and Roberts SM, John Wiley & Sons, 2nd Edition, 129-143, 2000.
- Pérez Barriocanal, F, Eleno Balboa, N., "Insuficiencia renal", En: *Fundamentos de Fisiopatología*, McGraw-Hill Interamericana, 1a. Edición, Cap. 26, pp. 375-385, 1998.
- Raij, L, "Nitric oxide and the kidney", *Circulation*, 87: 26S-29S, 1993.
- Raucy, J. L, Kraner, J. C, Lasker, J. M., "Bioactivation of halogenated hidrearbons by cytochrome P4502E1", *Crit. Rev. Toxicol.*, 23: 1-20, 1993.
- Rector, F C, "Sodium, bicarbonate and chloride absorption by proximal tubule", *Am. I. Physiol.*, 244: F461-F465, 1983.
- Reyes, I. L, Hernández, M. E., Meléndez, E., Gómez Lojero, C, "Inhibitory effect of the antioxidant ethoxyquin on electrón transport in the mitochondrial respiratory chain", *Biochem. Pharmacol.*, 49: 283-289, 1995.

- Reyes, J. L., Meléndez, E., Alegría, A., Jaramillo Juárez, E: "Influence of sex differences on the renal secretion of organic anions", *Endocrinology* 139(4): 1581-1587, 1998.
- Rose, B. D., Rennke, H. G., *Renal Pathophysiology*, Williams & Wilkins, First Edition, 1994.
- Simón, E., "New Aspects of Acute Renal Failure", *Am. J. Med. Sci.*, 310 (5): 217-221, 1995.
- Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, J. V, 'Acute Renal Failure', *The New England Journal of Medicine*, 334 (22): 1448-1460, 1996.
- Valdivia, A. G., Martínez, A., Damián, F. J., Quezada, T., Ortiz, R., Martínez, C., Llamas, I., Rodríguez, M. L, Yamamoto, L, Jaramillo, F, Loarca Pina, M. G., Reyes, J. L., "Efficacy of N-Acetylcysteine to reduce the effects of aflatoxin B1 intoxication in broiler chickens", *Poultry Science*, 80: 727-734, 2001.
- Vander, A. J., *Fisiología Renal*, Interamericana-Mc Graw Hill, 4a. Edición, 1993.
- Watanabe, A., Shiota, T., Takei, N., Fujiwara, M., Nagashima, H., "Blood to brain transfer of carbon tetrachloride and lipoperoxidation in rat brain", *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 51: 137-140, 1986.
- Wang, X., Qin, Q., Xu, X., Xu, J., Wang, J., Zhou, J., Huang, S., Zhai, W., Zhou, H., Chen, J. "Chromium-induced early changes in renal function among ferrochromium-producing workers", *Toxicology*, 90(1-2): 93-101, 1994a.
- Weinberg, J. M., "The cell biology of ischemic renal injury", *Kidney Int.*, 39: 476-500, 1991.
- Zager, R. A., Gmur, D. J., "Effects of xanthine oxidase inhibition on ischemic acute renal failure in the rat", *Am. J. Physiol.*, 256: F953-F958, 1989.

CAPÍTULO 10

TOXICOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Dr. Luis Castillo Hernández
Universidad Autónoma de Aguascalientes

1. INTRODUCCIÓN

Por sus características particulares, el sistema nervioso es muy susceptible a la acción nociva de los agentes tóxicos. Algunos de los factores más importantes que determinan esta susceptibilidad son: a) la naturaleza altamente específica de las células del sistema nervioso; b) las neuronas son las células con la mayor tasa metabólica del organismo, a la vez que el tejido nervioso no cuenta con mecanismos efectivos para almacenar oxígeno ni glucosa, hecho que se refleja en la proporción del gasto cardíaco que recibe este tejido; c) las neuronas requieren un balance iónico rigurosamente controlado para mantener su capacidad de señalamiento electroquímico; d) estructuras neuronales especializadas, como el aparato sináptico y el sistema de transporte axoplásmico, están en un estado dinámico constante, el cual es susceptible a interferencia por agentes tóxicos; e) los procesos nerviosos (árbol dendrítico, axón) incrementan la extensión superficial de las neuronas para la exposición a tóxicos; f) las neuronas son células terminalmente diferenciadas sin capacidad de regeneración; g) finalmente, la pérdida de neuronas y otros procesos regresivos en el sistema nervioso están en función de la edad, situación paralela a la acumulación del daño inducido por neurotoxinas.

En general, las sustancias neurotóxicas pueden afectar: la integridad de las células nerviosas, la transmisión sináptica en varios de sus procesos, el transporte axoplásmico, el funcionamiento de los canales iónicos, e incidir sobre la expresión genética, entre muchas otras cosas.

La primera parte de este capítulo tiene que ver con los principios estructurales y funcionales del sistema nervioso, los cuales son requeridos para una mejor comprensión de las manifestaciones neurotóxicas y los mecanismos subyacentes a las mismas; en la segunda parte se trata lo referente a los efectos que tienen sobre el sistema nervioso los principales tipos de agentes neurotóxicos y los mecanismos implicados.

PRINCIPIOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL SISTEMA NERVIOSO

Arquitectura

El sistema nervioso está constituido por dos grandes divisiones: la división periférica (SNP) y la división central (SNC). El SNP contiene los nervios craneales, los nervios espinales y todas las ramificaciones que de ellos derivan. El SNC está compuesto por el encéfalo y la médula espinal; el encéfalo contiene al cerebro, al cerebelo y al tallo cerebral. El cerebro está constituido por los hemisferios cerebrales y el diencéfalo; el tallo cerebral consta del mesencéfalo, la protuberancia y la médula oblongada. En los vertebrados, todo el SNC se encuentra dentro de cavidades óseas (canal vertebral y cavidad craneal) que lo protegen contra situaciones traumáticas. Además, en estas cavidades se encuentra el líquido cefalorraquídeo que, además de ser un sistema de circulación en el mismo sistema nervioso, le brinda amortiguamiento.

Composición histológica

Histológicamente, el sistema nervioso está formado por dos tipos de células: las células nerviosas (neuronas) y las células gliales, de las que hay tres subtipos principales: los astrocitos, la microglia y los oligodendrocitos; y en el SNP, las células de Schwann, que tienen función semejante a la de los oligodendrocitos en el SNC. En el ser humano existen unos 100,000 millones de neuronas y se calcula que la proporción de células gliales a neuronas es de 10 a 1.

Neuronas

La neurona es considerada como la unidad estructural y funcional del sistema nervioso, y aunque existe una amplia diversidad considerando tamaño, forma y número de prolongaciones, los principios que determinan su estructura y rigen su función son muy similares. En general, una neurona está constituida por un cuerpo o soma, una prolongación de mayor diámetro (o en algunos casos dos) que emerge del soma, denominada axón, y varias ramificaciones, generalmente de menor diámetro y longitud que el axón, que también emergen del soma, denominadas dendritas. En las dendritas, a su vez, pueden distinguirse pequeñas estructuras sobresalientes a manera de yemas denominadas espinas dendríticas. Funcionalmente, el axón conduce el impulso nervioso en dirección centrífuga con respecto al soma, en tanto que las dendritas son las receptoras de estos impulsos nerviosos y los conducen hacia el soma. Las dendritas y la membrana del soma integran la información proveniente de otros elementos neuronales, y de esta integración depende si la neurona, en este momento receptora, permite el flujo de la información a través del circuito neuronal del cual forma parte.

Una neurona, al igual que otros tipos de células, contiene un núcleo con la información genética que le permite expresar las proteínas específicas de su tipo celular; contiene también retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias, los cuales cumplen funciones similares a las de otras células. El citoesqueleto de la neurona consiste, particularmente, de microtúbulos, microfilamentos y neurofilamentos cuya función, además de la arquitectura, es la de constituir un sistema de transporte característico y complejo dirigido en ambas direcciones (anterógrado y retrógrado) a lo largo de toda la neurona. Otro componente propio de las neuronas son las vesículas sinápticas, localizadas principalmente en las terminales nerviosas. Estas vesículas contienen al neurotransmisor y participan de manera importante en la exocitosis del mismo.

Considerando su función, las neuronas pueden ser clasificadas en: sensoriales, motoras, interneuronas y neuronas de proyección. Se encuentran organizadas formando circuitos neuronales, en donde podríamos decir, de una forma simplista, que los extremos son la neurona sensorial y la neurona motora, y entre éstas se interponen una serie de interneuronas. Las interacciones entre los circuitos neuronales se realizan a través de neuronas de proyección.

Células gliales

Oligodendrocitos

Estas células proporcionan una envoltura de mielina a los axones de las neuronas del SNC. Un oligodendrocito puede proporcionar varias ramificaciones envolviendo de mielina a múltiples axones. Los axones de neuronas del SNP son provistos de la vaina de mielina por las células de Schwann. Un axón periférico mielinizado es envuelto por varias células de Schwann.

Astrocitos

Los astrocitos, denominados de esta manera por su forma típica de estrella, son de tres tipos: los protoplásmicos, presentes en la materia gris; los fibrosos, localizados en la materia blanca, y un tercer tipo presente en la etapa de desarrollo del sistema nervioso, conocido como glia radial, la cual sirve de guía para la migración neuronal y el crecimiento axonal. En general, los astrocitos proveen de soporte estructural y metabólico a las neuronas, participando de manera muy importante en la homeostasis del medio interno neuronal.

Microglia

Corresponde a las células gliales de menor tamaño. Estas células se transforman en macrófagos y fagocitan patógenos y tejido nervioso lesionado. Su origen sigue siendo controversial. Algunas evidencias sugieren que son derivadas del mismo epitelio neural, en tanto que otras sugieren que se derivan de monocitos que invaden al sistema nervioso durante la embriogénesis.

Además de las células gliales existe otro tipo de células, las ependimales, las cuales limitan las cavidades ventriculares y, en algunas zonas, se especializan adquiriendo características secretorias produciendo el líquido cefalorraquídeo.

En los últimos años, una gran cantidad de estudios se han enfocado a identificar en el sistema nervioso central células madre o troncales con capacidades de diferenciación, tanto hacia células gliales como hacia neuronas mismas. Algunas de estas células han sido localizadas en las regiones subventriculares.

PRINCIPIOS NEUROQUÍMICOS

Las neuronas son unidades de señalamiento, en ellas se integran los impulsos nerviosos, y la respuesta de estos elementos nerviosos normalmente tiene que ver con la liberación de mensajeros, con acciones generalmente paracrinas sobre otros elementos neuronales, aunque también pueden tener acciones autocrinas, e incluso endocrinas. Además de la arquitectura de las neuronas, éstas también pueden diferir en el tipo de mensajero que secretan, para lo cual la maquinaria

biosintética que expresan depende del tipo neuronal. Los mensajeros que liberan las neuronas pueden actuar sobre conductancias iónicas directamente, o indirectamente a través de sistemas de transducción mediados por segundos mensajeros; o bien, pueden ejercer efectos intracelulares que van más allá del efecto directo sobre la permeabilidad iónica, como pueden ser efectos reguladores sobre la transmisión sináptica, efectos plásticos y apoptóticos, entre otros.

Típicamente, a los mensajeros que actúan sobre la permeabilidad iónica se les conoce como neurotransmisores, y son principalmente el ácido glutámico como neurotransmisor excitatorio, y el GABA y la glicina como neurotransmisores inhibitorios. Los neurotransmisores excitatorios son aquellos que despolarizan la membrana, efecto que es necesario para la generación de un impulso nervioso y para la exocitosis de las vesículas sinápticas, y viceversa, los neurotransmisores inhibitorios tienden, en general, a hiperpolarizar la membrana con efectos opuestos a los logrados por un neurotransmisor excitatorio. Se han descrito otras moléculas que también han sido consideradas como neurotransmisores entre las que se encuentran el ATR el monóxido de carbono y el óxido nítrico, aunque con algunas diferencias en la naturaleza de su origen químico y mecanismo de acción con los anteriormente mencionados. La acetilcolina, la noradrenalina, la histamina, la serotonina y la dopamina son sustancias liberadas por grupos neuronales específicamente distribuidos, principalmente en el tallo cerebral, con proyecciones ascendentes y descendentes, y cuya función es regular la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria, por lo que se clasifican como neuromoduladores más que como neurotransmisores.

Además de las sustancias anteriores, existe una gran diversidad de neuropéptidos, distribuidos ampliamente e incluso co-liberados con neurotransmisores y cuya función es también de tipo neuromodulador de la transmisión sináptica, o la de ejercer efectos tróficos sobre las neuronas. Algunos ejemplos de éstos son: encefalinas y endorfinas, sustancia R neuropéptido Y, neurotrofinas, neurotensina, vasopresina, oxitocina, colecistocinina, secretina, etc. Las neuronas también son capaces de liberar neuroesteroides y de expresar receptores a los mismos. A los neuroesteroides se les atribuye una función neuroprotectora.

Es obvio que las neuronas, al liberar una gran diversidad de mensajeros con efectos tanto paracrinos como autocrinos, expresen receptores específicos a estos mensajeros. Así pues, las neuronas expresan receptores glutamatérgicos, glicinérgicos, gabaérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, peptidérgicos, purinérgicos, etc., los cuales pueden estar localizados en el soma, en las dendritas y en la terminal nerviosa. Sin embargo, un aspecto que agrega mayor complejidad a la función neuronal, es que existen varios tipos y subtipos de receptores para el mismo mensajero, mediando efectos, inclusive de tipo opuesto. Además, para muchos de estos receptores, si no es que para todos, existen en la naturaleza una gran diversidad de ligandos exógenos, a los que hay que agregar los de origen antropológico.

Sinapsis

La interacción de los mensajeros con sus receptores se realiza a través de la sinapsis, la cual es una zona bioquímica y ultraestructuralmente especializada. A través de ella, al menos dos elementos neuronales se ponen en contacto, separados solamente por un espacio sináptico estrecho, del orden de unos 50 nanómetros. En el elemento presináptico destaca la presencia de vesículas sinápticas, las cuales contienen al neurotransmisor, normalmente aglomeradas en sitios específicos de la terminal sináptica, denominados sitios activos. En el elemento postsináptico,

y en aposición con los sitios activos, se encuentran los receptores sinápticos. En la sinapsis se encuentra la maquinaria bioquímica relacionada con la síntesis y reciclamiento del neurotransmisor, como son las enzimas que participan en su biosíntesis y en su degradación.

El proceso que tiene que ver con la liberación del neurotransmisor es bastante complejo, aunque de manera simple se puede mencionar que la exocitosis depende de un incremento transitorio de la concentración de calcio en microdominios cercanos a los sitios activos. Este calcio normalmente proviene del exterior a través de canales de calcio dependientes de voltaje que se activan por la despolarización de la membrana generada por el potencial de acción. En la exocitosis de la vesícula es importante el papel que juegan proteínas tanto asociadas a la membrana de la vesícula, denominadas V-SNARE (entre las que se encuentran la sinaptotagmina, la sinaptobrevina, la sinaptofisina, la sinapsina I, la cinasa II dependiente de calmodulina, entre otras), como las asociadas a la membrana del sitio activo, denominadas T-SNARE (entre las que se encuentran la syntaxina y la SNAP-25). Durante el proceso exocitótico las proteínas V-SNARE y T-SNARE interactúan.

PRINCIPIOS BIOFÍSICOS

Es importante señalar que tanto en el medio intracelular como en el extracelular existen aniones y cationes, de tipo orgánico como inorgánico. Entre los inorgánicos destacan el Na^+ , el K^+ , el Ca^{++} y el Cl^- , con una concentración diferente en ambos medios. El Na^+ , el Ca^{++} y el Cl^- , existen en mayor concentración en el medio extracelular, en tanto que el K^+ se encuentra más concentrado en el medio intracelular. A pesar del principio isoelectrónico, que postula que la cantidad de aniones y cationes en ambos compartimientos es igual, existen condiciones particulares que permiten que en la vecindad de la membrana plasmática se establezca una diferencia de cargas eléctricas: las positivas predominan en la cara externa, y las negativas en la vecindad de la cara interna de esta membrana. Tal diferencia de cargas establece un potencial de membrana que, en condiciones de reposo, permanece constante, y cuyo valor es de unos -70 mV (negativo el interior con respecto al exterior). Uno de los principales mecanismos de esta condición de desigualdad de cargas es la actividad de un intercambiador electrogénico de cationes, la ATPasa Na^+-K^+ , que saca 3 Na^+ y mete 2 K^+ .

Básicamente, las neuronas realizan su función mediante la generación de señales electroquímicas, las cuales consisten fundamentalmente en cambios transitorios, normalmente del orden de milisegundos, de su potencial de membrana. Estos cambios son generados por efecto de algún neurotransmisor o por los cambios mismos en el potencial de membrana, y suceden porque, momentáneamente, la membrana puede cambiar la permeabilidad (aumentar o disminuir) para algunos iones en particular. Los iones atraviesan la membrana por difusión simple, a través de proteínas membranales denominadas canales iónicos, siguiendo gradientes de concentración y (o) eléctricos. Si se incrementa la permeabilidad al Na^+ y al Ca^{++} , éstos tienden a entrar a la célula llevando el potencial de membrana hacia la positividad y se dice que la membrana se despolariza. En cambio, si se incrementa la permeabilidad al K^+ o al Cl^- , entonces se tiende a la negatividad, ya sea porque salga el K^+ o entre el Cl^- y se dice que la membrana repolariza o se hiperpolariza.

Entre las señales electroquímicas se encuentran los potenciales sinápticos y los potenciales de acción. Los potenciales sinápticos consisten en despolarizaciones o hiperpolarizaciones graduales que se originan en la membrana

postsináptica en respuesta a la acción de los neurotransmisores y muchas veces influenciadas por neuromoduladores. Debido a que en una misma neurona pueden generarse múltiples potenciales sinápticos, en sitios diferentes y muchas veces coincidentes en el tiempo, éstos pueden sumarse espacial y temporalmente, proceso conocido como integración sináptica. Los potenciales sinápticos se propagan pasivamente a lo largo de la membrana de las dendritas y del soma, normalmente en dirección del segmento inicial del axón. Una particularidad de esta región de la neurona es la existencia de una gran densidad de canales iónicos dependientes de voltaje. El potencial sináptico integrado puede hiperpolarizar (potencial sináptico inhibitorio) o despolarizar (potencial sináptico excitatorio) esta región, con características electrotónicas. En el caso de un potencial sináptico excitatorio, el potencial de membrana puede ser llevado a determinado valor umbral (unos -55 mV) activando secuencialmente canales iónicos voltaje-dependientes de Na^+ y K^+ , generándose de esta manera el potencial de acción con características de todo o nada. El potencial de acción alcanza transientemente un valor máximo (despolarización) de alrededor de 20 mV (amplitud absoluta de unos 100 mV) regresando enseguida a su valor de reposo (repolarización).

A partir del segmento inicial, la neurona presenta canales voltaje-dependientes a todo lo largo del axón, hasta las terminales nerviosas o sinápticas, de tal manera que el mismo impulso nervioso, y por las características cinéticas de los canales iónicos, se autopropaga de manera anterógrada en dirección de la terminal nerviosa. La principal finalidad del potencial de acción es que al arribar a la terminal nerviosa active canales dependientes de voltaje, normalmente de Ca^{++} , y dispare la exocitosis del neurotransmisor.

CANALES IÓNICOS

Los canales iónicos son complejos macromoleculares proteínicos que forman poros acuosos en el axolema. Su función principal es permitir, de manera regulada, el transporte de iones a través de la membrana celular. De esta manera, los canales iónicos participan en el procesamiento de la información en el sistema nervioso. Están involucrados tanto en la transmisión sináptica (generación de potenciales sinápticos) como en la conducción del impulso (potencial de acción) en las fibras nerviosas, y en el proceso de secreción del neurotransmisor en las terminales nerviosas. Entre las características principales de los canales iónicos se encuentran su alta selectividad y permeabilidad y la de ser operados por mecanismos específicos. Una vez activado el canal iónico (abierto) los iones difunden pasivamente a través del canal siguiendo gradientes de concentración y (o) eléctricos.

En general, los canales iónicos están constituidos por una o varias subunidades proteicas. En este último caso, pueden ser homo-oligoméricas o hetero-oligoméricas, pudiendo tener desde dos y hasta cinco subunidades. Además, cada subunidad puede tener una o varias regiones que atraviesan la membrana, cada una de ellas con uno o hasta seis dominios transmembranales. Los extremos amino y carboxilo de cada una de las subunidades pueden estar orientados hacia el mismo lado de la membrana celular, o bien, hacia los lados opuestos. Más comúnmente, ambos lados hacia el lado citoplasmático, y en el caso de que se orienten hacia los lados opuestos, el extremo amino hacia el lado extracelular y el extremo carboxilo hacia el lado citoplasmático. Los dominios transmembranales de las subunidades suelen conformarse de tal manera que constituyan el poro del canal. Las superficies extracelulares de las subunidades pueden estar glicosiladas y presentar varios sitios que pueden reconocer tanto ligandos endógenos como ligandos exógenos. La superficie interna de las subunidades

pueden presentar varios sitios de fosforilación (y de fosforilación), los cuales son importantes para su regulación por mecanismos intracelulares,

Los canales iónicos pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios:

- a) Por su selectividad se pueden clasificar como canales catiónicos (Na^+ , K^+ y Ca^{++}) y aniónicos (Cl^-).
- b) Por su mecanismo de activación se clasifican en operados y no operados. Los operados a su vez se clasifican en operados por voltaje y operados por ligandos. Los canales operados por ligandos pueden clasificarse en metabotrópicos (estos canales son regulados, generalmente, por segundos mensajeros, los cuales transducen la señal de un primer mensajero o ligando al cual reconoce una molécula receptora) y en ionotrópicos (la misma molécula reconoce al ligando y funciona como canal). Como ya se mencionó en el capítulo 5, entre los principios segundos mensajeros tenemos al AMPc, al GMPc, al IP3 (inositol trifosfato), al ácido araquidónico, y al DAG (diacilglicerol). Estos segundos mensajeros son producidos por enzimas membranales como la adenilato ciclasa, la guanilato ciclasa, y las fosfolipasas C y A. La activación o inactivación de estas enzimas, por lo general depende de proteínas G, las cuales se activan por la interacción del ligando a su receptor. A su vez, los segundos mensajeros activan a efectores intracelulares, principalmente las proteínas cinasas A y C, Ca^{++} y lipooxigenasas. Algunos canales pueden activarse por ligandos extracelulares (nicotinoides, glutamatérgicos, purinérgicos) o por ligandos intracelulares (AMPc, GMPc, Ca^{++} y Pi). Los canales no operados no dependen del voltaje ni de ligandos para su activación o inactivación, y por lo general siempre se encuentran en estado abierto. Este tipo de canales son muy importantes en la determinación del potencial de membrana en reposo.
- c) De acuerdo con las familias de genes que los codifican, su clasificación es la siguiente: familia de genes que codifican canales operados por ligandos nicotinoides (ACh, GABA y glicina); familia de genes que codifican canales activados por glutamato; familia de genes que codifican canales iónicos operados por voltaje, y familia de genes que codifican para uniones comunicantes. Otros canales iónicos, particularmente los que se encuentran presentes en terminales nerviosas sensoriales, pueden ser activados por estímulos físicos como temperatura y tensión.

Un aspecto de suma importancia es la gran diversidad que existe para cada uno de los tipos de canales iónicos, la cual está basada en los tipos de isoformas que pueden ser expresadas para cada una de las diferentes subunidades que los conforman. Las diferentes isoformas le pueden conferir a los canales iónicos características muy particulares, como pueden ser: su ubicuidad, su cinética de activación-inactivación, su umbral de activación-inactivación, su capacidad de reconocer diversos ligandos, y la diversidad de mecanismos para su regulación. El canal de potasio, sobre todo el operado por voltaje, es el que, tal vez, presenta la mayor diversidad de isoformas.

PRINCIPIOS FUNCIONALES

El sistema nervioso junto con el sistema endocrino, con el cual existe una estrecha interacción, son los sistemas encargados de la homeostasis en el organismo. Particularmente, el sistema nervioso nos relaciona tanto con el medio interno como con el medio externo, informándonos de manera instantánea del estado actual

de las variables fisiológicas, y generando respuestas con la finalidad de realizar los ajustes pertinentes para el control homeostático, el cual es prácticamente inmediato. La función del SNP es la de recoger y llevar la información sensorial periférica hacia el SNC y, a la vez, conducir la respuesta integrada en el SNC hacia los sistemas efectores. En general, la función del SNC es la de integrar la información sensorial proveniente del exterior con la generada internamente, y determinar la respuesta adecuada. En esta respuesta también está implicado un componente autonómico emocional.

El sistema nervioso tiene una división aferente o sensorial que maneja las sensaciones y las percepciones, y una división eferente, a través de la cual se manifiestan las respuestas que son ejecutadas por un sistema efector que puede ser de tipo motor (músculo esquelético, cardíaco o liso) o secretorio (glándulas endocrinas o exocrinas). A través del sistema efector también se manifiestan las emociones y los sentimientos. Entre las divisiones aferente y eferente se encuentra una división encargada de integrar la información sensorial y enlazarla con la respuesta motora. Esta división se encuentra a cargo de interneuronas, que por definición son las neuronas interpuestas entre la neurona sensorial de primer orden (que es la que recoge el estímulo, ya sea externo o interno) y la neurona motora que es la que conecta directamente con el efector para dar la respuesta. El sistema de interneuronas es muy complejo, principalmente por la cantidad de ellas que puede estar involucrada y por el tipo de efecto que ejercen en el circuito neuronal.

En general, el sistema nervioso actúa holísticamente para cualquier manifestación funcional. Sin embargo, existe cierta organización funcional compartimentalizada, tanto para el análisis sensorial (sobre todo la detección de los estímulos y la percepción o interpretación de las sensaciones), como el que tiene que ver con la organización de las respuestas conductuales que se derivan de esta interpretación. Así por ejemplo, la corteza cerebral (localizada posteriormente a la cisura central) tiene que ver con el aspecto sensorial, analizando primero de manera separada el tipo de sensación; el lóbulo occipital con la información visual; el lóbulo temporal con la información auditiva; el lóbulo parietal con la información somestésica; el lóbulo de la ínsula con la información gustativa; la corteza medial del lóbulo temporal con la información olfatoria. La corteza cerebral, localizada por delante de la cisura central, se encarga del control motor en general. Para el control motor, además de la corteza motora precentral, participan los ganglios basales, el tallo cerebral y el cerebelo. Tanto a los ganglios basales como al cerebelo también se les atribuyen funciones extramotoras. La corteza prefrontal tiene que ver principalmente con los procesos analíticos y con la generación de ideas. Algunas funciones, como son el lenguaje, la memoria y las emociones, son procesadas en áreas particulares correspondientes: corteza cerebral, hipocampo y sistema límbico, respectivamente.

El diencefalo, principalmente el hipotálamo, junto con algunos núcleos del tallo cerebral, participa en el control de las funciones vegetativas como son: el control de la ingesta de alimentos, el control de la temperatura, el control de la osmolaridad, el control cardiovascular, el control de la respiración, etcétera.

BARRERA HEMATOENCEFALICA

El microambiente del parénquima cerebral está separado de las fluctuaciones de iones y metabolitos en la sangre por dos barreras: la barrera que separa el fluido intersticial que rodea al parénquima cerebral de la sangre (barrera hematoencefálica) y la que separa el compartimiento del fluido cerebroespinal de la sangre sistémica (barrera hemato-fluido cerebroespinal), esta última a nivel del

plexo coroideo. En realidad, la barrera hematoencefálica constituye una protección relativa, ya que a pesar de su existencia muchos xenobióticos pueden pasar a través de ella, sobre todo los de naturaleza lipofílica, o cuando existe una condición patológica que ocasiona disrupción de la misma. Además, en algunas regiones del sistema nervioso (órganos circunventriculares) no existe barrera hematoencefálica.

PRINCIPALES AGENTES NEUROTÓXICOS

Solventes orgánicos

De manera paralela al desarrollo industrial, la exposición a los solventes orgánicos ha sido uno de los grandes problemas a resolver por su abundante presencia ambiental y por la importante exposición ocupacional a este tipo de agentes tóxicos. Los solventes orgánicos son hidrocarburos de peso molecular bajo, generalmente se encuentran en estado líquido a temperatura ambiente, son muy volátiles y altamente lipofílicos. Pueden estar halogenados y contener diversos grupos funcionales (alcoholes, glicoles, ésteres, aldehidos y cetonas).

Debido a las características de liposolubilidad de los solventes orgánicos, éstos son incorporados a los organismos por difusión simple y, de la misma manera, esta característica determina su amplia distribución en los tejidos corporales, incluyendo al sistema nervioso. En el caso del sistema nervioso central, la barrera hematoencefálica no funciona como tal para este tipo de compuestos. Aunado a lo anterior, la liposolubilidad de los solventes orgánicos hace que, además de su fácil absorción, sean difícilmente excretados.

Por su uso, entre los solventes orgánicos destacan los siguientes: cloruro de vinilo, disulfuro de carbono, benceno, acetona, tetracloruro de carbono, 2-metilacetona, cloruro de metilo, cloruro de metileno, tricloroetano, tetracloroetileno, tolueno, xileno, 2-nitropropano, metilisobutil cetona, n-hexano, metil-n-butil cetona, entre muchos otros.

Los solventes orgánicos ejercen sus efectos neurotóxicos principalmente a nivel del sistema nervioso central, aunque también pueden afectar al sistema nervioso periférico. Sus efectos pueden ser a corto o a largo plazo, permanentes o reversibles, dependiendo del grado de intoxicación. Para la identificación de los efectos neurotóxicos ocasionados por los solventes orgánicos se utiliza una gama amplia de pruebas conductuales, cognitivas, sensoriales, motoras y electrofisiológicas, la mayoría de ellas encaminadas a la valoración de la función del sistema nervioso central. También se utilizan pruebas particulares para evaluar la función autonómica.

Encefalopatía por solventes orgánicos

La principal manifestación de la afección de los solventes orgánicos al sistema nervioso central es la encefalopatía por solventes; sin embargo, debe establecerse el diagnóstico diferencial con otros cuadros neurológicos similares. El término encefalopatía se utiliza para hacer referencia a un estado de disfunción cerebral. La encefalopatía por solventes orgánicos sucede principalmente por la exposición a largo plazo a este tipo de compuestos, sobre todo en el ámbito industrial. En el cuadro clínico de esta encefalopatía puede distinguirse un componente de alteración intelectual y otro de alteración en el comportamiento y la personalidad; aunque, en general, se encuentran presentes ambos componentes, uno

de ellos suele ser predominante. La encefalopatía tóxica puede clasificarse de la siguiente manera: a) Desorden mental orgánico agudo, el cual se caracteriza por un cuadro depresivo con déficit de atención, suele durar minutos u horas y no tener efectos residuales. El desorden mental orgánico agudo puede evolucionar, dada la gravedad de la intoxicación, y ocasionar un cuadro de edema cerebral caracterizado por confusión, crisis convulsivas y coma, y puede tener efectos residuales como déficit cognitivo permanente, b) Desorden mental orgánico crónico, el cual puede durar días o semanas y caracterizarse por depresión, irritabilidad, fatiga y ansiedad. De igual manera, dependiendo del grado y tiempo de intoxicación, este estado puede evolucionar, pasando desde un síndrome orgánico afectivo que dura días o semanas a un estado de intoxicación crónica moderada o severa con alteraciones cognitivas y afectivas que se agravan y cursan hacia la irreversibilidad.

Varios de los solventes orgánicos afectan el equilibrio, y una de las primeras manifestaciones de la intoxicación es la alteración de los reflejos vestibulares y oculomotores, prolongando (ciclohexano, benceno, tricloroetileno, tetracloroetileno, ciclohexadieno) o acortando (diclorometano, etil éter, etil acetato, metil etil cetona) el nistagmus postrotatorio.

Mecanismos de neurotoxicidad de los solventes orgánicos

Dependiendo del mecanismo y sitio de acción algunos de los solventes orgánicos exhiben efectos depresores, antidepresores, narcóticos, ansiolíticos, convulsivantes y anticonvulsivantes. A continuación se enumeran los principales mecanismos mediante los cuales los solventes orgánicos ejercen sus efectos neurotóxicos:

- a) Axonopatía central y (o) periférica. En efecto, los metabolitos de algunos solventes orgánicos, entre los que se encuentran el n-hexano, la metil n-butil cetona y el disulfuro de carbono, dan lugar a neuropatías sensorio-motoras distales. Estos metabolitos interactúan con los grupos amino de las proteínas neurofilamentosas, dando lugar a la formación de enlaces cruzados entre éstas, y ocasionando la acumulación de neurofilamentos, afectando de manera importante el transporte axoplásmico, lo cual se traduce en degeneración axonal. El xileno también afecta el transporte axonal, muy posiblemente por interactuar con proteínas específicas de la membrana plasmática. Algunos otros solventes orgánicos, entre los que se encuentran el tricloroetileno, el tolueno y sus metabolitos, son capaces de producir desmielinización.
- b) Generación de radicales libres. Entre los solventes orgánicos que están involucrados en la generación de radicales libres están incluidos el tricloroetileno, el tricloroetano y el óxido de estireno, entre otros.
- c) Interferencia con la transmisión sináptica. En el sistema nervioso central los solventes orgánicos pueden ejercer efectos depresores y narcóticos al interactuar con las membranas o, más aún, con proteínas específicas, de manera similar a los anestésicos. Un ejemplo de este tipo de mecanismo es el del dicloro- y el tricloroetileno. El tolueno puede actuar como agonista sobre los receptores GABAérgicos; el tricloroetano y el cloruro de bencilo pueden interferir con la recaptura de aminas biogénicas.

Además de los mecanismos generales antes señalados, algunos solventes orgánicos pueden interferir con la homeostasis del calcio, generar peroxidación lipídica, interferir con las proteínas asociadas con los microtúbulos (MAPs), reaccionar con macromoléculas como proteínas plasmáticas, ADN y ARN.

PESTICIDAS

Pesticida es cualquier sustancia, o mezcla de ellas, utilizada para prevenir, destruir, repeler o mitigar el efecto de cualquier peste, o para ser utilizada como un regulador de la proliferación de plantas. Los pesticidas pueden clasificarse en función de los organismos que matan (insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, rodenticidas, etc.) o atendiendo a su naturaleza química (organofosforados, organoclorados, piretroides, carbamatos y tiocarbamatos). Estas sustancias son agentes tóxicos, tanto para los organismos que se pretende eliminar (organismos blanco) como para otras especies animales y para los seres humanos. La mayoría de los insecticidas ejercen su efecto sobre el sistema nervioso, principalmente sobre la conducción axonal y la transmisión sináptica.

Una de las fuentes más importantes de exposición es la ocupacional, tanto para los trabajadores encargados de su manufactura como para los que tienen que ver con su aplicación (fumigadores). Entre las rutas de exposición destacan la ruta dérmica y la respiratoria, aunque en algunos casos la ingestión oral es también una ruta de exposición, sobre todo en casos de intoxicaciones no ocupacionales.

Pesticidas organofosforados

Los pesticidas organofosforados son derivados de los ácidos fosfórico, fosfónico y fosfínico, entre los cuales podemos mencionar: aldicarb, dimetoato, kitazin, clorpirifos, malation, paration, metil paration, carbofuran, etc. Los organofosforados que tienen el mayor efecto neurotóxico agudo son los fosfonatos: sarin, soman y tabun.

Manifestaciones neurotóxicas

El cuadro clínico que muestran las personas expuestas a este tipo de pesticidas incluye manifestaciones de tipo central (dolor de cabeza, ansiedad, apatía, confusión, insomnio, arreflexia, disfunción respiratoria, fatiga, y en casos graves, depresión respiratoria, convulsiones y coma); manifestaciones de afección al sistema nervioso autónomo periférico (sudoración, salivación, lacrimación, miosis, visión borrosa, broncoconstricción, bradicardia, hipotensión, diarrea, incontinencia fecal, incontinencia urinaria, entre otras), y manifestaciones neuromusculares (fasciculaciones, tremor, debilidad muscular generalizada, etc.). La ruta de exposición puede influir en las manifestaciones clínicas iniciales; por ejemplo, en la ruta inhalatoria predominan las manifestaciones respiratorias, en la ruta ingestiva predominan los signos y síntomas gastrointestinales, y en la ruta dérmica suele encontrarse sudoración localizada y fasciculación muscular.

Mecanismo de acción de los organofosforados

El principal mecanismo de acción mediante el cual este tipo de insecticidas ejerce su efecto neurotóxico es la inhibición de la acetilcolinesterasa. La función de esta enzima es la hidrólisis de la acetilcolina, efecto mediante el cual puede controlarse la transmisión sináptica colinérgica. La acetilcolina es uno de los principales neurotransmisores, tanto a nivel central como periférico. En el sistema nervioso central, la acetilcolina es, junto con la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la histamina uno de los cinco sistemas neuromoduladores de la actividad del sistema nervioso. En el sistema nervioso periférico, la acetilcolina es el neurotransmisor

de la unión neuromuscular esquelética, de la sinapsis preganglionar simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y, a nivel postganglionar, en las terminales nerviosas parasimpáticas. Las acciones de la acetilcolina son mediadas por dos tipos de receptores, los muscarínicos y los nicotínicos.

Los compuestos organofosforados interactúan con la acetilcolinesterasa de manera similar a la que esta enzima interactúa con la acetilcolina. De la interacción de los organofosforados con la acetilcolinesterasa resulta la fosforilación de esta enzima, la cual una vez fosforilada es hidrolizada muy lentamente. La consecuencia de inhibir la actividad de la acetilcolinesterasa es una acción colinérgica acentuada, tanto de tipo muscarínico como nicotínico, la cual da lugar a todas las manifestaciones neurotóxicas mencionadas anteriormente.

Aunque la mayoría de las manifestaciones neurotóxicas revelan un efecto agudo de hiperexcitación colinérgica, existen evidencias de efectos neurotóxicos retardados que sugieren un efecto neurodegenerativo y en la cual están involucrados los organofosforados que contienen átomos de fósforo pentavalente y trivalente. Las manifestaciones de este efecto son principalmente ataxia de inicio retardado y prolongado, y espasticidad, la cual es signo de daño de neurona motora superior. Esta alteración neurodegenerativa tiene características progresivas, llegando a una fase estacionaria y, finalmente, a una fase de recuperación, la cual sucede al cabo de unos 15 meses. La alteración degenerativa inicialmente es de tipo degeneración Walleriana seguida luego de desmielinización central y periférica. El mecanismo posible propuesto para este efecto neurodegenerativo es la fosforilación de residuos de serina y treonina de proteincinasas a nivel axonal. Se ha reportado la fosforilación anormal de alfa y beta tubulinas, y de MAP-2, la cual es llevada a cabo por proteincinasas tipo II dependientes de calcio-calmodulina. Asimismo, la fosforilación anormal de neurofilamentos da lugar a la agregación de los mismos.

Carbamatos y tiocarbamatos

Los carbamatos se han usado ampliamente como fungicidas (ferbam, tiram, disulfiram, nabam), herbicidas (clorprofam, fenmedifam, s-etil dipropiltiocarbamato, dialato, trialato, sulfalato) e insecticidas (carbaril, fenil n-etiltiocarbamato). Ingresan en los seres humanos a través de la piel, conjuntiva, pulmones y tubo digestivo. No se acumulan en el organismo y la biotransformación se realiza mediante reacciones de hidrólisis, oxidación y conjugación. La eliminación se lleva a cabo principalmente por la orina.

Los insecticidas carbámicos son activos inhibidores de las colinesterasas, aunque esta inhibición es transitoria ya que solamente dura algunas horas. Los fungicidas y herbicidas carbámicos no son inhibidores de las colinesterasas. La rápida recuperación de la actividad esterásica que se observa en intoxicaciones por insecticidas carbámicos, puede generar confusión en el manejo clínico de los intoxicados cuando han transcurrido varias horas entre el inicio del cuadro de intoxicación y el momento de la atención médica, en que pueden encontrarse niveles normales de la enzima.

Por otra parte, el disulfiram (Antabuse) es utilizado para el tratamiento del alcoholismo crónico. Personas que han sido tratadas por tiempos prolongados con disulfiram llegan a desarrollar neuropatía periférica con alteraciones sensoriales y motoras. El cuadro predominante es la ataxia, la cual cursa de manera progresiva desde un grado moderado transitorio, hasta una ataxia extrema, terminando con parálisis. En el sistema nervioso central se ha observado cierto grado de lesión en tractos mielinizados del cerebelo, tallo cerebral y médula espinal.

El mecanismo de acción de la neuropatía retardada es similar a la que producen algunos organofosforados, y es por la interacción que este tipo de pesticidas tienen con la esterasa neurotóxica que se encuentra normalmente unida al axolema.

Insecticidas organoclorados

Los insecticidas organoclorados constituyen un grupo de agentes que pertenecen a cuatro clases químicas distintas y que se relacionan con: a) derivados clorinados del etano (diclorodifeniltricloroetano o DDT; b) lindano, el cual es el isómero gamma del hexacloro ciclohexano; c) ciclodienos (clordano, dieldrin, heptaclor, aldrin, endrin, endosulfán, clordecona, mirex); d) policlorobornanos (toxafeno). Casi todos los insecticidas de este tipo son neurotóxicos. Por su efecto, también suelen clasificarse en convulsivantes y tremorogénicos.

Las propiedades fisicoquímicas que permiten que estas sustancias sean insecticidas tan eficaces (volatilidad baja, liposolubilidad, biotransformación y desintegración bajas) también han sido responsables del retiro del mercado de estos plaguicidas, debido a su persistencia en el medio ambiente, a la bioconcentración e incorporación en las cadenas alimentarias. Sin embargo, los insecticidas organoclorados aún se utilizan en países no industrializados porque su elaboración es económica y porque son muy eficaces para controlar la proliferación de los insectos.

Efectos neurotóxicos del DDT

De manera aguda, las manifestaciones neurotóxicas del DDT evidencian incremento en la actividad neuronal, la cual se manifiesta por entumecimiento, parestesia, tremor, ataxia y convulsiones con actividad clónica y mioclónica. El mioclonus es estímulo-sensitivo. La marcada actividad motora puede producir hipertermia. La muerte puede sobrevenir por insuficiencia respiratoria. El DDT ejerce su mecanismo de acción sobre el canal de sodio dependiente de voltaje, prolongando tanto la fase de apertura como la fase de cierre del canal; de esta manera, el tiempo que el canal permanece abierto se prolonga. Este efecto incrementa la duración del potencial de acción en las neuronas, dando lugar a una liberación masiva de neurotransmisor, y como consecuencia de esto, una generación repetitiva de potenciales de acción. El mecanismo subyacente es la fosforilación de la subunidad alfa del canal de sodio, mediada por proteincinasas A ó C. También ha sido propuesto que el DDT inhibe una Ca^{++} -ATPasa axonal, que contribuye a la hiperexcitabilidad.

Lindano

El lindano es el isómero gamma del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano, y es el que tiene la mayor potencia tóxica. Los otros isómeros son el alfa, el beta y el delta. El isómero alfa es el más producido, aunque existen mezclas que los contienen a todos. La principal fuente de exposición es la ocupacional, en los trabajadores que participan en su elaboración y en las personas que los aplican. Se utiliza en veterinaria y en medicina para eliminar ectoparásitos, por lo que una vía común de exposición es la piel.

Entre las principales manifestaciones neurotóxicas agudas con lindano se encuentran las crisis mioclónicas y epilépticas, las cuales pueden ser del tipo pequeño mal y gran mal. Otras manifestaciones incluyen dolor de cabeza, vértigo y

confusión mental. En animales experimentales también produce hipotermia y anorexia. El principal mecanismo de acción del lindano es su efecto antagónico sobre receptores GABA_A tanto a nivel gastrointestinal como en el sistema nervioso central. A nivel central, la acción antagónica gabaérgica es la explicación del efecto epileptogénico de este compuesto. El lindano también puede bloquear el canal de cloro dependiente de voltaje.

Ciclodienos

Son los compuestos más tóxicos de los insecticidas organoclorados y son derivados del hexaclorociclopentadieno. En general, tienen un efecto convulsivo, con excepción de la clordecona y el mirex. Son capaces de generar ataques epilépticos además de hipotermia y anorexia. Su mecanismo de acción, al igual que el lindano, es el efecto antigabaérgico. La clordecona tiene un efecto esencialmente tremorogénico, el cual se ha correlacionado con un incremento del reciclamiento de serotonina en el estriado. Además, la clordecona produce un incremento de calcio intracelular en las terminales sinápticas, muy posiblemente de fuente extracelular, e inhibe la actividad de la Ca⁺⁺-ATPasa de la membrana plasmática mediante la inhibición de la calmodulina, de la cual depende esta bomba.

Policlorobornanos

El toxafeno es una mezcla compleja de monoterpenos policlorinados. Entre sus principales componentes, a los que se les atribuye su efecto neurotóxico, se encuentran los octaclorobornanos (8-cloro-B y el 9-cloro-B). Sus principales manifestaciones neurotóxicas son similares a las del lindano y los ciclodienos. En casos fatales, también se presenta salivación, vómito, hiperexcitabilidad refleja y depresión respiratoria. De igual manera que el lindano y los ciclodienos, el toxafeno ejerce un marcado efecto antigabaérgico.

Además del efecto antagónico sobre receptores GABA_A, los organoclorados pueden incrementar la neurotransmisión, incrementando los niveles de calcio intracelular. Así, el efecto tremorogénico del toxafeno está asociado con la acción sobre la homeostasis del calcio, en tanto que el efecto convulsivante o epileptogénico está correlacionado con el antagonismo gabaérgico.

Piretrinas y piretroides

Los piretroides sintéticos surgieron de una familia muy antigua de insecticidas botánicos: el piretro, una mezcla de seis esteres insecticidas (piretrinas, cinerinas y jasmolinas) extraídas de las flores secas del piretro o crisantemo (*Chrysanthemum cinerariaefolium*, *C. coccineum*). Los piretroides sintéticos son componentes de aerosoles para uso doméstico y de preparaciones contra pulgas de animales domésticos. Los principios activos más importantes del piretro son las piretrinas tipo I (ésteres del ácido crisantémico), entre ellas piretrina I, cinerina I y jasmolina I, y las piretrinas tipo II (ésteres del ácido pirétrico) como la piretrina II, la cinerina II y la jasmolina II. La piretrina I es el compuesto más tóxico, y la piretrina II tiene notorias propiedades para eliminar una amplia variedad de insectos presentes en el hogar, en los animales y en almacenes de alimentos. Entre los principales piretroides se encuentran el aletrín, el permetrin, el resmetrin, el deltamethrin, el fenotrin y el fenovalerato.

Los piretroides son absorbidos principalmente por las rutas gastrointestinal y respiratoria. Su naturaleza lipofílica hace que una vez que ingresan al organismo

se distribuyan ampliamente, aunque son metabolizados y excretados rápidamente, por lo que no se bioacumulan. El enlace éster de los piretroides puede ser hidrolizado por las esterasas inespecíficas (como la carboxilesterasa) que se encuentran en la fracción microsomal de diversas especies de animales. La susceptibilidad a la toxicidad de estos compuestos parece depender de la velocidad de su hidrólisis. Además, las oxidasas de función mixta también participan en la biotransformación de los piretroides.

Neurotoxicidad por piretroides

Las manifestaciones neurotóxicas agudas de los piretroides constituyen básicamente dos síndromes: un síndrome tremorogénico y un síndrome de salivación-coroatetosis. Ambos pueden presentarse de manera independiente y son ocasionados por diferentes tipos de piretroides. El tremorogénico es ocasionado por piretroides tipo I (no ciano piretroides), y el de salivación-coreoatetosis por los piretroides tipo II (alfa-cianopiretroides). Las principales manifestaciones neurotóxicas agudas indican un estado de hiperexcitabilidad e incluyen: convulsiones, crisis epilépticas y parálisis. Crónicamente producen axonopatía distal periférica tipo degeneración Walleriana.

El mecanismo que da lugar a las manifestaciones neurotóxicas agudas tiene que ver con un efecto sobre el canal de sodio dependiente de voltaje, de manera muy similar al mecanismo de acción del DDT. Los piretroides ocasionan que el canal de sodio permanezca abierto de manera prolongada, inhibiendo la fase de inactivación. Este efecto se traduce en un incremento sustantivo de la corriente entrante de sodio, con la consecuente despolarización del axolema y una sobreestimulación sináptica, tanto a nivel periférico, en neuronas sensoriales y motoras, como a nivel central. Los piretroides interactúan con el canal de sodio, muy probablemente con un sitio diferente al que ha sido identificado para otras neurotoxinas.

Algunos piretroides como el aletrín, el deltametrín y el tetrametrín inhiben canales de calcio tipo T y tipo L. A dosis mucho más altas, los piretroides del tipo I también inhiben al canal de potasio (rectificador tardío) y han mostrado ser capaces de bloquear al canal de cloro dependiente de voltaje. Existen evidencias en el sentido de que los piretroides del tipo II pueden antagonizar al receptor GABA_A, pero sólo a concentraciones muy altas.

Un efecto importante de los piretroides, sobre todo del tipo II, es un incremento de la liberación del neurotransmisor en la unión neuromuscular, en terminales sensoriales y en interneuronas, hasta llegar a la depleción. Este incremento de la liberación del neurotransmisor es atribuido a la despolarización de las terminales sinápticas y se ha asociado con un incremento en el nivel de calcio en la terminal sináptica, subsecuente a la defosforilación de la subunidad alfa del canal de calcio dependiente de voltaje, la cual es fosforilada por una proteinacinasas dependiente de AMPc; asimismo, se ha asociado con una reducción del grado de fosforilación de la calcineurina.

METALES

Los metales son elementos naturales de los ecosistemas. Algunos de ellos, como el cobre, el hierro, el zinc y el magnesio, tienen funciones importantes en los organismos, en tanto que a otros no se les reconoce alguna función y la sobre-

exposición a ellos puede tener consecuencias tóxicas. Entre los metales que se encuentran en este caso destacan, por sus efectos neurotóxicos: el mercurio, el arsénico, el plomo, el aluminio, el manganeso y el cadmio. La síntesis de compuestos orgánicos con metales, para propósito industrial y agrícola, da lugar a los organometales (metilmercurio, tetraetilplomo, alquilestano) con propiedades lipofílicas que incrementan su neurotoxicidad.

Mercurio

El mercurio es un metal que se encuentra en forma líquida en su estado elemental. Tiene tres estados de oxidación: Hg^0 (forma metálica), Hg^+ (estado mercurioso), y Hg^{++} (estado mercúrico). En la forma orgánica, puede existir como aril- o alquilmercurio (anillo o cadena de carbono, respectivamente). El mercurio elemental, Hg^0 y los compuestos alquilmercurio son considerados como los más neurotóxicos.

El mercurio elemental es muy volátil y se evapora rápidamente, lo que facilita su absorción por la vía respiratoria. La ingesta de mercurio líquido es poco tóxica, ya que es absorbido pobremente por esta vía. Una vez que ingresa al organismo se une a los eritrocitos, donde es oxidado rápidamente a la forma mercúrica. Los vapores inhalados de mercurio tienen una afinidad muy alta por el sistema nervioso central. Allí tiene preferencia por la materia gris, particularmente de las áreas corticales parietal y occipital, núcleos del tallo cerebral y el cerebelo. La vida media del vapor de mercurio inhalado en el cuerpo es de unos 60 días. Sin embargo, la vida media del mercurio acumulado en el cerebro es mucho mayor.

Las manifestaciones neurológicas de la intoxicación con mercurio se caracterizan por un síndrome inespecífico asténico-vegetativo que incluye: fatiga, debilidad general, insomnio, hiperexcitabilidad, pérdida de la memoria, cambios de personalidad y depresión. En una intoxicación más severa aparece temblor fino en dedos, lengua, párpados y labios; ocasionalmente ocurre constricción de los campos visuales y síntomas tipo esclerosis amiotrófica lateral.

Sales mercuriosas y mercúricas

La exposición a esta forma de mercurio se manifiesta por enrojecimiento de manos y pies (enfermedad rosácea), acrodinia (dolor en extremidades), fotofobia, sudoración profusa e insomnio.

Mercurio orgánico

Las formas orgánicas de mercurio (aryl- y alquilmercurio), ejemplificadas por el fenilmercurio y el metoxietilmercurio, respectivamente, una vez incorporadas al organismo se degradan y dan lugar a formas inorgánicas como sales mercúricas. Las manifestaciones neurológicas semejan un síndrome de neurona motora inferior o esclerosis amiotrófica lateral. Algunos estudios reportan acumulación de mercurio en neuronas motoras de tallo cerebral y de médula espinal.

Particularmente, la exposición a compuestos alquilmercurio (principalmente metil- y etilmercurio), se manifiesta por constricción de campos visuales; alteraciones sensoriales, auditivas y mentales; ataxia; alteraciones del habla; temblor; hiperexcitabilidad de reflejos tendinosos; hypersalivación; rigidez muscular; corea;

atetosis y contracturas, alteraciones todas que constituyen la enfermedad de Minamata. Estudios patológicos de esta alteración han confirmado disrupción de la barrera hematoencefálica, acumulación del mercurio en neuronas, células giales y células endoteliales. Hay, además, evidencias de lesiones en corteza visual, ganglios de raíz dorsal y cerebelo, caracterizadas por pérdida neuronal.

Mecanismos de neurotoxicidad

El mercurio posee una afinidad alta por grupos de azufre y grupos sulfhidrilo; un blanco del mercurio son las proteínas membranales ricas en grupos sulfhidrilo. El mercurio puede: a) alterar el funcionamiento de macromoléculas como proteínas y ácidos nucleicos (ADN y ARN), generalmente con efecto inhibitorio; b) interferir con la homeostasis del calcio; c) producir daño oxidativo (algunos compuestos organomercúricos pueden ser convertidos a radicales libres); d) producir fosforilación aberrante de proteínas; e) afectar la función de las células giales, principalmente astrocitos, lo que representa efectos neurotóxicos indirectos sobre las neuronas.

Arsénico

La contaminación con arsénico proviene de fuentes geológicas naturales que alcanzan los mantos acuíferos, de aquí que el agua de beber pueda representar una fuente de exposición a este metal. Además, puede llegar al ser humano a través del consumo de peces contaminados. Más que en la forma elemental, puede estar en forma inorgánica formando compuestos con oxígeno, hierro, cloro y azufre o en forma orgánica (óxido de fenilarsina). El arsénico existe en dos estados de oxidación: en forma trivalente como arsenita (As_2O_3), y en forma pentavalente como arsenato (As_2O_5).

La industria es una fuente importante de contaminación con arsénico. Los compuestos de arsénico más comunes de uso industrial son: pentóxido arsénico, ácido arsénico, y arsenatos de plomo y calcio. Su uso industrial tiene que ver con la manufactura de pinturas, pesticidas, desecantes de algodón, entre otros productos, incluyendo componentes electrónicos. En la industria farmacéutica el trióxido de arsénico es utilizado para inducir remisión de leucemia promielocítica aguda. Además de la vía oral, el arsénico puede entrar al organismo por la vía inhalatoria y por la vía cutánea. La forma orgánica es menos tóxica que la forma inorgánica.

Acciones neurotóxicas

El arsénico produce cuadros clínicos de neuropatía periférica con alteraciones en la conducción sensorial (similar al síndrome de Guillain-Barré) y, en menor grado, en la conducción motora, además de disminución en la amplitud del potencial de acción compuesto en nervios periféricos. El grado de estas alteraciones nerviosas periféricas ha sido correlacionado con la cantidad de arsénico presente en la orina, el cabello y las uñas de las personas intoxicadas. Las manifestaciones clínicas de la neuropatía periférica suelen aparecer a las pocas semanas de la exposición y ser parcialmente reversible al cabo de unos dos años. También se han reportado, aunque de manera aislada, cuadros de encefalopatía periférica, caracterizados por estados depresivos, confusión, pérdida de la memoria y déficit cognitivo, igualmente con tendencias reversibles.

Mecanismo de neurotoxicidad

El mecanismo de acción general de la toxicidad por arsénico se debe principalmente a la inactivación de aproximadamente 200 enzimas, afectando el metabolismo celular energético, interfiriendo con vías de señalización, y alterando la síntesis y reparación del ADN. Además, es capaz de generar intermediarios reactivos de oxígeno, inducir actividad antiproliferativa y apoptosis, e inhibir el crecimiento y la diferenciación celular. Histopatológicamente, a nivel periférico es posible demostrar degeneración axonal, y a nivel de sistema nervioso central se demuestra la presencia de arsénico en cerebro y cerebelo. La encefalopatía, muy probablemente, es ocasionada por hemorragia cerebral.

Manganeso

El manganeso es el cuarto mineral más utilizado, uno de sus principales usos es en la manufactura del acero. Las principales formas del manganeso son: la forma metálica, dióxido de manganeso, carbonato de manganeso, cloruro de manganeso, sulfato de manganeso y permanganato de potasio. Además de su presencia ocupacional, se encuentra como un contaminante en el agua de beber, en el aire y en los alimentos.

Una vez que es absorbido por el organismo, éste es unido y transportado por la transferrina, sobre todo la forma trivalente, y sólo una pequeña proporción es transportada por la albúmina. El manganeso puede cruzar la barrera hematoencefálica, probablemente por endocitosis mediada por el receptor a transferrina, compitiendo con el transporte del hierro. Una vez en el cerebro tiende a acumularse en el globus pallidus y la sustancia nigra pars reticulata y, en menor grado, en el striatum, glándula pineal, bulbo olfatorio y sustancia nigra pars compacta.

Efectos neurotóxicos

La principal manifestación neurotóxica de la intoxicación por manganeso es un síndrome motor extrapiramidal con características similares a las enfermedades de Parkinson, Wilson y parkinsonismo postencefalítico. El cuadro clínico de intoxicación es progresivo y se le consideran tres fases: una fase inicial de síntomas subjetivos, con o sin episodio psicótico, que dura unos pocos meses; una fase intermedia con evolución de signos y síntomas neurológicos que también puede durar meses, y en donde destacan alteraciones del habla, escritura, expresión facial, postura y marcha y, finalmente, una fase establecida, con persistente déficit neurológico, sobre todo de tipo motor. Generalmente no se ve afectada la función cognitiva.

Mecanismos de neurotoxicidad

El principal daño ocurre a nivel postsináptico en el sistema nigrostriatal, en donde se ha encontrado una disminución en receptores dopaminérgicos tipo D₂ y una disminución del metabolismo de la glucosa en neuronas del estriado. Histopatológicamente, el principal hallazgo es la degeneración de los ganglios basales, básicamente globus pallidus y sustancia nigra pars reticulata. Otras áreas afectadas incluyen corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, subtálamo y núcleo rojo.

El manganeso tiene una capacidad alta de transferir electrones y promover reacciones redox con la formación de radicales libres citotóxicos. Ha sido propuesto que puede amplificar la auto-oxidación de la dopamina, con la formación de especies

oxidantes reactivas y el consecuente daño celular. También puede incrementar las enzimas del citocromo P-450, con la formación de radicales superóxido. Se ha sugerido que es una toxina mitocondrial primaria y es en la mitocondria de los ganglios basales donde más se acumula. El manganeso utiliza el uniportador mitocondrial de calcio, ocasionando que este ion se acumule en la mitocondria, dando lugar al desarrollo de estrés oxidativo. También favorece la acumulación de calcio intracelular, con la consecuente activación de enzimas relacionadas con degeneración neuronal. Existe la hipótesis de que la toxicidad del manganeso es mediada por actividad excitotóxica a consecuencia de una lesión mitocondrial primaria.

Plomo

Las valencias químicas del plomo son 2^+ y 4^+ . El plomo tiende a formar sales, óxidos y compuestos organometálicos. Es muy utilizado en la industria y se utiliza en aleaciones con otros metales como estaño, cobre, bismuto, antimonio y cadmio, entre otros. Tanto la exposición ocupacional como la ambiental son de suma importancia. Una de las vías de absorción del plomo es la oral, dada su presencia en el agua y en los alimentos; también puede ingresar al organismo a través de la ruta inhalatoria. Es importante señalar que, una vez absorbido, puede depositarse de forma importante en el tejido óseo y de ahí recircular a los tejidos blandos, incluyendo el cerebro, condición que pueden alcanzar las personas adultas expuestas crónicamente a este metal.

Efectos neurotóxicos

Las manifestaciones neurotóxicas por la exposición al plomo, sobre todo las crónicas, indican afecciones tanto cognitivas como sensoriales y motoras. Entre ellas se describen:

- a) Alteraciones cognitivas. Estudios epidemiológicos establecen déficit persistente de la inteligencia, el aprendizaje, y alteraciones sensorio-motoras en la etapa escolar. Trabajadores ocupacionalmente expuestos al plomo también manifiestan déficit del aprendizaje y de la memoria. Investigaciones dirigidas en animales corroboran el efecto que la exposición al plomo tiene sobre la función cognitiva.
- b) Alteraciones sensoriales. Estudios encaminados a evaluar la función sensorial muestran un incremento del umbral auditivo y alteraciones en los potenciales auditivos evocados en niños y trabajadores expuestos crónicamente al plomo. Se han reportado alteraciones similares a las auditivas en la función visual, en donde, además, el electroretinograma revela daño retiniano. Trabajos con primates evidencian una disminución del volumen y arborizaciones neuronales en la corteza visual.
- c) Alteraciones motoras. Las investigaciones realizadas en trabajadores ocupacionalmente expuestos al plomo indican déficit en el control motor y datos coincidentes con neuropatía nerviosa periférica (disminución de la velocidad de conducción en nervios motores).

Mecanismos de neurotoxicidad

Las manifestaciones neurológicas debidas a la intoxicación por plomo indican alteraciones persistentes e irreversibles en la arquitectura del sistema nervioso,

e interferencia con los sistemas de transducción de señales, especialmente los asociados con la neurotransmisión. A continuación se enumeran algunos mecanismos neurotóxicos:

- a) Interferencia con la transcripción genética. La transcripción genética, ya sea directa o indirectamente, se ve afectada por la exposición al plomo. En general, concentraciones superiores a 50 μM inhiben al ADN, al ARN y la síntesis proteica. Estudios *in vitro* muestran que es capaz de despolimerizar (hidrólisis) la cadena de ARN e interferir con los procesos de reparación del ADN.
- b) Sistemas de transducción de señales. Este metal también ha mostrado afectar los sistemas de transducción mediados por varios tipos de segundos mensajeros, entre los más comprometidos son los que involucran al Ca^{++} . El plomo afecta la entrada y la movilización intracelular de este ion.
- c) Interferencia con canales iónicos. El plomo reduce principalmente las corrientes de Ca^{++} y en menor grado las corrientes de Na^+ y K^+ , dependientes de voltaje. La disminución de la entrada de Ca^{++} , la cual también puede deberse a un efecto sobre los receptores glutamatérgicos tipo NMDA, interfiere con los mecanismos de potenciación a largo plazo, los cuales son fundamentales en el proceso de consolidación de la memoria.
- d) Interferencia con neurotransmisores. Estudios en este sentido indican que los principales sistemas afectados por el plomo son el dopaminérgico, el glutamatérgico (mediado principalmente por receptores tipo NMDA) y el opiáceo.
- e) Alteraciones neuroanatómicas. La principal alteración neuropatológica por intoxicación aguda con plomo es un edema intersticial cerebral, producido muy probablemente por disrupción de la barrera hematoencefálica, a causa de un efecto del plomo sobre los astrocitos que dan soporte a esta barrera. En intoxicaciones crónicas se ha descrito un retardo en la sinaptogénesis, reducción en el número de neuronas y arborizaciones, y espinas dendríticas en el hipocampo, la corteza cerebral y el cerebelo.

Cadmio

El cadmio es un metal cuyos estados de oxidación son 0, 1⁺ y 2⁺, siendo este último el más común. Sus vapores son oxidizados en el aire para formar óxido de cadmio. La alta presencia del cadmio en el ambiente se origina principalmente en la actividad antropogénica. Una de las fuentes más importantes proviene de combustibles fósiles y de la incineración de basura. En la industria, su uso tiene que ver con la manufactura de pigmentos, estabilizadores plásticos, baterías, fungicidas y en el cromado de metales. La vía de exposición más importante es la oral, a través de los alimentos, siguiéndole la inhalatoria, sobre todo por su presencia como contaminante ambiental o en los trabajadores que tienen que ver con la elaboración de productos donde se utiliza el cadmio; también se encuentra en el humo del tabaco.

Efectos neurotóxicos

Investigaciones de neurotoxicidad del cadmio en niños muestran correlación entre la presencia de este metal y el déficit en su capacidad de aprendizaje. Estudios electrofisiológicos indican alteraciones en potenciales sensoriales evocados, como incremento en la latencia y disminución en la amplitud de sus

componentes. En el ambiente ocupacional se han reportado manifestaciones de neurotoxicidad tales como tremor, sudoración, y alteraciones reflejas y sensoriales, además de alteraciones conductuales. En animales de experimentación se han encontrado alteraciones conductuales, entre las que destaca un incremento de la reactividad a la estimulación aversiva, así como disminución en la actividad motora.

Mecanismos de neurotoxicidad

El cadmio produce sus efectos neurotóxicos a través de diversos mecanismos. En efecto, existen indicios de que este metal es capaz de atravesar la barrera placentaria y ejercer efectos teratogénicos en el feto. La barrera hematoencefálica es lábil al cadmio sólo cuando no está bien establecida, es decir, en la etapa prenatal y postnatal temprana. La exposición a este elemento, posterior a estas etapas, suele afectar principalmente al sistema nervioso periférico, sobre todo la división sensorial. Los ganglios sensoriales no poseen barrera hemática; sin embargo, el cadmio puede ingresar al sistema nervioso a través de las zonas carentes de barrera hematoencefálica, vía mucosa olfatoria, o bien, en casos donde la barrera hematoencefálica ha sido dañada. Claramente ha sido demostrada la capacidad del cadmio de producir daño a nivel de la microvasculatura, en donde se ha demostrado que produce degeneración del endotelio vascular. En estos casos el daño ocasionado al sistema nervioso central es secundario a esta alteración vascular.

Una vez que el cadmio ingresa al sistema nervioso puede interferir con el metabolismo de iones útiles como zinc, cobre y hierro, muy posiblemente interfiriendo con la metalotioneína, una enzima rica en residuos de cisterna y que tiene que ver con el metabolismo de estos iones. El cadmio es un bloqueador de canales de Ca^{++} y mediante este mecanismo es capaz de inhibir la transmisión sináptica, tanto a nivel periférico como a nivel central. A dosis altas, incrementa la liberación espontánea de neurotransmisor en la unión neuromuscular, posiblemente actuando como un agonista parcial o bloqueando un sitio intracelular que une calcio, muy posiblemente inhibiendo la actividad de la Ca^{++} -ATPasa; también puede unirse a la calmodulina, interfiriendo con la función de ésta.

Con respecto a los niveles de algunos neurotransmisores en el sistema nervioso central, existen estudios que indican que el cadmio reduce los niveles de serotonina y acetilcolina, e incrementa los niveles de dopamina (tal vez por inhibición de su recaptura). Particularmente, el cadmio ejerce un efecto inhibitorio sobre la MAO-A (monoamino oxidasa A), enzima involucrada en el metabolismo de las aminas biogénicas. Trabajos dirigidos a investigar los efectos del cadmio sobre receptores sinápticos muestran una disminución de receptores colinérgicos muscarínicos en el estriado. Finalmente, otro mecanismo mediante el cual ejerce sus efectos neurotóxicos es afectando los mecanismos protectores contra el estrés oxidativo: incrementa la peroxidación lipídica; reduce los niveles de glutatión reducido e incrementa los niveles de glutatión oxidado; reduce los niveles de la superóxido dismutasa; reduce la actividad de la catalasa y la peroxidasa de glutatión. Además, por sí mismo, incrementa la producción de radicales libres.

Aluminio

El aluminio es uno de los elementos más abundantes en la corteza terrestre, en la cual existe principalmente como aluminosilicato. La industrialización de este metal ha favorecido grandemente su disponibilidad para los seres vivos, ya que se utiliza en materiales para la construcción, como mordiente en el teñido de telas,

en empaques y contenedores, como agente clarificante en la purificación de agua, en el procesamiento de alimentos, en medicinas, etcétera.

Ha sido demostrado que puede atravesar fácilmente los epitelios por un mecanismo pasivo, siguiendo principalmente la ruta paracelular, por lo que la piel, el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio son las principales vías de ingreso al organismo. Entre éstas, destaca la vía gastrointestinal, por la presencia del aluminio en el agua de beber, en los alimentos y por su uso como componente de antiácidos. La alimentación parenteral, sobre todo en infantes y en los pacientes renales sometidos a hemodiálisis, son dos situaciones importantes para la absorción de este elemento. Una vez dentro del organismo, el sistema nervioso es muy susceptible a sus acciones tóxicas. En efecto, en la intoxicación con este metal se ha reportado retracción neurítica, atrofia axonal y distorsión en la geometría de las neuronas.

Efectos neurotóxicos

Estudios epidemiológicos han correlacionado las concentraciones crecientes de aluminio en el agua de beber con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis amiotrófica lateral, y la enfermedad de Parkinson, entre otras. En los pacientes sometidos a diálisis por largo tiempo, se ha reportado una encefalopatía que genera manifestaciones de demencia y la cual ha sido asociada con valores altos de aluminio en la sangre. En esta alteración, el aluminio se deposita en los lisosomas de las neuronas.

Mecanismos de neurotoxicidad

Comparado con otros metales biológicamente útiles, el átomo de aluminio tiene un radio iónico muy pequeño y una densidad de carga positiva muy alta, por ello es un fuerte receptor de electrones y establece interacciones muy estables con átomos vecinos. Es importante señalar que, debido a sus propiedades fisicoquímicas, interactúa fácilmente con ligandos orgánicos cargados negativamente; particularmente puede interactuar con fosfatos orgánicos intracelulares (ATP, GTPe IP_3), nucleótidos, polinucleótidos y ácidos nucleicos.

Respecto a la incorporación del aluminio en el sistema nervioso, existen reportes que indican que puede cruzar la barrera hematoencefálica, probablemente por disrupción fosfolipídica; se une a fosfolípidos polianiónicos ácidos, como fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, alterando la fluidez de estos constituyentes de la membrana plasmática. Además, estimula la peroxidación de estos lípidos, promoviendo la formación de radicales libres y el consecuente estrés oxidativo. El aluminio ha mostrado tener efecto inhibitorio sobre la superóxido dismutasa cerebral. La persistencia de radicales libres significa daño en la membrana, facilitando el paso del aluminio mismo. Particularmente puede interactuar con algunos aminoácidos como el glutamato y cruzar la barrera hematoencefálica como un complejo aluminio-glutamato.

Interacción con el metabolismo del hierro y el magnesio

En la sangre, el aluminio puede unirse a la transferrina y a otras proteínas plasmáticas como la albúmina. Una vez unido a la transferrina puede acceder al cerebro, particularmente a regiones cerebrales vulnerables a la enfermedad de Alzheimer. En este contexto, se debe recordar que el magnesio es un cofactor importante

para muchas enzimas, en particular las involucradas en los procesos energéticos como los del ciclo de Krebs. El aluminio inhibe o modifica la actividad de muchas de estas enzimas; la enfermedad de Alzheimer ha sido correlacionada con una concentración alta de aluminio-magnesio. El aluminio se une a los fosfatos del ATP con mayor afinidad que el magnesio. Su interacción con el ATP estabiliza a esta molécula, interfiriendo con muchos de los procesos en los que participa.

Interacción con segundos mensajeros

Uno de los blancos del aluminio son las proteínas G, las cuales están involucradas en los sistemas de transducción a nivel membranar. Además, puede alterar directamente la actividad de segundos mensajeros como el GTP e IP_3 debido a su alto contenido de fosfatos.

Interferencia con los ácidos nucleicos

El núcleo de las células contiene grandes cantidades de fosfatos, de aquí que es un blanco preferido por el aluminio. Particularmente, las neuronas de la capa 5 en la neocorteza, que tienen núcleos grandes y un poro nuclear muy desarrollado, son un blanco preferido, acumulándose en la cromatina de estas células. El aluminio interactúa con el ADN, afectando su replicación y disminuyendo su síntesis. También se han demostrado efectos sobre el ARN, los cuales se traducen como una disminución de su síntesis y bloqueo de la actividad de las RNA polimerasas I y II. Así pues, interfiere con el metabolismo normal de los ácidos nucleicos, lo que repercute en alteraciones de la transcripción genética. Algunos genes que codifican para proteínas del citoesqueleto (como la α -actina y la α -tubulina) y el gene que codifica para el neurofilamento NF-L han mostrado ser blancos específicos de la neurotoxicidad del aluminio.

NEUROTOXINAS NATURALES

Las toxinas naturales abarcan una gran cantidad de compuestos de muy diversos orígenes y de estructura química y actividad biológica diferentes. Por lo general, las neurotoxinas tienen una masa molecular relativamente baja; casi siempre son alcaloides, péptidos o proteínas. Las neurotoxinas pueden clasificarse de diferentes maneras; por ejemplo, según su origen se clasifican en toxinas bacterianas, animales y vegetales; de acuerdo con su modo de acción, en toxinas que afectan la neurotransmisión y las que afectan a los canales iónicos; de acuerdo con el sitio de acción, en centrales y periféricas.

Toxinas bacterianas

a) Toxinas botulínicas

El botulismo es causado por las toxinas liberadas por diferentes cepas de la bacteria anaeróbica gram-positiva *Clostridium botulinum*. Serológicamente se han distinguido 5 tipos de toxinas botulínicas: A, B, C, D y E. La vía más común de intoxicación con estas toxinas es la vía oral, debido a su presencia en alimentos contaminados, sobre todo los enlatados. Las principales manifestaciones neurotóxicas de la intoxicación con las toxinas botulínicas son: cefalea, vértigo, disfunción de los nervios craneales, disfagia, disartria, visión doble, midriasis, fotofobia, sequedad orofaríngea,

ptosis, hiporeactividad pupilar, disminución de los movimientos faciales y extraoculares, depresión del reflejo de deglución, y acumulación de secreciones bronquiales. Aproximadamente, una tercera parte de los infantes desarrollan parálisis respiratoria.

Mecanismo de neurotoxicidad

Las toxinas botulínicas se incorporan en las terminales nerviosas; esta incorporación parece ser mediada por las sinaptotagminas I y II, actuando como moléculas receptoras de las neurotoxinas. La toxina botulínica B también es capaz de interactuar con la sinaptobrevina II. Las neurotoxinas botulínicas son zinc-endopeptidasas que bloquean la transmisión sináptica en el sistema nervioso periférico al producir la hidrólisis de las proteínas involucradas en el proceso de exocitosis del neurotransmisor, particularmente las que median el anclaje y (o) fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica. La fosforilación de las neurotoxinas clostridiales por tirosina-kinasas incrementa su estabilidad térmica y su actividad, lo cual sugiere que su mecanismo de acción intracelular puede ser regulado por cascadas intracelulares de señalización. Particularmente, la toxina botulínica es capaz de hidrolizar tanto a la syntaxina como a la SNAP-25. La toxina botulínica E no actúa sobre la SNAP-23, la cual es expresada por tejido no neural y no endocrino. La toxina botulínica A bloquea la exocitosis, pero no la endocitosis.

b) Toxina tetánica

La toxina tetánica es producida por cepas de la bacteria *Clostridium tetani*. Está constituida por dos cadenas unidas por un enlace disulfuro: una cadena ligera con la actividad enzimática y una cadena pesada que reconoce las moléculas receptoras en las terminales nerviosas.

Efectos neurotóxicos

Luego de la infección con la toxina tetánica (tetanospasmina), la manifestación neurotóxica comienza con espasmo de los músculos de la mandíbula (trismus), dificultad para deglutir, rigidez y dolor en músculos del cuello, hombros o espalda. El espasmo muscular se puede propagar a los músculos del abdomen, extremidades superiores y muslos. Los espasmos y la contracción muscular pueden persistir hasta por cuatro semanas. En países en vías de desarrollo, el tétanos neonatal es una de las formas más comunes, y se debe a la utilización de instrumentos no estériles y contaminados para cortar el cordón umbilical.

Mecanismo neurotóxico

La toxina tetánica actúa en las terminales nerviosas, tanto del sistema nervioso periférico como del central. El blanco específico es la sinaptobrevina, una proteína implicada en el anclaje y fusión de la vesícula sináptica a la membrana, bloqueando de esta manera la exocitosis del neurotransmisor. La toxina tetánica es una toxina que puede ser transportada retrógradamente por los axones motores hacia el soma de la neurona y luego translocada transinápticamente a los botones sinápticos, bloqueando la neurotransmisión inhibitoria sobre las neuronas motoras, lo que provoca una descarga repetitiva de éstas, generando los espasmos musculares ca-

racterísticos de su intoxicación. A concentraciones mayores inhibe sinapsis inhibitorias y sinapsis excitatorias; a concentraciones bajas no afecta la unión neuromuscular. La especificidad central por las sinapsis inhibitorias podría deberse a la expresión diferencial de cierto tipo de polisialogangliosidos. En el mecanismo de neurotoxicidad puede estar involucrada la transglutaminasa, mediando la interacción de la toxina tetánica (de manera irreversible) con proteínas celulares.

Toxinas de animales marinos

Una gran cantidad de toxinas marinas son producidas por dinoflagelados marinos, uno de los principales componentes del fitoplancton. Algunas de las especies de dinoflagelados productores de estas toxinas del género *Alexandrium* son: *Alexandrium catenella*, *minutum*, *tamarense*, *fracterculus*, *acatanella*, *monileta*, *cofiortricula*, *fundyensis*, *lusi-tanicum*, entre otras. Muchos de los animales marinos se alimentan de fitoplancton e ingieren a los dinoflagelados productores de las toxinas, acumulándolas en ellos, sobre todo en sus órganos digestivos. Entre estos animales se encuentran peces y moluscos bivalvos. La ingesta de estos peces y moluscos es la principal fuente de intoxicación con toxinas marinas para los humanos.

a) Tetrodotoxina

Es una de las toxinas marinas más conocida, la intoxicación con ella generalmente es fatal. Es producida por ciertas bacterias tales como *Pseudoalteromonas tetraodonis* y su principal vector para el humano es el pez globo. La toxina es estable en un rango amplio de pH (3.0 a 8.5).

Efectos neurotóxicos

En el hombre los síntomas de intoxicación empiezan entre los primeros 10 a 45 minutos después de la ingestión del alimento contaminado. Inicialmente, las personas intoxicadas presentan parestesia en la cara y en las extremidades, seguida de sensación de liviandad, flotación y entumecimiento. En casos de intoxicación más severa suelen presentarse náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal; enseguida sobreviene la dificultad respiratoria, cianosis, hipotensión, arritmias y convulsiones. La muerte puede ocurrir dentro de las primeras 6 horas.

Mecanismo de acción

La tetrodotoxina bloquea de manera selectiva e irreversible los canales de sodio dependientes de voltaje, responsables de las corrientes transientes de sodio durante la fase de despolarización del potencial de acción, impidiendo la excitabilidad membranar. Los canales de sodio dependientes de voltaje pueden ser divididos en dos clases con base en su sensibilidad a la tetrodotoxina y la saxitoxina. Algunos tipos de canales de sodio son sensibles a concentraciones nanomolares de tetrodotoxina (TTX-sensibles), en tanto que otros sólo son bloqueados a concentraciones micromolares (TTX-resistentes). La tetrodotoxina actúa en una región adyacente a la cara externa del poro del canal, la cual participa en la selectividad del canal a los cationes. La tetrodotoxina y la saxitoxina actúan en regiones muy similares, aunque la saxitoxina lo hace interactuando con residuos más extracelulares que la tetrodotoxina.

b) Saxitoxina

La saxitoxina, junto con la tetrodotoxina, es una de las toxinas marinas más estudiadas. Se trata de una toxina estable a pH ácido, es termo estable y muy soluble en agua. Es una toxina neuromuscular que actúa directamente sobre el sistema nervioso periférico y el músculo esquelético.

Efectos neurotóxicos

Las manifestaciones neurotóxicas comienzan entre los 5 y 20 minutos después de la ingestión del alimento contaminado. Las manifestaciones iniciales son: sensación de cosquilleo y adormecimiento de la boca, región peribucal, encías y lengua, irradiándose luego a cuello y hombros; en casos de intoxicación moderada las personas presentan cefalea, mareos, náuseas, insensibilidad en brazos, piernas y cuello, dificultad para hablar y deglutir, rigidez e incoordinación motora de extremidades, sensación de flotación, dificultad respiratoria y taquicardia; finalmente, en casos de intoxicación severa, puede ocurrir parálisis muscular de extremidades, y parálisis de músculos respiratorios, lo cual puede ocurrir en un lapso de 2 a 10 horas. El efecto de la toxina es reversible y la recuperación es completa, por lo que las medidas recomendadas consisten en mantener los signos vitales de las personas, hasta que la toxina haya sido eliminada del organismo.

Mecanismo de acción

Esta toxina bloquea selectivamente el canal de sodio voltaje dependiente ($\text{Na}^+_v 1 A$), particularmente en el sistema nervioso periférico y en el músculo esquelético. La toxina interactúa con alta afinidad sobre el vestíbulo exterior del canal. La región del vestíbulo es la región del canal donde se determina la apertura, la selectividad y el reconocimiento de diferentes ligandos; las subunidades (31 y 32 del canal también participan en la interacción con la saxitoxina. La especificidad de la saxitoxina sobre el canal de sodio no es absoluta, ya que existen reportes de que es capaz de bloquear parcialmente al canal de Ca^{++} dependiente de voltaje tipo L en miocitos ventriculares de ratón, e interactuar en diferentes sitios del canal hHERG de potasio, modificando su actividad. El sodio tiene un efecto cooperativo sobre la interacción de la saxitoxina al canal.

Toxinas de animales terrestres

a) Serpientes

Los venenos de las serpientes de las familias Elapidae, Crotalidae, Hydrofidae y Viperidae, con acción neurotóxica, se clasifican en dos grandes grupos: neurotoxinas de cadena corta (60-62 aminoácidos) y neurotoxinas de cadena larga (66-75 aminoácidos). Estructuralmente, estas toxinas se encuentran plegadas por 4-5 enlaces disulfuro, formando tres asas. Las principales toxinas y serpientes que las producen son: α_2 -bungarotoxinas y α_2 -bungarotoxinas, producidas por *Bungarus multicinctus*-, notexina, por *Notechis scutatus*; taipoxina, por *Oxyuranus scutellatus*-, textilotoxina, por *Pseudonaja textilis*-, a-mambatoxina, por *Dendroaspis viridis*; a-cobratoxinas por *Naja nigricollis*, *Naja naja siamensis*, *Naja naja sputatrix*, *Naja haje haje*, *Pseudonaja textilis*; toxina b, por *Ophiophagus hannah*. Las serpientes marinas son más numerosas que las terrestres y sus toxinas también son más potentes; ejemplos de ellas: *Lapemis hardwickii* y *Enhydra schistosa*. Sus neurotoxinas son capaces de bloquear al

receptor colinérgico nicotínico de la unión neuromuscular. *Vípera ammodytes meridionales* es la serpiente más tóxica de Europa,- su veneno contiene una neurotoxina con actividad de fosfolipasa A2.

Efectos neurotóxicos

Las manifestaciones neurotóxicas producidas por las neurotoxinas de serpientes, por lo general consisten en: parestesias, ptosis palpebral, oftalmoplejía, visión borrosa, diplopía, trastornos del equilibrio, arreflexia y dificultad respiratoria que puede evolucionar a paro respiratorio y coma.

Mecanismo de acción

Los principales mecanismos de acción son dos:

- a) Bloqueo prácticamente irreversible del receptor colinérgico nicotínico, principalmente de la unión neuromuscular, al cual se unen con una K_d del 10^{-9} a 10^{-11} M, comparado con la K_d de 10^{-6} M de la acetilcolina. La letalidad de estas toxinas se debe a la parálisis de los músculos respiratorios. En la actualidad, se han aislado más de 100 tipos de α -neurotoxinas de los venenos de serpientes, las cuales pueden bloquear específicamente el receptor colinérgico nicotínico neuromuscular y neuronal. Entre estas toxinas se encuentran: α -bungarotoxina, α -mambotoxina, toxina b, y α -cobratoxinas.
- b) Bloqueo de la liberación del neurotransmisor en terminales colinérgicas. Muchas de las neurotoxinas de serpientes pueden ser translocadas al elemento presináptico y exhibir actividad de fosfolipasa A2, hidrolizando fosfolípidos de membrana con predominio de cargas negativas, particularmente presentes en las terminales nerviosas colinérgicas. Esta actividad es dependiente de calcio. Inicialmente incrementan de manera transitoria la liberación de ACh, para luego bloquearla irreversiblemente. Entre éstas se encuentran: notexina, taipoxina, textilotoxina y α -2.2 bungarotoxina. Algunas toxinas como la β -bungarotoxina pueden producir daño y muerte de neuronas sensoriales y motoras, y apoptosis en células de Schwann.

b) Escorpiones

La gran mayoría de las neurotoxinas del veneno de los escorpiones son altamente selectivas para canales de sodio dependientes de voltaje expresados en insectos. Sin embargo, algunas de las neurotoxinas pueden afectar también a los canales de sodio expresados en mamíferos. Actualmente, se han definido 5 grupos estructurales de toxinas de escorpiones que afectan a mamíferos, las cuales se han clasificado como α - o β -neurotoxinas. Su estructura es muy similar a las neurotoxinas de serpientes: una sola cadena polipeptídica plegada por enlaces disulfuro.

Efectos neurotóxicos

La picadura de escorpiones produce sensación de cuerpo extraño en garganta, y algunas otras manifestaciones como nistagmus, fasciculaciones linguales, vómito, marcha atáxica, ceguera transitoria y convulsiones.

Mecanismos de acción

La α -neurotoxina Lqh α IT es una de las toxinas más abundantes en el veneno de los escorpiones de la familia Buthidae, y posee una selectividad muy

alta para el canal de sodio dependiente de voltaje expresado en insectos. Estas toxinas son polipéptidos de una sola cadena de 63 a 65 aminoácidos, plegada por cuatro enlaces disulfuro. La unión al sitio receptor del canal de sodio puede incluir interacciones, tanto electrostáticas como hidrofóbicas. La neurotoxina AaHII también reconoce canales de sodio en mamíferos. El efecto que tienen estas neurotoxinas sobre el canal de sodio es retardando la fase de inactivación del canal, incrementando la corriente de sodio en los nervios motores, generando descargas repetitivas de potenciales de acción, y ocasionando parálisis espástica.

Algunas otras neurotoxinas, presentes también en el veneno de los escorpiones (caribdotoxina, leiurotoxina, iberiotoxina y PO5), son capaces de bloquear canales de potasio y de calcio. La interacción de la caribdotoxina con el canal de potasio parece ser dependiente de voltaje. La iberiotoxina es una neurotoxina de cadena corta que es capaz de inhibir canales de potasio y de calcio dependientes de voltaje. Indirectamente, al bloquear este tipo de canales, la iberiotoxina desenmascara sinapsis de Ca^{++} tipo L, normalmente silentes en la unión neuromuscular, incrementando la liberación de acetilcolina.

c) Arañas

Muchas especies de arañas producen toxinas con fines de defensa o dirigidas a su posible presa, preferentemente insectos. Su veneno contiene una gran variedad de componentes tóxicos, la mayoría polipéptidos, los cuales pueden ser divididos de acuerdo con su peso molecular en: péptidos de peso molecular bajo y alto.

Efectos neurotóxicos

En el cuadro clínico manifestado por las personas que han sufrido picaduras de arañas cuyo veneno contiene neurotoxinas, se encuentran los siguientes signos y síntomas: después de un período de latencia de 10 a 60 minutos el paciente presenta dolores y temblores musculares que le dificultan mantenerse de pie y le alteran la marcha; concomitantemente, presenta aumento de las secreciones sudoral, salival, lagrimal y nasal, y espasmos esfinterianos; también suelen encontrarse inquietud, excitación, confusión, delirio y alucinaciones. Un signo importante es la rigidez muscular generalizada.

Mecanismos de acción

Destaca la acción que las neurotoxinas producidas por arañas tienen sobre los canales iónicos de calcio, sodio y potasio, lo cual repercute principalmente sobre el mecanismo de liberación del neurotransmisor. A continuación se describen las principales toxinas, la especie de araña que la produce y su principal mecanismo de acción:

- a) Latrotoxinas (a-latrotoxina) producidas por *Latrodectus mactans*. Producen una liberación masiva de neurotransmisor, principalmente el contenido en vesículas pequeñas. Su acción se ve acompañada por despolarización de la membrana e incremento del influjo de calcio a la terminal. En su mecanismo de acción se sugiere que fragmentos de la toxina se incorporan en la membrana de la terminal con la formación de canales catiónicos, a través de los cuales el calcio entra; también se ha sugerido que la latrotoxina

interactúa con proteínas relacionadas con la exocitosis, principalmente con la neurexina o latrofilina.

- b) Agatoxinas producidas por *Agelenopsis aperta*. Tienen una selectividad muy alta para insectos. Pueden actuar sobre los canales glutamatérgicos (α -agatoxinas) o sobre canales de calcio y sodio dependientes de voltaje, ω -agatoxinas y μ -agatoxinas, respectivamente, también causando liberación masiva de neurotransmisor.
- c) Las anatoxinas 1 y 2, aisladas del veneno de la tarántula *Grammostola spatulata*, ejercen su efecto bloqueando canales de potasio ($K_v 2.1$).
- d) Las heteropodatoxinas, aisladas del veneno de *Heteropodia venatom*, también bloquean canales de potasio ($K_v 4.2$).
- e) La huwentotoxina-1, aislada de la araña pájaro chino *Selenoscomia huwenae*, ha mostrado ejercer su efecto sobre un receptor colinérgico nicotínico.
- f) Oxiopininas son producidas por *Oxyopes kitabensis*. Incrementan de manera no selectiva la permeabilidad iónica de la membrana en células de insectos. Además, esta araña produce otro tipo de péptido denominado oxytoxina 1 con propiedades paralizantes.
- g) Neutoxinas PhTx 1, PhTx2 y PhTx3 son producidas por *Phoneutria nigriventer*. Bloquean presinápticamente la transmisión en la unión neuromuscular, actuando sobre canales de calcio.
- h) α -PLTX II producida por *Plectreurys tristis*. También pueden bloquear la transmisión neuromuscular presinápticamente, bloqueando canales de calcio en insectos.

Neurotoxinas vegetales

a) d-Tubocurarina

La d-tubocurarina, de naturaleza alcaloide, es el componente activo del curare. La principal manifestación neurotóxica es la relajación muscular, llegando a producir un estado de parálisis flácida. Inicialmente su efecto es periférico, afectando enseguida a los músculos del tronco, incluyendo los músculos intercostales, comprometiendo de esta manera la respiración.

Mecanismo de acción

La d-tubocurarina es un ejemplo clásico de antagonismo competitivo. Interactúa de manera reversible, sin activarlo, con el receptor colinérgico nicotínico de la unión neuromuscular, interfiriendo en la unión de la acetilcolina con su receptor. Otro efecto es la liberación de histamina, dando lugar a hipotensión secundaria a la vasodilatación. La activación del receptor colinérgico nicotínico se debe a la interacción de dos moléculas de acetilcolina en dos sitios no idénticos sobre la superficie extracelular del receptor. Uno de los sitios (entre las subunidades α y γ) posee mayor afinidad por la d-tubocurarina que el sitio entre las subunidades α y δ . La d-tubocurarina se ha utilizado para caracterizar estos dos sitios.

b) Picrotoxina

La picrotoxina es un extracto no alcaloide de la semilla de *Anamirta cocculus*. La principal manifestación neurotóxica por intoxicación es un estado convulsivante, resultado de la acción antagonista que la picrotoxina ejerce sobre receptores gabaérgicos y glicinérgicos. Es capaz de bloquear todos los canales de cloro operados por ligando hasta ahora conocidos. Esta toxina puede bloquear receptores GABA_A y canales de cloro activados por glutamato con características de facilitación por uso, y receptores GABA_B y de glicina con características de no facilitación por uso. Se ha sugerido que la picrotoxina interactúa con el dominio transmembranal II de las subunidades del canal que forman el poro del canal. Los receptores GABA_A son blanco de diversas drogas, tales como benzodiazepinas, barbituratos, anestésicos y neuroesteroides.

c) Estricnina

La principal fuente natural de extracción de la estricnina es la planta *Strychnos nux vomica*. La estricnina ha sido utilizada como raticida. Las alteraciones neurológicas incluyen: agitación, espasmos musculares intensos y dolorosos en todo el cuerpo, y dificultad respiratoria. En relación con su mecanismo de acción, produce un efecto antagónico sobre los receptores glicinérgicos, inactivando corrientes de cloro. El bloqueo glicinérgico de las motoneuronas provoca la hiperactividad de éstas.

También existen evidencias de que la estricnina es capaz de bloquear corrientes de sodio y potasio dependientes del voltaje en el axón gigante de calamar y en la rana. Parece actuar sobre el lado citoplásmico de los canales, para lo cual atraviesa el axolema. Es capaz de inhibir corrientes colinérgicas activadas por acetilcolina en receptores colinérgicos nicotínicos, tanto de tipo neuronal como de tipo muscular, expresados en oocitos de xenopus. La magnitud del bloqueo depende del tipo de receptor. También ha mostrado ser un potente antagonista de receptores colinérgicos nicotínicos sensibles a a-bungarotoxina en neuronas hipocámpales de rata.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdel Ghany, M., El Sebae, A. K., Shalloway, D., "Aluminum-induced nonenzymatic phospho-incorporation into human tau and other proteins", *The Journal of Biological Chemistry*, 268 (16): 11976-11981, 1993.
- Bowers, W, Nakai, J. S., Chu, I., Wade, M. G., Moir, D., Yagminas, A., Gilí, S., Pulido, O., Meuller, R., "Early developmental neurotoxicity of a PCB/organochlorine mixture in rodents after gestational and lactational exposure", *Toxicological Sciences*, 77: 51-62, 2004.
- Caughlan, A., Newhouse, K., Namgung, U., Xia, Z., "Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases", *Toxicological Sciences*, 78: 125-134, 2004.
- Chang, L. W, Dyer, R. S. (editors): *Handbook of Neurotoxicology*, First edition, Marcel Dekker, Inc. New York, USA. 1995.
- Chung Chin, K., Wan, Yu. Ch., Ya Chin, Y., "Block of tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel pore by multivalent cations: gating modification and Na⁺ flow dependence", *J. Gen. Physiol.*, 124: 27-42, 2004.
- Dong, M., Richards, D. A., Goodnough, M. C, Tepp, W H., Johnson, E. A., Chapman, E. R., "Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells", *The Journal of Cell Biology*, 162 (7): 1293-1303, 2003.
- Gao, H. M, Hong, J. S., Zhang, W, Liu Bin, "Synergistic dopaminergic neurotoxicity of the pesticide rotenone and inflammogen lipopolysaccharide: relevance to the etiology of Parkinson's disease", *The Journal of Neuroscience*, 23 (4): 1228-1236, 2003.
- García Colunga, J., Miledi, R., "Modulation of nicotinic acetylcholine receptors by strychnine", *Proc. Natl Acad. Sci*, 96: 41-4118, 1999.
- Heyer, N. J., Echeverría, D., Bittner, A. C, Federico, Jr., "Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism and associations with self-reported symptoms and mood", *Toxicological Sciences*, 81 (2): 354-363, 2004.
- James, S. J., Slikker III, W, Melnyk, S., New, E., Pogribna, M., Jernigan, S., Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors", *Neurotoxicology*, 26: 1-8, 2005.
- Johnson, Y J., Kim Sang Hyun, Sharma, R. P., "Aluminum-Maltolate Induces Apoptosis and Necrosis in Neuro-2a Cells-. Potential Role for p53 Signaling", *Toxicological Sciences*, 83 (2): 329-339, 2005.

- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessel, T. M. (editors), *Principles of Neural Sciences*, Fourth edition, Me Graw Hill, 2000.
- Kirby, M. L., Barlow, R. L., Bloomquist, J. R., "Neurotoxicity of the organochlorine insecticide heptachlor to murine striatal dopaminergic pathways", *Toxicological Sciences*, 61: 100-106, 2001.
- Lewis, I., Bench, G., Myers, O., Tinner, B., Staines, W., Barr, E., Divine, K. K., Barrington, W., Karlsson, J., "Trigeminal uptake and clearance of inhaled manganese chloride in rats and mice", *Neurotoxicology*, 26: 113-123, 2005.
- Manning Bog, A. B., McCormack, A. L., Purisai, M. G., Bolin, L. M., Di Monte, D. A., "a-synuclein over expression protects against paraquat-induced neurodegeneration", *The Journal of Neurosciences*, 23 (8): 3095-3099, 2003.
- Massaro, E. J. (editor), *Handbook of neurotoxicology*, Volume I, First edition, Human Press, NJ, 2001.
- Massaro, E. J. (editor), *Handbook of neurotoxicology*, Volume II First edition, Human Press, NJ, 2002.
- Miller, W. H., Schipper, H. M., Lee, J. S., Singer, J., Waxman, S., "Mechanisms of action of arsenic trioxide", *Cancer Research*, 62: 3893-3903, 2002.
- Parran, D. K., Magnin, G., Bernard, W. L., Jortner, S., Ehrich, M., "Chlorpyrifos alters functional integrity and structure of an in vitro BBB model: co-cultures of bovine endothelial cells and neonatal rat astrocytes", *Neurotoxicology*, 26: 77-88, 2005.
- Ratnaike, R. N., "Acute and chronic arsenic toxicity", *Postgrad. Med. J.*, 79: 391-396, 2003.
- Siegel, G. J., Agranoff, B. W., Albers, R. W., Fisher, S. K., Uhler, M. D. (editors), *Basic neurochemistry-molecular, cellular and medical aspects*, Sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Tsetlin, V., "Snake venom (3-neurotoxins and other "three-finger" proteins", *Eur. J. Biochem.*, 264:281-286, 1999.
- Vettori, M. V., Caglieri, A., Goldoni, M., Castoldi, A. F., Daré, E., Alinovi, R., Ceccatelli, S., Mutti, A., "Analysis of oxidative stress in SK-N-MC neurons exposed to styrene-7,8-oxide", *Toxicology in vitro*, 19: 11-20, 2005.
- Wang, H., Ichihara, G., Ito, H., Kato, K., Kitoh, J., Yamada, T., Yu, X., Tsuboi, S., Moriyama, Y., Sakatani, R., Shibata, E., Kamijima, M., Itohara, S., Takeuchi, Y., "Biochemical changes in the central nervous system of rats exposed to 1-bromopropane for seven days", *Toxicological Sciences*, 67: 114-120, 2002.
- Weil, M., Bressler, J., Parson, P., Bolla, K., Glass, T., Schwartz, M. D., *Blood mercury levels and neurobehavioral function*, JAMA, 293: 1675-1882, 2005.
- Zheng, W., Aschner, M., Ghergi Egea, J. F., "Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192: 1-11, 2003.
- Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L., Squire, L. R. (editors), *Fundamental Neuroscience*, Second Edition, Academic Press, 2002.

CAPÍTULO 11

INMUNOTOXICOLOGÍA

Dra. Libia Vega Loyo Sección
Toxicología, CINVESTAV-IPN

INTRODUCCIÓN

Aunque la inmunología es una ciencia que data de finales del siglo XIX, el interés sobre los efectos de sustancias de procedencia no biológica, sobre el sistema inmune, es de reciente origen. La inmunotoxicología emergió formalmente, como una disciplina diferente, en los años 70. El primer programa de inmunotoxicología fue establecido en 1978, dando finalmente reconocimiento a este nuevo campo, que aunque joven, ha encaminado sus esfuerzos a demostrar que algunos xenobióticos pueden modular las funciones del sistema inmune y que, en algunas ocasiones, el sistema inmune es el blanco principal de estas sustancias.

La manera de obtener datos sobre posibles alteraciones en el estado de salud de los individuos de poblaciones en las que se sospecha exposición a sustancias tóxicas, ya sea accidental o laboral, es a través de estudios epidemiológicos. Tales estudios pueden proporcionar información sobre el estado inmunológico de los individuos expuestos, aunque estos datos no son precisos la mayoría de las veces, debido a la gran variación que existe en cuanto a la susceptibilidad y a la capacidad del sistema inmune de los individuos.

La exposición a xenobióticos es causa de preocupación, sobre todo ante el descubrimiento de sus efectos a largo plazo. En el monitoreo biológico de individuos expuestos a factores tóxicos se ha propuesto el uso de "marcadores biológicos", que son indicadores de eventos ocurridos en el organismo o en un grupo celular particular.

El efecto de los xenobióticos sobre el sistema inmune puede producir varios tipos de respuestas o cambios perceptibles a diferentes niveles, que pueden ser utilizadas como marcadores específicos, tanto de exposición como de efecto, o incluso de susceptibilidad hacia ciertos xenobióticos. Estos mismos marcadores biológicos pueden ser utilizados para tratar de esclarecer el mecanismo por el cual estas sustancias químicas pueden relacionarse con la producción de enfermedades.

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS

Si la exposición a los xenobióticos produce cambios o alteraciones tempranas o iniciales en los individuos, antes del desarrollo del impedimento o la enfermedad, estos cambios podrían convertirse en señales o "marcadores" (Cuadro 11-1) que pueden ser evaluados mediante estrategias adecuadas, y correlacionarse con los efectos observados a largo plazo en modelos experimentales o en grupos humanos expuestos (Figura 11-1, parte final).

Cuadro 11-1. CLASES DE MARCADORES BIOLÓGICOS APLICADOS A LA INMUNOTOXICOLOGÍA

EXPOSICIÓN	EFEECTO	SUSCEPTIBILIDAD
- Xenobiótico. - Metabolito químico. - Productos de la interacción entre el químico y su célula o biomolécula blanco. - Concentración del material en orina, sangre u otros tejidos, como uñas o cabello. - Incremento en anticuerpos antígeno-específicos. - Anticuerpos contra el tóxico y formación de haptenos. - Respuesta <i>in vivo</i> al tóxico (pruebas de hipersensibilidad).	- Cambios en los tejidos causados por alteraciones mediadas por anticuerpos. - Falla renal por acumulación de auto-anticuerpos. - Número total o relativo de linfocitos circulantes y cambios en las subpoblaciones. - Proliferación de linfocitos estimulados por mitógenos o antígenos específicos. - Activación de linfocitos y monocitos <i>in vitro</i> por el xenobiótico. - Determinación de la secreción de linfocinas. - Determinación de las diferentes clases de inmuno-globulinas.	- Detección de desórdenes inmunoproliferativos. - Respuesta quimiotáctica alterada. - Alteraciones en el número de cualesquiera de las principales clases de linfocitos o en su actividad. - Reacciones autoinmunes. - Niveles de hormonas inmunodepresoras (estrógenos). - Deficiencias en proteínas o aminoácidos. - Deficiencias en vitaminas o elementos traza.

La detección de un xenobiótico en fluidos o tejidos es una señal de que el organismo tuvo, o ha estado en contacto con éste, por lo que puede constituir un marcador de exposición. Cuando la exposición ha causado cambios en los organismos, es posible caracterizarlos cualitativa o cuantitativamente a través de diferentes estrategias. Estas mediciones constituyen marcadores o indicadores biológicos de efecto, que son las alteraciones bioquímicas, fisiológicas, genéticas o de otro tipo que, dependiendo de su magnitud, pueden ser reconocidas como un daño potencial o efectivo sobre la salud. Finalmente, un marcador biológico de susceptibilidad es aquel indicador de una limitación heredada o adquirida de la capacidad de un organismo para responder al reto de la exposición a un agente xenobiótico específico.

Exposición

Este tipo de marcadores normalmente se limita a la detección del xenobiótico o a alguno de sus metabolitos, aunque en algunos casos pueden encontrarse respuestas inmediatas a la exposición, tales como reacciones de hipersensibilidad o anticuerpos antígeno-específicos. La mayoría de las sustancias que desencadenan estas respuestas forman haptenos y provocan reacciones inflamatorias evidentes. La evaluación en cuanto a los biomarcadores de exposición es en general bastante clara, puesto que se han desarrollado numerosas técnicas que permiten detectar

cantidades muy pequeñas de ciertos elementos, tanto en tejidos como en fluidos corporales.

La exposición externa es la cantidad o concentración del xenobiótico en el ambiente al que está expuesto un organismo, mientras que la dosis interna se refiere a la cantidad de xenobiótico que es transferida al, o absorbida por el organismo. La dosis biológicamente efectiva, en términos generales, es la dosis interna que está cuantitativamente relacionada con un efecto biológico, y está determinada por la biodisponibilidad del compuesto en el tejido blanco; sin embargo, es mucho más preciso considerarla como la cantidad de xenobiótico que ha interactuado con un receptor celular crítico, con un blanco celular o tisular en donde se inicia el efecto biológico.

Debido a lo anterior se hace evidente la continua necesidad de desarrollar, a través de la investigación, los marcadores adecuados de exposición que reflejen de manera precisa la dosis interna del xenobiótico. Con ello, se puede determinar la dosis biológicamente efectiva y la cantidad biodisponible del compuesto, puesto que la cantidad de xenobiótico que es realmente absorbida por el organismo es generalmente desconocida. Además, se debe considerar que diferentes órganos o tejidos pueden, en algunas ocasiones, contener cargas biológicas muy altas de los compuestos sin sufrir ninguna alteración (tejidos de acumulación), mientras que en otros, la presencia del xenobiótico puede causar graves y profundos daños sin la necesidad de mantener una concentración elevada o constante. También es importante considerar que las fases de biodisponibilidad de un determinado compuesto pueden variar dependiendo de condiciones, clínicas y nutricionales del individuo y, en particular, del tejido que se analiza.

Otro importante marcador biológico de exposición es la carga corporal. Ella se refiere al total de la dosis interna acumulada en el organismo a lo largo del tiempo. Dependiendo de la toxicocinética del agente en cuestión, la carga corporal puede ser un marcador de las exposiciones recientes o del pasado distante. Incluye la dosis en los sitios del receptor, así como la cantidad de material xenobiótico acumulado en otros compartimentos no blancos. Biológicamente hablando, a pesar de que la carga corporal en lugares remotos puede o no ser relativamente inerte, tiene el potencial de ser liberada en condiciones de estrés metabólico; esta liberación puede ser una dosis efectiva altamente dañina, aun mucho después de la exposición externa original.

Efecto

Para determinar que ha habido un efecto en el sistema inmune causado por la exposición a un xenobiótico, debe poderse detectar alguna alteración celular o bioquímica en cualquiera de los compartimentos del sistema inmune. Estas mismas medidas deben proveer información acerca de la magnitud del efecto para poder reconocer a la exposición como un riesgo potencial o como la causa de una enfermedad específica.

Si la exposición a una sustancia tóxica y la dosis interna son lo suficientemente altas, se desarrollará una enfermedad, porque la dosis biológicamente efectiva será suficiente para afectar alguna función, ya sea de forma irreversible o por un periodo sustancial de tiempo. La transición a la manifestación de la enfermedad puede depender de las propiedades del xenobiótico, de la naturaleza de la exposición, del proceso de la enfermedad en sí mismo o de susceptibilidades individuales.

Susceptibilidad

En el caso específico del sistema inmune, los marcadores de susceptibilidad generalmente están dirigidos hacia la detección de limitaciones en los organismos, tanto heredadas como adquiridas, que les impiden responder adecuadamente a los retos por xenobióticos que tengan actividad inmunogénica, o que modifiquen la respuesta inmunológica hacia otros antígenos particulares. Este tipo de marcadores puede no estar relacionado con alguna actividad específica del sistema inmune, y en la mayoría de los casos puede ser detectado en algún otro compartimento.

Algunos marcadores biológicos pueden indicar la existencia de factores individuales o poblacionales que pueden afectar la respuesta a agentes ambientales. Estos factores son independientes de la ocurrencia de la exposición, a pesar de que ésta a veces incrementa la susceptibilidad al efecto de posteriores exposiciones. Una característica intrínseca o una enfermedad preexistente que aumente la dosis interna o la dosis biológicamente efectiva, o que amplifique el efecto en el tejido blanco, puede ser un marcador biológico de susceptibilidad incrementada. Por su naturaleza, la determinación y clasificación de los marcadores de susceptibilidad es controversial y, en la mayoría de los casos, pasan inadvertidos aun en estudios epidemiológicos muy precisos.

Estos marcadores generalmente se relacionan con algunos procesos enzimáticos deficientes. Algunas de las fuentes más importantes de variación en la susceptibilidad entre los individuos son los factores genéticos, tales como la presencia de ciertos polimorfismos o la activación específica de algunos oncogenes; factores ambientales que rodean al individuo (lugar de residencia, ocupación, etc.); factores fisiológicos particulares (estrés, embarazo, envejecimiento, ejercicio), y algunos hábitos como fumar, el alcoholismo, una mala nutrición o el desarrollo de cáncer. Todos estos factores pueden influir la respuesta de un organismo ante la exposición a un xenobiótico, por lo tanto son importantes al hacer consideraciones sobre los efectos de ciertos xenobióticos sobre sistemas *in vivo* o *in vitro*.

EL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es un mecanismo complejo intra e interregulado. Las células inmunes, dirigidas por sus receptores y productos de secreción, actúan como una red. Aunque este sistema generalmente es considerado autónomo, existe una gran cantidad de evidencias de una interacción recíproca entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune para mantener la homeostasis en los organismos. Está conformado por varios tipos celulares que se interregulan a través de una compleja cadena de factores de secreción (citocinas) y la relación con sus receptores específicos. Existen dos clases principales de linfocitos en el sistema inmune: los T y los B. En el humano, los linfocitos T se diferencian en el timo, y los linfocitos B en la médula ósea. Ambos tipos de células, y varios subtipos de las mismas, pueden ser reconocidos a nivel molecular gracias a los diferentes marcadores de membrana y receptores que expresan.

Normalmente, los linfocitos T constituyen un 55 a 80% de los linfocitos de sangre periférica, los valores normales de linfocitos T en números absolutos de células circulantes son de 1620-4320/mm³ en la primera semana de vida y hasta los 18 meses de edad, y de 590-3090/mm³ después de los 18 meses. Los linfocitos T están divididos en dos subpoblaciones principales: los linfocitos T ayudadores (CD4+, Th), y los linfocitos T citotóxicos (CD8+, CTL). Cuando los linfocitos T CD4+ reconocen por medio del receptor de célula T (TCR), un antígeno específico asociado al complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHCII), en una

célula presentadora de antígeno (CPA), el linfocito es capaz de entrar a la fase G1 del ciclo celular, y de secretar factores de crecimiento llamados linfocinas (interleucina-2 o IL-2, IL-3, factor de crecimiento tumoral- α o TGF- α , etc.), cuyas funciones son la amplificación de la respuesta inmune mediante la activación, proliferación, atracción y diferenciación de los mismos linfocitos T, los linfocitos B, los macrófagos y otras células del sistema inmune.

Los linfocitos T CD4 vírgenes producen principalmente IL-2 al encuentro inicial con un antígeno. La estimulación antigénica permite la diferenciación de estas células en una población llamada Th0, que produce múltiples citocinas, la cual se diferencia subsecuentemente en subtipos llamados Th1 y Th2, que presentan perfiles de citocinas y funciones efectoras relativamente restringidas. Las células Th1 secretan IL-12 e interferón- α (IFN- α), que activan a los macrófagos, y son los principales efectores de la inmunidad celular contra microbios intracelulares y de las reacciones de hipersensibilidad retardada. Los isotipos de anticuerpos estimulados por las células Th 1 son eficientes en la activación del complemento y en la opsonización de antígenos para la fagocitosis.

Por otro lado, las células Th2 producen IL-4, que estimula la producción de anticuerpos IgE, IL-5 (factor activador de eosinófilos), IL-10 e IL-13 (que junto con la IL-4 suprimen la inmunidad celular). Las células Th2 son eficientes en contra de infecciones parasitarias como las causadas por helmintos, y son responsables de las reacciones alérgicas debidas a la activación dependiente de IgE de células cebadas y basófilos. Los subtipos de linfocitos Th0, Th1 y Th2 se identificaron originalmente en clonas de células T CD4 de ratón. Los principales factores que dirigen la diferenciación de células T CD4 vírgenes en células Th1 o Th2 son las citocinas, el tipo de célula presentadora de antígeno, y la naturaleza y cantidad del antígeno con que se encuentran inicialmente. La IL-12 y el IFN- α promueven el desarrollo de células Th 1, al igual que la presentación de antígenos por macrófagos. En contraste, la IL-4 promueve el desarrollo de células Th2. Se ha observado que hay ciertas subpoblaciones de linfocitos T que pueden funcionar también como reguladoras de la respuesta humoral mediante la secreción de factores inductores de supresión.

Por su parte, los linfocitos T CD8+ se encargan de lisar a las células que presentan un antígeno específico asociado al MHC I, como por ejemplo las células tumorales y las infectadas por virus. Generalmente es necesaria la interacción entre varios grupos celulares para la activación del sistema inmune. Esta comunicación se realiza a través de las citocinas, que funcionan como señales intercelulares.

Cuando el linfocito T se activa en respuesta a un antígeno, el complejo conocido como CD3, formado por varias cadenas proteicas y asociado al TCR, inicia una cascada en la que se activan una gran variedad de sustratos (Lck, ZAP-70, PLC α 1, p36, p75, Grb2, Sos, p21ras, Raf-1, PKC, entre otros), lo que aunado a la activación de receptores como CD28 y CTLA-4, provoca la activación de diversos factores de transcripción como AP-1, NF-AT, NFAT-1, etc, dando lugar a la transcripción de genes, tales como los de IFN- α , IL-2, p28, IL-3, IL-6, c-myc, etc. La IL-2 es un factor necesario para la progresión del ciclo celular de los linfocitos de la fase G1 a la de síntesis de ADN (S).

EFFECTO DE LOS XENOBIOTICOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

La interacción de ciertos xenobióticos con los tejidos linfoides puede alterar el delicado balance del sistema inmune y puede producir cinco tipos de efectos adversos: a) inmunodepresión, b) proliferación descontrolada, c) alteraciones de

los mecanismos de defensa contra patógenos y neoplasias, d) alergias, y e) autoinmunidad. Los xenobióticos pueden actuar en varios puntos dentro de la compleja red de la respuesta inmune (Figura 11-2, parte final). Las células de la médula ósea son, por lo general, las células más sensibles a los efectos de los xenobióticos debido a su alta tasa de proliferación, pudiéndose producir la depresión profunda del sistema inmune cuando estas células son afectadas directamente.

Se sabe que algunos xenobióticos son capaces de inducir autoinmunidad, pero existe poca evidencia que relacione la aparición de estas enfermedades con exposiciones ambientales. Aun cuando alguno de los compartimentos del sistema inmune puede ser significativamente deprimido, esto no necesariamente se manifiesta clínicamente como una enfermedad específica del sistema inmune. Un estado de inmunodepresión puede representar un riesgo potencial, puesto que la habilidad del individuo para combatir enfermedades, tanto naturales como adquiridas, se ve disminuida.

Existe poca información que sugiera que los individuos expuestos a contaminantes ambientales tengan una mayor incidencia de enfermedades infecciosas o que se encuentren inmunológicamente comprometidos (Cuadro 11-2); sin embargo, ya se ha establecido claramente que el tratamiento con fármacos inmunodepresores aumenta la incidencia de enfermedades infecciosas y de desarrollo de cáncer, en particular de piel. Otro tipo de compuestos que se encuentran relacionados con efectos sobre el sistema inmune son los plaguicidas; particularmente, los plaguicidas organofosforados y sus metabolitos son capaces de producir alteraciones en la activación de linfocitos e inhibición en la secreción de citocinas, entre otros efectos (Cuadro 11-3).

Cuadro 11-2. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A SOLVENTES ORGÁNICOS, QUÍMICOS INDUSTRIALES Y CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS

XENOBIÓTICO	ALTERACIÓN ASOCIADA
Asbesto.	* Reduce la proporción CD4:CD8 (1).
Benceno.	* Disminuye la proliferación celular en respuesta a PHA (1).
Benzopireno.	* Disminuye la proliferación de linfocitos (1).
Bifenil policlorinado.	* Enfermedades autoinmunes de tiroides (2).
Cloruro de vinilo.	* Esclerosis sistémica (2), disminuye la proliferación celular en respuesta a Con A (3).
Crisolita.	* Disminuye la proliferación celular en respuesta a PHA (3).
Crocicolita.	* Disminuye la proliferación celular en respuesta a PHA (3).
Dimetil benzantraceno.	* Inhibe replicación celular (1).
Dimetil nitrosamina.	* Induce apoptosis en respuesta a PHA (1).
Dietilestilbestrol.	* Aumenta proliferación celular por PHA (1).
Hidracina.	* Lupus eritematoso sistémico (2).
Ozono.	* Disminuye la proliferación celular en respuesta a PHA (1).
Sílica.	* Esclerosis sistémica (2).
TCDD.	* Reduce inmunidad humoral (1)

(¹Vos *et al.*, 1989; ²NRC, 1992; ³Thurman *et al.*, 1978)

**Cuadro 11-3. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS
A LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS**

PLAGUICIDA	ALTERACIÓN ASOCIADA
Aldrin, Dieldrin y Eldrin.	* Produce anticuerpos antinucleares, enfermedad en tiroides (1).
Aminocarb.	* Aumenta respuesta a eritrocitos de carnero y la expresión de moléculas MHC-II (2).
Carbamato.	* Produce anticuerpos antinucleares (2).
Carbaryl, Lindano y Malatión.	* Aumenta respuesta a eritrocitos de carnero (2).
Clordano, Clorpirifos y Heptaclor.	* Aumenta autoanticuerpos (2, 3).
Hexaclorobenceno.	* Aumenta IgM e IgG en suero, produce autoanticuerpos, disminuye peso de bazo y nodulos linfáticos (4).
Metabolitos etilados.	* Aumenta la expresión de CD69 y disminuye la secreción de citocinas (5).
Metabolitos metilados.	* Aumenta la expresión de CD69 (5).
Paraquat.	* Aumenta autoanticuerpos, glomerulonefritis (2).
Paratión.	* Disminuye secreción de citocinas (5).

(¹Rosenberg *et al.*, 1999; ²Holsapple, 2002; ³Thrasher *et al.*, 1993;

⁴Michielsen *et al.*, 1999; ⁵Lima y Vega, 2005).

En animales expuestos a sustancias químicas, se han observado muchos tipos de alteraciones inmunes a dosis en las que la toxicidad directa no es aparente. La hipersensibilidad causada por químicos y por exposición ambiental es ampliamente reconocida. Adicionalmente, se ha reportado inmunomodulación por fármacos, tales como el metronidazol. Los metales también han estado implicados en varias respuestas de hipersensibilidad.

INMUNOTOXICIDAD DE LOS METALES

Los metales constituyen un grupo importante de contaminantes que están fuertemente relacionados con el ambiente y las actividades humanas. Su toxicidad varía enormemente con su estado químico, con sus propiedades fisicoquímicas, con la transformación sufrida en el ambiente y con los niveles de exposición, entre otros aspectos. Aunque se pudiera pensar que los metales son sustancias relativamente estables, cuando interactúan con otras sustancias o estructuras celulares, sus efectos pueden verse incrementados o abatidos. Por ello, es importante considerar que los mecanismos de acción de las sustancias, compuestos o elementos químicos están, en la mayoría de los casos, relacionados con otras estructuras químicas capaces de interactuar entre sí y desencadenar un efecto biológicamente considerable.

Existe mucha información sobre las propiedades inmunodepresoras de los metales (Cuadro 11-4). Los metales pesados son agentes alquilantes de grupos sulfhidrilos y, como tales, pueden unirse con una gran afinidad a muchas biomoléculas que poseen estos grupos, interfiriendo así con la comunicación celular al alterar varias de las propiedades de las membranas y, de esta manera, producir inmunodepresión. Se ha observado que los efectos inmunodepresores del plomo pueden eliminarse al adicionar *in vitro* grupos tioles exógenos. Por otro lado, también se ha reportado que el hierro interfiere con el reconocimiento de los ligandos de moléculas CD4+ en linfocitos T, afectando la activación del linfocito. La exposición sistémica a los metales puede afectar adversamente la respuesta inmune y alterar la resistencia del individuo a agentes infecciosos y tumores. La supresión de esta resistencia es una de las aberraciones más consistentes en la inmunotoxicidad inducida por

metales y, al parecer, la gran mayoría de los metales comparten mecanismos de acción similares.

El cadmio altera la susceptibilidad a endotoxinas bacterianas y disminuye el número de células productoras de anticuerpos. Un efecto similar se reporta con la exposición al mercurio. Ya se ha establecido que, en muchos casos, el mismo compuesto puede producir efectos contrarios, generalmente dependiendo de la dosis en que son administrados, o de la concentración que puede constituir la dosis biológicamente activa; uno de estos elementos es el arsénico (As). Se han reportado casos en los que muy pequeñas dosis de esta sustancia son capaces de estimular la proliferación inducida por mitógenos de los linfocitos expuestos, tanto *in vivo* como *in vitro*, y casos en los que dosis ligeramente mayores pueden disminuir esta respuesta.

Cuadro 11-4.-ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS
A LA EXPOSICIÓN A METALES

METAL	ALTERACIÓN ASOCIADA
Aluminio.	* Disminuye la quimiotaxis de linfocitos PMN (1).
Arsénico.	* Disminuye la proliferación de linfocitos T en respuesta a PHA (2), la secreción de IL-2 (3), la proporción de células T CD4 (4), la respuesta de hipersensibilidad (5), la secreción de citocinas inflamatorias (6) y aumenta la secreción de GM-CSF (7).
Berilio.	* Aumenta inflamación y asma (8).
Cadmio, Mercurio y Oro.	* Glomerulonefritis (1).
Cloruro de cadmio.	* Disminuye la proliferación de linfocitos T en respuesta a PHA, PWM, la linfocitotoxicidad y la respuesta ADCC (13).
Litio.	* Enfermedad autoinmune en tiroides (1).
Plomo.	* Disminuye IgA en saliva, altera la respuesta a PHA, aumenta células T supresoras (9).
Selenio.	* Aumenta la fagocitosis de levaduras en linfocitos PMN (10), la proporción de células TCD4 y TCD8, disminuye la respuesta a Con A, la secreción de IL-12, IFN- α e IL-4 (11).
Zinc.	* Disminuye la proliferación de linfocitos T en respuesta a PHA, a Con A, la linfocitotoxicidad, la producción de superóxido en linfocitos PMN y la respuesta ADCC (12).

(¹NRC, 1992; ²Gonsebatt *et al.*, 1992; ³Vega *et al.*, 1995; ⁴Vega *et al.*, 2004; ⁵Patterson *et al.*, 2004; ⁶Vega *et al.*, 2001; ⁷Soto *et al.*, 2003; ⁸Saltini y Amicosante, 2001; ⁹Dietert *et al.*, 2004; ¹⁰Urban y Jarstrand, 1986; ¹¹Rodríguez *et al.*, 2002; ¹²Beswick *et al.*, 1995; ¹³Stacey, 1986)

Arsénico

Este metaloide se encuentra en la naturaleza formando parte de minerales tales como los arsenuros de cobre, níquel, hierro, o como sulfuro u óxido de As. Este elemento se encuentra también en dos estados de oxidación, As (V⁺) y As (IIP), en fuentes de agua que se encuentran en contacto con sedimentos ricos en sales. El As se emplea de varias formas en la industria: en la producción de plaguicidas; en plantas fundidoras de cobre, oro, plomo y antimonio; en plantas generadoras de electricidad por medio de combustión de carbón mineral; en la fabricación de medicamentos antiparasitarios, y en fábricas de componentes electrónicos que utilizan arsenuro de galio como semiconductor.

El As se incorpora al organismo por ingestión o por inhalación, ya que la absorción a través de la piel es mínima. Cuando se encuentra en solución es más rápidamente incorporado que en estado sólido. Las formas inorgánicas son metabolizadas a través de reacciones de óxido-reducción y metilación. También se ha descrito que el glutatión reducido (GSH) es el donador de electrones para la reducción de compuestos arsenicales y, por lo tanto, para su eliminación de las células. También se ha descrito que las formas orgánicas son tan tóxicas o más que las formas inorgánicas, y que la distribución y metabolismo del As es diferente en los distintos órganos blanco de sus efectos.

Diversos estudios epidemiológicos en poblaciones humanas han demostrado que la exposición al As provoca daños a la salud, algunos de ellos severos. La ingestión crónica de agua o medicamentos con As produce alteraciones cutáneas y se ha asociado con distintos tipos de cáncer, sobre todo de piel, vejiga, hígado y riñón o broncogénico cuando se está expuesto por inhalación. Se han realizado estudios con linfocitos de individuos expuestos crónicamente al As inorgánico por el consumo de agua contaminada, y se ha encontrado que la cinética del ciclo celular es más lenta y la respuesta a mitógenos reducida en comparación con la encontrada en individuos no expuestos; también se ha comprobado su actividad genotóxica y aneugénica. En linfocitos tratados *in vitro* con arsenito de sodio, se han encontrado efectos inhibitorios sobre su capacidad proliferativa. Por otro lado, se ha demostrado que la exposición a arsenito de sodio altera la expresión de la cadena alfa del receptor para IL-2 (CD25) y que sus efectos tóxicos son diferentes en hombres y mujeres.

En estudios realizados en ratones con infecciones virales expuestos a compuestos arsenicales se han encontrado dos tipos de efecto en el sistema inmune: aumento en la susceptibilidad de ratones infectados con el virus de pseudorabia, al ser tratados con arsenito de sodio, trióxido de As y arsenato de sodio, mientras que la mortalidad aumentaba de 2 a 9 veces en ratones infectados con el virus de la encefalomiocarditis y expuestos a arsenito de sodio o ácido 4-hidroxi-3-nitrobenzenarsónico, pero no así con ácido p-arsanílico; por otro lado, también se ha observado que, en ratones infectados con el virus de «Western», encefalitis, y tratados con arsenito de sodio, la mortalidad debida a la infección se reduce.

En un modelo animal iniciado (predispuesto) de cáncer de piel, se ha demostrado que el arsenito de sodio actúa como un potenciador de la carcinogénesis a través de la modulación de la expresión de ciertos genes relacionados con el desarrollo y crecimiento tumoral (TGFA). Este modelo iniciado es un ratón transgénico (FVB TGAC hembras homocigotas) con el promotor del gen de globina- α fetal fusionado al gen estructural de v-Ha-ras (con mutaciones en los codones 12 y 59) y unido a la secuencia 25 de poliadenilación del virus SV40. Se ha observado que tanto el As inorgánico, como sus compuestos metilados, tienen efectos diferenciales dependiendo de las células blanco y que es un inhibidor de la respuesta de hipersensibilidad retardada. Debido a que el As inorgánico tiene efecto sobre el sistema hematopoyético, ha sido utilizado durante mucho tiempo como un agente terapéutico para varias formas de leucemia, a menudo en dosis de varios mg por día.

CONSIDERACIONES EN EL ANÁLISIS DE EFECTOS INMUNOTÓXICOS

Se ha observado una relación entre el metabolismo de xenobióticos (inducción del CYP450 por xenobióticos) y la respuesta inmune (modulación de la activación de la respuesta inmune a través de la inducción de citocinas). Tal es el caso del receptor arilo hidrocarbónico (AhR), el que regula la expresión de los CYP1 A1/1 A2 y 1B1, activando así el metabolismo y biotransformación de sus ligandos, y se encuentra

implicado en la expresión de ciertas citocinas relacionadas con la respuesta inmune celular de tipo Th1 y la producción de óxido nítrico.

Conforme los individuos envejecen, el sistema inmune comienza a declinar y se presenta un incremento en la incidencia de tumores. Otros factores que pueden aumentar el efecto inmunodepresor de algunos xenobióticos son el fumar, el tipo de dieta, la desnutrición, el estrés y las enfermedades que se presentan durante la vida. Dentro de los estudios epidemiológicos se debe poner especial atención al diseñar un cuestionario de evaluación adecuado; se debe incluir una historia clínica influyen del paciente al igual que criterios que permitan evaluar su nivel socio-económico, ya que todas estas características influyen en cierto grado el desarrollo y la respuesta del sistema inmune entre los individuos. Adicionalmente, es importante considerar la exposición conjunta a xenobióticos y las posibles interacciones con otros medicamentos en los individuos expuestos.

ENSAYOS DE INMUNOTOXICIDAD

Un ensayo común de la funcionalidad de los linfocitos consiste en determinar la capacidad de dichas células de convertirse en células blastoides que aumentan de tamaño, sintetizan ADN e incorporan timidina después de ser estimuladas *in vitro*. Los linfocitos pueden ser activados por mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA), Concanavalina A (Con A), mitógeno Pokeweed (PWM). También pueden activar células inmunes el PPD, la candidina, estreptocinasa, tétanos y difteria, si han estado en contacto con el individuo anteriormente.

La transformación blástica linfocítica de células T puede evaluarse directamente midiendo la incorporación de timidina marcada con ^3H o ^{14}C por 16 a 24 horas, seguido por técnicas de extracción de ADN o precipitación celular en filtros de fibra de vidrio y la determinación de cuentas por minuto (cpm) en un contador de centelleo líquido. Las células T activadas expresan CD25, CD69, el receptor de transferrina y moléculas MHC-II, que generalmente no están presentes o se encuentran en muy bajo número en células en reposo (fase G0). Se pueden evaluar las diferentes subpoblaciones de linfocitos dependiendo de la capacidad de expresar estas moléculas al ser estimuladas con lectinas solubles (mitógenos) y analizadas 3 días después utilizando anticuerpos inmunofluorescentes directos o indirectos. Las células T activadas y los monocitos sintetizan y secretan interleucinas (IL-2, 4, 5, 6, 7, 8, entre otras), interferón y otras citocinas, y factores de crecimiento. Los sobrenadantes de cultivos de células mononucleadas de sangre periférica, estimuladas con mitógenos, pueden ser evaluados para detectar y cuantificar ciertas citocinas. Por ejemplo, la IL-2 producida bajo estas condiciones puede estimular la incorporación de ^3H -timidina en líneas celulares de ratón dependientes de IL-2 (CTLL). Se ha observado que diferentes subpoblaciones de linfocitos T secretan un perfil de citocinas diferente, un subgrupo secreta IFN- α e IL-12, y otro grupo secreta IL-4 e IL-5. Evaluar el perfil de citocinas específico que se produce puede ser importante para poder señalar un posible mecanismo de acción de un agente inmunotóxico sobre un subgrupo particular de células inmunes.

Otro tipo de ensayos utilizados frecuentemente en la evaluación de inmunotoxicidad son los de células formadoras de placas, enumeración de linfocitos y expresión intracelular de genes o de proteínas por citometría de flujo, actividad fagocítica, actividad citotóxica de células NK sobre células tumorales, ensayos de células formadoras de anticuerpos, blastogénesis y proliferación de células B, ensayos de citotoxicidad de células T citotóxicas, respuesta de hipersensibilidad retardada, reacción cruzada de linfocitos, proliferación general de células T y B, y ensayos de resistencia del huésped.

La elección de la especie a utilizar es difícil y aún es materia de controversia. Ciertamente, el ratón y el cerdo de Guinea son las especies favoritas de los inmunólogos, mientras que los toxicólogos generalmente prefieren ratas o perros. Además, los inmunólogos están acostumbrados a utilizar líneas de ratones altamente retrocruzadas, eliminando la variabilidad individual genética. La duración y la ruta de exposición son otros dos aspectos críticos en los protocolos de exposición. La exposición subcrónica (de 14 a 90 días) es la más común; se conoce muy poco respecto a las exposiciones crónicas a niveles subtóxicos de compuestos químicos sobre el sistema inmune, a pesar de su importancia potencial en relación con los procesos cancerosos. Generalmente, los resultados que se producen con una exposición aguda o única son diferentes a los efectos producidos en los organismos por exposiciones subcrónicas o crónicas.

La ruta de exposición debe ser la misma que bajo condiciones naturales. Por lo tanto, la vía oral es la más utilizada; también se recomienda utilizar la vía inhalatoria, aunque en la mayoría de los casos es difícil realizar exposiciones controladas por esta vía; además, deben considerarse rutas alternas de exposición. La selección adecuada de la dosis de exposición debe incluir la concentración estimada de uso y al menos tres dosis más para poder realizar estudios dosis-respuesta. Se debe evitar que la dosis más alta sea tóxica, ya que las alteraciones inmunológicas observadas pueden deberse a la toxicidad directa del compuesto sobre las células; también se aconseja que la dosis más baja no produzca cambios inmunológicos. Esta dosis de no efecto (NOEL) será comparada con los niveles esperados de exposición en humanos, así como con las concentraciones que producen efectos tóxicos generales en animales, para poder calcular los coeficientes de seguridad.

El esquema básico de exposición y evaluación debe permitir obtener protocolos que vayan desde exposición y respuesta totalmente *in vivo*, hasta exposición y respuesta totalmente *in vitro*. Es importante considerar el uso de al menos tres tipos de ensayos diferentes en una batería de prueba para evaluar inmunotoxicidad; los mejores resultados se obtendrán utilizando ensayos que determinen diferentes parámetros de la respuesta inmune específica, tales como inmunidad humoral, inmunidad celular y toxicidad celular general. El Programa Nacional de Toxicología (NTP) de los Estados Unidos de América ha establecido ciertas baterías de prueba para determinar el potencial inmunotóxico de compuestos químicos (Cuadro 11-5).

Cuadro 11-5. ENSAYOS DE INMUNOCOMPETENCIA E INMUNOTOXICIDAD

PARÁMETRO A EVALUAR	TIPO CELULAR
1) Actividad contra células tumorales.	1) NK, Tc.
2) Actividad fagocítica, producción de especies reactivas de oxígeno.	2) Macrófagos.
3) Calcio intracelular y activación de canales, clastogenicidad enumeración de subpoblaciones, expresión de oncogenes, proteínas reguladoras del ciclo celular, quimiotaxis, secreción de citocinas, viabilidad celular, marcadores de activación.	3) NK, macrófagos, T, B, APC.
4) Citotoxicidad.	4) NK, macrófagos, T.
5) Isotipo y producción de anticuerpos.	5) B.
6) Proliferación.	6) NK, T, B.
7) Desarrollo de tumores.	7) Organismo (T, NK).
8) Histopatología de bazo y resistencia del hospedero a infecciones.	8) Organismo (T y B).
9) Histopatología de médula ósea y del timo.	9) Organismo (generación celular).
10) Inflamación.	10) Organismo (quimiotaxis).

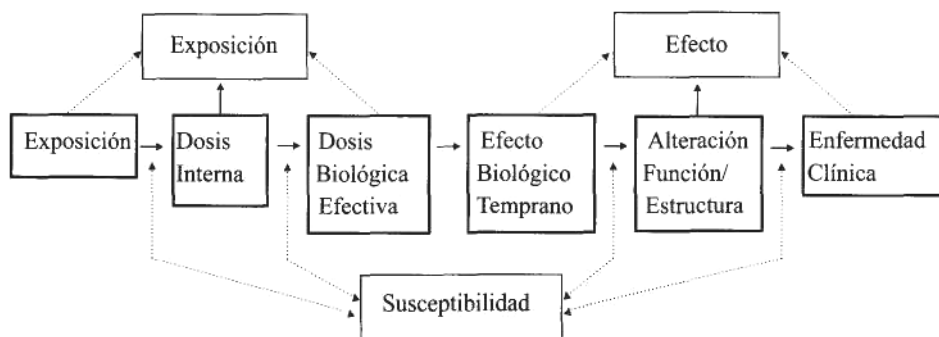


Figura 11-1. Aplicación de los marcadores biológicos en la salud humana.

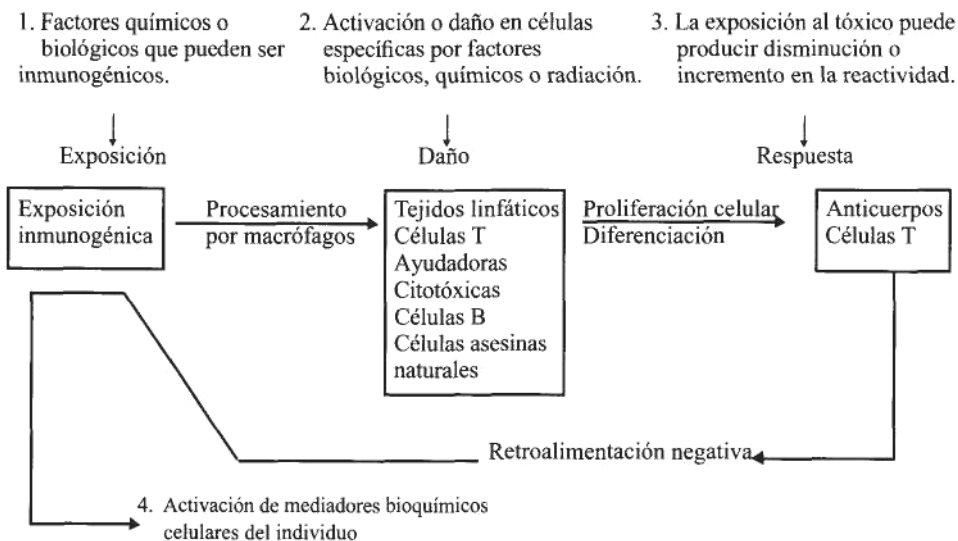


Figura 11-2. Sitios de acción de xenobióticos sobre los principales componentes del sistema inmune.

BIBLIOGRAFÍA

- Angele, M. K., Faist, E., "Clinical review-Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection", *Critical Care*, 6(4): 298-305, 2002.
- Badenhoop, K., Boehm, B. O., "Genetic susceptibility and immunological synapse in type 1 diabetes and thyroid autoimmune disease", *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 112(8): 407-415, 2004.
- Beswick, R., Braunen, R., Hurles, E., "The effects of smoking and zinc on the oxidative reactions of human neutrophils", *Journal of Clinical and Laboratory Immunology*, 21:71-75, 1995.
- Burchiel, S. W., Lauer, F. T., Gurulé, D., Mounho, B. J., Salas, V M., "Uses and future applications of flow cytometry in immunotoxicity testing", *Methods*, 19: 28-35, 1999.
- Burell, R., "Human immune toxicity". *Molecular aspects of Medicine*, 14(1): 1-81, 1993.
- Chandra, R., "Wadhwa R: Nutritional modulation of intestinal mucosal immunity", *Immunology Investigations*, 18: 119-126, 1989.
- Descotes, J., "Immunotoxicology of cadmium", *IARC Scientific Publications*, 118: 385-390, 1992.
- _____, "From clinical to human toxicology: linking animal research and risk assessment in man", *Toxicology Letters*, 140-141: 3-10, 2003.
- _____, "Immunotoxicology-Role in the safety assessment of drugs", *DrugSafety*, 28(2): 127-136, 2005.
- Dietert, R. R., Lee, I. E., Hussain, I., Piepenbrink, M., "Developmental immunotoxicology of lead", *Toxicology and applied pharmacology*, 198: 86-94, 2004.
- Elinder, C., Gerhardsson, L., Oberdoerster, G., "Biological monitoring of toxic metais", In: Clarkson, T., Fiberg, L., Norberg, G., Sager, R., *Biological monitoring of toxic metais*, Plenum Press New York, 1987.
- Elizondo, G., Montero, R., Herrera, J. E., Hong, E., Ostrosky Wegman, R., "Lymphocyte proliferation kinetics and sister-chromatid exchanges in individuals treated with metronidazole", *Mutation Research*, 305: 133-137, 1994.
- Ferson, M., Edwards, A., Lind, A., Milton, G., Hersey, R., "Low natural-killer-cell ac-

- tivity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects", *International Journal of Cancer*, 23: 603-609, 1979.
- Friedman, E. M., Lawrence, D. A., "Environmental stress mediates changes in neuroimmunological interactions", *Toxicological Sciences*, 67(1): 4-10, 2002.
- Gainer, J., Pry, T., "Effects of arsenicals on viral infections in mice", *American Journal of Veterinarian Research*, 33: 2299-2305, 1972.
- García, A. M., Fadel, S. A., Cao, S., Sarzotti, M., "T cell immunity in neonates", *Immunology Research*, 22(2-3): 177-190, 2000.
- Germolec, D. R., "Sensitivity and predictivity in immunotoxicity testing: immune endpoints and disease resistance", *Toxicology Letters*, 149(1-3): 109-114, 2004.
- _____, Spalding, J., Yu, H. S., Chen, G. S., Simeonova, R P, Humble, M. C, Bruccoleri, A., Boorman, G. A., Foley, J. F, Yoshida, T., Luster, M. I., 'Arsenic enhancement of skin neoplasia by chronic stimulation of growth factors', *American Journal of Pathology*, 153: 1775-1785, 1998.
- Gonsebatt, M. E., Vega, L, Herrera, L. A., Montero, R., Rojas, E., Cebrián, M. E., "Ostrosky Wegman P: Inorganic arsenic effects on human lymphocyte stimulation and proliferation", *Mutation Research*, 283: 91-95, 1992.
- _____, Montero, R., García, G., Del Razo, L. M., Albores, A., Cebrián, M. E., Ostrosky Wegman, R, "Lymphocyte replication ability in individuals exposed to arsenic via drinking water", *Mutation Research*, 313: 293-299, 1994.
- _____, L, Salazar, A. M., Montero, R., Guzmán, R, Blas, J., Del Razo, L. M., García Vargas, G., Albores, A., Cebrián, M. E., Kelsh, M., Ostrosky Wegman, R, "Cytogenetic effects in human exposure to arsenic", *Mutation Research*, 386: 219-228, 1997.
- Haley R J., "Species differences in the structure and function of the immune system", *Toxicology*, 188(1): 49-71, 2003.
- Harden, D., "The molecular basis of inherited susceptibility to and action of carcinogens", In: Volans, G., Sims, J., Sullivan, F, Turner, R, *Basic Science in Toxicology. Proceedings of the V International Congress of Toxicology*, Taylor and Francis, London New York, Philadelphia, 1990.
- Holsapple, M. R, 'Autoimmunity by pesticides-A critical review of the state of the science', *Toxicology Letters*, 127: 101-109, 2002.
- _____, Paustenbach, D. J., Charnley, G., West, L J., Luster, M. I., Dietert, R. R., Burns Naas, L. A., "Symposium summary: children's health risk - what's so special about the developing immune system?", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 199(1): 61-70, 2004.
- House, R. V, 'An overview of in vitro/ex vivo assays for preclinical evaluation of Immunomodulation', *Human and Experimental Toxicology*, 19: 246-259, 2000.
- _____, "Cytokine measurement techniques for assessing hypersensitivity", *Toxicology*, 158: 51-58, 2001.
- Hunter, C. A., Reiner, S. L, "Cytokines and T cells in host defense", *Current Opinion*

in *Immunology*, 12(4): 413-418, 2000.

International Agency for Research on Cáncer, *Mechanisms of carcinogenesis in risk identification*, Vainio, H., MaGee, R., McGregor, D., McMichael, A., IARC, 1992.

Jerrells, T. R., Pruett, S. B., "Immunotoxic effects of ethanol", In: Dean, J. H., Luster, M. I., Munson, A. E., Kimber, I., *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, New York, Raven Press, 1994.

Johnson, R. I., Hurtado, A., Merszei, J., Rodríguez Iturbe, B., Feng, L., "Hipótesis: dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide", *American Journal of Kidney Disease*, 42(3): 575-581, 2003.

Kenyon, E. M., Del Razo, L. M., Hughes, M. F., Tissue distribution and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites in mice following acute oral administration of arsenate", *Toxicological Sciences*, 85(1): 468-475, 2005.

Kitchin, K. T., "Recent advances in arsenic carcinogenesis: mode of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 172: 249-261, 2001.

Klaassen, C. D., "Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons. Me Graw- Hill", *Medical Publishing División*, USA, 2002.

Lima, A., Vega, L., "Methyl-parathion and organophosphorous pesticide metabolites modify the activation status and interleukin-2 secretion of human peripheral blood mononuclear cells", *Toxicology Letters*, (En prensa), 2005.

Michielsen, C. R. P. C., Van Loveren, H., Vos, J. G., "The role of the immune system in hexachlorobenzene-induced toxicity", *Environmental Health Perspectives*, 107(Suppl. 5): 783-792, 1999.

Mosmann, T., Cherwinski, M., Bond, M., Giedlin, M., Coffman, R., "Two types of murine helper T cell clones. Definition to profiles of lymphokine activities and secreted proteins", *Journal of Immunology*, 136:2348-2357, 1986.

National Research Council, *Subcommittee on Immunotoxicology Committee on Biologic Markers*, National Academy Press, Washington D.C., 1992.

Nielsen, H. B., "Lymphocyte responses to maximal exercise: a physiological perspective", *Sports Medicine*, 33(11): 853-867, 2003.

Ostrosky Wegman, R., Gonshebat, M. E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, J., Palao, A., Cortinas, C., García Vargas, G., Del Razo, L. M., Cebrián, M. E., *Mutation Research*, 250: 477-483, 1991.

Patterson, R., Vega, L., Trouba, K., Bortner, C., Germolec, D., "Arsenic-induced alterations in the contact hypersensitivity response in Bab/c mice", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 198: 434-443, 2004.

Penn, I., "Tumors of the immunocompromised patients", *Annual Reviews in Medicine*, 39: 63-73, 1988.

Plowden, J., Renshaw Hoelscher, M., Engleman, C, Katz, J., Sambhara, S. "Innate immunity in aging: impact on macrophage function", *Aging Cell*, 3(4): 161-167, 2004.

- Rodríguez, M., García, E. A., Del Razo, L. M., Vega, L., *Papel de seleno-metionina como suplemento en la dieta sobre los efectos inmunotóxicos del arsénico*, Memorias del XXIV Congreso Nacional de Bioquímica, Puerto Vallarta, Jalisco, México, 2002.
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D., *Immunology*, Ed. Mosby, Barcelona, España, 2002.
- Rosenberg, A. M., Semchuk, K. M., Me Duffie, H. H., Ledingham, D. L., Cordeiro, D. M., Cessna, A. J., Irvine, D. G., Senthilselvan, A., Dosman, J. A., "Prevalence of antinuclear antibodies in a rural population", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 56: 225-236, 1999.
- Saltini, C., Amicosante, M., "Beryllium disease", *American Journal of Medical Sciences*, 321(1): 89-98, 2001.
- Santos, M., De Sousa, M., "In vitro modulation of T-cell surface molecules by iron", *Cell Immunology*, 154:498-506, 1994.
- Soto, G., Luna, A., Acosta Saavedra, L., Conde, R., Vera, E., Cruz, M., Cebrián, M., Calderón Aranda, E., Vega, L., 'Alteration on immune cells subpopulations and lymphocyte proliferation by arsenic exposure in infant populations', *Toxicological Sciences*, 7: 377, 2003.
- Stacey, N., "Effects of cadmium and zinc on spontaneous and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 18: 293-300, 1986.
- Styblo, M., Del Razo, L. M., Vega, L., Germolec, D. R., Le Cluyse, E. L., Hamilton, G. A., Reed, W., Wang, C., Cullen, W R., Thomas, D. J., "Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells", *Archives of Toxicology*, 74: 289-299, 2000.
- Styblo, M., Vega, L., Germolec, D. R., Luster, M. I., Del Razo, L. M., Wang, C., Cullen, W R., Thomas, D. J., "Metabolism and toxicity of arsenicals in cultured cells", In: *Arsenic Exposure and Health Effects*. Chappell WR, Abernathy CO, Calderón RL (editors), Elsevier Science, pp. 311-323, 1999.
- Sweet, L. I., Zelikoff, J. T., "Toxicology and immunotoxicology of mercury: a comparative review in fish and humans", *Journal of Toxicology and Environmental Health B, Critical Reviews* 4(2): 161-205, 2001.
- Thomas, P. T., "Immunotoxicology: hazard identification and risk assessment", *Nutrition Reviews*, 56: S131-S134, 1998.
- Thrasher, J. D., Madison, R., Broughton, A., "Immunologic abnormalities in humans exposed to chlorpyrifos: preliminary observations", *Archives of Environmental Health*, 48: 89-93, 1993.
- Thurman, G., Siwns, B., Goldstein, A., Killian, D., "The effects of organic compounds used in the manufacture of plastics on the responsivity of murine and human lymphocytes", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 44: 617-641, 1978.
- Tsuchiya, N., Ohashi, J., Tokunaga, K., "Variations in immune response genes and their associations with multifactorial immune disorders", *Immunological Reviews*, 190: 169-181, 2002.
- Urban, T., Jarstrand, C., "Selenium effects on human neutrophilic granulocyte

- function *in vitro*", *Immunopharmacology*, 12: 167-172, 1986.
- Vartdal, R, "Genetic background for immune-mediated diseases", *Acta Odontological of Scandinavia*, 59(4): 212-215, 2001.
- Vega, L, Gonsebatt, M. E., Ostrosky Wegman, P, "Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocyte in vitro: an individual susceptibility effect detected", *Uutation Research*, 334: 365-373, 1995.
- _____, López, R. M., Rodríguez, M., Elizondo, G., 'Aryl hydrocarbon receptor-nuïl mouse exacerbates the Th 1 type immune response to ovalbumin', *Toxicology Letters*, 144 (suppl. 1): 121, 2003a.
- _____, Montes de Oca, R, Saavedra, R., Ostrosky Wegman, R, "Helper T cell subpopulations from women are more susceptible to the toxic effect of sodium arsenite *in vitro*", *Toxicology*, 199: 121-128, 2004.
- _____, Ostrosky Wegman, R, Fortoul, T. I., Díaz, C, Madrid, V, Saavedra, R., "Sodium arsenite reduces proliferation of human activated T-cells by inhibition of the secretion of interleukin-2", *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 21(2): 203-220, 1999.
- _____, Styblo, M., Patterson, R., Cullen, W, Wang, C, Germolec, D., "Differential effects of trivalent and pentavalent arsenicals on cell proliferation and cytokine secretion in normal human epidermal keratinocytes", *Toxicology and Applied Pfiarmacology*, 172: 225-232, 2001.
- _____, Vázquez, M. I., Rodríguez, M., Elizondo, G., "Resistance to *in vitro* infection with *Leishmania major* in macrophages from aryl hydrocarbon receptor-nuïl mouse", *Toxicology Letters*, 144 (suppl. 1): 35, 2003b.
- Vos, I., "Immunotoxicity assessment-screening and function studies", *Archives of Toxicology*, Supplements 4: 95-108, 1980.
- _____, Van Loveren, H., Wester, R, Vethaak, D., "Toxic effects of environmental chemicals on the immune system", *Trens in Pharmacological Sciences*, 10: 289-292, 1989.
- World Health Organizations, *Arsenic*, Environmental Criteria, WHO, 1981.

CAPÍTULO 12

MUTAGÉNESIS Y GENOTOXICIDAD QUÍMICA

Dra. Libia Vega Loyo
CINVESTAV-IPN

Dra. Susana Reyes Cadena Instituto
Nacional de Rehabilitación

INTRODUCCIÓN

La exposición a productos químicos y físicos puede tener efectos adversos en la salud; estos efectos pueden relacionarse con alteraciones en los genes. Por ello, la toxicología genética estudia los efectos mutágenos de sustancias químicas y de la radiación, así como las consecuencias para la salud de los seres humanos debido a la exposición a los mutágenos. Al respecto, los toxicólogos que trabajan en este campo analizan los mecanismos de mutagénesis, aplican sistemas de prueba para caracterizar y detectar a los mutágenos, y formulan estrategias para valorar los riesgos a la salud planteados por la exposición a ellos. En este contexto, es motivo de preocupación la exposición de los seres humanos a estas sustancias, primero porque un aumento en la tasa de mutaciones en las células germinales humanas puede incrementar la incidencia de trastornos genéticos en las generaciones futuras y, segundo, porque las mutaciones en las células somáticas pueden contribuir a la aparición de problemas tan graves como el cáncer, en los individuos expuestos.

En efecto, dentro de los factores conocidos que provocan la aparición y desarrollo del cáncer está la acción de numerosas sustancias, cuyo papel real ha sido más o menos aclarado en algunos casos, mientras que en otros aún se desconoce. Estas sustancias pueden encontrarse en el ambiente, en el trabajo, en la dieta, o pueden haber sido utilizadas como medicamentos.

Por lo antes expuesto, es importante que los profesionales del área de la salud conozcan, tanto de las posibles consecuencias de los cambios en la información genética por la exposición a dichas sustancias y productos físicos, como de sus posibles tratamientos.

MUTAGÉNESIS

La información genética se transmite sin cambios aparentes, lo cual asegura que las características de cada especie se mantengan; sin embargo, tal información es susceptible de sufrir cambios de manera espontánea o inducida por agentes químicos y físicos. A estos cambios se les denominan mutaciones; de ahí que se defina a éstas como las modificaciones estables e irreversibles del mensaje genético normal, debido a cambios pequeños en el número o tipo de bases nitrogenadas, o por una modificación grande del genoma, como deleciones, inserciones o rearrreglos cromosómicos. En el Cuadro 12-1 se describen los diferentes tipos de mutaciones.

Cuadro 12-1. TIPOS DE MUTACIONES

MUTACIÓN	PRODUCCIÓN	EFFECTOS
Puntual.	Cambio de una base, transición o transversión.	Cambio de un aminoácido.
Corrimiento del marco de lectura.	Eliminación o adición de una o pocas bases.	Cambio en la secuencia total de la proteína (nueva proteína).
Deleción.	Eliminación de una porción grande de la secuencia.	Cambio en la proteína codificada (proteína truncada).
Inversión.	Cambio de sentido en una secuencia de ADN.	Cambio del control de expresión génica y proteína codificada.
Translocación.	Cambio de localización de una secuencia de ADN.	Cambio de control de expresión génica.
Duplicación.	Aumento de copias de una secuencia de ADN.	Aumento en la carga génica y proteica.
Revertante.		Recobra un genotipo silvestre.
Sin sentido.		Produce un codón de terminación y una proteína truncada.
Silenciosa.		Cambio en un codón sin cambio de aminoácido o cambio por aminoácido equivalente.

Se han identificado varios tipos de cambios químicos en el ADN que pueden conducir a varios productos de genes mutados. Las mutaciones puntuales son las más frecuentes y éstas se producen por un cambio de un aminoácido, siendo una de las alteraciones más relevantes la mutación por corrimiento en el marco de lectura. Las puntuales pueden dividirse en cuatro clases principales, basándose en el cambio introducido en el ADN (Cuadro 12-2).

Cuadro 12-2. CLASIFICACIÓN DE MUTACIONES PUNTUALES

TIPO DE MUTACIÓN	CAMBIO	INDUCIDO POR
Transición.	Purina-pirimida es sustituido por otro par (A-T por G-C o G-C por A-T).	Ocurren espontáneamente o pueden inducirse mediante análogos de las bases, en particular por el 5-bromouracilo (Bu), el cual se inserta en forma de bromouridílico durante la replicación del ADN, y por la 2-aminopurina (AP) que actúa en forma similar al Bu.
Transversión.	El par purina-pirimidina es sustituido por pirimidina-purina.	Generalmente este tipo de mutaciones se dan espontáneamente y son las más comunes.
Inserción.	Un par de bases extras, su resultado es un tipo de mutación por corrimiento en el marco de lectura.	Se inducen fácilmente inserciones tratando a la célula con derivados de la acridina. Ésta se inserta o intercala de modo no covalente entre dos bases sucesivas del ADN.
Supresión.	Eliminación de una o más bases, también puede resultar en mutación por corrimiento en el marco de lectura.	Se presenta pérdida de una base purínica, por un cambio de pH o temperatura elevada, produciendo enlaces cruzados, como lo hace el antineoplásico doxorubicina, o en presencia de agentes alquilantes o desaminantes que provocan la formación de pares que no pueden aparearse.

Agentes genotóxicos

Como ya se señaló, las mutaciones pueden ser causadas principalmente por agentes físicos y químicos, como se muestra en el Cuadro 12-3.

Cuadro 12-3. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES GENOTÓXICOS

AGENTES QUÍMICOS	AGENTES FÍSICOS
Análogos de bases, Hidroxilantes.	Luz UV, Rayos X.
Desaminantes, Intercalantes.	Rayos γ .
Bloqueadores de emparejamiento.	Radiación cósmica.
Entrecruzadores, Radiomiméticos.	Radiación electromagnética.

Estos agentes naturales o sintéticos pueden dañar la estructura del ADN y causarle una gran variedad de lesiones que pueden ser letales o mutagénicas; por ejemplo, las radiaciones ultravioleta causan fotodegradación por excitación de moléculas, con aumento de la liberación de citocininas como la interleucina 1, la interleucina 10 y la molécula intrínseca de adherencia tipo 1 (ICAM-1). Cuando se liberan estas cininas producen edema, eritema y dolor, que a su vez se acompañan de la liberación de peróxido de hidrógeno y otras especies reactivas de oxígeno, las cuales interactúan con el ADN aumentando o disminuyendo su síntesis y la división celular. Esto puede inducir mutaciones puntuales o daño en cromosomas, con la consecuente transformación celular, inclusive se ha reportado que las radiaciones ultravioleta por sí mismas favorecen la formación de dímeros de timina que alteran la molécula de ADN.

Los nitratos o los nitritos son contaminantes frecuentes del agua de bebida. También se encuentran presentes en legumbres, frutas o embutidos, y reaccionan en el organismo con aminas secundarias o terciarias, biotransformándose en nitrosaminas por medio del glutatión. El mecanismo de acción mutagénico de estos metabolitos es por alquilación del ADN. Por otro lado, el consumo de vegetales nos expone a plaguicidas naturales cancerígenos (por ejemplo, el estragol y el safrol) o bien, a otros compuestos como las aflatoxinas, sustancias producidas por el hongo *Aspergillus flavus* que crece sobre los cacahuates, el maíz y otras semillas. Las aflatoxinas son carcinógenos muy potentes capaces de inducir cáncer hepático, al afectar la replicación o transcripción del ADN. Además, el ser humano se expone hoy en día a un elevado número de productos industriales sintéticos que consume en forma de aditivos de alimentos, o que utiliza como cosméticos, medicamentos, productos de limpieza, plaguicidas y fertilizantes, entre otros productos.

Alteraciones cromosómicas

El daño al ADN puede manifestarse en efectos visibles, que son detectados por el análisis citológico de los cromosomas, o en efectos no visibles, que ocurren a nivel de nucleótidos. Las macrolesiones pueden ser por cambios en el número de cromosomas (ganancia o pérdida) o por cambios en la estructura del cromosoma (fracturas, deleción, rearrreglos), los cuales son generados por rompimientos con o sin rearrreglo posterior. Las microlesiones implican adiciones o deleciones de pares de bases o sustitución de un par de base errónea en el ADN (esto abarcaría las mutaciones puntuales que ya se describieron anteriormente). Dentro del ciclo celular, las lesiones más frecuentes se encuentran en la etapa G1, por ser la de mayor duración, aunque en el caso de las mutaciones puntuales, el periodo S parece ser más sensible para que éstas se lleven a cabo.

Factores epigenéticos

Las aneuploidías son la distribución aberrante de los cromosomas en las células hijas después de una división mitótica (en células somáticas) o una división meiótica (en células germinales), y representan un mecanismo epigenético de mutagénesis. Aunque las aneuploidías contribuyen significativamente a incrementar el índice de enfermedades somáticas y heredadas, los mecanismos por los cuales los xenobióticos pueden inducir aberraciones cromosómicas numéricas no son claros. La c-mitosis puede ser inducida por bifenilos policlorinados, altamente lipofílicos. La finalización de la mitosis y el corte celular puede ser modificado por agentes que reduzcan los niveles celulares de glutatión. Al inhibir la topoisomerasa II durante la segregación cromosómica se producen células aneuploides. Las alteraciones en la integridad del centrómero también pueden inducir rompimientos cromosómicos. La acrilamida, la vinblastina y el diazepam producen células aneuploides al modificar el ensamblaje de la tubulina y la función centriolar en células somáticas y germinales. Los estudios de transformación celular han indicado que una proporción significativa de compuestos con actividad aneugénica tienen el potencial para convertirse en carcinógenos completos, o al menos de ser co-carcinógenos.

Se han desarrollado técnicas de marcado de cromosomas completos, o porciones centroméricas importantes de los cromosomas, para optimizar la enumeración de cromosomas a través de la técnica de hibridización fluorescente *in situ* (FISH). Las sondas moleculares cromosómicas se han utilizado para desarrollar protocolos de enumeración de cromosomas en células en metafase, y micronúcleos y centrómeros en células en interfase. El análisis de la segregación de centrómeros

específicos, en células binucleadas después de un tratamiento con citocalasina B (inhibidor de la citocinesis), ha mostrado ser un poderoso sistema de análisis para la caracterización del fenómeno de la no-disyunción después de una exposición a xenobióticos.

PROBLEMAS EN LA REPARACIÓN DEL ADN

Algunas de las lesiones cromosómicas son producidas por errores de las polimerasas durante la replicación normal del ADN, o por lesiones al ADN no reparadas, que darán lugar a mutaciones. Las mutaciones que no pueden ser asociadas a una causa específica se denominan mutaciones espontáneas, y las que son producto de la interacción del ADN con un factor físico o químico específico se denominan mutaciones inducidas.

El proceso molecular que desencadena la mutagénesis depende en gran medida del tipo de lesiones al ADN. Las modificaciones de bases nitrogenadas, como la 8-oxo-guanina o la glicol-timina, ambas inducidas por radiación ionizante, son rápidamente replicadas produciendo mutaciones directas del tipo de sustitución de par de bases. Las lesiones que producen 8-oxo-guaninas conducen predominantemente a la producción de transversiones de G a T. Esta mutación se encuentra frecuentemente en genes como p53 y ras en tumores inducidos por radiación ionizante. Los aductos que se producen por mutágenos químicos o radiación ultravioleta (UV) generalmente son reparados por la vía de reparación por escisión de nucleótidos (REN). Este mecanismo puede detectar distorsiones estructurales en el esqueleto de la doble hebra normal de ADN (Cuadro 12-4). Este tipo de lesiones representan un bloqueo para el ADN y el ARN polimerasas, así como una señal para que se acumule p53 en la célula dañada. En la ausencia de reparación, estas lesiones podrían ser eventualmente replicadas por la inducción de proteínas específicas durante el proceso de reparación denominado SOS. La naturaleza precisa de la replicación a prueba de errores sobre una lesión no reparada en la hebra de ADN, no es del todo conocida en términos bioquímicos en células de mamíferos.

La ruptura de la doble hélice de ADN es una lesión difícil de reparar, generalmente produce la muerte de la célula o, después de un proceso incorrecto de recombinación, puede inducir corrimientos del marco de lectura, deleciones grandes o rearrreglos cromosómicos. La mayoría de las mutaciones inducidas por este mecanismo son mutaciones recesivas, por lo que requieren de un segundo evento genético para producir un efecto deletéreo en las células hijas o en los organismos.

El genoma de cualquier organismo vivo es dañado constantemente por agentes endógenos y exógenos que modifican la integridad química del ADN y retan su contenido en información. A pesar de la acción eficiente de los numerosos sistemas de reparación (Cuadro 12-4) que eliminan lesiones en el ADN en forma libre de errores, algunas lesiones que escapan a estos sistemas de reparación están presentes al momento de la replicación del ADN. Aunque las ADN polimerasas replicativas generalmente son incapaces de copiar con estas lesiones, recientemente se ha descubierto que las células están provistas de ADN polimerasas especializadas que pueden asistir a la polimerasa replicadora durante el proceso de síntesis translesión (STL). Estas polimerasas tienen una fidelidad pobre que les permite sintetizar un fragmento de ADN sobre la lesión, con el riesgo inherente de generar una frecuencia mayor de mutaciones.

Cuadro 12-4. TIPOS DE MECANISMOS DE REPARACIÓN

Acoplada a la transcripción	Libre de errores
Escisión de bases	Mismatch
Escisión de nucleótidos	Recombinación
Fotoactivación	Sensible a errores
Genómica global	SOS

Xeroderma pigmentoso (ejemplo clínico)

El xeroderma pigmentoso (XP) es una enfermedad producida por deficiencias en la replicación y reparación del ADN, que predispone a los individuos homocigotos a un incremento de 1000 veces el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Se han reportado dos tipos de defectos bioquímicos en los pacientes con XP: la falta de REN y la falta de la capacidad de replicar ADN dañado. Se ha descrito que el XP está relacionado con 7 genes del sistema de REN (XPA-XPG). Existen dos vías de REN: la reparación genómica global (RGG) y la reparación acoplada a la transcripción (RAT). Mientras que la RGG se ocupa de las lesiones reparables en todo el genoma, la RAT es selectiva hacia la hebra de ADN que se transcribe en genes que se expresan de manera importante en las células. En fibroblastos humanos se ha descrito que la eficiencia de la RGG se incrementa a través de la activación de p53 y es regulada por el sistema de respuesta a estrés SOS. El papel transactivador de p53 incluye el control sobre la expresión de los genes XPC y XPE, que están relacionados con la RGG pero no con la RAT. Estas respuestas inducibles son esenciales para la reparación eficiente de las lesiones más prominentes; también tienen relevancia clínica, ya que son funcionales en los procesos de mutagénesis química a concentraciones de xenobióticos a las que los humanos se encuentran ambientalmente expuestos (humo del cigarro y benzopireno).

RELACIÓN MUTAGÉNESIS Y CARCINOGENESIS

Generalmente se considera que las sustancias capaces de inducir mutaciones también son carcinogénicas, y una gran proporción de contaminantes ambientales y fármacos presentan este potencial mutagénico (Cuadro 12-3). Las sustancias genotóxicas se han clasificado de acuerdo con su mecanismo de acción; esta clasificación se presenta en el Cuadro 12-4. Los aductos depurinizantes del ADN de los hidrocarburos aromáticos policíclicos tienen un papel importante en la iniciación del proceso canceroso, al igual que ciertos aductos producidos por el metabolismo de estrógenos como la estradiol (estrona)-3,4-quinona y el dietil-estilbestrol, que producen aductos en la adenina (N-3) y la guanina (N-7). La presencia de estos aductos puede ocasionar mutaciones críticas implicadas en la iniciación de cáncer de mama y de próstata. Estos mismos aductos causados por la exposición al benceno y a la quinona de la dopamina producen mutaciones que se han encontrado asociadas con la enfermedad de Parkinson y otros padecimientos neurodegenerativos.

Se sabe que la exposición al arsénico (As) induce una gran cantidad de alteraciones fisiológicas y genéticas; sus efectos dependen del tipo de compuesto, de la ruta de ingreso al organismo y parecen ser dependientes del tiempo y de la dosis de exposición. La intoxicación con As ha resultado ser un gran problema de salud pública de naturaleza pandémica. Se ha reportado exposición aguda y crónica al As en varios países del mundo, en los que una gran proporción del agua de bebida se encuentra contaminada con este metaloide. La exposición al As está relacionada con un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas

numéricas y estructurales en linfocitos de sangre periférica y en la frecuencia de células epiteliales de vejiga con micronúcleos.

La inactivación de genes supresores de tumores por mutaciones, y la activación de oncogenes, están asociadas con el desarrollo de una gran cantidad de tipos de cáncer. La liga entre mutagénesis y carcinogénesis es particularmente evidente en los casos de cáncer inducido por exposición a sustancias químicas, que en algunos casos produce patrones de mutación característicos denominados espectros de mutación. Los genotóxicos de acción directa forman aductos covalentes con el ADN, que a su vez causan mutaciones durante el proceso de replicación del ADN. Normalmente, los mecanismos de reparación de la célula suprimen la mutagénesis corrigiendo el daño al ADN antes de que produzca mutaciones heredables.

Se ha postulado que la mutagénesis juega un papel importante, tanto en la fase de iniciación como de progresión de la carcinogénesis. Generalmente los pacientes con cáncer presentan una alta sensibilidad hacia mutágenos e inestabilidad cromosómica. En el caso específico de cáncer de mama se han descrito dos genes relacionados con tal inestabilidad cromosómica (BRCA1 y BRCA2), que además están relacionados con la predisposición a desarrollar cáncer de mama en 5% de los pacientes. Dada la importancia de la relación entre mutágenos y carcinógenos se ha planteado el uso de los espectros de mutación en las células afectadas como bioindicadores de exposición a ciertas sustancias químicas. Algunos carcinógenos pueden incrementar la mutagenicidad de otros compuestos indirectamente al suprimir las funciones de reparación del ADN o por estimular inapropiadamente la proliferación celular. A estos procesos se les conoce como factores epigenéticos, ya que no son producto directo de mutaciones en el ADN de las células afectadas.

RELACIÓN METABOLISMO Y MUTAGÉNESIS

La mayoría de los mutágenos químicos y carcinógenos requieren ser biotransformados (activación metabólica) para producir intermediarios reactivos que se unan a los centros nucleofílicos de las proteínas y de los ácidos nucleicos, formando aductos covalentes. Los sistemas enzimáticos del metabolismo de xenobióticos más conocidos y caracterizados son el del citocromo P450 (CYP450), el de la glutatión-S-transferasa (GST) y el de la N-acetiltransferasa (NAT). La expresión alterada de una o varias de estas enzimas metabolizadoras puede producir consecuencias graves en los organismos. Ciertamente, algunos polimorfismos de estas enzimas se han asociado directamente con cambios en el metabolismo de mutágenos y, por tanto, con la susceptibilidad hacia ciertos genotóxicos.

El efecto genotóxico de las especies reactivas de oxígeno (ERO) se equilibra por la acción antioxidante de ciertas enzimas y otros sistemas no enzimáticos antioxidantes, como la vitamina C, vitamina E, carotenoides y selenio, entre otros. El malondialdehído (MDA) es un producto natural de la peroxidación de lípidos y de la biosíntesis de prostaglandinas, con actividad mutagénica y carcinogénica. El MDA reacciona con el ADN produciendo aductos de desoxiguanosina y desoxiadenosina; estas alteraciones son eliminadas eficientemente por el sistema de REN, generalmente de forma exitosa y sin consecuencias para el individuo, aunque se ha reportado una mayor incidencia de estos aductos en células transformadas que en células normales.

Durante los últimos 20 años se han desarrollado muchas técnicas analíticas para monitorear el daño oxidativo a las bases de ADN. Las dos primeras contribuciones en este campo fueron la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la

espectrometría de masas por cromatografía de gases (GCMS). Actualmente, existe una gran cantidad de métodos disponibles que incluyen electroforesis capilar, post-marcaje con ^{32}P , tritio o fluorescencia, inmunoensayos con anticuerpos específicos, métodos que se basan en el uso de las glicosilasas de reparación como el ensayo cometa, el método de desenrollamiento alcalino y la elusión alcalina, además de la promisorio técnica de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas.

Como ya se ha señalado, la mutagénesis se refiere a diversos cambios que se originan en la secuencia de nucleótidos del material genético de los organismos y que pueden afectar una célula u organismo en diferentes formas; en otros casos, se afecta la regulación de la expresión de los genes alterando la cantidad de la proteína que codifican, por lo que se puede observar sobreproducción, disminución o ausencia total de la proteína involucrada.

Las mutaciones pueden existir tanto en células somáticas como germinales; en el primer caso, puede ocurrir en cualquier momento de cada división celular y su efecto se manifiesta en la medida que el material genético involucrado tenga un efecto determinante en el desarrollo o función de un tejido. Cuando ocurren en la vida postnatal dan como resultado una alteración del funcionamiento celular normal que puede terminar en una transformación maligna (cáncer). En varios tipos de cáncer se ha observado que la célula del mismo tejido tiene dos tipos de materiales genéticos: normales y anormales, a lo que se denomina mosaicismo.

CARCINOGENESIS

Bajo la denominación de cáncer se engloban en realidad distintas enfermedades que varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a las medidas terapéuticas, pero que comparten mecanismos desencadenantes comunes. Se han descrito más de cien formas distintas de cáncer de acuerdo con el órgano o tejido en el que se originan y el tipo de célula a partir del cual se forman. Los más frecuentes son los llamados carcinomas, que constituyen cerca de 90% de los cánceres y que se generan en los epitelios o capas celulares que recubren la superficie de nuestro cuerpo. Por lo general, estos son tumores que ocurren a edad avanzada y cuya frecuencia puede aumentar hasta mil veces entre los 20 y 60 años de edad. El cáncer es una de las cinco primeras causas de muerte, tanto en países desarrollados como en desarrollo, y se calcula que cada año mueren en el mundo cerca de 4'300,000 personas a causa de esta enfermedad.

Los estudios experimentales de inducción de cáncer en la piel de ratones, por la aplicación de compuestos químicos, ha sido una rica fuente de información, en lo que se refiere al conocimiento y caracterización de las etapas por las que atraviesa el proceso de carcinogénesis. En la década de los 40, diversos trabajos mostraron que ciertas sustancias administradas en dosis altas eran capaces de provocar tumores malignos por sí solos, por lo que se les denominó carcinógenos completos; por el contrario, se observó que a dosis bajas las mismas sustancias sólo producían cáncer si se acompañaba de la aplicación repetida de otra sustancia capaz de promover la división celular (agente promotor). Años más tarde se descubrió que si se aplicaba alguna dosis de un agente iniciador y se espaciaba hasta un año la aplicación del promotor también se producían tumores malignos, lo que hizo pensar que la célula "guardaba la memoria" del cambio provocado por el iniciador, el cual era por lo tanto irreversible y debería corresponder a una mutación.

El estudio de los tumores ha permitido la identificación de múltiples cambios en el número y estructura de los cromosomas de las células tumorales, a medida que se volvían invasivos; esto, junto con otros hallazgos, llevó a concluir la existencia de una tercera etapa en el desarrollo del cáncer (progresión tumoral) y a considerar que se requería un segundo acontecimiento genético, probablemente mediado por una alteración cromosómica, para que las células adquieran verdaderamente características cancerosas. Se han aislado oncogenes portadores de mutaciones puntuales en tumores provocados por la aplicación sucesiva de iniciadores y promotores, lo cual coincide con la hipótesis de que el inicio del cáncer está mediado por un cambio genético.

Efectos de la quimioterapia antineoplásica

Actualmente, el uso de la quimioterapia se ha extendido notablemente; no sólo se emplea para obtener objetivos paliativos, sino que con ella también se consiguen remisiones completas y, en algunas neoplasias, hasta curaciones. Además, su uso se puede ampliar considerablemente como tratamiento complementario o coadyuvante de los otros medios terapéuticos.

La mayoría de las pautas actuales consisten en combinaciones de citostáticos: así puede aumentar la eficacia, pero también la toxicidad. Debido a que el tratamiento antineoplásico afecta no sólo a las células oncológicas sino también a las normales, su "ventana terapéutica" resulta estrecha, y la aparición de efectos tóxicos limita muchas veces su administración. Por otra parte, ninguno de los fármacos citoprotectores disponibles en la actualidad cumple con los requisitos para afrontar estas situaciones en la forma ideal. Los antineoplásicos actúan sobre las células en cualquier fase del ciclo celular, siendo los más susceptibles aquellos que lo hacen en fase G1 y S. Actuando sobre estas fases ocasionan defectos en la transcripción y replicación del ADN, y estos cambios son los responsables de los principales efectos clínicos de estos agentes: citotoxicidad, mutagénesis y carcinogénesis. Su principal efecto adverso es la mielodepresión.

Actualmente, la quimioterapia antineoplásica se limita a sectores especializados, tanto por la complejidad técnica que comporta su uso como por la variabilidad de los resultados terapéuticos que se obtienen. Ocurre lo mismo con los tratamientos inmunodepresores, indicados generalmente tras un trasplante.

ANTIGENOTOXICIDAD

Así como existen sustancias que producen daño reversible o irreversible en el ADN, hay otras que ayudan a evitar tales daños; estas sustancias, llamadas anti-genotóxicas, se clasifican de la manera siguiente:

- 1.- Inhibidores en sitios extracelulares (desmutágenos)
 - Inhibidores de la incorporación de los mutágenos y sus precursores.
 - Inhibidores de la formación endógena del mutágeno.
 - Inactivación del mutágeno por reacciones físicas o químicas.
- 2.- Inhibidores que actúan a nivel intracelular
 - Modulación del metabolismo:
 - Inhibición de activación de promutágenos.
 - Inducción de mecanismos de detoxificación.
 - Bloqueadores de moléculas reactivas
 - Reacción con moléculas electrofílicas.

- Moduladores de la replicación y de la reparación (bioantimutágenos):
 - Mejoramiento de la reparación del daño al ADN.
 - Bloqueo del mecanismo "error-promotor" de las vías de reparación.

3.- Inhibidores del inicio de la transformación hacia células neoplásicas

- Moduladores de la promoción hacia la producción de hiperplasias.

Búsqueda de compuestos con potencial antimutagénico

El objetivo principal de la búsqueda de nuevos antimutágenos naturales o sintéticos es evitar la acción genotóxica de algunos xenobióticos. Aunado a la búsqueda de nuevas sustancias con actividad antimutagénica, se encuentra la investigación de su posible mecanismo de acción; asimismo, debido a que en el proceso de carcinogénesis está involucrado el sistema inmunológico, es conveniente investigar la interrelación que existe entre estos factores. Ejemplos de los antimutágenos naturales son las proteínas, como la caseína y la p-lactoglobulina. Los antioxidantes como las vitaminas C y E, el ácido retinoico, los p-carotenos, el glutatión y el selenio también tienen acción antimutagénica. El mecanismo de acción propuesto para estas sustancias es el de unirse al mutágeno e inactivarlo (desmutágeno), o por supresión de la acción del compuesto sobre el ADN (bioantimutágeno).

Importada de la antígenotoxicidad

Cuando las enzimas como la ADNasa, ARNpolimerasa, hidrolasas, endonucleasa, exonucleasas, o las ligasas que intervienen en la genoprotección son insuficientes, existen sustancias con actividad antimutagénica que juegan un papel muy importante en la prevención o eliminación de lesiones ocasionadas en el ADN.

El fenómeno de antimutagénesis fue descrito por primera vez por Aaron Novick y Leo Szilard, en 1952, al realizar experimentos con bacterias a las que, en presencia de un quimiotáctico, añadieron adenosina en concentraciones altas. Estos autores observaron que la adenosina disminuyó la velocidad de mutaciones cuando las bacterias crecieron en presencia del quimiotáctico. En la actualidad existe una gran cantidad de sustancias naturales y sintéticas que protegen de la acción nociva de agentes mutagénicos, y para algunas de ellas se conoce su mecanismo de acción.

CONSIDERACIONES EN EL ESTUDIO DE LA MUTAGENESIS

El nuevo campo de la epidemiología molecular investiga la liga entre la exposición a xenobióticos y la asociación con efectos en la salud, definiendo estadios intermedios en el desarrollo de la enfermedad, basados en mecanismos de acción conocidos en el desarrollo del cáncer. Estos pasos intermedios implican la exposición a mutágenos y carcinógenos conocidos, internalización y metabolismo potencial de los agentes en su sitio de acción (generalmente el ADN), la caracterización de cambios preneoplásicos y, en ciertos casos, la detección temprana del cáncer por sí mismo. Estos procesos pueden ser monitoreados a través del seguimiento de biomarcadores específicos para cada una de las etapas de la progresión hacia una enfermedad. Actualmente, se reconocen una gran cantidad de marcadores de daño genotóxico, muchos de ellos se encuentran fuertemente asociados con un mayor riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer (Cuadro 12-5).

Cuadro 12-5. ENSAYOS DE MUTAGENICIDAD Y GENOTOXICIDAD

MUTAGENICIDAD	GENOTOXICIDAD
Prueba de Ames (His-).	UDS, Micronúcleos.
<i>Escherichia coli</i> (Lac-).	Intercambio de cromátidas hermanas.
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Aberraciones cromosómicas estructurales.
HPRT.	Aberraciones cromosómicas numéricas.
HLA.	Elusión alcalina, Electroforesis unicelular.
Secuenciación.	Reconocimiento de aductos.
Espectro de mutaciones.	Hibridización fluorescente <i>in situ</i> .
	Pintado de cromosomas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adler, I. D., Ashby, J., Wurgler, F. E., "Screening for possible human carcinogens and mutagens: a symposium report", *Mut. Res.*, 213: 27-39, 1989.
- Azizan, A., Blevins, R. D., "Mutagenicity and antimutagenicity testing of six chemicals associated with the pungent properties of specific spice as revealed by the Ames Salmonella/Microsomal assay", *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 28:248-258, 1995.
- Balmain, A., Quintanilla, M., Brown, K., Ramsden, M., 'An approach to the molecular mechanisms of cancer induction', *J. Pathol.*, 184:3-8, 1986.
- Baird, W. M., Mahadevan, B., "The uses of carcinogen-DNA adduct measurement in establishing mechanisms of mutagenesis and in chemoprevention", *Mutation Research*, 547(1-2): 1-4, 2004.
- Bishop, J. M., "Oncongenes", En: *El cáncer*, Libros de Investigación y Ciencia, Prensa Científica. 62:74, 1985.
- Cavalieri, E. L., Rogan, E. G., 'A unifying mechanism in the initiation of cancer and other diseases by catechol quinones', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1028: 247-257, 2004.
- Cleaver, J. E., "Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum", *Journal of Dermatological Sciences* 23(1): 1-11, 2000.
- De Flora, S., Ramel, A., "Mechanism of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis", *Mut. Res.*, 202: 285-306, 1988.
- Dixon, K., Koprass, E., "Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis", *Seminars in Cancer Biology*, 14(6): 441-448, 2004.
- Farber, E., "Possible etiologic mechanism in chemical carcinogenesis", *Env. Health Perspect.*, 75:65-70, 1987.
- Galloway M. S., "Chromosome aberrations induced in vitro-Mechanisms, delayed expression, and intriguing questions", *Environ. Molec. Mutagen.*, 23, Supl. 24: 44-53, 1994.

- Gonsebatt, M. E., Vega, L., Salazar, A. M., Montero, R., Guzmán, R., Blas, J., Del Razo, L. M., García Vargas, G., Albores, A., Cebrián, M. E., Kelsh, M., Ostrosky Wegman, R., "Cytogenetic effects in human exposure to arsenic", *Mutation Research*, 386: 219-228, 1997.
- Grant, S. G., "Molecular epidemiology of human cancer-Biomarkers of genotoxic exposure and susceptibility. Journal of Environmental Pathology", *Toxicology and Oncology*, 20(4): 245-261, 2001.
- Guetens, G., De Boeck, G., Highley, M., Van Oosterom, A. T., De Bruijn, E. A., "Oxidative DNA damage-Biological significance and methods of analysis", *Critical Reviews in Clinical and Laboratory Sciences*, 39(4-5): 331-457, 2002.
- Hanawalt, R C, Ford, J. M., Lloyd, D. R., "Functional characterization of global genomic DNA repair and its implications for cancer", *Mutation Research*, 544(2-3): 107-114, 2003.
- Hinson, A. J., Roberts, W D., "Role of covalent and noncovalent interactions in cell toxicity: Effect on proteins", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32: 471-510, 1992.
- Klaassen, C. D., Watkins III, J. B., Toxicología Genética", En: *Toxicología*, Mc Graw Hill, 5a. Edición, pp. 215-242, 2001.
- Lorke, D., "New approach to practical acute toxicity testing", *Arch. Toxicol.*, 54(4): 275-87, 1983.
- Marnett, L. J., "Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde", *International Agency for Research on Cancer Scientific Publications*, 150: 17-27, 1999.
- Moolgavkar, S. H., Knudson, A. G. Jr., "Mutation an Cáncer. A model for human carcinogenesis", *J. Nati. Cáncer Inst.*, 66: 1037-1052, 1981.
- Ostrosky Wegman, R, Gonsebatt, M. E., Montero, R., Vega, L., Barba, H., Espinosa, I., Palao, A., Cortinas de Nava, C, García Vargas, G., Del Razo, L. M., Cebrián, M. E., "Lymphocyte proliferation kinetics and genotoxic findings in a pilot study on individuáis chronically exposed to arsenic in México", *Mutation Research*, 250:477-483, 1991.
- Pages, V, Fuchs, R. R, "How DNA lesions are turned into mutations within cells?", *Oncogene*, 21(58): 8957-8966, 2002.
- Parry, J. M., Parry E. M., Bourner, R., Doherty, A., Ellard, S., O'Donovan, J., Hoebee, B., De Stoppelaar, J. M., Mohn, G. R., Onfelt, A., Renglin, A., Schultz, N., Soderpalm Berndes, C, Jensen, K. G., Kirsch Volders, M., Elhajouji, A., Van Hummelen, R, Degrassi, E, Antoccia, A., Cimini, D., Izzo, M., Tanzarella, C, Adler, I. D., Kliesch, U., Hess, R, *et al.*: "The detection and evaluation of aneugenic chemicals", *Mutation Research*, 353(1-2): 11-46, 1996.
- Rojanapo, W, Tepsuwan, A., Siripon, R, "Mutagenicity and antimutagenicity of thai medicinal plants", *Basic Life Sci.*, 52: 447-452, 1990.
- Sarasin, A-, Bounacer, A., Lepage, F, Schlumberger, M., Suárez, H. G., "Mechanisms of mutagenesis in mammalian cells. Application to human thyroid tumours", *Cáncer Research Academy of Sciences*, 111322(2-3): 143-149, 1999.

- Smith, G., Stanley, L. A., Sim, E., Strange, R. C., Wolf, C. R., "Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility", *Cancer Survey*, 25: 27-65, 1995.
- Solari, A. J. (editor): *Mutación genética humana*, Panamericana, pp. 71-86, 1996.
- Speit, G., Trenz, K., "Chromosomal mutagen sensitivity associated with mutations in BRCA genes", *Cytogenetic and Genome Research*, 104(1-4): 325-332, 2004.
- Tchounwou, P. B., Centeno, J. A., Patlolla, A. K., "Arsenic toxicity, mutagenesis, and carcinogenesis—a health risk assessment and management approach", *Molecular and Cellular Biochemistry*, 255(1-2): 47-55, 2004.
- Valko, M., Izakovic, M., Mazur, M., Rhodes, C. J., Telser, J., "Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence", *Molecular and Cellular Biochemistry*, 266(1-2): 37-56, 2004.
- Vega, L., Gonschatt, M. E., Ostrosky Wegman, R., "Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes in vitro-an individual susceptibility effect detected", *Mutation Research*, 334: 365-373, 1995.
- Viveros, R. A., Ruiz Moreno, I. A., "Factores cancerígenos y salud en el trabajo", En: *La salud en el trabajo* (Martínez Cortés F, editor), Novum Corporativo, Cap, 22, pp. 190-197, 1988.

CAPÍTULO 13

TERATOGENESIS QUÍMICA

Dra. Ma. del Carmen Terrones Saldívar
Universidad Autónoma de Aguascalientes

INTRODUCCIÓN

La unión del espermatozoide con el ovocito -fecundación- marca el inicio de una serie compleja de fenómenos celulares que darán como resultado, en un lapso aproximado de 40 semanas, un nuevo ser humano. Sin embargo, este periodo es susceptible al efecto adverso de algunos compuestos químicos extraños al organismo, denominados xenobióticos, que pueden producir alteraciones en el desarrollo embrionario y fetal, manifestándose como retraso del crecimiento fetal, malformaciones congénitas, alteraciones conductuales o la muerte fetal. Cualquier fármaco capaz de causar anomalías en el desarrollo del feto o del embrión se considera teratógeno. El periodo de mayor riesgo para las malformaciones congénitas (MC) es el primer trimestre de la gestación, ya que en este tiempo tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos.

Una mujer gestante puede llegar a recibir más de 11 fármacos diferentes durante su embarazo. Se calcula que alrededor de 35% de las mujeres gestantes han tomado cualquier tipo de fármaco en este periodo, bien por prescripción facultativa o automedicación. Se estima que un 2 a 4% de los nacidos vivos tienen anomalías congénitas en forma de anomalías estructurales mayores, aumentando el porcentaje a 8-10% si se alarga la vigilancia hasta los 5 años, debido a que los teratógenos funcionales suelen manifestarse más tardíamente. A pesar de su importancia, tanto desde el punto de vista médico como social, se desconoce la causa de 65 a 70% de los casos de malformaciones congénitas. Las enfermedades hereditarias constituyen 15 a 20%; los trastornos cromosómicos 5%, y los factores ambientales, como la exposición a fármacos, 2 a 4%; las infecciones congénitas y enfermedades sistémicas causan el resto. A pesar de que el porcentaje de la teratogénesis química es pequeño, es importante recordar que al menos éstas son prevenibles.

Aunque es bien sabido que la exposición durante el embarazo a algunos fármacos y contaminantes ambientales puede conducir a la muerte intrauterina del embrión o del feto, o producir malformaciones congénitas, el mecanismo de acción a nivel molecular es poco conocido, particularmente en el ser humano. Algunos estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, realizados principalmente en roedores, sugieren que muchos xenobióticos actúan como pro-teratógenos que requieren ser

bioactivados mediante enzimas como los citocromos P450 y las peroxidasas, a metabolitos intermediarios, altamente reactivos y teratogénicos. Estos intermediarios reactivos son, por lo general, compuestos electrofílicos o radicales libres que se unen covalentemente a macromoléculas de las células embrionarias como el ADN, proteínas y lípidos, alterando la función celular. Cuando el daño molecular excede las funciones compensatorias y de reparación de la célula, el desarrollo embrionario es afectado, ocasionando entre otros efectos la muerte fetal o la teratogénesis.

De lo expresado en los párrafos anteriores, hoy día se acepta una etiología multifactorial para explicar las malformaciones congénitas, que contrasta con las antiguas creencias que otorgaban a la intervención divina o satánica, a la hibridación con otras especies, o a una experiencia estresante de la mujer embarazada, un papel preponderante en su génesis.

CONCEPTOS

La palabra teratogénesis proviene del griego *teratos*, que significa monstruo. El sentido original de la palabra se refiere a las malformaciones estructurales macroscópicas, aunque el concepto actual se ha extendido para incluir anomalías del desarrollo más sutiles, como el retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones de la conducta, carcinogénesis transplacentaria, muerte intrauterina y otras deficiencias funcionales.

Un teratógeno es cualquier sustancia química, agente físico, agente infeccioso o estado carencial que, actuando durante el periodo embrionario o fetal, sea capaz de producir una alteración morfológica o funcional en el periodo postnatal.

Teratología es la ciencia que estudia las causas, los mecanismos y las manifestaciones del desarrollo fetal anormal desde el punto de vista estructural o funcional.

PRINCIPIOS DE TERATOLOGÍA

Durante décadas se aceptó que la placenta constituía una barrera que protegía al feto del efecto adverso de los xenobióticos. A partir de la tragedia de la talidomida, este concepto cambió drásticamente cuando se demostró que la exposición fetal a la talidomida durante la organogénesis producía focomelia.

La susceptibilidad a la teratogénesis depende de factores que afectan específicamente a la madre o al embrión-feto. Por esta razón, los sistemas de prueba en animales para identificar teratógenos humanos son de poca utilidad, ya que existen diferencias en la teratogenicidad de un fármaco determinado, entre especies e incluso entre familias de una misma especie. Por ejemplo, la talidomida produce malformaciones en conejos y en humanos, pero no en roedores; los esteroides son teratogénicos en algunos animales, pero a dosis terapéuticas no lo son en humanos. Sin embargo, los modelos animales pueden ser útiles para el conocimiento de los mecanismos teratogénicos subyacentes.

La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del feto y de su interacción con el medio ambiente

La mayoría de las malformaciones congénitas son resultado de las complejas interrelaciones entre la predisposición genética y los factores ambientales. La

respuesta por la exposición a los teratógenos es variable según la especie; por ejemplo, en el ratón se observa labio y paladar hendido cuando se expone a la cortisona *in útero*, mientras que la rata no manifiesta esa susceptibilidad. Otro ejemplo es la acción teratogénica de la talidomida para el hombre y otros primates, pero no para especies como la rata. Se considera que las características metabólicas del organismo materno, determinadas genéticamente, intervienen en la susceptibilidad entre las diferentes especies.

Se han identificado algunos teratógenos con síndromes específicos de malformaciones características; sin embargo, la exposición *in útero* a estas sustancias no siempre se manifiesta con malformaciones congénitas (MC). La susceptibilidad de algunos fetos a los teratógenos depende entonces de la interrelación de su carga genética con el teratógeno en cuestión. Las embarazadas expuestas a la hidantoína como tratamiento anticonvulsivo, tienen un riesgo dos a tres veces mayor de tener un producto con un defecto al nacimiento, en comparación con la población de embarazadas normales. Sin embargo, menos de 10% de los fetos expuestos a la hidantoína manifiestan MC. El incremento en la susceptibilidad de estos fetos se relaciona con mutaciones en genes que expresan enzimas relacionadas con la biotransformación. La hidantoína es biotransformada a metabolitos altamente reactivos, como los epóxidos, que son capaces de unirse covalentemente al ADN.

La actividad de la hidrolasa de epóxidos se ha encontrado baja en neonatos con MC expuestos a la hidantoína *in útero*. Esta es una explicación del porqué los procesos de biotransformación de cada individuo contribuyen a disminuir o incrementar la susceptibilidad a los xenobióticos y a su variabilidad de expresión fenotípica.

La susceptibilidad a un teratógeno varía según la etapa del desarrollo en el momento de la exposición

Los efectos teratogénicos de un fármaco en el embrión o en el feto dependen de la etapa gestacional en que se presenta la exposición:

- Etapa de preimplantación: abarca la primera semana de gestación; se caracteriza por una baja susceptibilidad del embrión a las acciones teratogénicas. Debido al carácter totipotencial de las células embrionarias, si una célula se destruye otra puede tomar su función. La exposición en esta etapa sigue la ley del "todo o nada", es decir, o se afecta totalmente, produciéndose un aborto temprano, o no hay lesión.
- Etapa embrionaria: de la segunda a la octava semana. Es la etapa de máxima susceptibilidad a los teratógenos. En estas semanas existe una actividad celular intensa, con la finalidad de la diferenciación celular. Se caracteriza también por el fenómeno de "temporización", es decir, el efecto de un teratógeno dependerá del momento de la exposición, ya que la diferenciación tisular no se da al mismo tiempo. Durante la semana 3 a la 5 es el periodo crítico para el desarrollo del sistema nervioso central; mientras que para el desarrollo urogenital el periodo se establece posteriormente, entre la semana 7 y 9 de la vida intrauterina.
- Etapa fetal: de la semana nueve hasta el término de la gestación (40 semanas, más menos 2). Existe menor susceptibilidad a la teratogénesis; esta etapa se caracteriza por la histogénesis. Los efectos que se pueden observar son: retraso del crecimiento intrauterino, carcinogénesis transplacentaria, o alteraciones conductuales en la vida extrauterina.

Cuadro 13-1. ETAPAS DEL DESARROLLO EN LAS QUE SE DESCRIBEN LAS POSIBLES CONSECUENCIAS DE LA EXPOSICIÓN A LOS XENOBIÓTICOS

CARACTERÍSTICAS	ETAPAS DEL DESARROLLO			
Periodo (Semanas)	Preimplantación PRIMERA	Embrionaria Z d o	Fetal 9ª a 40ª	Post-natal Primeros 2 años de vida
Características ontológicas	- Primeras divisiones celulares. - Totipotencialidad.	Diferenciación celular.	Crecimiento y maduración.	Maduración del S.N.C.
Acción de fármacos	- Principio de "Todo o Nada". - Letalidad.	Temporización	-RCIU. - Teratogénesis conductual. -Carcinogénesis transplacentaria.	Neurotoxicidad.

Los teratógenos actúan de manera específica (mecanismos) sobre las células embrionarias y tejidos para iniciar la embriogénesis anormal (patogénesis)

El término "mecanismo" se refiere a la serie de eventos tempranos que intervienen entre la causa (xenobiótico) y el efecto (malformación congénita). Algunos de los mecanismos de teratogénesis propuestos se muestran en el Cuadro 13-2.

Cuadro 13-2. MECANISMOS Y PATOGÉNESIS DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

CAUSAS	MECANISMOS	MANIFESTACIONES	
Acción de algún factor sobre las células germinales, el embrión o feto.	Respuesta en las células germinales, el embrión o feto.	Patogénesis, iniciada por uno o más de los siguientes procesos.	
		TEMPRANA	FINAL
Radiaciones.	Mutaciones.	Muerte celular.	Muerte intrauterina.
Xenobióticos.	Alteraciones cromosó- micas.	Apoptosis .	Malformaciones con- génitas.
Alteraciones en la dieta.	Falta de disyunción cromosomas.	Alteración en la inte- racción celular.	Retraso del crecimiento intrauterino.
Infecciones.	Interferencia en la mi- tosis.	Disminución en la biosíntesis.	Alteraciones funciona- les o conductuales.
Hipoxia.	Alteración en la estruc- tura del ADN.	Disrupción tisular.	
Hipertermia.	Alteración en la función del ADN.	Diferenciación celular anormal.	
Alteraciones metabó- licas.	Ausencia de precursores o sustratos.		
Trauma físico.	Inhibición enzimática.		
Insuficiencia placentaria.	Cambio en las caracte- rísticas de la membrana celular.		

La alteración en la integridad del ADN durante la embriogénesis es otro de los mecanismos de los teratógenos. Este mecanismo es uno de los que intervienen en la teratogénesis inducida por la hidantoína. Los efectos teratogénicos también pueden presentarse como consecuencia de la disminución de sustratos para la biosíntesis

de ADN; como ejemplo están los fármacos antagonistas del ácido fólico, como el ácido valproico (otro anticonvulsivante) y el metotrexate (antimetabolito), que producen disminución de la reductasa del dihidrofolato. Se acepta que la mayoría de los xenobióticos que producen defectos al nacimiento utilizan más de un mecanismo para dar inicio a la patogénesis de las malformaciones congénitas.

Los factores adversos alteran los tejidos en desarrollo según la naturaleza del agente

Los agentes físicos, como los rayos X, pueden lesionar los tejidos en desarrollo en mayor magnitud que los tejidos somáticos del adulto; afortunadamente este tipo de exposición es poco frecuente. Las malformaciones congénitas producidas por los rayos X representan uno de los primeros agentes implicados en la teratogénesis en el ser humano. Los compuestos químicos pueden alcanzar las células de los tejidos en desarrollo, en concentraciones que dependerán de la que tenga el organismo materno, considerando la homeostasis materna y el transporte de los metabolitos a través de la placenta.

Existe una susceptibilidad individual del embrión-feto a un teratógeno potencial que puede ser modificada por una serie de cambios fisiológicos que ocurren en el organismo materno y que, probablemente, influyen en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos administrados. El organismo materno tiene disminuida su capacidad de detoxificación, y la unión a proteínas plasmáticas también es menor.

Para que un fármaco alcance al embrión-feto debe atravesar la membrana placentaria, que es un tejido metabólicamente activo con enzimas implicadas en el metabolismo intermediario de diferentes xenobióticos. Como fue señalado en el capítulo 2, la mayoría de los medicamentos cruzan esta membrana por un mecanismo de difusión simple, cuya velocidad depende también de algunas propiedades fisicoquímicas como las siguientes:

- a) Gradiente de concentración del fármaco entre el compartimiento materno y el feto: a mayor gradiente mayor difusión.
- b) Constante de difusión del fármaco que, a su vez, depende del peso molecular, los fármacos con peso molecular superior a 1000 raramente difunden; del grado de ionización (los no ionizados difunden con mayor facilidad), de la liposolubilidad (en relación directa con el grado de difusión); y del grado de unión a proteínas (sólo difunde la fracción libre del fármaco).
- c) Superficie del área de transferencia, influida por factores hemodinámicos que afectan tanto la circulación fetal como la materna.
- d) Espesor de la membrana placentaria, que varía según el estadio del embarazo, siendo la transferencia de fármacos mayor en el inicio y al final de la gestación.

Manifestaciones finales de la alteración del desarrollo embrionario y fetal

Cualquier agente adverso puede, en cualquier momento de la vida intrauterina, alterar el desarrollo de los tejidos del embrión o del feto. Los resultados pueden ser la muerte del organismo en desarrollo, las alteraciones estructurales (malformaciones congénitas), el retraso del crecimiento intrauterino y/o las alteraciones

funcionales. Durante la organogénesis, la exposición a xenobióticos puede producir las dos primeras alteraciones y representan diferentes respuestas, de acuerdo con la magnitud de la exposición. Conforme el desarrollo del feto avanza, las posibilidades de retraso en el crecimiento fetal y las alteraciones funcionales se incrementan.

TERATOGENESIS QUÍMICA

El mecanismo preciso de la teratogénesis por químicos aún no se conoce, pero la susceptibilidad a los teratogénicos parece estar determinada en parte por el balance entre las rutas maternas de eliminación de los xenobióticos, por la bioactivación de los xenobióticos por el embrión, por la destoxificación o inactivación de los metabolitos intermediarios reactivos, por los mecanismos de citoprotección y por la reparación de las lesiones a las macromoléculas (Figura 13-1).

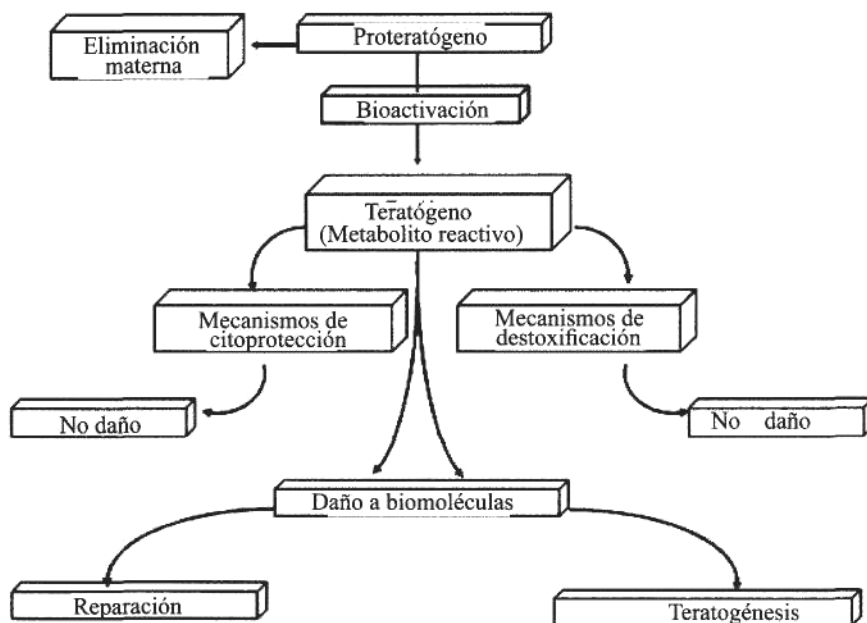


Figura 13-1. Bioactivación de proteratógenos a compuestos intermediarios reactivos y su posible lesión celular como causa de malformaciones.

Eliminación materna de fármacos

Las rutas metabólicas maternas de eliminación de xenobióticos tienen como finalidad disminuir la cantidad de proteratígeno que pueda bioactivarse y lesionar al embrión. Una de las principales rutas utilizadas por el metabolismo materno para eliminar xenobióticos es a través de la familia de las UDP-glucuroniltransferasas que catalizan la conjugación de muchos compuestos químicos o sus metabolitos con el UDP-ácido glucurónico, transformándolos en sustancias más polares e hidrosolubles y, por lo tanto, facilitando su excreción urinaria. Se considera que estas enzimas maternas realizan una función de protección embrionaria muy importante, dado que las UGTs se encuentran en cantidades muy bajas en los tejidos fetales.

Experimentalmente, se ha observado en cultivos de fibroblastos de ratas deficientes en UGT, que el daño al ADN (reflejado como la formación de micronúcleos) es alto cuando se le adiciona fenitoína o su principal metabolito, el 5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (pHPPH); ambos compuestos son conjugados con UGT.

Otra superfamilia de enzimas maternas que influye en la transformación de xenobióticos es la de los citocromos P450 (CYP450). En algunos casos su actividad

disminuye las probabilidades de teratogénesis química; por ejemplo, estudios *in vivo* han demostrado que en ratones pretratados con fenobarbital (inductor del CYP450) disminuye la teratogenicidad de la fenitoína, a través de incrementar su biotransformación materna. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la actividad del CYP450 (del hígado materno o de la placenta) produce activación de un teratógeno que luego puede cruzar la placenta y afectar el desarrollo embrionario. También en ratones se ha demostrado que cuando es inducido el CYP450 con 3-metilcolantreno, la teratogenicidad del benzo(a)pireno se ve incrementada.

Bioactivación y detoxificación

a) Compuestos electrofílicos

Se ha postulado que la teratogenicidad de muchos xenobióticos es debida a su oxidación a un metabolito intermediario reactivo, denominado electrofílico por contar con un electrón desapareado en su último orbital, como los epóxidos. Entre las enzimas que catalizan estas reacciones está el CYP450, la prostaglandina H sintetasa y las lipoxigenasas. Si estos metabolitos reactivos no son inmediatamente inactivados por otro tipo de enzimas, entre las que están las epóxido hidrolasas y la glutatión-S-transferasas, entonces el centro electrofílico del metabolito intermediario reacciona con los grupos ricos en electrones, como el grupo tiol de las proteínas, de las macromoléculas celulares, a través de enlaces covalentes (uniones irreversibles). Si, a su vez, estos enlaces covalentes (aductos) no son reparados, en última instancia dará lugar a la muerte fetal intrauterina o a la presencia de malformaciones congénitas.

El incremento de la bioactivación de xenobióticos, a través de la inducción del P450 embrionario, puede contribuir a la susceptibilidad a la teratogénesis por otras sustancias químicas. Normalmente la actividad del P450 en los tejidos embrionarios es muy baja; sin embargo, se ha demostrado la capacidad de responder a la inducción desde la etapa de preimplantación y la organogénesis. La actividad incrementada del P450 materno también juega un papel determinante en la susceptibilidad a los teratógenos (por ejemplo, la bioactivación de la fenitoína *in vitro* depende, en parte, de la adición de fracción microsomal materna, además de un sistema reductor).

La ruta de detoxificación de los metabolitos electrofílicos generados por la actividad enzimática del P450 involucra a la epóxido hidrolasa, que actúa insertando un grupo hidroxil al metabolito reactivo epóxido, formando un compuesto dihidrodiol estable. La actividad de la epóxido hidrolasa se encuentra disminuida en casos de neonatos malformados por la administración de hidantoína durante la gestación.

Existe otra ruta metabólica de detoxificación representada por la actividad de la transferasa de glutatión. Esta enzima produce la conjugación del compuesto reactivo intermediario con uno de los principales antioxidantes celulares, el glutatión reducido (GSH). El glutatión es rico en grupos tiol, y su capacidad protectora contra teratógenos estriba en que evita que la interacción de los compuestos electrofílicos se establezca con los grupos tiol del embrión. Experimentos *in vitro* con cultivos de embrión de rata han demostrado que la teratogenicidad por xenobióticos es modificada al añadir inhibidores o precursores del glutatión. Así, por ejemplo, si el cultivo de embrión es tratado previamente con un precursor del glutatión, como la N-acetilcisteína, disminuye la teratogenicidad de diversos medicamentos

(efecto protector). Con la administración de depletores del glutatión, como el dietilmaleato, la teratogénesis por xenobióticos se ve incrementada. En la figura 13-2 se resumen las vías metabólicas de los intermediarios reactivos.

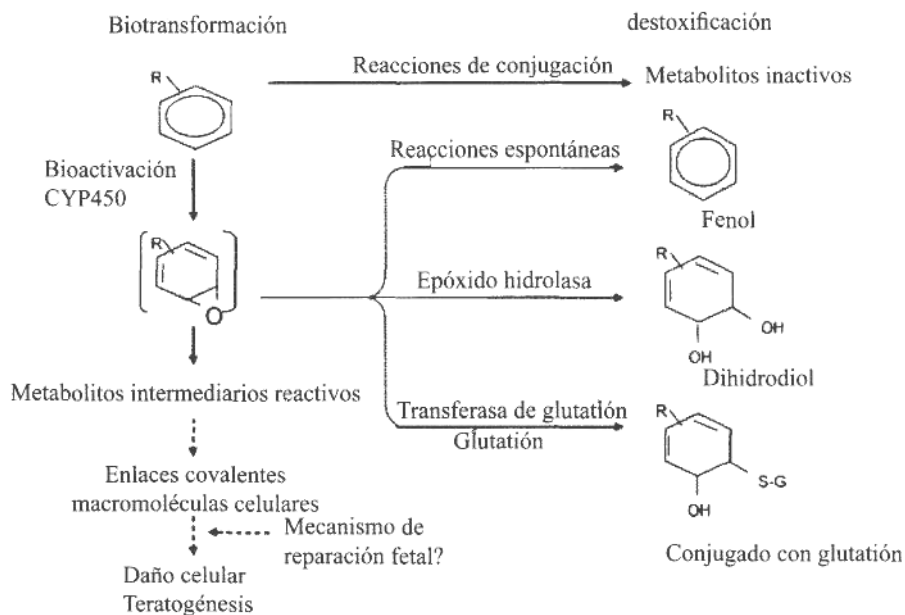


Figura 13-2. Posibles rutas de biotransformación de metabolitos intermediarios reactivos.

b) Radicales libres y estrés oxidativo

Ya ha sido mencionado que muchos xenobióticos son teratógenos a través de la bioactivación a metabolitos intermediarios reactivos, o a través de la formación subsecuente de especies reactivas de oxígeno (ERO). Las enzimas involucradas en estas reacciones son varias, entre las cuales se encuentran las peroxidases que oxidan al xenobiótico (pérdida de un electrón). La prostaglandina H sintetasa y las lipoperoxidasas son enzimas relacionadas con la bioactivación de xenobióticos; ambas se encuentran en altas concentraciones en los tejidos embrionarios de roedores y humanos.

Cuando predominan los radicales libres (estrés oxidativo) puede suceder que éstos formen aductos, mediante uniones covalentes, con macromoléculas celulares del embrión, resultando en muerte fetal o teratogénesis. La fenitoína es un teratógeno que es sustrato de este tipo de enzimas. En cultivo de embrión se ha detectado PHS desde el día 9 de la gestación.

Los metabolitos intermediarios de los xenobióticos pueden, algunas veces, reaccionar con el oxígeno molecular, dando lugar a ERO como el radical hidroxil, que es considerado como el radical que ocasiona mayor daño a la célula.

Algunas de las características de la toxicidad producida por metabolitos intermediarios reactivos son:

- La especie química inicial es un metabolito reactivo altamente inestable, puede ser un radical libre o un compuesto electrofílico.
- Representa una pequeña cantidad (de 1 a 10%) del total del xenobiótico.
- Interactúa con diferentes macromoléculas celulares como ADN, proteínas, lípidos y carbohidratos, de manera irreversible.
- Sus efectos son acumulables.

- La toxicidad puede ocurrir aún en concentraciones terapéuticas.
- Dependiendo del xenobiótico y de su toxicidad, los efectos adversos pueden observarse en horas, días, meses o años después.

Citoprotección

Varias rutas metabólicas tienen por objetivo proteger la célula (citoprotección), denominadas algunas de ellas reacciones de fase II, como la conjugación con ácido glucurónico o con el glutatión reducido, ya mencionadas anteriormente. Entre los sistemas enzimáticos de citoprotección se tiene a la GSH peroxidasa, con el glutatión como cofactor, que metaboliza al peróxido de hidrógeno y a los hidroperóxidos lipídicos. La glutatión reductasa se encarga de reducir al glutatión oxidado durante el estrés oxidativo, manteniendo las concentraciones de glutatión intracelular. En estudios *in vitro*, se ha observado que las células de hámster, con sólo 50% de la actividad de la glutatión reductasa, son más susceptibles a la citotoxicidad de la diamida comparada con las células control. El mismo efecto se observa cuando, *in vivo*, se agregan inhibidores de la GSH reductasa, como el 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU), mayor teratogenicidad a la fenitoína.

Algunos teratógenos inhiben las enzimas de citoprotección, ocasionando la potenciación teratogénica de ciertos xenobióticos, por ejemplo, dosis no teratogénicas de metilmercurio (que inhibe a la GSH reductasa y a la GST) incrementan la teratogenicidad de la fenitoína *in vivo*. Otras enzimas de citoprotección son la superóxido dismutasa y la catalasa, que metabolizan al ion superóxido y al peróxido de hidrógeno, y cuando son agregadas en cultivo de embrión disminuyen la embriotoxicidad de la fenitoína, del benzo(a)pireno y de la hiperglicemia. Igualmente importante es el glutatión, la vitamina C y la vitamina E.

Lo anterior pone de manifiesto las complicadas interrelaciones que se presentan en el organismo que ha estado expuesto a múltiples xenobióticos.

Reparación molecular

Prácticamente no se conoce nada acerca de la reparación en el embrión. Por otro lado, cada vez existe mayor información acerca de la reparación del ADN en el campo de la oncología. Se presume que el embrión tiene una alta capacidad de reparación del ADN, ya que *in vitro* se ha observado la remoción de bases de guanosina oxidada, de manera similar a la que sucede en el hígado materno posterior a la exposición de fenitoína. Parece ser que el daño al ADN, a través de las uniones covalentes, constituye el mecanismo de teratogénesis, al menos para la fenitoína y el benzo-a-pireno.

CONCLUSIONES

Existen suficientes evidencias, principalmente en modelos animales (roedores), que involucran a metabolitos intermediarios reactivos en la teratogénesis de muchos xenobióticos. Esta hipótesis es consistente con la revisión de las rutas metabólicas de eliminación, bioactivación, detoxificación, citoprotección y reparación, en la modulación de la susceptibilidad teratogénica.

Debido a la relativa ausencia de estudios bioquímicos y moleculares en la mujer embarazada, la relevancia de la teratogenicidad mediada por metabolitos reactivos permanece aún en la especulación. Lo anterior explica por qué, a pesar

de conocerse, desde los últimos años de 1950, la teratogenicidad de la talidomida, actualmente se conozca tan poco acerca de la teratogénesis química.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS POR SU TERATOGENICIDAD

La Food and Drug Administration (FDA-USA) clasifica los medicamentos en las siguientes categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis:

Categoría A	Medicamentos exentos de riesgo para el feto, según estudios controlados.
Categoría B	Medicamentos que, habiéndose estudiado en animales, no se ha encontrado riesgo, pero sin estudiarse en mujeres; o aquellos que siendo riesgosos en animales no se ha confirmado en mujeres.
Categoría C	Hay evidencia de teratogenicidad u otros efectos adversos en animales, pero no se han realizado estudios controlados en mujeres o no hay ningún tipo de estudio.
Categoría D	Se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado.
Categoría X	Medicamentos que han demostrado indudablemente poseer efectos teratógenos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio a obtener.

TERATOGENESIS POR FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

La epilepsia es la complicación neurológica más frecuente asociada al embarazo, que requiere tratamiento prolongado con fármacos antiepilépticos (FAE), como difenilhidantoína, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina, oxcarbazepina y primidona. La administración de FAE durante la organogénesis, representa una de las exposiciones más frecuentes a teratógenos químicos y está asociada con un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en el producto. Los neonatos de madres epilépticas sometidas a FAE presentan malformaciones menores como hipertelorismo, depresión del puente nasal, anomalías cráneo-faciales, retardo del crecimiento, cuello corto e implantación baja de pabellones auriculares. Entre las malformaciones mayores están descritas las cardiovasculares, defectos del tubo neural y anomalías urogenitales. El principal factor en la génesis de estas malformaciones es la politerapia de FAE, que incrementa el riesgo de malformaciones de dos a tres veces más, comparado con la prevalencia conocida de 2 a 3%; cuando se administran 2 fármacos, el riesgo es de 5%; cuando son 3 fármacos, el riesgo es de 10%, y de 20% cuando son cuatro fármacos administrados.

La teratogenicidad de los FAE incluye su efecto sobre la disminución en la síntesis de folatos, la producción de metabolitos intermediarios reactivos (epóxidos), así como la inhibición de la hidrolasa de epóxidos. En los neonatos de madres epilépticas tratadas con FAE se ha identificado también la disminución de la actividad enzimática de la hidrolasa de epóxidos. A pesar de la reconocida teratogenicidad de los fármacos antiepilépticos, la terapia no debe ser suprimida por el riesgo de que las crisis convulsivas maternas se incrementen. Se recomienda el

diagnóstico prenatal, con determinaciones de marcadores de malformaciones de tubo neural, como la cuantificación de alfafetoproteína en suero y en el líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis. Otro recurso de diagnóstico prenatal es el ultrasonido. De igual importancia es la administración de ácido fólico desde la etapa preconcepcional y durante todo el embarazo. Actualmente se prefiere la monoterapia a la politerapia de FAE.

TERATOGENESIS POR MERCURIO

El mercurio tiene efectos tóxicos sobre el desarrollo neurológico del embrión y del feto; se asocia con la presencia de problemas del desarrollo mental en niños que estuvieron expuestos a compuestos mercúricos durante la gestación. Para el feto y el embrión, las fuentes de exposición al mercurio son diversas: el consumo de carne contaminada (por biomagnificación y bioacumulación de tóxicos a lo largo de las redes tróficas), la presencia de amalgamas dentales en la madre, las actividades mineras y artesanales, y el consumo de leche materna contaminada. Desde la aparición de la enfermedad de Minamata, se han realizado muchos estudios sobre el tema. El metilmercurio atraviesa la membrana placentaria y tiene efectos graves sobre el desarrollo normal del sistema nervioso del feto. La microcefalia, el retraso mental, la parálisis cerebral, sordera y disartria, son algunos de los signos reportados en niños expuestos al Hg.

NORMAS GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN LAS MUJERES EMBARAZADAS

- Indicar sólo lo absolutamente necesario.
- Restringir la prescripción, aún más en el primer trimestre.
- Informar sobre los peligros de la automedicación.
- Evitar fármacos de reciente aparición.
- Utilizar la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
- Evitar la polifarmacia.
- Considerar a toda mujer en edad de procrear una gestante potencial.

BIBLIOGRAFÍA

- Ask, K., Akesson, A., Berglund, M., Vahter, M., "Inorganic mercury and methyl-mercury in placentas of swedish women", *Enviromental health perspectives*, 110: 523-526, 2002.
- Cohen, M. ML, "Syndromology: an updated conceptual overview. VII Aspects of teratogenesis", *Int.J. Oral Maxillofac. Surg.*, 19: 26-32, 1990.
- Finnell, R., "Teratology: General considerations and principies", *The journal ofhllergy andClinicalImmunology*, 103(2): S337-S342, 1999.
- Goodlett, C. R., Hom, K. H., "Mechanisms of Alcohol-Induced Damage to the Developing Nervous System", *Alcohol Resera & Health*, 25(3): 175-184, 2001.
- Kaplan, R W, "Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs", *Neurology*, 63(4): S13-S23, 2004.
- Koren, G., Pastuszak, A., Ito, S., "Drug therapy. Drugs in pregnancy", *The New England Journal of Medicine*, 338(16): 1128-1137, 1998.
- Mitchell, A. A., "Systematic Identification of Drugs that cause Birth Defects- A New Opportunity", *The New England Journal of Medicine*, 349(26):2556-2559, 2003.
- Pennell, R B., "The importance of monotherapy in pregnancy", *Neurology*, 60(4): S31-S38, 2003.
- Polifka, J. E., Friedman, J. M., "Medical genetics 1. Clinical teratology in the age of genomics", *Can. Med. Assoc. J.*, 167(3): 2002.
- Ramírez, G., Pagulayan, O., Akagi, H., Rivera, A., Lee, L., Berroya, A., Vince, C, Casintahan, D., "Tagum study II: follow-up study at two years of age after prenatal exposure to mercury", *Perdiatrics*, 111: 289-295, 2003.
- Wells, R G., Winn, L. M., "Biochemical toxicology of chemical teratogenesis", *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 31(1): 1-40, 1996.

CAPÍTULO 14

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA

Dr. Amador Covarrubias Pinedo
Dra. Adriana Galaviz Muro
Hospital Civil de Guadalajara

Dra. Ana Rosa Rincón Sánchez
CUCS - Universidad de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

Los efectos adversos de los medicamentos son los efectos nocivos o indeseables que se presentan tras la administración de un fármaco a las dosis utilizadas normalmente para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. En este contexto, los términos reacción alérgica y reacción idiosincrásica también tienen significado preciso; la primera se debe a la reacción inmunológica que aparece por la naturaleza antigénica del fármaco o de sus metabolitos; la segunda es consecuencia de una dotación genética determinada que conduce a la aparición de reacciones inesperadas.

Los efectos adversos han acompañado a los fármacos a lo largo de su historia. Desde hace muchos siglos, Galeno (131 -201 d. C.) advirtió sobre los peligros de las prescripciones oscuras. Al respecto, se debe señalar que el fármaco ideal no existe, ya que todas las sustancias pueden causar efectos adversos; a pesar de ello, han sido y serán una excelente opción para prevenir, curar y tratar las enfermedades, pero si no se elaboran bajo la norma establecida y mediante procesos de investigación muy rigurosos, su consumo puede producir efectos adversos peligrosos y contraproducentes. En el Cuadro 14-1 se describen algunos antecedentes históricos que determinaron que los fármacos no son compuestos inocuos.

**Cuadro 14-1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LOS EFECTOS ADVERSOS
DE LOS MEDICAMENTOS**

- 1930/ 40: "La era de la terapéutica farmacológica" (sulfonamidas y penicilina). Se sospechaba de reacciones adversas producidas por los medicamentos y se describieron casos de agranulocitosis.
- Primer accidente en EUA: un jarabe de sulfanilamida con dietilenglicol produjo más de 100 muertes (toxicidad).
Pasaron:
90 años para sospechar de la neuropatía por fenacetina.
39 años para sospechar de la hemorragia digestiva por aspirina.
40 años de la agranulocitosis por amidopirina.
20 años para descubrir los trastornos óseos por tetraciclina.

TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS

Es posible dividir las reacciones adversas a los fármacos en dos grupos principales. El primero comprende las reacciones que representan un exceso de los efectos farmacológicos y terapéuticos que se conocen y se esperan de un determinado medicamento; por ejemplo, un diabético puede manifestar debilidad, sudor, náuseas y palpitaciones si la insulina o el fármaco hipoglucemiante reduce en exceso la concentración de azúcar en la sangre, o bien, un paciente que está en tratamiento con un fármaco para reducir la presión arterial, puede padecer mareos o vértigo si ésta disminuye en exceso. Este tipo de reacción adversa, aunque predecible, a veces es inevitable. Así, una reacción adversa ocurre si la dosis es excesiva, si el paciente es muy sensible a la sustancia, o si otro fármaco retarda el metabolismo del primero, incrementando con ello su concentración en la sangre.

El segundo grupo son las reacciones que resultan de mecanismos poco conocidos. Este tipo de reacción adversa a un determinado fármaco es impredecible hasta que el médico obtiene información de otros pacientes con reacciones semejantes. Ejemplos de ello son: erupciones cutáneas, ictericia (lesión del hígado), anemia, disminución del número de glóbulos blancos, lesiones de los riñones y lesiones nerviosas con posibles alteraciones visuales o auditivas. No obstante, tales reacciones afectan sólo a un número reducido de personas, que bien pueden ser alérgicas o hipersensibles a un medicamento, debido a diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco o a la respuesta del organismo a su acción. Este grupo de reacciones adversas se describen en este capítulo.

Históricamente, se pueden señalar algunos hechos relevantes a nivel nacional e internacional, relacionados con los efectos adversos que llevaron a la creación de programas de farmacovigilancia (Cuadro 14-2). La farmacovigilancia surgió en 1966, cuando se detectó que la talidomida consumida por muchas mujeres embarazadas provocó malformación de los fetos, con consecuencias muy severas, sobre todo en las extremidades.

**Cuadro 14-2. CREACIÓN DE PROGRAMAS DE FARMACOVIGILANCIA
A NIVEL MUNDIAL**

AÑO	ACTIVIDAD
1960	Creación de un programa para la promoción de la seguridad y eficacia de los medicamentos.
1961-1965	Surgen los primeros sistemas de notificación voluntaria.
1968	La OMS inicia el proyecto de recolección de notificaciones.
1978	Suecia se ofrece como país responsable del desarrollo de un programa internacional permanente de notificación voluntaria.
1999	En México se inicia un proyecto nacional de farmacovigilancia.
2004	Surge la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002. Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Desde 1966, se realizaron estudios y se encontró que todos los medicamentos pueden generar reacciones adversas e indeseables en las personas, con efectos que van desde una reacción alérgica (como la presencia de ronchas) hasta la muerte. En este contexto, se debe señalar que, aunque se han alcanzado grandes avances en el ámbito mundial, cada país ha desarrollado en diferente grado sus sistemas de detección y seguimiento de los efectos adversos. Además, cada país tiene una normatividad en su sistema de salud para atender estos problemas.

DEFINICIONES

Los efectos adversos reciben nombres que pueden ser confusos, por lo que algunas organizaciones internacionales se han encargado de normar la terminología usada. Considerando que esto es importante para el lector, a continuación se definen los conceptos más utilizados.

Reacciones Adversas de los Medicamentos (RAM)

Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función. De ahí que en todos los laboratorios, consultorios médicos y diccionarios médico-farmacéuticos, se hayan establecido acciones y editado leyendas que señalan las contraindicaciones y los efectos adversos o colaterales en el uso y consumo de todo medicamento. En adelante, nos referiremos a los efectos o reacciones adversas como RAM.

Farmacovigilancia o vigilancia farmacológica

Es la ciencia que investiga recoge, evalúa y vigila la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevas reacciones adversas y prevenir sus daños en los pacientes. A través de redes de vigilancia se reportan las observaciones a centros de acopio (OMS, Upsala-Suecia) de donde surgen las alertas destinadas a las autoridades sanitarias para suprimir usos, determinar restricciones y/o modificar condiciones de venta de los medicamentos, estableciéndose así un sistema internacional encargado del manejo de estos reportes. Además, existen sistemas nacionales como la Administración Federal de Drogas (FDA) en los Estados Unidos, y el Comité de Seguridad en Medicina del Reino Unido.

En nuestro país, a partir de 2001, el Centro Nacional de Farmacovigilancia forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), cuya finalidad es recibir informes sobre la detección de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos, por parte de los profesionales de la salud y de los laboratorios que los producen, para evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información (<http://www.cofepris.gob.mx/bv/revistas/fv2.pdf>).

Actualmente, como ya se mencionó, existen sistemas internacionales y nacionales que registran los efectos adversos. Estos registros se hacen con los datos proporcionados por médicos y pacientes, y aunque en México tiene sus deficiencias, sobre todo por la mala información del procedimiento, temores a la crítica médica, cuestiones médico-legales o dilemas éticos, lo cierto es que se requiere aprender a reportar y a notificar los efectos de los fármacos. De esta manera, la farmacovigilancia permite al usuario estar más tranquilo en el uso y consumo de los medicamentos recetados, al evitar reacciones alérgicas que pueden ser mortales, generar otras complicaciones u ocasionar daños durante el embarazo, entre otros. También permite a los médicos recetar con mayor tranquilidad, y a los laboratorios farmacéuticos actuar con mayor responsabilidad en sus investigaciones, promociones y venta de fármacos.

MEDICAMENTOS SEGUROS

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables en relación con el beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

La detección de las reacciones adversas a los fármacos se lleva a cabo de manera inicial durante los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización, para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia $< 1/1000$) y de inicio tardío. Sin embargo, la detección de estos efectos involucra una gran incertidumbre, porque las reacciones adversas de los medicamentos a menudo se confunden ya sea con la evolución natural del padecimiento, o bien con patologías que pueden estar relacionadas con otros agentes etiológicos, e incluso con la aplicación de intervenciones diagnósticas.

Algunas de las definiciones oficiales basadas en la Norma Mexicana de Farmacovigilancia son:

Abuso, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamentos, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir que ha sido autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.

Evento adverso/experiencia adversa, a cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.

Farmacovigilancia intensiva, a la vigilancia sistemática de la aparición de reacciones adversas de un principio activo durante toda la etapa de prescripción; incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de

pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados.

Reacción adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

Reacción adversa inesperada, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica, ni en la información contenida en la etiqueta o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro, además de que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.

Las sospechas de reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la calidad de la información y con la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, por una patología concomitante o por la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, a patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, a patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso, o bien, ésta no es clara.

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

Condicional/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento ni prolongan la hospitalización, y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves {serio}. Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente

Aunque pueden existir más definiciones, en nuestro país éstas son las oficiales y debemos apegarnos a ellas para los informes de posibles RAMs que se detecten al administrar medicamentos; para ello se puede consultar la NOM-2 20-2002. La norma se apoya en los formatos que aparecen en la página de Internet <http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmaco/farmacovigilancia.htm> o en los centros de farmacovigilancia de cada hospital, laboratorio o secretaría responsable de cada localidad. Además, para la evaluación se encuentra la descripción probabilística en el algoritmo de Naranjo (Cuadro 14-4).

RELACIÓN DEL RAM CON EL FÁRMACO

En el Cuadro 14-3 se presentan algunos medicamentos que, a nivel mundial producen más reacciones adversas, y los principales sistemas afectados por ellos.

Cuadro 14-3. MEDICAMENTOS QUE GENERAN REACCIONES ADVERSAS CON MAYOR FRECUENCIA A NIVEL MUNDIAL, Y SISTEMAS MAYORMENTE AFECTADOS

MEDICAMENTOS RESPONSABLES DE RAMS	LUGAR MUNDIAL	PRINCIPALES SISTEMAS AFECTADOS
Antibióticos.	1	Supresión de médula ósea.
Quimioterapéuticos y citotóxicos.	2	Hemorragias.
Anticoagulantes.	3	Efectos sobre el sistema nervioso central.
Agentes cardiovasculares.	4	Reacciones alérgicas (cutáneas).
Anticonvulsivantes.	5	Efectos metabólicos.
Hipoglucemiantes.	6	Efectos cardíacos.
Antihipertensi vos.	7	Efectos gastrointestinales.
Antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.	8	Efectos renales.
Antiasmáticos.	9	Efectos respiratorios.
Antidepresivos y ansiolíticos.	10	

Sin embargo, es importante tener la seguridad de que el medicamento es el único responsable del RAM. Para esto se utiliza el algoritmo de Naranjo (Cuadro 14-4). Después de llenar la tabla se puede saber, al sumar la puntuación obtenida, si el RAM está relacionado con el fármaco y la forma de la relación.

Cuadro 14-4. ALGORITMO DE NARANJO

	SÍ	NO	NS	Puntos
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	1	0	0	1
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0	2
3. ¿Mejoró la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	1	0	0	1
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	2	-1	0	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	2	0	2
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	1	0	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	1	0	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	1	0	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	1	0	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	1	0	0	1
PUNTUACIÓN TOTAL				7
Puntuación:				
Definida: 9 o más puntos.				
Probable: 5-8 puntos.				
Posible: 1-4 puntos.				
Dudosa: 0 o inferior.				

PROBABLE

En el 2º Boletín de Farmacovigilancia se reportó que hasta septiembre de 2004 se recibieron 4,027 notificaciones de sospechas de reacciones adversas en nuestro país, las cuales se clasificaron de acuerdo con su origen como: a) laboratorios productores (2,807); b) centros estatales de farmacovigilancia (343); c) centros institucionales de farmacovigilancia, entre los que destaca el IMSS (772), y d) profesionales de la salud y empresas de investigación por contrato (105). Considerando que el formato de notificación puede incluir una o más sospechas, hasta la fecha antes citada se recibieron 4,910 sospechas de reacciones adversas, de las cuales 4,356 fueron RAMs. De acuerdo con su gravedad, éstas se clasificaron de la manera indicada en el Cuadro 14-5.

Cuadro 14-5. REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN MÉXICO EN EL AÑO 2004

PROBABILIDAD	CANTIDAD DE RAM	%
Leve	1,479	33
Moderada	1,961	45
Grave	776	18
Letal	138	3
Inclasificable	2	1
TOTAL:	4,356	100

La importancia del reporte de las RAM radica en que de esa forma se puede proteger al paciente, se toman medidas preventivas para evitar efectos colaterales, se alerta a los médicos y a los pacientes ante la recomendación de determinado fármaco y, lo más importante, se llegan a retirar medicamentos del mercado que representan un peligro potencial para la población. Algunos de los fármacos que han salido del mercado de varios países por sus RAMs se describen en el Cuadro 14-6.

Cuadro 14-6. MEDICAMENTOS RETIRADOS DEL MERCADO POR PRESENTAR RAM

MEDICAMENTO	LABORATORIO	INDICACIÓN	RAM
Iotrolan	Schering	Medio de contraste	Reacciones adversas de muerte (descontinuado).
Cisapride	Propulsid - Janssen	Reflujo gastro-esofágico	Anormalidades del ritmo cardíaco.
Vigabatrin	Sabril - Aventis	Epilepsia	Efectos oculares en retina.
Leflunomida	Arava - Aventis	Artritis reumatoide	Reacciones hepáticas graves.
Cerivastatina	Baycol - Bayer	Hipocolesterolemiantes	Rabdiomiolisis.
Sibutramina	Raductil-Abbott	Reductor de peso	Alteraciones cardiovasculares.

ERRORES DE MEDICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE RAMS

Se definen los errores de medicación como "cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o genere el uso inapropiado de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente/consumidor". Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallas en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, uso, etc. Los errores de medicación pueden ser de varios tipos. En el Cuadro 14-7 se indican los errores más comunes y los porcentajes encontrados en los Estados Unidos de América (EUA).

Cuadro 14-7. ERRORES DE MEDICACIÓN EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ERROR	CANTIDAD	%
Dosis inapropiada:		
• Sobredosis	216	36.4
• Infradosis	8	1.3
• Dosis extra	6	1.0
• No clasificada	13	2.2
Droga equivocada	96	16.2
Ruta de administración errónea:		
• Intratecal en lugar de IV	14	2.4
• IV en lugar de VO	8	1.3
• IV en lugar de IM	4	0.7
• IM en lugar de IV	1	0.2
• Otros	30	5.1
Paciente equivocado	16	2.7
Horario equivocado	33	5.6
Concentración o potencia errónea	34	5.7
Forma de presentación equivocada	3	0.5
Técnica errónea	11	1.9
Tiempo equivocado	3	0.5
Monitoreo equivocado	27	4.5
Droga caducada	10	1.7
Duración errónea	15	2.5
Omisión de dosis	3	0.5
No-cumplimiento	9	1.5
Otros	34	5.7
Total	594	100

(IV=intravenosa, IM=intramuscular, VO=vía oral)

Datos de 39 estudios prospectivos sobre RAM, en un periodo de 32 años, concluyen que la incidencia global de reacciones adversas serias fue de 6.7%, y la incidencia de reacciones adversas fatales fue de 0.32%. Además, se estableció que en 1994, 2'216,000 pacientes hospitalizados tuvieron 106,000 RAMs fatales, lo que las convirtió en una de las causas principales de muerte en los EUA. En este país, las reacciones adversas pueden ser responsables de 100,000 muertes por año, y pueden estar entre la cuarta y la sexta causa de muerte.

Se estima que 50% de las 1800 millones de prescripciones son utilizadas incorrectamente, y que los problemas causantes son responsables de 10% de todas las admisiones hospitalarias y, a su vez, éstas son responsables de 140,000 muertes en los EUA. Un estudio prospectivo señala que de 10,778 prescripciones efectuadas, 5.7% presentó errores de medicación, y 1.1% correspondió a potenciales RAMs. El costo de la morbilidad y mortalidad relacionada con medicamentos se estima entre 76 a 136 mil millones de dólares anuales.

Los errores de medicación (EM) pueden resultar del rompimiento de uno o varios factores en un sistema continuo de diagnóstico, plan terapéutico, prescripción, preparación y administración. La mortalidad en EUA, resultante de los errores de medicación, se estima entre 44,000 a 98,000 muertes anuales, presentando una incidencia mayor que las ocasionadas por accidentes automovilísticos, cáncer de mama o SIDA. Los EM incrementan la estancia hospitalaria en unos 2 días, aproximadamente, elevan la morbilidad y mortalidad e incrementan los costos en salud. Finalmente, en el Cuadro 14-8 se muestran las diversas categorías de los errores

de medicación para homogenizar los reportes de los errores y para graduar el daño ocasionado.

Cuadro 14-8. ÍNDICE DE CATEGORÍAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

CATEGORÍA A	CATEGORÍA B	CATEGORÍA C	CATEGORÍA D
Circunstancias o eventos que tienen la capacidad de causar el error.	Un error ocurrió pero el error no alcanzó al paciente (error de omisión).	Un error ocurrió y alcanzó al paciente, pero no le causó daño.	Un error ocurrió y alcanzó al paciente, requiere de supervisión que confirme que no resulte dañado y/o requiere de una intervención que evite el daño.
CATEGORÍA E	CATEGORÍA F	CATEGORÍA G	CATEGORÍA H
Un error ocurrió y esto puede haber contribuido o es resultado de un daño temporal al paciente y requiere de intervención.	Un error ocurrió y esto puede haber contribuido o es el resultado de un daño temporal y el paciente requirió de hospitalización inicial o prolongada.	Un error ocurrió y esto puede haber contribuido o resultado en un daño permanente del paciente.	Un error ocurrió y esto requiere de una intervención necesaria para mantener la vida. Un error ocurrió y esto puede haber contribuido o resulta en la muerte del paciente.

Se debe señalar que en México no hay estimaciones de gastos por eventos adversos, y mucho menos por errores de medicación.

IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA

La información sobre un fármaco, reunida durante la fase de pre-comercialización, es inevitablemente incompleta con respecto a las posibles reacciones adversas: las pruebas en animales son insuficientemente predictivas de la seguridad en los seres humanos. En los ensayos clínicos, los pacientes se seleccionan y se limitan en el número y las condiciones de uso, hecho que difiere de la práctica médica habitual; además, la duración de los ensayos es limitada. La información, a menudo es incompleta o no se dispone de datos sobre: reacciones adversas graves e infrecuentes, toxicidad crónica, uso en grupos especiales (niños, ancianos o mujeres embarazadas), o respecto a interacciones farmacológicas. La farmacovigilancia es necesaria en cada país, ya que hay diferencias entre países (y aun entre regiones en algunos países) en la manifestación de reacciones adversas a los medicamentos y otros problemas relacionados con ellos. Todo esto puede ser debido a diferencias en:

- La distribución y el uso (ejemplo: indicaciones, dosis, disponibilidad).
- La genética, la dieta y las tradiciones de la población.
- La calidad y la composición (excipientes) de los productos farmacéuticos producidos localmente.
- El uso de medicamentos no ortodoxos (ejemplo: plantas medicinales) que pueden presentar problemas toxicológicos cuando se usan solos o en combinación con otros medicamentos.

Los datos que proceden del propio país o región pueden tener una mayor relevancia y valor educativo, y pueden estimular la toma de decisiones regu-

ladoras en el ámbito nacional. La información obtenida de un determinado país (por ejemplo, el país de origen del medicamento) puede no ser relevante para otras partes del mundo, donde las circunstancias sean diferentes. Por otra parte, la vigilancia internacional, como la del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS-WHO, puede proporcionar información sobre posibles aspectos de seguridad de medicamentos que aún no se hayan detectado en ese país. La farmacovigilancia es necesaria para la prevención de riesgos de los fármacos en los seres humanos y para evitar los altos costos asociados a los efectos adversos no esperados. En conclusión, consideramos que los medicamentos comercializados necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países.

Por lo general, cuando un medicamento llega al mercado, se desconocen:

- Las reacciones adversas de incidencia inferior a 1/1000 personas tratadas.
- Las reacciones adversas de tratamientos prolongados.
- Las reacciones adversas que ocurren en subgrupos específicos de población.

El reporte de las RAMs ha conducido muchas veces a que un fármaco sea sacado del mercado o a la restricción del uso de los medicamentos; ejemplos: trovafloxacin, iotrolan, cisapride, vigabatrin, rosiglitazona, asociación cerivastatina y gembifrozil, entre otros. El formato de notificación de sospecha de reacciones adversas se encuentra en: <http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farrnaco/farmacovigilancia.htm> en la sección de programas y proyectos; éste puede ser enviado vía Internet al correo electrónico: [farmacovigilancia\(5\)salud.gob.mx](mailto:farmacovigilancia(5)salud.gob.mx) o vía fax al número: 55148581

GRUPOS DE ESTUDIO

Además de los adultos, hay dos grandes grupos de interés, que son los niños y los ancianos. Los niños son especialmente susceptibles a los efectos secundarios de los fármacos, porque su capacidad para metabolizarlos no se ha desarrollado completamente; por ejemplo, los recién nacidos no pueden metabolizar y eliminar al antibiótico cloramfenicol; quienes reciben este tratamiento pueden desarrollar el síndrome del «bebé gris», una reacción grave y a menudo mortal. La tetraciclina puede oscurecer permanentemente el color del esmalte de los dientes, si este antibiótico se administra a los niños durante el período en que se desarrolla la dentición (que puede ser hasta los 7 años de edad). Los niños menores de 15 años pueden presentar el síndrome de Reye si se les administra aspirina para tratar la gripe o la varicela.

Por otro lado, el riesgo de aparición de efectos secundarios es muy elevado en las personas de edad avanzada ya que, por sus problemas de salud, ingieren diversos fármacos con y sin prescripción médica. Además, algunas de estas personas no comprenden las instrucciones para el uso correcto de los medicamentos. En este contexto, se debe recordar que el funcionamiento de los riñones y la capacidad del organismo para eliminar a los fármacos disminuyen con la edad. Por si fuera poco, estos procesos se complican a menudo por la desnutrición y la deshidratación. Las personas de edad avanzada que toman medicamentos que provocan somnolencia, confusión y falta de coordinación, son propensas a sufrir caídas y fracturas óseas. Entre los fármacos que pueden causar estos problemas se encuentran muchos de los antihistamínicos, somníferos, ansiolíticos y antidepresivos.

Estados fisiológicos

Embarazo

Muchos fármacos pueden influir sobre el desarrollo del feto. En lo posible, las mujeres embarazadas no deben tomar medicamentos, especialmente durante el primer trimestre. El médico debe supervisar el uso de cualquier fármaco con o sin prescripción médica. Las drogas sociales e ilícitas (alcohol, nicotina, cocaína y narcóticos como la heroína) pueden perjudicar tanto el proceso de gestación como al feto.

Otras patologías

Si además de la enfermedad a la cual va dirigida el uso de un fármaco, el paciente tiene otra patología, ésta puede alterar la absorción, el metabolismo y la eliminación de un medicamento, así como la respuesta del organismo al mismo. A pesar de la importancia de cada grupo, en este capítulo sólo se amplía la información de las RAMs en la población infantil.

Estudios en niños

La población infantil constituye un grupo vulnerable que se diferencia de los adultos por sus características fisiológicas, psicológicas y de desarrollo, lo cual confiere una especial importancia a la investigación sobre los medicamentos en relación con la edad y la fase del desarrollo (Reglamento del Parlamento Europeo). El caso de los niños es particularmente importante porque los ensayos clínicos previos a la comercialización son menos numerosos que en los adultos, debido a especiales restricciones éticas y administrativas, lo que hace que el conocimiento de su seguridad sea aún más limitado. Aunque la incidencia de RAM en pediatría es similar a la del adulto, existen otros factores de riesgo que hacen a los niños especialmente susceptibles: farmacocinética propia y farmacodinamia peculiar, lo que permite que ciertas RAM sean observadas en estas edades (excitación paradójica con antihistamínicos, retraso del crecimiento con glucocorticoides, hipotermia con antifebriles o con nafazolina). Por otro lado, otros factores como los errores en la dosificación, la automedicación por los padres, y la forma farmacéutica inadecuada, contribuyen a potenciar esta situación.

Contrariamente a lo que ocurre con los adultos, en Europa, más de 50% de los medicamentos administrados a los niños no ha sido sometido a prueba ni autorizados específicamente para ellos, razones por las que la salud y la calidad de vida de estos niños pueden verse comprometidas. Si desde el punto de vista clínico se asume plenamente que un niño no es un "adulto en miniatura", ha llegado la hora de asumir que tampoco lo es desde el punto de vista farmacológico. No se puede considerar a la farmacología pediátrica como una farmacología del adulto, con la simple diferencia de emplear dosis menores o proporcionales al peso del niño. Existen grandes diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que hacen al niño un ser especialmente único (desde el punto de vista farmacológico) que lo convierten en un paciente muy vulnerable. La existencia de una patología exclusivamente pediátrica, como apnea del prematuro, raquitismo, etcétera, justifican un apartado especial. A pesar de estos inconvenientes nos encontramos con una gran paradoja: los niños son grandes consumidores de medicamentos. Del total de fármacos vendidos en todo el mundo, 20% está destinado a pacientes menores de 18 años.

Categorícamente se puede afirmar que actualmente el niño sigue siendo un "huérfano terapéutico", ya que se ve privado de recibir (o al menos ensayar) los

mejores recursos farmacológicos porque no se investiga con los mismos a estas edades. Así pues, los ensayos clínicos son fundamentales para asegurar que los niños recibirán medicamentos seguros y eficaces. No obstante, a veces los ensayos clínicos no llegan a detectar todas las reacciones adversas de la población pediátrica en general. Para tal efecto disponemos de un instrumento muy útil: la farmacovigilancia o estudios de post-comercialización.

Los estudios de farmacovigilancia pediátrica tienen ciertas particularidades que los diferencian de los estudios realizados en los adultos. El principal obstáculo que presentan a la hora de coleccionar la información es que ésta se verifica a través de intermediarios: los padres. Además, se presentan muchos casos de automedicación por los padres a sus hijos (lo que ante una reacción adversa genera sentimientos de culpabilidad y puede no llegar a notificarse). Es por ello que existe una notificación baja de síntomas en la población infantil. Los tipos de efectos indeseables que se pueden encontrar son:

- a) Efectos farmacológicos propios: Si bien son efectos esperados, están intensificados en el niño. Algunos ejemplos lo constituyen los antiepilépticos y la aparición de lupus eritematoso sistémico, o los neurolépticos y el riesgo de reacciones extrapiramidales.
- b) Interferencia con el desarrollo: En relación con la maduración, podemos apreciar kernicterus (por aumento de la bilirrubina libre en el recién nacido), cierre prematuro del ductus en el feto (por antiinflamatorios no esteroideos), raquitismo (por antiepilépticos), esterilidad masculina (por inmunosupresores), hipertensión endocraneal (por vitamina A), etc. En cuanto al crecimiento, éste puede verse afectado por glucocorticoides, retinoides o andrógenos, entre otros.
- c) Efectos tardíos: Aparecen muy tarde tras la exposición al fármaco, siendo ya ejemplos clásicos: retraso mental por hidantoínas, insuficiencia cardíaca por adriamicina, o tumores por quimioterápicos. Algunos ejemplos más recientes los encontramos con la cisaprida (trastornos de conducción ECG), el cefaclor y la enfermedad del suero, azitromicina e hipotermia, o N-acetilcisteína y convulsiones.

Para establecer la causalidad es preciso hacer una valoración de los criterios: a) cronológicos (considerando sobre todo los parámetros cinéticos); b) semiológicos que varían con la edad, los síntomas son más inespecíficos a menor edad, y más localizados a mayor edad, y se confunden con muchas virosis, y c) bibliográficos, ya que por existir muy pocos datos en la literatura por la escasez de ensayos clínicos pediátricos, en ocasiones resulta útil recurrir a la extrapolación de datos obtenidos del anciano.

La farmacología pediátrica no es solamente el empleo de engorrosos monogramas o complicadas fórmulas para calcular las dosis adecuadas al peso. Se trata de una disciplina relativamente joven que comprende no sólo el estudio de la eficacia de los medicamentos para los distintos grupos de edad, sino también de su posología y conocimiento de efectos adversos. Los niños siguen siendo huérfanos terapéuticos por: a) falta de formación académica en farmacología clínica pediátrica; b) falta de motivación en la industria farmacéutica: el costo en investigación es aproximadamente tres o cuatro veces mayor, ya que es preciso investigar para todos los grupos de edad, así como determinar todos los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos; además es preciso promover la fabricación de formas farmacéuticas apropiadas a cada grupo de edad, y c) condicionantes éticos: por la prescripción más complicada y, sobre

todo, por la oposición de padres y médicos. A este respecto hay que recordar que las recomendaciones de la Unión Europea señalan que los ensayos clínicos son viables y esenciales en niños.

Por lo antes expuesto, se puede deducir que nos encontramos no ante una disciplina meramente teórica, sino eminentemente práctica para los pediatras. El no reconocer este hecho sólo supone obrar en perjuicio de los más inocentes, los niños.

Factores que aumentan el riesgo de RAM

Edades extremas

Como ya se señaló, las personas de edad avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a las RAM. Todos los niños, sobre todo los neonatos, difieren de los adultos en su respuesta a los fármacos. Algunos medicamentos tienen más riesgo de causar problemas en neonatos (por ejemplo, la morfina), pero son generalmente tolerados en niños mayores. Otros fármacos (por ejemplo, el ácido valproico) se asocian a un mayor riesgo de RAM en niños de cualquier edad.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones fármaco-fármaco son algunas de las causas más frecuentes de efectos adversos. En efecto, cuando se administran dos fármacos a un paciente, éstos pueden actuar de manera independiente o interactuar entre sí. La interacción puede aumentar o disminuir los efectos de los medicamentos implicados y puede causar toxicidad inesperada. Las interacciones se pueden producir cuando uno de ellos altera la absorción, distribución o eliminación del otro. También se pueden producir interacciones entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico.

A medida que surgen fármacos más nuevos y más potentes, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas graves. Es preciso recordar que en las interacciones que modifican los efectos pueden estar implicados fármacos no prescritos, agentes químicos no farmacológicos y drogas sociales como el alcohol, marihuana, tabaco y remedios tradicionales, así como algunos tipos de alimentos.

Epidemiología

Los trabajos publicados sobre reacciones adversas de los medicamentos en la población pediátrica son escasos. Un estudio realizado en Italia, en el que participaron de manera voluntaria un total de 32 familias y 29 pediatras, durante un año, estimó la incidencia de las reacciones adversas en la población infantil en 15,1 casos por cada 1.000 niños. En este estudio se destacó, además, que los niños de edad comprendida entre uno y cuatro años eran los más frecuentemente afectados por las reacciones adversas. Estos datos, sin embargo, no pueden ser tomados como definitivos, pues existen publicaciones con resultados diferentes. Así, el estudio realizado por Leary (1991) estima la incidencia de las reacciones adversas en la población infantil entre 2 y 5%. Por otro lado, los datos aquí presentados, aunque no pueden utilizarse para estimar incidencias, podrían confirmar que los niños de edad más baja resultan más frecuentemente afectados.

Otros trabajos relacionados con el medio hospitalario han mostrado que la incidencia de este tipo de eventos es especialmente alta durante el primer año de vida. Los datos publicados sugieren además que la incidencia de RAM es significativamente superior en niñas, comparada con los niños (RR= 1.66, 95% IC: 1.03-2.52). El hecho de un predominio mayor de las niñas frente a los niños, a padecer reacciones adversas, no está en absoluto confirmado. Algunos autores, como Vázquez de la Villa (1989), indican que la incidencia de reacciones adversas en el medio hospitalario es superior a la estimada en el medio extrahospitalario: sobre una muestra de tan sólo 597 pacientes pediátricos hospitalizados, y con un intervalo de edad entre uno y ocho años, estimaron una incidencia de reacciones adversas de 4,4%, porcentaje sustancialmente inferior al obtenido por Fattinger y colaboradores (2000), que indican que 11% del total de pacientes hospitalizados padecen una reacción adversa con relevancia clínica. Por otra parte, 3.3% de todas las admisiones hospitalarias fueron causadas por una reacción adversa. Los factores de predisposición para presentar RAM con relevancia clínica son: el sexo femenino y la polifarmacia. En el trabajo realizado por Morales Olivas (1989) se analizaron las notificaciones comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia, a través de la Tarjeta Amarilla (1980-1984), mostrando que 9.8% del total de las notificaciones realizadas correspondieron a pacientes con edad inferior a los 14 años.

Clínica y diagnóstico de las reacciones adversas producidas por los medicamentos en los niños

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha reportado que la piel, el aparato digestivo y el sistema nervioso son los órganos afectados con más frecuencia en los niños, por las reacciones adversas. En relación con los grupos terapéuticos, los medicamentos involucrados de manera más frecuente con la aparición de RAM han sido: los antibióticos, los fármacos del sistema respiratorio y las vacunas.

a) RAM graves

Con corticoides inyectables: paro cardiorrespiratorio y muerte. Con metoclopramida: síntomas neurológicos y neuromusculares, crisis oculocefalógicas, parestesia labial, temblor fino, contracción muscular tónica, pérdida de equilibrio, hipertonía muscular generalizada, sueño profundo, y relajación de esfínteres. Con ácido acetilsalicílico en cuadros gripales: siete casos reportados de síndrome de Reye (dos fatales); en la mayoría de los casos la aspirina fue autoadministrada por los padres.

b) RAM producidas por combinaciones fijas de valor inaceptable

Algunos compuestos llamados "sintomáticos" para afecciones respiratorias o digestivas, con tres o más principios activos, tales como: antiinfecciosos con expectorantes; antiinfecciosos con antihistamínicos; polivitamínicos; gotas nasales u oculares con corticoides, antibióticos y antihistamínicos; anti-tusivos más expectorantes. Este tipo de combinaciones han producido convulsiones tónico-clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnia, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, urticaria, edema angioneurótico y shock anafiláctico.

c) Patología neuropsiquiátrica

Mareos (antiinfecciosos), astenia (macrólidos), insomnio (antihistamínicos, cefalosporinas), somnolencia (antihistamínicos, antiepilépticos), excitación psicomotriz (corticoides, antihistamínicos, anticolinérgicos), alucinaciones (corticoides antihistamínicos), y síndrome de abstinencia (metilfenidato o clonazepam).

d) Trastornos hematológicos

Leucopenia por dipirona, leucocitosis por vacuna quintuple, pancitopenia por ampicilina, petequias por aspirina y cefazolina, trombocitopenia por rifampicina.

e) Eventos adversos

Algunos fueron considerados prescripciones "negligentes", sobreprescripción (más de 6 principios activos); otros fueron por error en la administración (en lugar de hidrocortisona se administró isoxuprina en un niño de 1 año), o por paso a través de la leche materna generando excitación (clonazepam); alucinaciones por intoxicación accidental por lorazepam, o síndrome neuroléptico maligno (fenotiazina).

f) RAM en niños con cáncer

Nuestro grupo de trabajo ha evaluado RAM en niños con cáncer sometidos a procedimientos de invasión mínima bajo anestesia. En 1,496 procedimientos anestésicos realizamos aspirados de médula ósea, punciones lumbares para quimioterapia intratecal, administración de asparaginasa, y aseo quirúrgico, principalmente. La edad de los niños evaluados fluctuó desde 1 día hasta 18 años, presentándose una frecuencia de 25 efectos adversos leves, 0 moderados, y 2 letales. Con base en el algoritmo de Naranjo, 4 fueron no relacionados, 0 posibles, 23 probables, y 0 definitivos. Al identificar los efectos adversos relacionados con el procedimiento anestésico, encontramos una frecuencia de presentación de 1.54 por cada 100 procedimientos.

g) RAM y vacunas

Si bien las vacunas no son consideradas como fármacos, están contempladas dentro del sistema de farmacovigilancia debido a las reacciones adversas que generan y al número de pacientes pediátricos a los que se les administran. Por lo tanto, los profesionales de la salud implicados en el proceso de vacunación deben conocer las RAM más frecuentes para poder identificarlas de forma precoz y adoptar así las medidas oportunas lo más rápidamente posible.

Todos estos datos nos muestran la importancia que tienen las reacciones adversas en la población infantil y que éstas no son necesariamente predecibles a través de la experiencia y de los datos obtenidos con los adultos. De manera que la vigilancia y la notificación de los efectos adversos por los pediatras constituyen, sin duda, la base para la prevención de las reacciones adversas en los niños.

Aunque no podemos hablar de una farmacovigilancia distinta, es preciso centrar la atención en los peligros a los que está expuesta la población infantil: por un lado la infancia constituye un grupo heterogéneo de edades y, por otro, de 20% de medicamentos prescritos a los niños sólo un pequeño porcentaje ha sido objeto de estudios clínicos. En conclusión, faltan datos acerca de la seguridad de los fármacos en los niños. La única forma de averiguar las reacciones adversas es mediante la farmacovigilancia o a través de estudios de post-comercialización.

Por lo antes expuesto, resulta claro comprender que los estudios en adultos con medicamentos (a pesar de ajustar bien las dosis) no pueden predecir la respuesta en el niño. Resulta entonces un imperativo moral realizar investigación pediátrica. No hacer ensayos clínicos conlleva a dos consecuencias inmediatas: por un lado, privar a los niños de medicamentos seguros y eficaces y, por otro, arriesgarse a usar fármacos no autorizados (con el consiguiente riesgo de reacciones adversas, desde leves hasta letales). Por lo tanto, los ensayos clínicos son una necesidad ética; es mejor realizar ensayos clínicos en niños perfectamente controlados que

contraindicar fármacos por falta de estudios. Los estudios clínicos permitirán conocer la posología adecuada y el margen de seguridad según la edad. Si bien metodológicamente los ensayos clínicos en los niños son iguales que en los adultos, presentan condicionantes éticos y técnicos que los diferencian. Dada la imposibilidad de extrapolar datos del adulto, hacer un ensayo clínico en un grupo seleccionado de niños supone un beneficio global para toda la población pediátrica (los niños como grupo se benefician de la investigación). Los ensayos clínicos pediátricos nunca son de fase I (excepto en oncología y SIDA) porque los niños no pueden ser voluntarios sanos. En todo caso, el niño debe ser informado de forma adecuada a su nivel de comprensión en presencia de sus padres, pudiendo incluso rechazar (no importa su edad) participar en estudios clínicos.

AUTOMEDICACION

Tomar medicamentos para todo mal se está convirtiendo en un hábito común en nuestra sociedad: medicamentos para relajarse, para animarse, para el dolor de cabeza, o para los problemas gástricos. Lo cierto es que siempre existe un motivo para consumir alguno de los fármacos que tenemos en nuestras casas. Así, la automedicación consiste en tomar medicinas que no han sido prescritas por nuestro médico. La disponibilidad en nuestro país de adquirir medicamentos que no exigen presentar una receta médica para su compra ha disparado el fenómeno de la automedicación. Además, en algunos países se manifiesta una fuerte tendencia hacia la automedicación, y muchos fármacos que se han usado bajo prescripción médica, ahora están disponibles sin receta. Surge entonces la pregunta: ¿tiene esto consecuencias para la seguridad de los pacientes? La respuesta es que sí tiene consecuencias y, por tanto, es importante evitar siempre la automedicación, ya que aunque algún medicamento sea «muy confiable», cada persona reacciona de forma diferente a las sustancias químicas y naturales que contienen, y lo que a unos cura a otros les puede ocasionar una muerte instantánea.

Los factores más importantes que parecen haber desencadenado la automedicación son: a) escasez de tiempo para acudir a la consulta médica en una sociedad actualmente dominada por las obligaciones laborales y domésticas; b) pérdida de la credibilidad de los servicios de salud basada en el deterioro de la relación médico-paciente (se confía más hoy en día en el desarrollo tecnológico que en las "manos" de un doctor); c) procesos patológicos banales que, por su carácter de cronicidad, son poco valorados por el propio enfermo e interpretados por éste como "automedicables" (resfriado común y gripe, cefaleas, trastornos gastrointestinales leves, etc.); d) contribución actual de los medios de comunicación y mala interpretación por parte de los pacientes de la cultura médica aportada: hoy día existe mucha información y "todo el mundo entiende de Medicina".

Efectos secundarios

Todo fármaco tiene efectos secundarios que pueden alterar nuestra salud si no fueron recetados por un médico; sólo él conoce su estado de salud, sus circunstancias fisiológicas, sus antecedentes de otras patologías, su historial alérgico, los fármacos que toma actualmente, etc. La automedicación puede provocar que: a) si padecemos una enfermedad, el medicamento la puede agravar o anular; b) la asociación de ciertos medicamentos puede ser peligrosa o complicar uno de ellos el efecto que debería tener el otro; c) puede ser que estemos tomando un medicamento para un síntoma concreto (como la fiebre, la diarrea o el dolor de cabeza) que sea la manifestación de alguna enfermedad que no se cure con esa

medicina, y d) si tenemos alguna patología más seria y nos estamos medicando por nuestra cuenta, podemos cambiar los síntomas y hacer que resulte más complicado después diagnosticar la enfermedad.

Otro factor que puede afectar la salud es que el paciente no conoce la dosis conveniente para su condición, por ello, se puede generar daño al tomar mayor cantidad de la medicina. La automedicación conduce a que se agrave o complique la enfermedad por las siguientes razones: a) mala utilización de los medicamentos, por ejemplo, el uso del paracetamol para procesos inflamatorios cuando su acción antiinflamatoria es nula; b) administración indiscriminada de antibióticos en procesos clínicos producidos por virus, en los cuales han demostrado claramente su ineffectividad (en el caso de gripe); c) procesos de gravedad clínica que quedan enmascarados por la administración de productos "populares" sin control médico; se utilizan cada vez más inhibidores de la secreción gástrica para tratar episodios de ardor gástrico o pirosis a nivel doméstico que, con el tiempo, sólo ocultan la expresión sintomática de lesiones pretumorales del tubo digestivo; d) tranquilizantes y productos ansiolíticos que, administrados sin supervisión médica, producen bajo rendimiento intelectual y deterioro de la capacidad de atención (accidentes laborales, problemática de autoestima).

Venta de fármacos sin receta

Algunas personas experimentan efectos adversos ocasionados por fármacos de venta sin receta, aunque los utilicen de forma correcta; por ejemplo, la anafilaxia, una reacción alérgica grave y rara, ocasionada por analgésicos como la aspirina, el ketoprofeno, el naproxeno o el ibuprofeno, puede producir urticaria, picores, problemas respiratorios y colapso cardiovascular. Estos medicamentos pueden también irritar el aparato digestivo y causar úlceras.

A menudo, las etiquetas de los fármacos de venta sin prescripción médica no facilitan la lista completa de las posibles reacciones adversas. Debido a esto, se cree que presentan pocos o ningún efecto adverso; por ejemplo, el prospecto de un analgésico sólo recomienda no tomarlo durante más de 10 días. La información de la caja, el envase y el prospecto que acompañan al fármaco no describen los posibles efectos adversos graves debidos al uso prolongado. Como consecuencia, las personas que sufren dolor o inflamación crónica pueden tomar el medicamento mucho tiempo sin tener en cuenta los problemas que pueden surgir.

BIBLIOGRAFÍA

- Boada Juárez, J. N., Fernández Quintana, E., Sanz Álvarez, E., García Sánchez Colomer, M., "Reacciones adversas a medicamentos comunicadas al programa de "tarjeta amarilla", en Canarias", *BSCP Can. Ved.*, 25 (1), 2001.
- Classen, D. C, Pestotnik, S. L, Evans, R. S., Burke, J. R, "Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients", *JAMA*, 266: 2847-51, 1991.
- Comité de Expertos, "International drug monitoring-The role of national centres", *Tech. Rec. Ser. N° 498*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO), 1972.
- Fattinger, K., Roos, M., Vergeres, R, Holenstein, C, Kind, B., Masche, U., Stocker, D. N., Braunschweig, S., Kullak Ublick, G. A., Galeazzi, R. L, Follath, F, Gasser, T., Meier, R J., "Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 49(2): 158-67, 2000.
- Kaushal, R., Bates, D. W, Landrigan, C, McKenna, K. J., Clapp, M. D., Federico, F, Goldmann, D. A., "Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients", *JAMA*, 285: 2114-20, 2001.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H., Corey, R N., "Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients-A meta-analysis of prospective studies", *JAMA*, 279: 1200-1205, 1998.
- Leape, L. L, Brennan, T. A., Laird, N., Lawthers, A. G., Localio, A. R., Barnes, B. A., Hebert, L, Newhouse, J. R, Weiler, R C, Hiatt, H., "The nature of adverse events in hospitalized patients", *Results of the Harvard Medical Practice Study II*. *N. Engl. J. Med.*, 324:377-84, 1991.
- Leary, R M., "Adverse reactions in children. Special considerations in prevention and management", *Drug Saf.* May-Jun, 6(3): 171-82, 1991.
- Morales Olivas, F. J., Carpi Lobaton, R., "Publications on adverse reactions to drugs in Spanish pediatric journals between 1980 and 1984", *An. Esp. Pediatr*, Feb, 30(2):116-8, 1989.
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, R, Ruiz, I., Roberts, E. A., Janecek, E., Domecq, C, Greenblatt, D. J., 'A method for estimating the probability of adverse drug reactions", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30: 239-45, 1981.
- NCC MERP index for Categorizing Medication Errors <http://www.nccmerp.org/pdf/indexBW2001-06-12.pdf>

Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, *Instalación y Operación de la Farmacovigilancia*.

OMS: Safety monitoring of medicinal products. *The importance of pharmacovigilance*, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.

Peiré García, M. A., "¿Es necesaria una farmacología específicamente pediátrica?", (375) 23 *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 3 (11), Julio/septiembre, 2001.

Phillips, J., Beam, S., Brinker, A., Holquist, C, Honig, R, Lee, L. Y, Pamer, C, "Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors", *km.J. Health-Syst. Pharm.*, 58:1835-41, 2001.

Propuesta de Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo Sobre Medicamentos Pediátricos, SEC (2004) 1144. Segundo Boletín de Farmacovigilancia. Sección Internacional, Creación de centros de Farmacovigilancia, <http://www.cofepris.gob.rnx/bv/revistas/fv2.pdf>

Valsecia, M., Malgor, L, Verges, E., Gerometta, R., "Pharmacovigilance-Symptomatic Drugs Induce Pathologies In Children In The Northeast Región Of Argentina", *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 358 (Supp. 2) 1: 482, 1998.

Van Bortel, C. J., Santoso, B., Edwards, I. R., "Medicine benefits and risks", In: *International Textbook of Clinical Pharmacology*, John Wiley & Sons, Chichester, 2001.

Vázquez de la Villa, A., Luna del Castillo, J. D., Galdo Muñoz, G., Puche Canas, E., "Adverse reactions caused by drugs in pediatrics," *An. Esp. Pediatr.*, 31(1): 49-53, 1989.

WHO/V&B/00.36. Supplementary information on vaccine safety. Part 2: background rates of adverse events following immunization. <http://www.aeped.es/vacunas/pav/Mod3/PDFs/00770088.pdf>

CAPÍTULO 15

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN Y DAÑO

Dr. Diego González Ramírez

M. en C. Miguel Zúñiga Charles

Centro de Investigación Biomédica del Noreste-IMSS

INTRODUCCIÓN

Como ya se señaló, la Toxicología puede ser definida como el estudio de los efectos adversos de las sustancias químicas. También, como la ciencia de los efectos adversos de los compuestos exógenos sobre los organismos vivos. En ambas definiciones, al igual que en otras más, se establece que las moléculas químicas externas en contacto con las células o los elementos subcelulares, provocan ciertas reacciones en ellos que se llaman efectos, y que éstos, cuando ocurren, son indeseables para el organismo que se pone en contacto con tales moléculas.

En este capítulo se describirán la salud y la vida, entendiendo que nos referimos al humano y a las especies que el hombre actual piensa que le son convenientes. Es claro que la toxicología tiene campos de acción en donde, en función de lo anterior, buscará dañar selectivamente (al menos en principio) aquellas especies llamadas "no económicas", como es el caso del diseño y preparación de herbicidas, insecticidas y tantos compuestos biocidas más.

Desde las épocas más remotas, el hombre ha adquirido conocimientos sobre la toxicidad de las sustancias o compuestos presentes en su entorno. Los conocimientos acumulados se fueron utilizando en forma cada vez más clara a favor del mayor bienestar de los seres humanos. Así, desde que el hombre civilizado decidió proteger la vida humana y procurar el bienestar de todas las personas, sin el riesgo de sufrir intoxicaciones con las sustancias presentes en forma natural en el ambiente o que se pueden agregar a él, se dio cuenta que debía evitar el contacto y los efectos nocivos de esas sustancias, y prepararse para combatir sus efectos.

La prevención es, entonces, un factor esencial para que no haya contacto con las sustancias tóxicas y para que no se produzcan daños en los organismos de interés. Esto constituye un aspecto fundamental en el control de muchas enfermedades, lo que ha motivado que varios autores afirmen que la medicina preventiva debe ser una disciplina prioritaria para los seres humanos.

POBLACIONES EN ESTUDIO

Aunque en principio deberían ser estudiadas todas las poblaciones de seres humanos, diversos factores, que enseguida se analizarán, permiten que se conozca mejor la prevención y el diagnóstico temprano en grupos circunscritos o restringidos, como son las poblaciones de obreros expuestos en un ambiente fabril (laboral) a ciertos compuestos derivados de los procesos industriales y que pueden ser peligrosos para su salud. Sin embargo, la población general también está expuesta a los xenobióticos que contaminan el aire, el agua y los alimentos.

Entre los factores que hacen diferentes a estos dos grupos, está la gran diversidad de sujetos que se observa en la población general, en donde las personas, probablemente expuestas a las sustancias químicas, pueden ser desde aquellos que estén en una etapa prenatal, hasta los ancianos; pueden también estar en la población general personas que pueden padecer enfermedades de muy diversa índole, así como personas sanas que ejecutan diversas actividades y, en general, están expuestas a concentraciones relativamente bajas pero, a diferencia de los grupos de obreros, la exposición es durante las 24 horas del día, todos los días del año.

La población industrialmente expuesta es más homogénea que la general, considerando que los obreros en su labor son personas sanas entre quienes no se deben encontrar niños ni ancianos. Además, cuentan con médicos y personal de salud que pueden detectar más fácilmente los efectos tempranos de las intoxicaciones debidas a sustancias que, por lo general, son conocidas por ellos. Sin embargo, sin las medidas de seguridad que se deben adoptar, el ambiente industrial (dependiendo de su giro) tendrá mayores cantidades de sustancias químicas potencialmente tóxicas que el ambiente donde vive la población general.

EXPOSICIÓN Y SUS INDICADORES

Los indicadores son piezas de información que nos dicen si la sustancia o los cambios provocados por ella en el organismo o tejido blanco, están presentes en forma y concentración tales que se pueden medir. Se pueden dividir en: a) indicadores de exposición, b) indicadores de daño temprano, y c) indicadores de susceptibilidad.

Marcadores de exposición. Dosis externa

Todos los organismos vivos existen en contacto estrecho con el espacio inmediato que los rodea y en el cual se mueven y prosperan. Ese espacio constituye el medio ambiente general, el cual está constituido por los gases que conforman la atmósfera, y las moléculas y partículas en solución o suspensión que ahí se encuentran. El medio ambiente se constituye por la actividad geogénica, que con sus múltiples expresiones por medio de la actividad volcánica, de vientos, mareas, ríos, incendios espontáneos, etc., van determinando una variedad de nichos en donde puede o no prosperar la vida, sea ésta de cualquier tipo de especie animal o vegetal.

Otro componente del medio ambiente está dado en la actualidad por el resultado de la actividad del hombre que, en su necesidad o deseo de utilizar a la naturaleza, produce industrialmente, como materia principal o en forma indirecta, sustancias que se suman a las ya presentes. Por ello, dependiendo de varios factores, tanto geológicos como geográficos, así como del tipo de industrias instaladas, se establecen sitios de mayor o menor amenaza para el hombre mismo y las especies animales o vegetales que le son convenientes.

Los cuerpos de agua constituyen otro de los elementos del ambiente y, en sus múltiples actividades, el hombre se pone en contacto con ella, ya sea ingiriéndola, preparando sus alimentos o utilizándola con otros fines. Los vegetales y los animales contribuyen a la conformación del entorno ambiental, pues pueden servir de alimento o agregarse al ambiente al morir, provocando la formación de polvos, contaminación de aguas, etcétera.

La presencia de sustancias en el medio ambiente, que pueden ser consideradas como agentes tóxicos, determinará una concentración que es específica para cada nicho y que es la concentración de moléculas activas a las cuales están expuestos los individuos que viven o laboran en tales lugares. Esa concentración se puede considerar como una "dosis externa" o "dosis ambiental" de tales sustancias, si las vemos como destinadas a ser absorbidas o incorporadas a los organismos vivos.

Es conocido que los primeros intentos para medir la exposición a la que está expuesta una población es la determinación de esta dosis externa, o sea, la determinación de la concentración de la molécula sospechosa en el medio ambiente. A esta medición se le puede llamar Indicador de Exposición Externa.

Las moléculas de los xenobióticos representan indicadores de exposición externa si se miden sus concentraciones en el aire, el agua, el suelo y los alimentos, a los que está expuesta una población dada. Como ya se mencionó, esta población puede ser la población general o la población de obreros en alguna empresa. Las características de estas dos poblaciones tienen rasgos que les son propias.

Los indicadores de exposición de las poblaciones estudiadas se relacionan con la presencia del agente tóxico en el medio ambiente. Al evaluarlos, es muy importante definir la fuente de origen del químico, esto es, si su origen es geogénico o antropogénico, así como el proceso por el cual se produce y se libera al ambiente; todo ello, para iniciar con mejores perspectivas de éxito una posible acción preventiva o correctiva. En ciertos casos, y para ciertas agencias de gobiernos y de salud, la concentración del compuesto en el ambiente es determinante para que, si se juzga necesario, se indique la remediación correspondiente.

El aire, el polvo de las superficies, el agua y los alimentos, son los vehículos por los cuales las poblaciones se ponen en contacto con las sustancias tóxicas. La medición de la exposición externa se hace cuantificando directamente la sustancia sospechosa en el ambiente inmediato de la población estudiada, y es un primer paso, muy importante, en el largo proceso integral para conocer la relación causal entre un agente químico y los efectos tóxicos que puede producir.

Sin embargo, la medición de la exposición externa, al ser comparada con otros indicadores como los biomarcadores de exposición (ver párrafos adelante), tiene entre otras desventajas el riesgo de que las sustancias sean transformadas antes de ser absorbidas y que, por lo tanto, no sean verdaderamente las responsables de una acción tóxica. Esto disminuiría la selectividad de los indicadores de exposición externa.

Se mencionó ya que el aire puede estar contaminado por la actividad geogénica y del hombre, y así constituir un riesgo para las poblaciones que habitan lugares cercanos al sitio de emisión de esas sustancias presentes en la atmósfera.

El agua que bebemos puede provenir de mantos freáticos y ríos contaminados (en forma natural o por la actividad humana), almacenamiento inapropiado, etc. En muchos países, sobre todo en las grandes urbes, existen agencias gubernamentales

que establecen y aplican normas estrictas de vigilancia para evitar la posibilidad de que se contamine el agua para consumo humano.

Ahora bien, se sabe que muchos alimentos pueden contaminarse por acumulación del tóxico en las cadenas alimenticias o por las sustancias que se les agregan para su uso (conservadores) o para su producción y conservación (insecticidas, herbicidas, etcétera). El arsénico y otros metales se pueden acumular en organismos marinos que los concentran, los cuales constituyen así una fuente de exposición aumentada para la población que los consume.

Lo anterior se puede aplicar a todas las poblaciones humanas dondequiera que habiten. En las poblaciones expuestas de manera ocupacional se debe considerar que, en un ambiente relativamente cerrado, se pueden acumular las sustancias potencialmente tóxicas, por lo que los obreros, además de sufrir la contaminación ambiental general, pueden padecer la contaminación o acumulación de diferentes sustancias en la atmósfera que respiran durante sus turnos de trabajo; esto podría determinar una posible sumación de efectos o un verdadero sinergismo entre ellos.

Hasta aquí hemos revisado la contaminación externa. Veamos lo que pasa cuando un compuesto potencialmente tóxico se acumula en el organismo de la persona expuesta. La cantidad total del compuesto, almacenada en los diferentes compartimientos corporales, como pueden ser el hueso, la grasa, etc., constituye la llamada carga corporal, que es muy relevante a la hora de apreciar la posible exposición a dichos tóxicos, pues al cambiar las condiciones que favorecieron su acumulación puede darse como resultado la salida del compuesto hacia los tejidos blanco de su acción tóxica, siguiendo las leyes de la cinética intercompartamental.

En este contexto, es muy conocida la afinidad del plomo por el tejido óseo, en el que luego de exposiciones prolongadas se forma un depósito que constituye lo que se denomina carga corporal. Es posible, en ciertos casos, estimar la carga corporal, como sucede con algunos metales tóxicos (por ejemplo, el plomo), por medio de la llamada prueba de quelación que consiste en administrar a una persona una dosis única de un medicamento quelante (versenato, penicilamina, etc.) para que éste, por su acción farmacológica, provoque la eliminación en la orina de una parte de esa carga y para poder hacer una estimación del tamaño de la exposición que esa persona tuvo.

El plomo es un metal para el cual existen varios sitios de acumulación en el organismo; uno de ellos está constituido por la asociación de este metal con proteínas ácidas del núcleo, en donde forman los llamados cuerpos de inclusión intranuclear. El mercurio es otro metal acumulable con el que se puede realizar la prueba de quelación para conocer la carga corporal del tóxico.

La importancia que puede tener la carga corporal es que, bajo ciertas condiciones, puede desplazarse el tóxico desde esos sitios y llegar a sitios blanco en otras regiones del organismo. Se estaría comportando entonces como un biomarcador de exposición (ver adelante) factible de ser evaluado.

Otra posible importancia de los sitios de acumulación de carga corporal es que son saturables (ocupación de los sitios de enlace), constituyendo así mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos que en las personas que no han estado expuestas previamente y que tienen esos sitios libres; esto es, se estarían comportando como un biomarcador de susceptibilidad (ver párrafos adelante).

BIOMARCADORES

Los marcadores biológicos, o biomarcadores, son los cambios medibles, sean bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que ocurren en el organismo y que se asocian con la exposición a un tóxico. Pueden ser de exposición, de daño y de susceptibilidad. La Food and Drug Administration (FDA) de los EUA definió a un biomarcador como una característica que es medida objetivamente y evaluada como una indicación de un proceso biológico normal, de procesos patológicos o de respuestas farmacológicas. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud, por medio del Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS), ha definido a los biomarcadores como una sustancia o sus productos, estructura o proceso, que puede ser medido en el tiempo y que puede influenciar o predecir la incidencia de consecuencias o enfermedades resultantes.

Una característica importante que tienen los biomarcadores es que sirven como disparadores de medidas preventivas en un contexto de toxicología reguladora, para prevenir un daño a las poblaciones que están en contacto con las sustancias que provocaron la elevación en los niveles de esos marcadores. Un ejemplo clásico de estas mediciones es la relación entre la determinación de colinesterasa en sangre y la exposición a algunos plaguicidas; un nivel anormalmente bajo de colinesterasa en suero constituye un biomarcador de exposición a plaguicidas organofosforados.

En algunas publicaciones se define a un bioindicador como aquella especie animal o vegetal que sirve para indicar su exposición a sustancias, y la magnitud de captación o incluso el posible daño. Recordemos que los mineros antiguamente introducían a las minas a ciertas aves, como los canarios, para observar en ellos los posibles efectos tempranos de la presencia de gases tóxicos.

Más recientemente, se ha definido al biomarcador como un cambio que se puede medir en un sistema biológico, que es inducido por un contaminante en los componentes bioquímicos o celulares de un proceso, estructura o función en tal sistema (NRC, 1989). Por otro lado, el término biomarcador es la cantidad medida en ese indicador, es decir, la concentración de la sustancia como tal o sus metabolitos tóxicos a los que estuvo expuesto el indicador biológico en tejidos de este organismo, que sean accesibles para la medición en el laboratorio. Generalmente se utiliza la sangre, la orina y el aire exhalado, aunque el pelo, las uñas, la saliva, etc., pueden ser considerados también como medios para evaluar la posible presencia de los tóxicos, y funcionar como biomarcadores de exposición.

En la Figura 15-1 se puede observar que hay un traslape entre los campos de estos dominios que corresponde precisamente a una delimitación no muy buena entre ellos, esto es, a una zona de límites no muy bien establecidos.

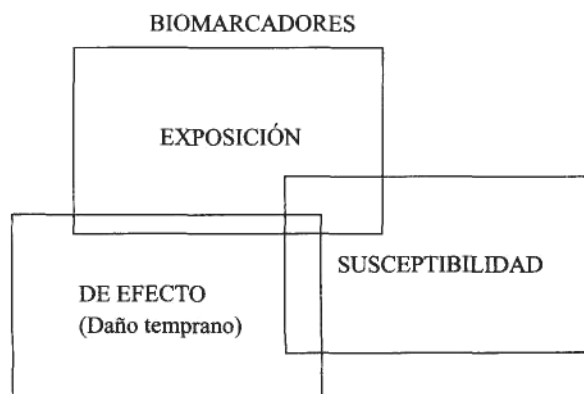


Figura 15-1.
Traslape del
dominio de los
biomarcadores.

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN

Los biomarcadores de exposición tienen la característica fundamental de que muestran el resultado de un contacto entre el agente tóxico y el organismo expuesto. Pueden o no estar enlazados a componentes endógenos, pueden haber sido ya biotransformados o no, pero ya fueron absorbidos y son un eslabón más cercano al sitio blanco en la cadena para asignar una causalidad a los efectos tóxicos del químico; éstos se miden principalmente en sangre, en orina, en el aire exhalado, etcétera.

Los biomarcadores de exposición pueden ser un compuesto tóxico o un metabolito producido por el organismo receptor. Puede ser también el resultado de una interacción entre el compuesto externo y una macromolécula del organismo en cuestión (por ejemplo, compuestos de adición con DNA, proteínas, etcétera) (ver adelante). El biomarcador es definido como un evento medible en un sistema biológico tal como puede ser el cuerpo humano. Epidemiológicamente, representan un cambio subclínico y reversible que no es una prueba diagnóstica, sino una indicación de que ha ocurrido una absorción.

Los biomarcadores son utilizados para: a) detectar la presencia de una exposición; b) determinar las consecuencias biológicas de la exposición; c) detectar los procesos iniciales, reversibles de un proceso patológico; d) identificar a los individuos más sensibles de una población, y e) tomar medidas de intervención. Ya vimos antes la relación que puede haber entre los indicadores puros de exposición y los biomarcadores de exposición

BIOMARCADORES DE DAÑO TEMPRANO

Estos marcadores indican un cambio temprano en la estructura o función de la célula, o en el tejido diana, luego de la absorción de un tóxico, que pudieran generar posteriormente una enfermedad clínica o la reparación de ese daño. Los biomarcadores de daño se pueden considerar como marcadores de dosis biológicamente efectivas. Por su naturaleza, deberían ser considerados aparte de los indicadores, ya que éstos sólo muestran en forma pura una exposición sin consecuencias. Tienen también como utilidad inmediata la prevención del daño cuando se demuestra una relación causal dosis-respuesta. Por lo tanto, su importancia estriba en el uso como elementos para el diagnóstico, pues el cambio que provocan en el organismo con el que se ponen en contacto constituye, junto con otros elementos como los signos y los síntomas, la firme suposición de que se ha establecido un padecimiento de origen tóxico. Debido a que representan un cambio reversible y temprano pueden ser tomados como biomarcadores de dosis efectiva, como antes se señaló.

BIOMARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD

No todas las personas reaccionan de igual manera ante las concentraciones semejantes de sustancias químicas. Cada individuo tiene una dotación genética y las consecuentes diferencias enzimáticas, estructurales y funcionales que le son características, y lo capacitan para responder de manera diferente a la acción de las sustancias con las que se pone en contacto. A manera de ejemplo, recordemos que la población humana está dividida en sectores o grupos que presentan rasgos genéticos característicos, como los acetiladores rápidos de ciertas sustancias (como isoniácida), mientras que el resto de la población, al no presentar el rasgo, son catalogados como acetiladores lentos de esas sustancias. Lo anterior puede

determinar cambios importantes en la velocidad de biotransformación y por ello, de las concentraciones tisulares de los compuestos por tiempos muy diferentes. Asimismo, quienes tienen deficiencia en la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato presentan acusados efectos sanguíneos, por la deficiencia enzimática genéticamente determinada, al ponerse en contacto con ciertas sustancias que a otras personas no afectarían mayormente.

Estas características genéticas pueden detectarse y servir como indicadores de susceptibilidad, ya que quienes las tienen presentarán efectos más acusados que el resto de la población sin la alteración, al ponerse en contacto con ciertas sustancias químicas. Las características fenotípicas constituyen entonces una complicación adicional en la respuesta metabólica y en la susceptibilidad diferente de los humanos, cuando se ponen en contacto con los tóxicos relacionados, lo que determina medidas preventivas diferentes y específicas para estas personas.

EFFECTOS TÓXICOS

Para que haya un efecto nocivo de algunas sustancias químicas sobre el organismo, necesariamente debe haber un contacto, una interacción química entre la molécula de esa sustancia externa y algún componente membranal o del interior de la célula en donde se dará la interacción, que da por resultado el cambio que denominamos efecto. En otras palabras, debe haber un contacto estrecho, metabólico, entre ambas estructuras.

Uno de los postulados básicos de la toxicología es suponer que hay una relación causal entre la concentración del compuesto y los cambios que éste puede provocar en el organismo, sistema, enzima, etcétera, con que se pone en contacto. Esta relación se ilustra muy bien en las gráficas que se han denominado Curvas Dosis-Efecto, en donde, en las abscisas, se anotan las concentraciones del químico que se estudia, que usualmente se escriben en escalas logarítmicas, y en las ordenadas se anota el cambio producido por ellos en una escala apropiada, de acuerdo con el cambio fisiológico que se esté midiendo.

La respuesta inmune anormal y el cáncer que resultan de la exposición a sustancias químicas requieren una descripción y análisis que van más allá de los objetivos del presente capítulo. Baste mencionar, provisionalmente, que en ambos casos no es aplicable en forma directa el concepto de la asociación dosis-respuesta, pues al parecer no existe un umbral que se pueda determinar ni se ha establecido una relación clara entre la concentración de moléculas y la aparición de la patología.

Cuando menos con la tecnología actual disponible, no parece haber la posibilidad de tener biomarcadores puros de exposición para estas alteraciones, como los hemos definido aquí. Queda la posibilidad de contar con marcadores de daño temprano y se han descrito varios de estos marcadores moleculares. Entre ellos se encuentran los intercambios de cromátides hermanas (ICH) encontrados en linfocitos periféricos, los micronúcleos (MN) observados en muestras de sangre medular, compuestos de adición de ADN, de hemoglobina, de albúmina, etc. Estudios recientes han mostrado que los compuestos de adición del ADN (aductos de ADN), cuando se encuentran, pueden significar lo siguiente: el tóxico fue absorbido y llegó a su blanco, se relacionó con el tejido o molécula blanco y probablemente produjo una lesión que puede ser reparada o conducir a un daño permanente.

Esos hallazgos parecen ser un resultado tipo "todo o nada" de cierta concentración de tóxico, variable en forma individual, que tienen como factor de

complicación adicional el tiempo requerido para su aparición, ya que puede variar muchísimo.

En la toxicología se definió al efecto como un evento adverso, y dicha característica tiene que ver con un cambio nocivo que se dará en el desempeño normal de ese organismo o célula, cualquiera que sea su función, y que puede ir desde un leve cambio reversible, el cual puede ser amortiguado por mecanismos de compensación o de defensa del sujeto, hasta cambios tan drásticos que conducen incluso a la muerte del organismo.

En este punto notamos una primera diferencia entre la farmacología y la toxicología, pues en la primera buscamos o estudiamos el cambio que se pretende sea benéfico para el organismo en cuestión, en tanto que en la toxicología estudiamos los cambios, cualquiera que sea su tipo y magnitud en términos de la alteración o cambio adverso a la función normal de ese organismo.

DOSIS INTERNA

En forma estricta, deberíamos conocer la concentración de la sustancia extraña en su proximidad al sitio reactivo de la célula; a eso le podríamos llamar dosis real, con excepción de los organismos unicelulares o de pocas células en donde, al medir la concentración del xenobiótico en el medio en el que habitan, conoceríamos la cantidad de la sustancia con la que esos organismos están en contacto (al menos con la membrana). En la actualidad, no es posible conocer esa concentración en los organismos multicelulares, pero se han hecho estimaciones de esa concentración suponiendo que el espacio extracelular que rodea a las células es continuo con el torrente sanguíneo y que, considerando que hay factores físico-químicos que determinan esa relación, se puede conocer como una estimación aproximada la concentración a la cual está expuesto el tejido blanco.

En este contexto, para muchas sustancias se puede identificar su concentración en el compartimiento sanguíneo, la forma química en la que están presentes y, probablemente, disponibles; además, se puede saber si se encuentran asociadas o no con las proteínas o los elementos formes de la sangre. Del análisis de estos factores, se puede conocer la llamada dosis interna, de tal manera que todos los órganos que reciben irrigación tendrán exposición al compuesto en estudio en esa concentración.

MONITOREO BIOLÓGICO

Según el *Diccionario de la Lengua Española*, "monitor" es un vocablo con varias acepciones, entre ellas: el que vigila, el que amonesta, el que da cuenta. Este vocablo proviene del latín y con él se designaba a la persona que ayudaba a un orador en su cometido, pasándole los documentos o datos que requería en su peroración, o al esclavo que acompañaba a los patricios en su deambular por las calles diciéndoles los nombres de las personas con las que se encontraban, para su conocimiento y conveniencia. Por lo tanto, monitorear, sería la acción de observar y mostrar datos de importancia característica para varias situaciones. Cuando estos datos sobrepasan ciertos niveles, desencadenan acciones predefinidas por agencias normativas gubernamentales, personal de salud, etc., que van encaminadas a bloquear la situación de la sobre-exposición por medio de acciones de remediación.

El monitoreo biológico es, o debe ser, una medida preventiva. No debe constituir una ayuda diagnóstica que se daría si hablásemos de marcadores de daño

manifiesto, los cuales desde luego tendrán su lugar en la atención de la salud de las personas, obreros o no, pero no con fines de prevenir la exposición. Representan lo que en algunos textos son llamados Niveles de Efecto Clínico. Desafortunadamente, el término monitoreo biológico no ha sido usado de manera consistente; así, el término monitoreo puede seguirse usando para indicar aspectos de exposición, en tanto que los indicadores de daño se usarían para indicar que se trata de una parte diagnóstica de un padecimiento toxicológico.

El médico de salud ocupacional, entre el personal de salud, debe ser quien evalúe los resultados del monitoreo biológico de una empresa, porque además de analizar la magnitud del valor del biomarcador encontrado en cada obrero, debe realizar la valoración integral del sujeto, pues no es, como ya se mencionó, un nivel que por sí solo tenga validez diagnóstica. Cuando los niveles encontrados en el monitoreo biológico están en o por arriba de los niveles de efecto clínico, se deben tomar las medidas establecidas en cada caso.

De esta manera, cuando coinciden los niveles alterados del monitoreo, con síntomas o signos de una enfermedad, así como con otros exámenes de laboratorio que estén alterados, es entonces que el dato del monitoreo puede ser tomado como ayuda diagnóstica. Así, se sabe que se está muy probablemente ante una enfermedad tóxica causada por el o los agentes en estudio. Sin embargo, aun cuando un nivel biológico en el monitoreo (biomarcador) se encuentre elevado, no se debe tomar como elemento de juicio para proponer un diagnóstico, sino que sólo conlleva cierta probabilidad de que así sea, ya que solamente indicaría que hubo una cierta exposición.

LABORATORIO

Los aspectos de las mediciones en el laboratorio (muestreo, control de calidad, tiempo de muestreo, etc.) requieren un serio análisis por las personas responsables de los programas de monitoreo, o por quienes tomarán en cuenta los resultados para establecer las medidas de remediación correspondientes. De una determinación confiable inicia la serie de pasos que al final será el éxito del programa implementado.

Es pertinente mencionar que el laboratorio realizará las determinaciones que se le indiquen, luego de que el responsable del programa de monitoreo diseñe la estrategia de muestreo y le especifique su labor al enviarles las muestras, o puede ser que tenga los elementos para hacerse responsable del trabajo desde la fase del muestreo y las mediciones correspondientes, para luego presentar los resultados a quienes los van a analizar.

Se debe buscar un laboratorio que tenga los más altos estándares de calidad en sus mediciones y en el muestreo, incluyendo la mejor hora para hacerlo; en el caso de poblaciones de obreros: día de la semana más apropiado, inicio del turno, cierta hora antes del fin del turno, fin del turno, inicio del siguiente turno, etcétera, esto es, el tiempo del muestreo.

El laboratorio debe conocer anticipadamente el tipo de muestra biológica que se analizará y el buen manejo de ella para su traslado en condiciones óptimas. Deberá contar el mejor equipo disponible para hacer las determinaciones con la mayor exactitud posible. Además, debería participar en programas de control de calidad con cobertura internacional, en especial cuando se trate de metales, dadas las características de estos elementos.

En el pasado, la calidad analítica en el laboratorio dejaba mucho que desear. Por ejemplo, en el caso de los metales en concentraciones traza, uno de los estudios más importante efectuado en los Estados Unidos de Norteamérica, para evaluar la confiabilidad de los análisis de plomo en la sangre y en el cual participaron 66 laboratorios, mostró que sólo cerca de la mitad de ellos emitieron resultados con precisión aceptable. Un estudio semejante para la medición de plomo, mercurio y cadmio, entre 66 laboratorios europeos, concluyó que el factor que más influenció la variabilidad de los resultados fueron los errores sistemáticos de cada laboratorio; se encontró también que los métodos analíticos y el grado de experiencia no parecen tener una influencia significativa en los resultados. Aún en años recientes, no es raro encontrar datos con deficiente aseguramiento de la calidad analítica.

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) define el monitoreo biológico como: la medición continua o repetida de sustancias potencialmente tóxicas o sus metabolitos, o los efectos bioquímicos en tejidos, secreciones, excreciones, aire exhalado o cualquier combinación de datos, con el propósito de evaluar la exposición ocupacional o ambiental y el riesgo para la salud, comparándolos con valores de referencia apropiados, basados en el conocimiento de la probable relación entre la exposición ambiental y los efectos adversos resultantes para la salud.

La presencia de sustancias químicas en el ambiente es materia de interés en el sentido de que pueden tener riesgos potenciales para la salud. En la actualidad, la exposición a las sustancias químicas y sus efectos bioquímicos y biológicos pueden ser mejor estimados por medio del llamado monitoreo biológico. Los laboratorios involucrados en los programas de monitoreo deben implementar programas de aseguramiento de la calidad (AC) con el objetivo de asegurar que los resultados analíticos sean confiables, reproducibles y comparables. El aseguramiento de la calidad se debe mejorar por varias razones, como: a) los biomarcadores se usan extensamente y son elementos esenciales en la práctica de la evaluación de riesgos, b) se han establecido programas de control de calidad solamente para un pequeño número de dichos biomarcadores, c) los métodos analíticos pueden no estar bien caracterizados, documentados o validados. Según determinaciones interlaboratorios, se ha mostrado que los procedimientos analíticos no son los óptimos; al respecto, se debe señalar que los aspectos teóricos y metodológicos del aseguramiento de la calidad han evolucionado considerablemente en los últimos años. Por ello, se ha elaborado un documento-consenso para mejorar la calidad en la medición de marcadores.

El AC concierne a la validez de todos los procesos analíticos, desde la colecta de la muestra hasta la interpretación de los resultados. El AC se refiere a todas las medidas que deben ser tomadas para asegurar que los datos de laboratorio sean confiables. Incluye la utilización de buenas prácticas, técnicas y científicas, para la colección, transporte y almacenamiento de las muestras; para el análisis del laboratorio, así como para el registro, reporte e interpretación de los resultados. Implica, asimismo, el entrenamiento del personal para mejorar la confiabilidad de los datos generados.

El control de calidad (CC) es parte del AC y se refiere más específicamente a la calidad de los resultados de laboratorio. El CC tiene dos componentes: control de calidad interno (CCI), y control de calidad externo (CCE).

Control de calidad interno es el conjunto de técnicas y procedimientos que se utilizan para cumplir los requisitos del servicio por el personal del laboratorio. Está dirigido a monitorear las mediciones y asegurarse de que sólo se informen

resultados de mediciones confiables, y que se eliminen causas de desempeño insatisfactorio.

Control de calidad externo es un proceso de comprobación de los resultados de mediciones generadas en el laboratorio, comparados con los resultados obtenidos por otros, con las mismas muestras control distribuidas por una agencia externa que, por su parte, también analiza los datos. Es un medio para dar confianza al usuario (y al personal del propio laboratorio).

La calidad analítica de los resultados de laboratorio está relacionada con el límite de detección, la precisión y la exactitud de los métodos utilizados. El límite de detección es el resultado de la medición menor de un determinado procedimiento de medida, que puede ser aceptado con un cierto nivel de confianza que sea diferente del valor obtenido para un material blanco. La exactitud de la medición es el grado de concordancia entre el resultado de una medición y el valor real de una cantidad sujeta a medición. La precisión de una medición es una medida de la reproducibilidad de las mediciones dentro de un conjunto, es decir, la dispersión del conjunto sobre su valor central, Por ejemplo, la desviación estándar de los resultados cuando se hacen análisis repetidos de la misma muestra (concordancia entre los resultados de una serie de mediciones). Una poderosa herramienta para verificar el desempeño de los laboratorios analíticos es por medio de los materiales de referencia.

Material de referencia es la sustancia en la que uno o más valores de propiedades se encuentran suficientemente bien establecidos para utilizarse en la calibración de un sistema de medición, para la evaluación de un procedimiento de medición, o para asignar valores a los materiales.

Material certificado de referencia es un material del cual una o más propiedades son certificadas por procedimientos aceptados como los más confiables para medir la exactitud y la precisión. Este material es acompañado de un certificado oficial, público o privado, con alta competencia en el campo.

Un somero esquema de algunas de las variables que deben ser tomadas en cuenta en el desempeño del laboratorio se pueden observar en la Figura 15-2.

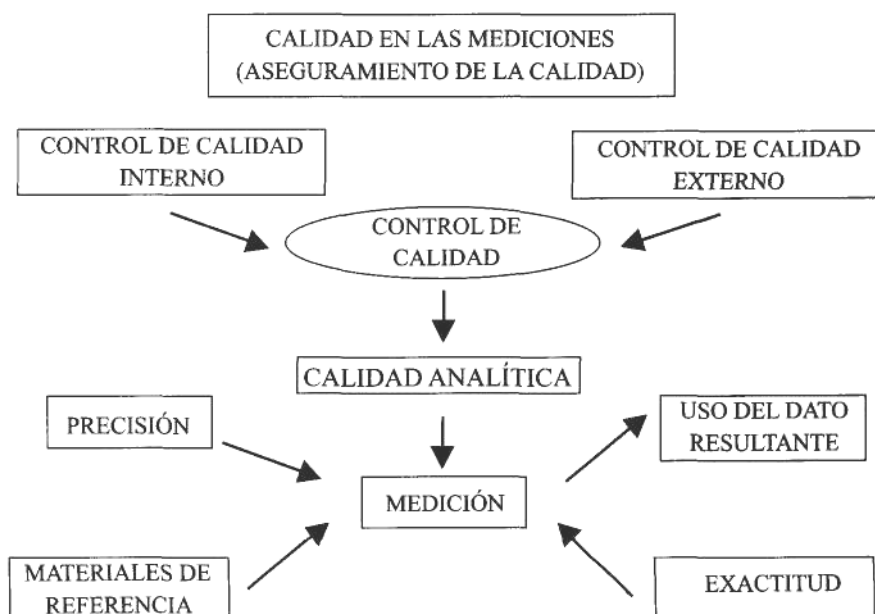


Figura 15-2.
Medidas
involucradas en
la calidad de las
mediciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Abernathy, C. O., Liu, Y. R., Longfellow, D., Aposhian, H. Y., Beck, B., Fowler, B., Goyer, R., Menzer, R., Rossman, T., Thompson, C., Waalkes, M., 'Arsenic Health Effects, Mechanisms of Action, and Research Issues', *Environ. Health Perspect*, 107(7): 593-597, 1999.
- Aitio, A., Apostoli, R., "Quality assurance in biomarker measurement", *Toxicol. Letters*, 77: 195-204, 1995.
- Aitio, A., Riihimäki, V., Uesivuori, J., Jarvisalo, J., Hemberg, S., "Biological Monitoring. Chap. 10", In: *Occupational Medicine* (Carl Zenz, O. Bruce Dickerson, EP Horvart, editors). Mosby, 1994.
- Castillo de Sánchez, M. L., Yerena, F. M. E. (editores), *Mejoría continua de la calidad. Guía para los Laboratorios de América Latina*, Panamericana (México), pp. 314, 1996.
- Consensus Document, "Quality Assurance in Biomarker Measurement", *Toxicol. Letters*, 77: 219-220, 1995.
- Choie, D. D., Richter, G. W., "Effects of lead on the kidney", In: *Lead Toxicity*. (R.L. Singhal, J. A. Thomas, editors). Urban & Schwarzenberg. Baltimore, 1980.
- Diccionario Patria de la Lengua Española*, Tomo 4, pp. 1823 FM. Biosca y A. Puertas, Editores. Editorial Patria, 1983.
- Eaton, D. L., Klaassen, C. D., "Principles of Toxicology, Chapter 2," pp. 13. In: *Casarett & Doull's: Toxicology. The Basic Science of Poisons*. 5th. Edition, C.D. Klaassen, M.O. Amdur and J. Doull, Editors. McGraw-Hill, 1996.
- Friberg, L., "Quality Assurance", In: Clarkson, T. W., Friberg, L., Nordberg, G. E., Sager, R. R. (editors), *Biological Monitoring of Toxic Metals*, pp. 103-126, Plenum Press, New York, 1998.
- Gallorini, M., "Standard reference materials and data quality assurance: the lesson from the analysis of trace elements", *Toxicol. Letters*, 77: 209-212, 1995.
- González Ramírez, D., Zúñiga Charles, M., Narro Juárez, A., Molina Recio, Y., Hurlbut, K. M., Dart, R. C., Aposhian, H. V., "DMPS (2,3-Dimercaptopropane-1-sulfonate, Dimaval) Decreases the Body Burden of Mercury in Humans Exposed to Mercurous Chloride", *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 287: 8-12, 1998.
- Grandjean, R., "Biomarkers in Epidemiology", *Clin. Chem.* 41(12): 1800-1803, 1995.

- Greim, H., Csanády, G., Filser, J. G., Kreuzer, R., Schwarz, L., Wolff, T., Werner, S., "Biomarkers as tools in human health risk assessment", *Clin. Chim.*, 41(12): 1804-1808, 1995.
- Gundert Remy, U., Dahl, S. G., Boobis, A., Kremers, R., Kopp Schneider, A., Obereim, A., Renwick, A., Pelkonen, O., "Molecular approaches to the identification of biomarkers of exposure and effect-report of an expert meeting organized by COST Action B15", *Toxicol. Letters*, 156:227-240, 2005.
- Henderson, R. E, *Finding a biomarker is a first step. Biomarkers: Medical and Workplace Applications*, Joseph Henry Press, Washington, D.C., 1998.
- Hernberg, S., "Biochemical and Clinical effects and Responses as Indicated by Blood Concentration", In: *Lead Toxicity* (R. L. Singhal, J. A. Thomas Urban, Schwarzenberg, editors), Baltimore, 1980.
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Clinical Chemistry División, Commission of Toxicology, Glossary for Chemists of terms used in Toxicology", *Pure Appl. Chem.*, 65: 2003-2122, 1993.
- Keppler, I. E, Maxfield, M. E., Moss, W. E., "Interlaboratory evaluation of the reliability of blood lead analysis", *Amer. Ind. Hyg. Ass.*, 31: 412-429, 1970.
- Klaassen, C. D., "Toxicology, Chapter 3, pp. 34", In: *Goodman & Gilman's: Pharmacology. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th. Edition. (J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. Goodman Gilman, editors), McGraw-Hill, 2001.
- Lesko, L. I., Atkinson, A. J., "Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 347-366, 2001.
- Lauwerys, R., Buchet, J. R., Roëis, H., Berlin, A., Smeets, J. "Intercomparison program of lead, mercury and cadmium analysis in blood, urine and aqueous solutions", *Clin. Chem.*, 21: 551-557, 1975.
- Loomis, T. A., Hayes A. W. « *Loomis's Essentials of Toxicology*, Academic Press, 4th. Ed., 1996.
- Maiorino, R. M., González Ramírez, D., Zúñiga Charles, M., Xu, Z., Hurlbut, K. M., Aposhian, M. M., Dart, R. C., Woods, J. S., Ostrosky Wegman, R., Gonsebatt, M. E., Aposhian, H. Y., "Sodium 2,3-Dimercaptopropionate Challenge Test for Mercury in Humans. III. Urinary Mercury after Exposure to Mercurous Chloride", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277: 938-944, 1996.
- Menditto, A., Palleschi, S., Minoprio, A., Rossi, B., Calibotti, A., Chiodo, F., Patriarca, M., "Quality assurance in biological monitoring of environmental exposure to pollutants: from reference materials to external quality assessment schemes", *Microchemical Journal*, 67: 313-331, 2000.
- Molina Ballesteros, G., Zúñiga Charles, M. A., Sánchez Anzaldo, F. I., González Ramírez, D., Urinary 8-aminolevulinic Acid as a Biological Indicator throughout Penicillamine Therapy in Lead Intoxication, *Arch. Environ. Health*, 33: 308-313, 1978.
- NRC, *Biologic markers in reproductive toxicology*, National Academy Press, Washington, D.C.

- Peña, E., Cáster, D. E., Ayala Fierro, E, *Toxicología ambiental*, The University of Arizona, 2000.
- Prince Evans, D, A., Manley, K. A., McKusik, Y A., "Genetic Control of Isoniazid Metabolism in Man", *Br. Med. J.*, 2: 485-491, 1960.
- Rempel, D. M., Rosenberg, J., Harrison, R. J., "Biologic Monitoring", Chapter 34. In: *Occupational Medicine* (J La Dou, editor), Appleton-Lange, 1990.
- Smith, R. R, "Toxic responses of the blood", Chapter 11, pp. 335. In: *Casarett & Doull's: Toxicology, The basic science of poisons*, Ed. C.D. Klaassen. McGraw-Hill 5*. Edition, 1996.
- Watson, W R, Mutti, A., "Role of biomarkers in monitoring exposures to chemicals: present position, future prospects", *Biomarkers*, 9(3): 211-242, 2004.
- World Health Organization, *Principies and procedures for quality assurance in environmental pollution exposure monitoring*, WHO-Geneva, 1984.
- _____, "Biological monitoring of exposure", Chapter 38, In: *Early Detection of Occupational Diseases*, WHO-Geneva, 1986.
- Vahter, M. (editor), *Assessment of human exposure to lead and cadmium through biological monitoring. Report prepared for United Nations Environment Program and World Health Organization by the National Swedish Institute of Environmental Medicine*, Department of Environmental Hygiene, Karolinska Institute, Stockholm, 1982.
- Verberk, M. M., "Biomarkers of exposure versus parameters of external exposure; practical applications in estimating health risks", *Toxicology*, 101: 107-115, 1995.

ANEXO I

CADUCIDAD Y TOXICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Dra. Ana Rosa Rincón Sánchez
Dra. Nony Omayra Dávalos Rodríguez
CUCS- Universidad de Guadalajara

INTRODUCCIÓN

Para la población en general es muy común escuchar frases como: "deshágase de los medicamentos vencidos", "todavía pueden funcionar, pero el fabricante ya no garantiza su efectividad", "si está vencido puede causarte daño". En efecto, se asegura que una vez pasada la fecha de vencimiento, la mayoría de las preparaciones farmacéuticas pierden eficacia, y algunas pueden desarrollar un perfil de reacción diferente y, de cierta manera, adversa y dañina para el organismo. Uno de los aspectos más discutidos en el ámbito farmacéutico es el problema de la caducidad de los medicamentos; por ello, en este anexo se analizan la toxicidad de los medicamentos en función de su conservación, estabilidad y fecha de vencimiento, así como los aspectos éticos y legales involucrados con este problema.

CADUCIDAD Y ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La fecha de caducidad es la fecha que marca el límite que da el laboratorio fabricante a su producto, en este caso al medicamento, siempre y cuando éste se haya almacenado correctamente. Por lo regular, esta fecha aparece en el envase o caja del medicamento en un lugar visible. Al leerlo de manera textual, nos da la idea que después de esta fecha el fármaco puede perder sus propiedades. Técnicamente, la fecha de vencimiento es una aplicación e interpretación directa de los resultados obtenidos a partir de los estudios de estabilidad.

La estabilidad se define entonces como la capacidad de un producto farmacéutico para conservar intactas sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas, dentro de límites especificados, a lo largo de un tiempo de conservación. Y aunque hay excepciones, en general se dice que 90% de la potencia marcada se reconoce como el nivel de potencia mínima aceptable. Es así que el principio activo deberá estar disponible durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Pero una ruptura en el sistema físico puede llevar a la pérdida de la disponibilidad del medicamento para el paciente.

Actualmente, se acepta en todo el mundo el uso de estudios cinéticos y predictivos de estabilidad para establecer, a través de ellos, las fechas confiables de vencimiento de los productos farmacéuticos; hay muchos factores que podrían incidir en su estabilidad, como: la interacción potencial entre los principios activos y excipientes, el proceso de elaboración, la forma de dosificación, el sistema de envases, revestimiento y cierre; las condiciones ambientales durante el transporte, almacenamiento y manipulación, y el tiempo transcurrido desde la elaboración hasta el uso del producto. Sin embargo, de todos éstos, la temperatura es el factor que más influye.

Para las pruebas de estabilidad es preciso tomar en cuenta las condiciones climáticas del mercado destinatario en donde se usarán los productos farmacéuticos. Para este fin, se han establecido cuatro zonas climáticas: a) zona I, templada; b) zona II, subtropical, posiblemente con humedad elevada; c) zona III, cálida/seca, y d) zona N, cálida/húmeda. Pasada la fecha de vencimiento algunas de las propiedades del medicamento pueden verse afectadas. A continuación se describen algunos de estos cambios y sus consecuencias.

PROPIEDADES	CONSECUENCIAS
Químicas	Cada ingrediente activo puede variar su integridad química y la potencia declarada.
Físicas	Pueden alterarse algunas propiedades físicas originales: apariencia, uniformidad, disolución, color, etcétera.
Microbiológicas	Puede afectarse la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano.
Terapéuticas	Pueden modificarse los efectos terapéuticos.
Toxicológicas	Pueden ocurrir cambios en la toxicidad por formación de productos tóxicos.

Por lo general, los resultados de los estudios de estabilidad, en donde se evalúan las características físicas, químicas, microbiológicas y biofarmacéuticas del medicamento, se hacen con el propósito de establecer un tiempo de conservación preliminar. Tras haber evaluado la estabilidad del producto, en la etiqueta se deben inscribir las recomendaciones obtenidas de acuerdo con las mejores condiciones de almacenamiento: a) Manténgase en condiciones normales de almacenamiento: locales secos, bien ventilados a temperatura de 15 a 25°C, en determinadas condiciones climáticas hasta 30°C; b) Manténgase por debajo de 8°C (en refrigeración); c) Manténgase entre -5 y -20°C (en congelación); d) Manténgase por debajo de -18°C (congelación potente).

Los estudios predictivos de estabilidad se hacen manejando generalmente la temperatura como variable generadora de la degradación del principio activo. Otros factores cotidianos y contextuales que técnicamente podrían asociarse para aumentar o reducir este proceso no se pueden considerar por su carácter azaroso. El único aspecto más o menos predictivo es la temperatura en las diferentes zonas geográficas, y las condiciones de almacenamiento; desafortunadamente, ambas condiciones en muchas ocasiones están fuera del control humano, una por su carácter variable en el año, y las otras por las difíciles condiciones tecnológicas y financieras que prevalecen en muchos de los llamados países en vías de desarrollo. Por lo tanto, es importante considerar que, si bien los estudios de estabilidad mostraron las mejores condiciones de temperatura a la cual el fármaco podía mantenerse, no queremos imaginar lo que sucede cuando no se cumplen las condiciones recomendadas, ya que desafortunadamente no tenemos la precaución ni la cultura de leer la etiqueta, y menos de ponerlo en práctica.

CAMBIOS EN LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

El mal estado de los medicamentos también se detecta organolépticamente. La degradación que no genere un cambio perceptible, únicamente puede ser determinada por métodos técnicos, esto no se realiza rutinariamente debido a sus altos costos. Sin embargo, hay cambios físicos que sí son visibles, como:

Cambios en el olor

Algunos medicamentos cambian de olor cuando se descomponen; por ejemplo, el ácido acetilsalicílico (aspirina) tiene olor a vinagre debido a la presencia del ácido acético libre al hidrolizarse el éster original.

Cambio de color o aparición de manchas

Hay que desechar cualquier medicamento que cambie de color o se encuentre manchado; por ejemplo, la tetraciclina y el sulfato ferroso presentan manchas de color marrón cuando se descomponen.

Fraccionamiento o desecamiento

Cuando una tableta se pulveriza ya no es útil, como en el caso de algunas vitaminas.

Humedecimiento

Cuando una sustancia capta humedad, por ejemplo, las sales de rehidratación oral que se han convertido en masa, ya no sirven; esto también puede ocurrir con las cápsulas cuando se pegan unas con otras, supositorios, óvulos, cremas, etc.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Desde el punto de vista sanitario hay tres preocupaciones fundamentales relacionadas con los medicamentos vencidos: a) la pérdida de la eficacia; b) el incremento de la toxicidad, por la generación de productos de degradación tóxicos o reactivos, y c) la contaminación por fractura del envase o apertura de éste, que en definitiva redundan en aumento de la toxicidad. La nitroglicerina es un ejemplo claro de un medicamento que pierde potencia/actividad (en horas) después de su exposición al aire y a la luz. Otro ejemplo es el consumo de tetraciclinas vencidas, que aumentan el riesgo de daño a los túbulos renales, generando un cuadro conocido como síndrome de Fanconi (acidosis, aminoaciduria y, eventualmente, insuficiencia renal).

Por ello, la justificación para usar medicamentos vencidos es dudosa, porque puede estar basada en percepciones médicas no éticas y en presiones comerciales. Sin embargo, no usar medicamentos vencidos se sustenta fundamentalmente en aspectos legales (quien los entrega o prescribe comete al menos una infracción y, en algunos países, un delito). En México, la Ley General de Salud, en su artículo 233, expresa "queda prohibida la venta de medicamentos vencidos". Aunque pocas veces se han buscado los fundamentos científicos que avalen esta práctica, esto es un ejemplo de la dimensión legal implicada.

TOXICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

El posible aumento de la toxicidad de los medicamentos después de rebasar su fecha de caducidad es un asunto complejo, ya que la mayoría de los fármacos son moléculas orgánicas cuya degradación a temperatura ambiente es inevitable, aunque, como se ha mostrado anteriormente, de manera general no rebasa la disminución de la potencia en muchos años después de la fecha de caducidad. El problema principal a evaluar no es entonces la eficacia del medicamento sino su seguridad, aspecto que también puede invalidar su uso. Es decir, aunque podemos admitir que la mayoría de los medicamentos son eficaces aún después de algunos años de la fecha de caducidad, no podemos asegurar si en estas condiciones seguirán siendo seguros.

Las disposiciones y formalidades reguladoras no siempre se sustentan en evidencia científica, al menos es lo que surge del análisis de la información publicada. El material limitado no permite efectuar una recomendación general. Además, hay importantes implicaciones legales con respecto al uso de un medicamento vencido. La evidencia científica actual resulta insuficiente, tanto para aceptar como para rechazar la idea de un riesgo claro para la salud al utilizar medicamentos caducados. Retomar estos estudios y definir las fechas reales de vencimiento redundaría en grandes beneficios para la economía de nuestro país y de los pacientes.

Por otra parte, quizás la dimensión ética sea la más compleja y difícil de interpretar y dilucidar. La ética clásica maneja cuatro principios universalmente conocidos: justicia, autonomía, beneficencia y no maleficencia. Si se considera que los medicamentos vencidos pueden ser dañinos a la salud humana no debía permitirse su uso, y si por el contrario, tal y como se ha demostrado, muchos parecen potentes y seguros después de la fecha de caducidad, su destrucción impediría hacer el bien a la sociedad, lo cual, sería contrario al principio de beneficencia. Si una vez advertidos los riesgos, cada ser humano toma la decisión particular de usar o no un medicamento caducado, estaríamos practicando el principio ético de la autonomía, o sea, la capacidad de realizar actos con conocimiento de causa y sin coacción. El principio de justicia quedaría alterado si unos recibieran medicamentos caducados, y otros medicamentos sin caducar, ya que se entiende que este principio proclama que todos los seres humanos tienen los mismos derechos para alcanzar lo necesario para su pleno desarrollo.

Hay otra ética que es pública, transitiva, exige respeto y consideración por todos los seres humanos, respeta los diferentes proyectos de vida, las relaciones humanas, y está definida por los principios de no maleficencia y justicia. Se puede entonces considerar dos niveles:

Nivel 1: No maleficencia y justicia: "ética de mínimos", de obligación perfecta o de justicia. Es la ética pública garante del Estado. Es la ética del deber, exigible por ley. Es lo "correcto", sustentado en el derecho

Nivel 2: Autonomía y beneficencia: "ética de máximos", de obligación imperfecta o de caridad. Es lo "bueno", sustentado en la moral, lo autónomo. Es la llamada ética de la felicidad.

En el caso del uso o destrucción de los medicamentos caducados hay conflictos entre ambos niveles, como ya se ha visto. En estos casos siempre se da la primacía al nivel 1, pero sin volver todo nivel 1 negando al 2. Si negamos el nivel 2 completamente, se llega a la degradación moral de las personas y la sociedad; esto en el caso de que se maneje siempre, en todo momento y para todos los medicamentos, aun en casos extremos donde se intente salvar una vida, o curar

o aliviar con medicamentos caducados. Lo opuesto, que cada cual tuviera la libertad de usar, comercializar o recomendar medicamentos caducados, o usarlos cuando sea la mejor alternativa de curación o alivio, sería negar el nivel 1, convirtiendo todo en nivel 2, lo que conllevaría a una utopía liberal y extrema.

USO INAPROPIADO DE MEDICAMENTOS EN LA POBLACIÓN ADULTA

La poca atención por parte del médico a su paciente, sobre todo en población adulta, lleva al uso inapropiado de medicamentos para este grupo. Un estudio realizado en una población mayor de 65 años destaca que a muchos pacientes adultos se les recetan medicamentos peligrosos cuando existen otros más eficaces. Dentro de los objetivos del estudio estaba determinar la prevalencia de la prescripción inapropiada de fármacos a adultos mayores no institucionalizados al año 1996. Para ello, un grupo de siete expertos, elaboró la lista de 33 medicinas inapropiadas, se clasificaron en tres categorías: 1) medicamentos que siempre se tienen que evitar, 2) medicamentos que raras veces son los indicados, y 3) medicamentos que tienen algunas indicaciones, pero que se suelen prescribir mal en la población adulta. Los autores obtuvieron los datos sobre la prescripción de fármacos de una encuesta representativa de la población de los EUA.

En ese año (1996), 21.3% de los adultos mayores no institucionalizados recibieron al menos un medicamento de los que no están indicados. Utilizando la escala desarrollada por el grupo de expertos: 2.6% de los pacientes mayores utilizaron al menos uno de los 11 que se deberían evitar en la población adulta mayor; más de 9% utilizaron uno de los 8 que se consideraban que rara vez eran los apropiados, y 13.3% de los adultos mayores recibieron uno de los 14 que se habían clasificado como que en algunos casos pueden estar indicados, pero que en la mayoría de casos se utilizan mal.

En un estudio más reciente realizado en Europa, se encontró que 19.8% de pacientes en la muestra total utilizaba por lo menos una medicina inadecuada. El uso potencialmente inadecuado de fármacos se asoció con la situación económica pobre del paciente, polifarmacia, uso ansiolítico de la droga y depresión. Los factores asociados negativamente eran edades de 85 años, más viejos, y el vivir solos. Se concluyó que existen diferencias sustanciales en la medicina potencialmente inadecuada, y que quizás son una consecuencia de medidas reguladoras diferentes, de las prácticas clínicas o de las desigualdades en el fondo socioeconómico.

Finalmente, nos referiremos a una investigación que se hizo con apoyo computarizado. En este estudio se ilustró la magnitud del desafío de asistencia médica coordinada para pacientes de edad avanzada en una población urbana. Al igual que con un estudio holandés, ellos encontraron en los pacientes un tratamiento variado entre los médicos. Aunque la conclusión del trabajo es pensar en implementar una infraestructura compleja que pueda resolver estos problemas, pensando en "ayudantes digitales personales", y contar con las tecnologías de apoyo, no podemos dejar fuera la siguiente reflexión acerca de no continuar con la terapia prescrita por otro médico. En nuestro país es algo común que sucede entre los médicos de una misma institución o de la misma especialidad; aunque se reconozca que el medicamento que ha sido recetado por otro colega sea el adecuado, por un irresponsable y mal entendido celo médico, se le receta otro al paciente ocasionándole un retraso o detenimiento en su cura. En este caso, por más tecnología que se use, si no se cambia la actitud del médico poco se va a lograr.

COMENTARIOS FINALES

Es evidente que la relación entre pérdida de potencia terapéutica y fecha de vencimiento no es exacta. Una gran cantidad de medicamentos mantienen una potencia superior a 90% en un periodo que supera hasta en décadas la fecha de vencimiento, sin generar una toxicidad importante. Por otro lado, mientras que un número considerable de fármacos disminuyen a niveles subterapéuticos la potencia de sus principios activos, otros, aún con buena potencia desarrollan una toxicidad considerable.

Por otro lado, las pérdidas financieras por caducidad de los medicamentos que se verifican en los sistemas de salud y en los hogares de los pacientes son enormes. En este contexto, la industria farmacéutica es la única que se beneficia con las caducidades cortas, pues esto genera constantes necesidades en el mercado farmacéutico. Al respecto, existe un grave conflicto de intereses, pues la industria es la que fija la fecha de vencimiento. Los planteamientos antes descritos obligan a las reflexiones siguientes:

- a) Deberían reconsiderarse los métodos de evaluación acelerada de la estabilidad y tomar en cuenta la vida real de anaquel.
- b) Se debe hacer un análisis particular de cada fármaco.
- c) La fecha de vencimiento debería ser propuesta por la industria y sentenciada por los órganos reguladores estatales.
- d) Un manejo ético ante una partida de medicamentos vencidos, sería reevaluar su potencia y toxicidad y, si se mantiene dentro de las especificaciones, darle el uso para beneficio de los pacientes. Esto, siempre que el gasto originado en la reevaluación sea mucho menor que la pérdida que significaría destruir los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Altschuler, R., *Do medications really expire? Try an experiment with your mother-in-law*, Medscape, 5 (3), 2003. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/460159>
- Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, 34° *Informe*, Ginebra: Organización Mundial de la Salud, (Serie de Informes Técnicos, No. 790), 1990.
- "Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes", En: Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas: 34° *Informe*, Ginebra: Organización Mundial de la Salud, pp. 71-85, (Serie de Informes Técnicos, No. 863), 2000.
- Kroenke, K., Pinholt, E. M., "Reducing polypharmacy in the elderly. A controlled trial of physician feedback, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 38: 31-6, 1990.
- Hulscher, M. E., Van Drenth, B. B., Mookink, H. G., Van der Wouden, J. C, Grol, R. R, "Barriers to preventive care in general practice-The role of organizational and attitudinal factors", *Br. J. Gen. Pract.*, 47: 711-4, 1997.
- Uetrecht, J., Walmsley, S. L, 'Antibióticos que afectan la síntesis de proteínas celulares', En: Kalant, H., Roschlau, W H. E. (editores), *Principios de farmacología médica*, Oxford University Press, 6a. Ed., p. 690, 2002.
- Vélez, L, *Ética médica*, 3a. Ed., Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2003.

ANEXO II

GLOSARIO

Dra. Ana Rosa Rincón Sánchez
 Dra. María Cristina Islas Carbajal
 Dra. Adriana Salazar Montes
 CUCS-U de G

Abreviaturas

Antón. Antónimo
 Sinón. Sinónimo
 Ej. Ejemplo

A

Aberración cromosómica: Anormalidad en la estructura de los cromosomas.

Abiótico: No relacionado con organismos vivos.

Absorbida (dosis): *Ver* dosis absorbida.

Absorción: Proceso por el cual los tóxicos cruzan las membranas de nuestro cuerpo y entran en la corriente sanguínea o sistema linfático.

Acetilcolina: Importante químico en el cuerpo, que tiene funciones fisiológicas, como la neurotransmisión de impulsos eléctricos a través de las sinapsis nerviosas.

Acetilcolina (receptor de): Canal iónico que se abre para producir la despolarización local de la membrana. El canal promueve una gran entrada de iones de sodio y dispara un potencial de acción. Está compuesto de un pentámero de subunidades polipeptídicas de cuatro clases. El canal se abre para permitir la entrada de iones de sodio y potasio cuando dos moléculas de acetilcolina promueven la apertura transitoria del canal.

Acetilcolinesterasa: Es una enzima que hidroliza la acetilcolina en colina y acetato; reduce rápidamente la concentración de acetilcolina en la región entre las membranas presinápticas y postsinápticas. La degradación de la acetilcolina restablece el potencial de reposo en la membrana postsináptica. Esta enzima está presente en el tejido nervioso, músculo y células rojas sanguíneas.

Ácido desoxirribonucleico (ADN): Molécula compleja, integrante de los cromosomas, que almacena la información hereditaria en forma de variaciones (con características de código) en la secuencia de las bases de purina y pirimidina; esta información se traduce en la síntesis de las proteínas, por lo que es determinante de todas las características físicas y funcionales de las células y del organismo.
Término relacionado: ácido ribonucleico (ARN).

Ácido ribonucleico mensajero (ARNm): Molde para la síntesis de proteínas; la secuencia de bases del ARNm es complementaria a la de un gen en el ADN.

Activación metabólica: Biotransformación de una sustancia, de toxicidad relativamente baja, en un derivado tóxico. Más general: activación biotransformación. Más estricto: síntesis letal. *Sinón.* bioactivación.

Activo (sitio): Una región específica de una enzima que une el sustrato y es en donde se lleva a cabo la catálisis.

Activo (transporte): Ver transporte activo.

Adenocarcinoma: Tumor maligno originado en el epitelio glandular o que forma estructuras de tipo glandular. *Término relacionado:* cáncer, adenoma.

Adenoma: Tumor benigno desarrollado en el epitelio glandular o que forma estructuras de tipo glandular. *Término relacionado:* adenocarcinoma.

Adenilato ciclasa (cascada de la): Una vía de transducción de la señal que emplea AMPc y una serie de enzimas para convertir una señal extracelular en una señal intracelular.

ADN polimerasas: Son enzimas que catalizan la adición dependiente del iniciador (primer) de las unidades de desoxinucleótidos, dirigidas por el templado o molde de ADN, usando trifosfatos de desoxinucleótidos como sustratos, al extremo 3' de una cadena de ADN; en la cadena el crecimiento es en la dirección 5'-a 3'; dichas enzimas replican y reparan el ADN.

Aducto: Producto formado entre un xenobiótico, o sus metabolitos activos, y una macromolécula biológica, por ejemplo, óxido de etileno y ADN.

Aerobio: Organismo que necesita oxígeno molecular para respirar y, por tanto, para crecer y vivir.

Agente alquilante: Sustancia que introduce un grupo alquilo (cadena lineal) en un compuesto. Por extensión se aplica también a otros grupos moleculares. *Término relacionado:* agente acilante (introduce un grupo ácido).

Agentes intercalantes: Compuestos aromáticos planos, que pueden insertarse entre pares de bases adyacentes en una doble hélice de ADN; estos agentes, tales como el bromuro de etidio, pueden causar inserciones y deleciones. (consultar con el autor)

Agudo: Exposiciones o efectos a corto plazo. (1). En toxicología experimental, estudios de corta duración, normalmente de 24 h, o de dos semanas o menos, iniciados por la administración de una dosis única. *Antón*, crónico. (2). En clínica médica, patología súbita y severa con curso rápido.

Alelo: Cada una de las diversas formas de un gen que aparece en la misma posición relativa (locus) de cromosomas homólogos. *Término relacionado:* gametos, meiosis, locus.

Alérgeno: Sustancia antigénica capaz de producir hipersensibilidad. *Término relacionado:* alergia, antígeno, hipersensibilidad.

Alergia: Síntomas o signos que aparecen en individuos sensibilizados, tras la exposición a una sustancia (alérgeno) que produjo sensibilización en un contacto anterior, y que no origina trastornos en sujetos no sensibilizados. Las formas más comunes de alergias son rinitis, urticaria, asma y dermatitis de contacto. *Término relacionado:* respuesta inmunitaria, hipersensibilidad. Una reacción de hipersensibilidad immune de los tejidos corporales a alérgenos que pueden afectar la piel (urticaria), el tracto respiratorio (asma), el tracto gastrointestinal (vómito y náusea) o producir una respuesta circulatoria sistémica (respuesta anafiláctica).

AMP cíclico (3', 5-adenosina monofosfato cíclico): Un nucleótido cíclico formado del ATP y un importante segundo mensajero en una variedad de sistemas de señalización.

Ambiental, estándares de calidad (EQS): Concentraciones de una sustancia que no deberían superarse en un sistema ambiental, a menudo se expresan como medias ponderadas en el tiempo, para períodos determinados. *Sinón.* estándares ambientales. *Término relacionado:* valores límites.

Ambiental, objetivos de calidad (EQO): Se refieren a la protección de aspectos particulares del medio, expresados en términos cualitativos; *ej.* buena salud de los peces de un estuario.

Ambiental (protección): (1). Acciones dirigidas a evitar o minimizar los efectos adversos sobre el medio ambiente. (2). Conjunto de medidas en tal sentido, que incluyen: monitorización de la contaminación, desarrollo y práctica de principios de protección ambiental (legales, técnicos e higiénicos), así como medida, control y comunicación del riesgo.

Ambiente: Lo que rodea o está cerca. Conjunto de todas las condiciones e influencias externas a la que está sometido, en un determinado momento, el sistema sujeto a estudio.

Ames (prueba): Ensayo *in vitro* de mutagenicidad sobre cepas mutantes de la bacteria *Salmonella typhimurium* que no pueden crecer en medio deficiente de histidina; los mutágenos revierten la mutación original y la bacteria vuelve a ser capaz de crecer en dicho medio. Se puede realizar el ensayo en presencia de fracción microsómica S-9 de hígado de rata, para permitir la transformación metabólica de un precursor en un mutágeno activo.

Amoniotélico: Característico de organismos en los cuales el exceso de amonio es directamente secretado,- muchos animales acuáticos son amoniotélicos.

Anabolismo: El conjunto de procesos bioquímicos (reacciones metabólicas) que requieren energía para sintetizar moléculas de precursores más simples. *Antón.* catabolismo.

Anaerobio: Organismo que no necesita oxígeno molecular para vivir. Los anaerobios estrictos sólo crecen en ausencia de oxígeno; los anaerobios facultativos pueden vivir con o sin oxígeno molecular. *Antón.* aerobio.

Anaerobios facultativos: Organismos que pueden funcionar aeróbicamente en presencia de oxígeno o anaeróbicamente, usando la fermentación como una fuente de energía celular, en la ausencia de oxígeno.

Anaerobios obligados: Organismos que no pueden sobrevivir en presencia de oxígeno y son usualmente dependientes de la fermentación como una fuente de energía celular.

Anafiláctico (shock): Reacción alérgica repentina y severa, a veces provoca la muerte, que un antígeno o un hapteno produce en individuos previamente sensibilizados. *Término relacionado:* antígeno, hapteno, anafilaxia.

Aneuploide: Célula u organismo que tiene un número anormal de cromosomas.

Animal transgénico: Un animal que adopta y expresa un gen extraño que ha sido insertado dentro de la línea germinal. Experimentos con tales animales y su descendencia muestran que un gen extraño bajo el control de un promotor nuevo puede ser eficientemente integrado, expresado y transmitido.

Antagonista: (1). Sustancia que disminuye o invierte el efecto inducido por un agonista. (2). Sustancia que se une y bloquea los receptores celulares que normalmente se enlazan a sustancias naturales en su acción fisiológica. Una molécula que se une a una proteína receptora pero que no dispara la vía de señalización. *Antón.* agonista. *Término relacionado:* antídoto.

Anticuerpo: Molécula proteica (inmunoglobulina) producida por el sistema inmunitario, se une específicamente a la molécula (antígeno o hapteno) que induce su síntesis. Con la unión se inician las reacciones inmunitarias. *Término relacionado:* antígeno, hapteno, inmunoglobulina, inmunitario. Un anticuerpo es una molécula de proteína (inmunoglobulina con una secuencia única de aminoácidos) que solamente interactúa con sustancias específicas o sustancias extrañas cercanamente relacionadas (antígeno). El anticuerpo es inducido (una respuesta del sistema inmune) como resultado de una exposición previa a un antígeno. Una proteína sintetizada por un animal en respuesta a la presencia de una sustancia extraña o antígeno; con frecuencia se une éste, neutralizándolo o marcándolo para su destrucción.

Anticuerpo monoclonal: Un anticuerpo derivado de un clon. Un gran número

de células que son todas descendientes de la misma célula y tienen propiedades idénticas. Normalmente, antígenos con una especificidad común son heterogéneos porque ellos son producidos por un grupo heterogéneo de células. La fusión de una sola célula produciendo antígenos con una célula de mieloma inmortal facilita la producción de grandes cantidades de una proteína de anticuerpos homogénea, estos anticuerpos son valiosos reactivos analíticos y preparativos.

Anticuerpo policlonal: Anticuerpo producido por un cierto número de tipos celulares diferentes. Más general: anticuerpo. *Término relacionado:* anticuerpo monoclonal.

Antídoto: Sustancia capaz de contrarrestar o reducir el efecto de una sustancia potencialmente tóxica mediante una acción química relativamente específica. *Término relacionado:* antagonista. Un remedio para contrarrestar un veneno.

Antígeno: Sustancia extraña que incita la síntesis de un anticuerpo. Sustancia que induce al sistema inmunitario a producir células específicas o anticuerpos específicos; se combina con lugares específicos de unión (epítopes) de los anticuerpos o las células. *Término relacionado:* anticuerpo, epítope.

Antimetabolito: Sustancia estructuralmente similar a un metabolito, que compite con él o lo reemplaza, y así evita o reduce su función normal.

Antisuero: Suero preparado de la sangre de un animal inmunizado que contiene anticuerpos específicos solubles para un particular antígeno.

Antracosis (neumoconiosis de los mineros del carbón): Forma de neumooniosis (enfermedad pulmonar) causada por depósitos de carbón en los pulmones, debido a la inhalación de humo o polvo de carbón.

Apoptosis: Proceso fisiológico previsto de muerte y desintegración de tejidos dentro del desarrollo normal de los seres vivos. *Término relacionado:* necrosis. Una cascada de enzimas proteolíticas que resulta en muerte celular controlada en respuesta a daño celular importante o programas específicos de desarrollo. También llamada muerte celular programada.

Asbestosis: Forma de neumooniosis causada por inhalación de fibras de asbesto. *Término relacionado:*, neumooniosis.

ATP (adenosina 5'-trifosfato): Un nucleótido consistente de adenina, ribosa y unidades trifosfato que sirven como la moneda celular de energía.

Auto radiografía: Una forma de detectar moléculas radioactivas inmovilizadas en un medio de separación tal como la poliacrilamida; la radioactividad de las moléculas es visualizada en una placa de rayos-x.

Axénico: Animal libre de gérmenes.

B

B linfocito: Precursor para células plasmáticas, las cuales son células secretoras de anticuerpos.

Bactericida: Sustancia o agente físico que mata bacterias. *Término relacionado:* bacteriostático, antiséptico.

Bagazosis: Enfermedad pulmonar (profesional) producida por inhalación de fibras de la caña de azúcar (bagazo) enmohecida o heno (pulmón de granjero); al parecer, los mohos producen una glucoproteína sensibilizante. Se presenta disnea, fiebre y granulomatosis. *Término relacionado:* bisinosis, cannabiosis; más general: neumooniosis.

BAL (british anti-Iewisite): 2,3-dimercaptopropan-1-ol. Antídoto del arsénico y de los metales pesados.

Benigno: (1). Enfermedad que no produce efectos nocivos persistentes. (2). Tumor que no invade otros tejidos (metástasis). *Antón*, maligno.

Beriliosis: Enfermedad pulmonar (profesional), severa y usualmente permanente, ocasionada por inhalación de berilio.

Bioactivación: Conversión metabólica de un xenobiótico a un derivado más

tóxico. *Sinón.* parcial: activación. Más general: biotransformación. El proceso metabólico por el cual una sustancia madre es químicamente cambiada a una sustancia hija con actividad biológica potenciada.

Bioacumulación: Aumento progresivo de la cantidad de una sustancia en un organismo o parte de él, como consecuencia de que el ritmo de absorción supera la capacidad del organismo para eliminar la sustancia. *Sinón.* parcial bioconcentración, biomagnificación; más general: acumulación. La acumulación de una sustancia en un organismo biológico tal que el nivel en el organismo es mayor que en la fuente ambiental de la sustancia.

Bioconcentración: Proceso por el cual una sustancia alcanza en un organismo una concentración más alta que la que tiene en el ambiente a que está expuesto. *Sinón.* parcial bioacumulación, biomagnificación. *Término relacionado:* factor de bioconcentración.

Biodegradabilidad inherente: Capacidad, demostrable por ensayos apropiados, de que una sustancia puede ser metabolizada por seres vivos. *Término relacionado:* biodegradación.

Biodegradable fácilmente: Clasificación arbitraria de sustancias que han pasado un conjunto de pruebas de degradación biológica; estas pruebas son tan exigentes que dichos compuestos se degradarán rápidamente y de forma completa en una gran variedad de medios aerobios.

Biodegradación: Destrucción *in vivo* o *in vitro* de una sustancia, por acción enzimática. Puede caracterizarse como: 1). Primaria. La alteración de la estructura química de la sustancia que supone la pérdida de una propiedad específica. 2). Aceptable desde el punto de vista ambiental. Se eliminan propiedades indeseables del compuesto. 3). Total. La sustancia se transforma completamente en moléculas o iones simples (como dióxido de carbono, metano, nitrato, amonio, agua, etc.). En ocasiones los productos de biodegradación pueden ser más nocivos que la sustancia degradada. *Término relacionado:* biotransformación. Ruptura de un químico dentro de moléculas menos complejas y más pequeñas por microorganismos en el medio ambiente (suelo, agua, sedimento).

Biodisponibilidad: Proporción de la dosis que una sustancia absorbida por cualquier vía alcanza en la circulación sistémica. El estado físico y/o biológico de una sustancia haciéndolo capaz de ser absorbido dentro del cuerpo.

Bioensayo: Procedimiento para evaluar la actividad biológica, la presencia o la cantidad de una sustancia (tóxico, toxina, hormona, antibiótico, etcétera) mediante la medida de sus efectos sobre un organismo o cultivo celular en comparación con una preparación estándar apropiada; más general: ensayo. Un estudio de laboratorio utilizado para determinar la habilidad de una sustancia para producir un efecto biológico particular.

Bioequivalentes: Sustancias o preparaciones que producen la misma biodisponibilidad, o el mismo efecto, a la misma dosis.

Biomagnificación: Secuencia de procesos que conducen a aumentar la concentración de una sustancia en un organismo con respecto a la del medio que se lo ha aportado. Se suele aplicar a los ecosistemas más que a los individuos. *Sinón.* bioconcentración, parcial bioacumulación.

Biomarcador: (1). Parámetro que puede utilizarse para identificar un efecto tóxico en un organismo y puede permitir la extrapolación interespecies. (2). Indicador que señala un acontecimiento o una situación en una muestra o sistema biológico y proporciona una medida de la exposición, el efecto o la susceptibilidad. *Sinón.* bioindicador. Indicadores de eventos que ocurren en los sistemas biológicos debido a un xenobiótico. Los tipos de indicadores son la exposición, efectos o susceptibilidad.

Biomasa: (1). Cantidad total de material biótico, usualmente expresado por unidad de superficie o de volumen, en un medio, como agua, suelo, etc. (2). Materia producida por crecimiento de microorganismos, plantas o animales.

Biomineralización: Conversión completa de sustancias orgánicas a derivados

inorgánicos por organismos vivos, especialmente por microorganismos. *Término relacionado*: mineralización, biomonitorización. *Versión*: monitorización biológica.

Biostático: Que detiene el crecimiento o la multiplicación de los organismos vivos.

Biosinosis: Enfermedad pulmonar (neumoconiosis) frecuentemente profesional, originada por inhalación de fibras de algodón crudo (antes de eliminarse la vaina proteica) y contaminantes microbianos asociados (que posiblemente liberan una glucoproteína). *Término relacionado*: bagazosis, cannabiosis; más general: neumoconiosis.

Biotransformación: Cualquier transformación química de una sustancia producida por organismos vivos o por preparaciones obtenidas de éstos. Conversión de un químico desde una forma a otra por un organismo biológico.

Bomba: Proteína en una membrana que puede transportar una molécula desde un compartimiento a otro contra un gradiente de concentración. También llamada transportador activo.

Bomba de sodio-potasio: Una enzima que utiliza la energía de la hidrólisis del ATP para bombear sodio fuera de la célula y potasio dentro de la célula. También llamada ATPasa sodio-potasio.

C

Cadena respiratoria: La vía que los electrones recorren viajando desde el NADH o FADH₂ a O₂; consiste de tres complejos que bombean protones como un resultado del transporte de electrones y dos transportadores móviles de electrones. También llamada la cadena de transporte de electrones.

Calcio ATPasa (Ca²⁺ ATPasa): Una bomba de calcio dirigida por ATP que mantiene el gradiente electroquímico del ion calcio a través de la membrana plasmática.

Calidad, control de la: (1). Técnicas y actuaciones que se usan para cumplir los requisitos de calidad. (2). En toxicología, procedimientos incorporados a los protocolos experimentales para reducir las posibilidades de error, especialmente el humano; es un requisito de los códigos de buenas prácticas de laboratorio. *Término relacionado*: buenas prácticas de laboratorio, garantía de calidad.

Canal: Una proteína de pasaje que es continua y que permite el flujo de iones rápidamente a través de una membrana eucariótica desde un compartimiento de concentración más alto a un compartimiento más bajo. Los canales (también conocidos como poros en las bacterias), son generalmente compuestos de cuatro a seis subunidades o dominios y son estimulados por el potencial de membrana, efectores alostéricos o modificación covalente.

Canal de unión a ligando: Un canal transmembranal que es abierto por la unión de una o más moléculas a un dominio de unión a ligando de la proteína que conforma el canal.

Canal estimulado por voltaje: Un canal transmembranal que es abierto por la despolarización de la membrana; los canales de sodio y potasio de las membranas axónicas son un buen ejemplo.

Cáncer: Denominación de las tumoraciones malignas. Los carcinomas se originan en las células epiteliales; los sarcomas en el tejido conjuntivo. Más estricto: carcinoma, epiteloma, sarcoma. *Término relacionado*: carcinógeno, carcinogénesis, carcinogenicidad, neoplasia, tumor. Un crecimiento descontrolado de células anormales, creando un tumor que puede invadir los tejidos que lo rodean y puede dispersarse (metástasis) a órganos distantes.

Cáncer, Slope Factor: Un parámetro de evaluación del riesgo clave, derivado por el EPA. Es un estimado de la probabilidad de que un individuo desarrollará cáncer si es expuesto a una cantidad especificada de químico (mg/kg) cada día por un tiempo de vida.

Carcinogénico- La habilidad de una sustancia para causar cáncer.

Carcinógeno: Agente físico, químico o biológico capaz de incrementar la incidencia de neoplasias malignas. Cualquier sustancia que pueda causar cáncer. *Sinón.* cancerígeno. Un compuesto capaz de causar cáncer.

Carcinogénesis: Proceso de inducción de neoplasias malignas por agentes físicos, químicos o biológicos. *Término relacionado:* carcinógeno, cancerígeno.

Carcinoma: Tumor maligno de células epiteliales. *Sinón.* epitelioma. *Término relacionado:* sarcoma.

Carcinogenicidad: El proceso complejo por el cual las células corporales normales son transformadas a células cancerosas. Capacidad para inducir cáncer; según la evidencia que sobre ello se tenga de cada agente (sin atender a la potencia). A partir de todos los datos disponibles, cada agente se clasifica mediante un criterio científico que tiene en cuenta la evidencia obtenida en los estudios sobre humanos y en la experimentación animal y cualquier otro dato relevante, en: Grupo 1. El agente es carcinógeno en humanos; se utiliza esta calificación sólo cuando existe evidencia de ello. Grupo 2. Cuando la evidencia de carcinogénesis en humanos es casi suficiente, pero no hay evidencia experimental que la respalde. Atendiendo a los datos epidemiológicos experimentales y cualquier otro relevante, se distingue: Grupo 2A: Agente probablemente carcinógeno en humanos; existe limitada evidencia sobre humanos pero suficiente con animales. Grupo 2B-. Agente posiblemente carcinógeno; la evidencia en humanos es limitada y tampoco hay suficiente evidencia con animales de experimentación. Grupo 3. El agente no es clasificable como carcinógeno para humanos, y no puede incluirse en otro grupo. Grupo 4. El agente probablemente no es carcinógeno en humanos, la evidencia disponible, tanto de humanos como de experimentación animal así lo sugiere.

Carga corporal: Cantidad total de una sustancia presente en un organismo en un momento dado. La concentración de una sustancia acumulada en el cuerpo.

Cascada, enzimática: Una secuencia de reacciones en las cuales a cada paso un producto estimula una reacción de, generando la amplificación de un estímulo o señal relativamente pequeños.

Catabolismo: Proceso de biotransformación de moléculas complejas a otras más simples, lo que proporciona a menudo energía biológicamente disponible. *Antón,* anabolismo; más general: metabolismo.

Catalizador: Sustancia que modifica la velocidad de una reacción sin consumirse en ella. Pueden ser elementos o sustancias inorgánicas u orgánicas, enzimas, coenzimas, vitaminas u hormonas, cada una de ellas con carácter específico.

Catalítico (grupo): Un aminoácido o cofactor en un sitio activo de las enzimas que directamente participa en la formación o ruptura de uniones covalentes.

cDNA: ADN complementario a una secuencia del ARNm.

Celular (repuesta inmune): Un sistema para el reconocimiento celular de sustancias extrañas que emplean receptores de células T unidos a las células para eliminar células infectadas por un patógeno al estimular la producción de anticuerpos de linfocitos B.

Centrómero: El sitio de unión del huso mitótico en los cromosomas.

Certidumbre o seguridad práctica: Bajo riesgo de exposición a una sustancia potencialmente tóxica, especificado numéricamente (por ejemplo, 1 en 100) o riesgo bajo, socialmente aceptable de efectos adversos por dicha exposición, aplicado a la toma de decisiones sobre seguridad química. *Término relacionado:* riesgo, seguridad.

Cianogénico- Compuesto capaz de liberar ion cianuro, como por ejemplo, el glucósido amigdalina del hueso del melocotón y el albaricoque.

Ciclo biológico: Proceso circular que una sustancia o elemento químico puede seguir en la biosfera. Incluye el paso a través de diferentes medios (aire, suelo, agua), organismos y ecosistemas, y las transformaciones químicas que experimente. *Término relacionado:* biosfera, ecosistema.

Citocromo: Hemoproteína que participa en los procesos bioquímicos oxidativos mediante cambios reversibles del estado de oxidación de su grupo hemoprostético cuyo componente de hierro transfiere el estado ferroso (+ 2) y férrico (+3) durante la transferencia de electrones. La familia del citocromo P-450 son hemotiolato-proteínas. Constituyen familias de isoenzimas y se simbolizan como cit seguido por la longitud de onda de su máximo de absorción; el gen que codifica su síntesis se simboliza como cyt.

Citocromo P450 (sistema de): Encontrado en la mitocondria adrenal y en los microsomas hepáticos, es una cadena de transporte de electrones en la cual el componente terminal es la citocromo P450; este sistema participa en la destoxicación de sustancias extrañas por alterarlas para aumentar su solubilidad y facilitar la excreción. El término abarca un gran número de isoenzimas que son codificadas por una superfamilia de genes. *Término relacionado:* monooxigenasa, oxidasas de función mixta, reacciones de fase 1.

Citocromo c: Es un componente soluble en agua, es un citocromo altamente conservado de la cadena respiratoria que acepta electrones desde la citocromo reductasa y es en cambio oxidada por la citocromo oxidasa.

Citocromo c oxidasa: Es el complejo final de la cadena respiratoria, la citocromo c oxidasa transfiere electrones desde el citocromo c al oxígeno molecular y concomitantemente bombea protones a través de la membrana interna mitocondrial para generar la fuerza motora de protones. También llamado Complejo IV

Citogenética: Rama de la genética que relaciona la estructura y número de los cromosomas en células aisladas, con la variación del fenotipo y genotipo.

Citotóxico: Que produce daño a la función o a la estructura celular.

Clase I del CMH (proteínas): Proteínas de membrana que unen fuertemente fragmentos proteolíticos de proteína celulares y las presentan a las células T. Una proteína extraña presentada a una proteína de clase I del CMH provoca un ataque por las células T asesinas que inician la apoptosis en la célula blanco.

Clase II del CMH (proteínas): Proteínas que se expresan solamente en las células presentadoras de antígenos; las proteínas Clase II del CMH presentan péptidos derivados de la destrucción de proteínas internalizadas por endocitosis.

Clastogénesis: Rotura de cromosomas y/o consecuente ganancia, pérdida o reordenación de los fragmentos cromosómicos. *Término relacionado:* clastógeno.

Clastógeno: Agente que causa rotura de los cromosomas y/o consecuentemente, ganancia, pérdida o reordenamiento de los fragmentos cromosómicos.

Clon: (1). Población de células, derivada por mitosis de una célula única. (2). Moléculas de ADN recombinante que tienen inserta la misma secuencia.

Cloracné: Erupción acneiforme causada por exposición a sustancias químicas, principalmente cloradas, como los bifenilos policlorados o la tetracloro-dibenzo-p-dioxina.

Coadyuvante: (1). En farmacología, sustancia que se añade a un medicamento para acelerar o incrementar la actividad del componente principal. (2). En inmunología, sustancia (como el hidróxido de aluminio) u organismo (como el bacilo tuberculoso bovino) que aumenta la respuesta a un antígeno. *Sinón.* adyuvante.

Co-carcinógeno: Factor físico, químico o biológico que intensifica el efecto de un carcinógeno.

Coefficiente de absorción (en biología): Relación entre la cantidad de sustancia absorbida y la administrada; en el caso de exposición a partículas por vía respiratoria, el coeficiente es la relación entre la cantidad absorbida y la que llega a los pulmones. *Término relacionado:* dosis absorbida. *Sinón.* parcial factor de absorción.

Coefficiente de partición (reparto): Razón de la distribución de una sustancia entre dos fases cuando el sistema está en equilibrio; la razón de concentraciones de la misma especie molecular en las dos fases es constante a temperatura

constante. Los coeficientes de partición utilizados con mayor frecuencia en toxicología son las distribuciones lípido/agua y octanol/agua. *Término relacionado:* log Pow.

Coefficiente de partición octanol-agua (Pow, Kow): Medida de la lipofilia, mediante la determinación del equilibrio de la distribución entre el octanol-1-ol (n-octanol) y el agua, que se utiliza en farmacología y en la estimación del destino y transporte de sustancias químicas en el medio ambiente. Es la proporción, de la cantidad de una sustancia que se disolverá en el octanol contra la cantidad que se disolverá en el agua. Valores altos se refieren a que hay una tendencia de la sustancia a ser almacenada en los tejidos grasos. *Término relacionado:* lipofilia, log Kow, log Pow, coeficiente de partición del carbono orgánico.

Coefficiente de partición del carbono orgánico (Koc): Medida de la tendencia de las sustancias orgánicas para ser absorbidas por el suelo y los sedimentos. Se expresa como (mg sustancia absorbida)/(Kg carbono orgánico) $Koc = (mg \text{ sustancia disuelta}) / (\text{litro de disolución})$. La Koc es específica de la sustancia y en gran medida independiente de las propiedades del suelo.

Cohorte: Ver estudio de cohorte.

Competitiva, inhibición: Es la reducción en la tasa de actividad de una enzima, observada cuando la enzima puede unir el sustrato o el inhibidor, pero no ambos. Muchos inhibidores competitivos semejan el sustrato y compiten con él por la unión al sitio activo. La liberación de la inhibición por saturación con el sustrato es una característica cinética de la inhibición competitiva.

Complejo principal de histocompatibilidad (CMH): Proteínas integrales de membrana sobre la superficie de una célula, que se unen y presentan péptidos derivados de la digestión de proteínas del citosol (proteínas de la clase I CMH) o desde compartimientos endosomales (proteínas de clase II CMH). Péptidos extraños son unidos a proteínas de clase I CMH marcándolos para destrucción por las células T asesinas, mientras que aquéllos están unidos a proteínas de clase II CMH y proporcionan una señal para las células T cooperadoras, las cuales pueden, en cambio, estimular la producción de linfocitos B.

Complejo multienzimático: Una cadena de polipéptido que contiene dominios para dos o más actividades enzimáticas.

Concentración: Cantidad de una sustancia, expresada en peso o en moles (S), por unidad de peso o volumen del medio en que se encuentra ($C=S/Kg$; $C=S/L$). Puede expresarse como porcentaje (riqueza). No es sinónimo de dosis.

Concentración crítica: Proporción de una sustancia en un órgano o célula, a partir de la cual se originan efectos tóxicos en éstos.

Concentración crítica poblacional (PCC, en inglés): Concentración de una sustancia en el órgano crítico a la que un porcentaje especificado de la población expuesta ha alcanzado la concentración crítica: PCC-10 corresponde a 10%, PCC-50 a 50%, etc. (de forma similar al uso de la DL50).

Concentración efectiva (CE): Proporción de una sustancia en un medio que causa un determinado efecto en un sistema dado; la CE-50 es la concentración que causa 50% del efecto máximo. *Término relacionado:* concentración letal.

Concentración efectiva media (CE50): Concentración, calculada estadísticamente, de una sustancia en el medio, que se espera que produzca un determinado efecto en 50% de los organismos de experimentación de una población dada, bajo un conjunto de condiciones definidas.

Concentración estimada de exposición (CEE): Proporción, medida o calculada, en relación con la unidad de masa del medio en que se encuentra, de una sustancia a la que un organismo está expuesto, considerando todas las fuentes y vías de exposición.

Concentración inhibitoria (CI): Proporción de una sustancia en un medio que origina una inhibición determinada (ej. de crecimiento, de movimiento), en un sistema de ensayo; la CI-50 causa 50% de la inhibición máxima. *Término relacionado:* concentración efectiva, concentración letal, dosis inhibitoria.

Concentración letal (CL): Proporción de una sustancia tóxica en un medio, que causa la muerte después de un cierto período de exposición. *Término relacionado:* concentración efectiva, dosis letal.

Concentración letal absoluta (CL-100): Mínima concentración de una sustancia en el ambiente que mata a la totalidad (100%) de los organismos de una especie ensayados bajo condiciones definidas.

Concentración letal media (CL50): Concentración, calculada estadísticamente, de una sustancia en el medio, que se espera que mate a 50% de los organismos de una población bajo un conjunto de condiciones definidas.

Concentración letal mínima: La concentración más baja que se sepa que produce la muerte.

Concentración letal mínima (CLmin): La concentración más baja de una sustancia tóxica en un medio que mata a algún individuo de organismos de experimentación bajo un conjunto de condiciones definidas.

Concentración máxima aceptable (MAC): Concentración en el nivel más alto para la exposición a largo plazo a un químico que no producirá efecto adverso. Ver máxima concentración admisible.

Concentración máxima tolerable (MTC, en inglés): Máxima concentración de una sustancia en el medio que no causa la muerte en animales de experimentación.

Concentración media ponderada en el tiempo (TLV-TWA): Es el valor límite establecido para una jornada normal de trabajo de 8 horas y una semana laboral de 40 horas, al que pueden estar expuestos casi todos los trabajadores repetidamente día tras día, sin manifestar efectos adversos. *Término relacionado:* media ponderada en el tiempo.

Concentración-efecto (curva): Gráfica que relaciona la concentración de la exposición y la magnitud del cambio biológico resultante. *Término relacionado:* curva dosis-efecto. *Sinón.* curva exposición-efecto.

Concentración-efecto (relación): Asociación entre la concentración de la exposición y la magnitud del cambio gradual resultante en individuos o en una población. *Término relacionado-*, relación dosis-efecto.

Concentración-respuesta (curva): Gráfico que relaciona la concentración de la exposición y la proporción de individuos de la población que manifiesta un efecto determinado. *Término relacionado:* curva dosis-respuesta.

Concentración-respuesta (relación): Asociación entre la concentración de la exposición y la incidencia de un determinado efecto biológico en la población expuesta. *Término relacionado:* relación dosis-respuesta.

Conjugado: (1). Derivado de una sustancia formado en los procesos de biotransformación, mediante su combinación con compuestos endógenos, tales como los iones acetato o sulfato, ácido glucurónico, o glutatión, glicina, etcétera. (2). Compuesto producido por la unión de dos o más sustancias, como los conjugados de los anticuerpos con los fluorocromos, enzimas, radioisótopos, entre otros.

Contaminación del medio ambiente: La presencia de sustancias peligrosas en el medio ambiente. Desde el punto de vista de salud pública, la contaminación del medio ambiente es tratada cuando puede perjudicar la salud y la calidad de vida de las personas que viven y trabajan cerca de la contaminación.

Contaminante: (1). Agente microbiano indebidamente presente en un medio. (2). Impureza menor presente en una sustancia. (3). Material extraño inadvertidamente añadido a una muestra antes o durante el análisis químico o biológico. (4). Componente indeseable de un alimento, medicamento o cualquier otro producto, que puede entrañar riesgo al usuario consumidor. (5). Componentes indeseables del medio ambiente. *Sinón.* pululante.

Contaminante primario: Cualquier materia indeseable, sólida, líquida o gaseosa presente en el medio ambiente; la cualidad de "indeseable" viene determinada por su concentración. Se denomina contaminante primario al directamente

emitido por una fuente, y contaminante secundario al formado posteriormente en el medio.

Contraindicación: Situación que transforma en inconveniente o indeseable una actuación o tratamiento.

Control: (1). Caso, grupo o individuo seleccionado para usarlo como referencia en un estudio por sus características específicas, como edad, sexo, raza, estatus económico, etcétera. (2). Sustancia o preparación conocida que se utiliza como referencia o testigo en las determinaciones cualitativas y cuantitativas, para detectar interferencias o errores analíticos. *Término relacionado:* patrón, estándar.

Corrosión: La acción química directa que produce un daño irreversible en el sitio de contacto. Es manifestado por ulceración, necrosis y formación de cicatriz.

Corrosivo: Sustancia que por contacto ejerce un efecto destructivo superficial; en toxicología destacan estas lesiones en piel, ojos, mucosa del tracto respiratorio o gastrointestinal, etcétera.

Crítica (concentración): Ver concentración crítica.

Crítico (órgano): (1). En toxicología, órgano que primero alcanza la concentración crítica de una sustancia potencialmente tóxica, bajo circunstancias de exposición específicas, en una población determinada. (2). En radiobiología, órgano en el que las radiaciones producen mayor daño en el individuo o en su descendencia.

Crítico (efecto): Primer efecto adverso que aparece cuando en el órgano crítico se alcanza la concentración o nivel umbral (crítico).

Crítico (período de desarrollo): Estado del desarrollo de un organismo que es de particular importancia para alcanzar el desarrollo completo de alguna estructura o función anatómica, fisiológica, metabólica o psicológica; tal período puede estar asociado con muy alta susceptibilidad hacia determinados tóxicos.

Cromátida: Cada uno de los dos filamentos unidos por el centrómero que forman un cromosoma, (preguntar al autor si es esdrújula)

Cromátidas hermanas (intercambio de SCE): Distribución recíproca de cromatina por rotura y unión recombinada de las cromátidas de un mismo cromosoma (entrecruzamiento). La inducción de aumento de ocurrencia de este fenómeno durante la mitosis se interpreta como mutagenicidad.

Cromosoma: Estructura autorreplicante formada por ADN acomplexado con proteínas, implicada en el almacenamiento y transmisión de la información genética; la estructura física que contiene los genes. *Término relacionado:* cromátida. Uno de un grupo de estructuras que se forman en el núcleo de una célula durante la división celular. Los cromosomas, portadores del ADN, portan el código genético para el organismo.

Cromosoma (aberration del): Ver aberración cromosómica.

Cronotoxicología: Estudio de la influencia de los ritmos biológicos sobre la toxicidad de las sustancias.

Curva dosis-efecto: Expresión gráfica de la relación entre la dosis y la magnitud de los cambios producidos. *Término relacionado:* curva concentración-efecto; curva dosis-respuesta.

Curva dosis-respuesta: Expresión gráfica de la relación entre la dosis y la proporción (%) de los individuos de una población que experimentan o no un efecto determinado. *Término relacionado:* curva concentración-respuesta, respuesta.

D

Dependencia: (1). Situación de un individuo que precisa absorber una sustancia para mantener la salud o normalizar sus funciones físicas o psíquicas o ambas. (2). Necesidad de la presencia de determinados iones metálicos para la actividad de ciertas enzimas.

Depósito: Acción y efecto de separación, a causa de la gravedad, de partículas que se hallan en suspensión en un fluido (gas o líquido); se aplica a la sedimentación

de materia particulada en las vías aéreas y alvéolos, o en un compartimiento de un ecosistema. *Sinón.* sedimentación, sedimento. *Sinón.* parcial acumulación. *Antón,* suspensión.

Descalcificador: Productos que incrementan la capacidad limpiadora de los detergentes, fundamentalmente por eliminar la dureza del agua; los más usados son fosfatos complejos (especialmente tripolifosfato sódico, por ejemplo trifosfato pentasódico), carbonato y silicato sódicos. Son agentes muy contaminantes de las aguas.

Deshidrogenasa: Enzima que cataliza la oxidación de compuestos por sustracción de átomos de hidrógeno.

Desensibilización: Supresión de la sensibilidad de un organismo hacia un alérgeno al cual había sido expuesto anteriormente.

Desintoxicación: Tratamiento de pacientes intoxicados a fin de reducirles la probabilidad o severidad de los efectos nocivos. *Término relacionado-*, destoxicación.

Destoxicación: Procesos de transformación química que hacen a una molécula menos tóxica. *Término relacionado-*, desintoxicación.

Diana (biológica): Población, organismo, órgano, tejido, célula o constituyente celular sobre el que ejerce su acción un agente físico, químico o biológico. *Término relacionado-*, receptor.

Difusión facilitada: Es el pasaje de moléculas o iones por una membrana celular con la ayuda de una proteína portadora específica. Es dependiente del gradiente de concentración. Transporte de un ion o una molécula bajo un gradiente (G) de concentración, donde el G para las especies transportadas es negativo. También llamado transporte pasivo.

Difusión lateral: La habilidad de moléculas de lípidos y proteínas para moverse lateralmente en la membrana rápida y espontáneamente.

Digitalis: Es una mezcla de esteroides cardiotónicos derivados de la hoja seca de la planta foxglove; tales esteroides inhiben la bomba de sodio-potasio.

Diploidía: Doble dotación cromosómica de las células. Los cromosomas se presentan en parejas homologas. Las células somáticas (no reproductoras) humanas normales son diploides (tienen 46 cromosomas), mientras que las células germinales, con 23 cromosomas, son haploides. *Términos relacionados-*, haploide, meiosis, mitosis.

Discordancia (genética): Cualquier diferencia de caracteres entre individuos debida a causas genéticas, como puede ocurrir en gemelos dicigóticos, o entre parejas en un estudio de cohortes. *Antón,* concordancia.

Displasia: Desarrollo anormal de un órgano o tejido.

Distribución: (1). Fase del tránsito de una sustancia en el organismo, desde la absorción hasta alcanzar el equilibrio de concentraciones; si se produce almacenamiento, puede suceder una redistribución antes de la eliminación. (2). Dispersión de una sustancia y sus derivados a través del ambiente.

Dominio: Es una unidad independientemente plegada en la estructura terciaria de una cadena polipeptídica; puede contener un gran número de estructuras supersecundarias. En complejos multienzimáticos, cada dominio puede llevar a cabo una o más reacciones catalíticas. En las proteínas, es una unidad compacta globular de 100 a 400 residuos, posiblemente unidos a otros dominios por un segmento polipeptídico flexible; con frecuencia codificado por un exón específico en el gen que codifica a la proteína.

Dominio de unión al ADN: Es la región estructural de un factor de transcripción que reconoce y se une a una secuencia particular de ADN. Ver dominio de activación.

Dosis: Cantidad de sustancia administrada o absorbida por un individuo en proporción a su peso o volumen corporal, ordinariamente en 24 horas. Se suele expresar en mg/Kg.

Dosis absorbida (de una sustancia): La cantidad de sustancia que ingresa en

un organismo o se incorpora a órganos o tejidos, usualmente expresada como miligramos de la sustancia por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Dosis crónica: Sustancia administrada o recibida gradualmente sobre un período prolongado de tiempo (meses a años).

Dosis efectiva (DE): Dosis de una sustancia que origina un efecto definido en un sistema dado; la DE-50 es la dosis que causa 50% del efecto máximo; más general: dosis. *Término relacionado-*, dosis letal, DL-50.

Dosis efectiva media (DE50): Dosis, calculada estadísticamente, de un agente químico o físico (radiación) que se espera que produzca un efecto determinado en 50% de los organismos de experimentación de una población o que produzca la mitad del efecto máximo en un sistema biológico bajo un conjunto de condiciones definidas.

Dosis estimada de exposición (DEE): Proporción de una sustancia en relación con el peso de un organismo (dosis) al que éste puede verse expuesto, considerando todas las fuentes y vías.

Dosis fija (procedimiento): Ensayo de toxicidad aguda en el que se prueba sólo un pequeño número de dosis (3-4) predeterminadas, para identificar cuál de ellas produce toxicidad evidente sin letalidad; el ensayo puede repetirse con dosis más altas o más bajas (test arriba/abajo) (*up and down*) hasta satisfacer el criterio; más específico: ensayo límite.

Dosis humana equivalente: Dosis de un agente que se cree ejerce sobre el hombre la misma magnitud del efecto tóxico inducido en animales por una dosis conocida.

Dosis inhibitoria (DI): Dosis absorbida de una sustancia que causa una inhibición definida en un sistema de ensayo; la DI-50 es la dosis que causa 50% de la inhibición máxima. *Término relacionado:* dosis efectiva, dosis letal, concentración inhibitoria.

Dosis letal absoluta (DL-100): Mínima cantidad de una sustancia por unidad de peso corporal, que mata la totalidad de los animales del ensayo bajo condiciones definidas.

Dosis letal media (DL50): Dosis, calculada estadísticamente, de un agente químico o físico (radiación) que se espera que mate a 50% de los organismos de una población bajo un conjunto de condiciones definidas.

Dosis letal media acumulativa: Cantidad total administrada de una sustancia asociada con la muerte de la mitad de la población de animales, cuando las dosis administradas son fracciones de la DL50. La cantidad total estimada puede variar con el tamaño de las fracciones y con el tiempo de observación; más general: dosis letal media.

Dosis letal mínima (DLmin): La menor cantidad de sustancia que introducida en el organismo produce la muerte a algún animal de experimentación bajo un conjunto de condiciones definidas.

Dosis máxima tolerable (MTD, en inglés): Cantidad máxima de una sustancia que introducida en el organismo no mata a los animales de experimentación.

Dosis máxima tolerada (MTD, en inglés): Dosis alta utilizada en ensayos de toxicidad crónica que, de acuerdo con un estudio adecuado de toxicidad subcrónica, se espera que produzca una toxicidad limitada al administrarla durante el tiempo del ensayo. No debe producir: a) efecto tóxico manifiesto como muerte o disfunción celular u orgánica, b) manifestaciones tóxicas que se sepa que reducen la vida del animal excepto como consecuencia de desarrollo neoplásico, c) un retraso superior a 10% del peso corporal en la evolución ponderal, respecto a los animales control. En algunos estudios, se excluye la consideración de efectos tóxicos que pueden interferir con un efecto carcinógeno.

Dosis narcótica media (DN50): Dosis, calculada estadísticamente, de una sustancia que se espera que produzca narcosis a 50% de los animales de experimentación bajo un conjunto de condiciones definidas.

Dosis no efectiva: Cantidad de sustancia que no tiene ningún efecto en el

organismo. Es inferior al umbral del efecto perjudicial y se estima al establecer éste. Sinón. dosis subumbral. *Término relacionado*: umbral.

Dosis regulada: Término usado por la EPA (USA) para describir la dosis esperada resultante de la exposición humana a una sustancia en el nivel al que está regulado en el ambiente.

Dosis subumbral: Sinón. dosis no efectiva.

Dosis total: La suma de todas las dosis individuales que pueden recibirse durante un período de tiempo.

Dosis tóxica: Proporción de una sustancia que produce intoxicación sin que llegue a ser letal.

Droga: (1). Cualquier sustancia que cuando es absorbida por organismos puede modificarles una o más de sus funciones. Sinón. fármaco. (2). Forma bruta o extracto de productos naturales, de aplicación en la industria, las artes o la farmacia. (3). Término usado para designar medicamentos (América) y sustancias de uso abusivo (drogas de abuso).

E

Ecogenética: Estudio de la influencia de los factores hereditarios sobre los efectos de los xenobióticos en los distintos individuos. Sinón. parcial farmacogenética, toxicogenética. *Término relacionado*: polimorfismo.

Ecología: Del griego *oikos*, casa. Rama de la biología que estudia las interacciones entre los organismos vivos y todos los factores de su ambiente, incluidos los demás organismos.

Ecología humana: Estudio de las interrelaciones de los humanos con su medio ambiente -físico, biológico, socio-económico y cultural- incluyendo las relaciones entre los individuos o grupos humanos con otros grupos humanos o de otras especies.

Ecológico: Un término que se refiere al ambiente general.

Ecosistema: Entidad funcional constituida por todos los organismos (microorganismos, animales y plantas) que viven en un área natural determinada y que interactúan mutuamente con los componentes físicos y químicos de su ambiente; es la unidad estructural y funcional en ecología.

Ecotoxicidad: Efectos tóxicos sobre los organismos del medio ambiente además de los humanos.

Ecotoxicología: Estudio de los efectos tóxicos de los agentes físicos y químicos sobre las poblaciones y comunidades de los ecosistemas; abarca las formas de transferencia de estos agentes y sus interacciones con el ambiente.

Efecto a largo término (o plazo): Sinón. efecto crónico. Antón, efecto agudo. *Término relacionado*: efecto subcrónico.

Efecto acumulativo: Cambios adversos globales consecuentes a repetidas dosis de sustancias nocivas o de radiaciones, cuyas consecuencias biológicas van incrementándose.

Efecto aditivo: Consecuencia de la exposición a dos o más agentes físicos o químicos que actúan simultáneamente, sin interacción, y cuyo efecto total es la suma simple de cada agente por separado, en las mismas condiciones. Las dosis o concentraciones de sustancias con acción simple similar poseen carácter aditivo. *Término relacionado*-, antagonismo, efecto combinado, potenciación, sinergia.

Efecto adverso: Cambio en la morfología, fisiología, crecimiento, desarrollo o tiempo de vida de un organismo, que afecta su capacidad funcional o de la homeostasis, o presenta un incremento de su susceptibilidad a los efectos dañinos de influencias ambientales.

Efecto agudo: Aquel de rápida aparición y curso (en las primeras 24 horas o en los primeros 14 días, según el tipo de estudio) producidos por una sola dosis o por corta exposición a una sustancia o radiación. Un efecto que ocurre casi

inmediatamente (horas/días) después de una exposición breve o única a un agente tóxico. Generalmente, los efectos agudos serán evidentes dentro de 14 días.

Efecto cuantál: Condición que puede expresarse solamente como que "ocurre" o que "no ocurre", como la muerte o la aparición de un tumor. *Antón*, efecto gradual. *Término relacionado*: efecto aleatorio. *Sinón*. efecto todo o nada.

Efecto gradual: Consecuencia que puede ser medida en una escala graduada de intensidad o severidad y su magnitud se relaciona directamente a la dosis o la concentración de la sustancia que lo produce. *Antón*, efecto de todo o nada, efecto cuántico. *Término relacionado*: efecto estocástico (aleatorio).

Efecto intermitente: Cambio biológico que aparece y desaparece a intervalos. *Sinón*. efecto discontinuo.

Efecto latente: Aún no manifestado. *Término relacionado*: efecto retardado.

Efecto colateral: Acción de un fármaco distinta de la pretendida. *Sinón*. efecto secundario.

Efecto del primer-paso: Se refiere a la biotransformación de una sustancia en el hígado después de la absorción del intestino y antes de que alcance la circulación sistémica. Cambio circunscrito al lugar de contacto entre el organismo y un tóxico. *Antón*, efecto sistémico.

Efecto poblacional: Número absoluto o incidencia de casos ocurridos en un grupo de individuos.

Efecto retardado: Cambios aparecidos un tiempo después de terminada la exposición a un tóxico. *Sinón*. efecto latente. *Término relacionado*: período de latencia.

Efecto sistémico: De carácter generalizado o que ocurre en distinto lugar de aquel por el que el agente penetró en el cuerpo. Requiere la absorción y distribución del tóxico por el cuerpo. *Antón*, efecto local.

Efecto subagudo: Cambio biológico resultante de la exposición continua o repetida a lo largo de 21 días. *Sinón*. efecto subcrónico. *Término relacionado*: toxicidad subaguda.

Efecto subclínico: Cambio biológico consecuente a la exposición a un agente patógeno, antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad.

Efecto subcrónico: Cambio biológico resultante de una exposición durante 10% del período de vida del organismo estudiado; en experimentación animal se estima este período como de tres meses (90 días). *Sinón*. parcial efecto subagudo. *Término relacionado*: toxicidad subcrónica.

Efecto todo o nada: Ver *Sinón*. efecto cuantál. *Término relacionado*: efecto estocástico (aleatorio).

Efluente: Líquido, sólido o gas emitido o descargado desde una fuente al medio ambiente. *Término relacionado*: emisión.

ELISA (enzyme-linked immunoabsorbant assay): Es un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para la cuantificación de la presencia de un antígeno usando una enzima enlazada a un anticuerpo para el antígeno.

Eliminación: Resultado global de los procesos de biotransformación y de excreción por los que el organismo se libera de las sustancias. *Término relacionado*: aclaramiento, biotransformación, excreción.

Embrión: Estado del desarrollo durante el que se forman los órganos y sistemas. (1). En los humanos, desde la segunda semana, tras la concepción, a la octava, ambas inclusive. (2). En los pájaros, desde la fertilización del huevo a la eclosión. (3). En las plantas, dentro de la semilla. *Término relacionado*: feto.

Embriotoxicidad: Capacidad de una sustancia para producir efectos tóxicos en la progenie durante el primer período de la preñez, desde la concepción al estado fetal. Estos efectos pueden incluir malformaciones, disfunciones, alteraciones del crecimiento, muerte prenatal y funciones postnatales alteradas. *Término relacionado*: toxicología del desarrollo, teratogénesis.

Emisión: Liberación de sustancias desde una fuente al ambiente. *Sinón*. descarga. *Antón*, inmisión. *Término relacionado*: efluente.

Emisión, (límite de): Valor máximo permisible de descarga de una sustancia al medio; se expresa normalmente como concentración media ponderada en el tiempo o como valor techo.

Endemia: Enfermedad habitual o repetitiva en una zona geográfica o una población, normalmente a causa de factores geográficos o climatológicos.

Energía libre de activación: Es la energía requerida para formar el estado de transición desde el sustrato de una reacción.

Enfermedad: Situación patológica que presenta un conjunto de síntomas peculiares que la distingue como entidad anormal de otras situaciones normales o patológicas.

Enfermedad autoinmunitaria: Situación patológica que aparece cuando un organismo produce anticuerpos (autoanticuerpos) o células específicas, que se unen a constituyentes de los propios tejidos (autoantígenos) y causan daño tisular; son ejemplos artritis reumatoide, miastenia gravis, esclerodermia, etcétera. *Término relacionado:* alergia, anticuerpo, antígeno, hipersensibilidad, respuesta inmunitaria.

Enfermedad de Minamata: Neuropatía producida por ingestión de pescado contaminado con metilmercurio, reconocida por primera vez en la Bahía de Minamata en Japón.

Enfermedades mitocondriales: Un grupo de enfermedades que son resultado de las mutaciones en el ADN mitocondrial; son más prevalentes en los tejidos que dependen sobre todo de la fosforilación oxidativa, tales como el corazón y el sistema nervioso.

Ensayos: (1). En toxicología analítica: análisis cualitativo o cuantitativo por aplicación de métodos establecidos y la comparación de los resultados con estándares previstos. (2). En toxicología experimental: evaluación de los efectos tóxicos potenciales de las sustancias mediante su aplicación, a diferentes dosis, a organismos apropiados o sistemas biológicos por vías adecuadas de exposición o administración. *Término relacionado:* bioensayo.

Ensayo de carcinogenicidad: Estudio a largo plazo (crónico) diseñado para cualquier posible efecto carcinógeno de una sustancia.

Ensayo límite: Ensayo de toxicidad aguda en el que, si no existen efectos adversos a una dosis máxima preseleccionada, no es necesario estudiar niveles a exposición superiores. *Término relacionado:* ensayo de dosis fijas.

Ensayo de maximización en cobayo (de Magnusson y Kligman): Prueba cutánea ampliamente usada para detectar posibles alérgenos por contacto; se considera un método útil para identificar sensibilizantes fuertes o moderados para el hombre.

Ensayo de translocación heredable: Una prueba de mutagenicidad en que la mosca de la fruta macho (*Drosophila*) o en ratones se engendran hembras non-expuestas. Los machos de la descendencia (generación F1) se engendran para descubrir la presencia de translocaciones cromosomales, lo que indica este tipo específico de mutación.

Ensayo de toxicidad: Estudio experimental de los efectos adversos de una sustancia sobre un organismo vivo, durante un tiempo determinado y condiciones definidas. *Término relacionado:* ensayos de toxicidad aguda, ensayos de toxicidad crónica, ensayos de carcinogenicidad.

Ensayo de toxicidad aguda: Estudio experimental para determinar los efectos adversos que pueden aparecer en un corto tiempo (usualmente dos semanas) después de una dosis única de una sustancia, o de varias dosis administradas en 24 h. *Término relacionado:* ensayo límite, dosis letal media (DL50).

Ensayo de toxicidad crónica: Estudio en el cual se observan organismos a lo largo de una gran parte de su vida, durante y después de la exposición a la sustancia que se ensaya. *Sinón.* ensayo a largo plazo. *Antón,* ensayo de toxicidad aguda.

Enzima: Catalizador de las reacciones bioquímicas, que facilita la transformación

de los sustratos. Macromoléculas biológicas que actúan como catalizadores para reacciones bioquímicas,- aunque casi todas son compuestas de proteínas, recientemente moléculas de ARN catalíticamente activas han sido descubiertas. **Epidemiología:** Estudio de la distribución de estados de salud y sus determinantes en las poblaciones y la aplicación de este estudio al control de problemas sanitarios.

Epidemiología descriptiva: Estudio de la presentación de enfermedades o alteraciones de la salud en una población, incluyendo observaciones generales sobre las relaciones de la enfermedad con características como edad, sexo, raza, ocupación, clase social, localización geográfica, etcétera. Las principales características se agrupan en individuos, tiempo y lugar.

Epigénesis, epigenético: Cambios en un organismo a causa de alteraciones en la expresión de la información genética, sin alteración del genoma; se afecta el fenotipo pero no el genotipo. *Término relacionado-*, mutación, fenotipo, tumor.

Epítope: El sitio específico sobre un antígeno que es reconocido por un anticuerpo. También conocido como determinante antigénico.

Epitelioma: Tumor originado en el epitelio; más específico: carcinoma.

Epítome: Parte de una molécula que actúa como determinante antigénico; una macromolécula puede contener muy diferentes epítomes, cada uno de ellos capaz de estimular la producción de un anticuerpo específico.

Eritema: Enrojecimiento de la piel producido por congestión (afluencia o acumulación de sangre, generalmente por vasodilatación) de los capilares.

Escarra: Costra (pústula) seca en una zona de piel quemada. Especie: (1). En biología, grupo de organismos de ancestros comunes, que son capaces de reproducirse entre sí dando descendencia fértil. (2). En química, sustancia química pura.

Espécimen: Porción de cualquier sustancia, material, organismo, tejido, sangre, orina, heces, entre otras, o medio ambiente, que se asume representa a la totalidad en el momento de su obtención, y que se toma con propósitos de diagnóstico, identificación, estudio o demostración. *Término relacionado:* muestra.

Estadio 1 del metabolismo: Un estadio en el cual grandes moléculas son despedazadas dentro de unidades más pequeñas; el glucógeno, por ejemplo, es convertido en glucosa.

Estadio 2 del metabolismo: Un estadio en el cual pequeñas moléculas son degradadas a unos intermediarios clave, tales como la acetil CoA, en el metabolismo.

Estado inducido: La modificación de la forma de un sitio activo en una enzima después de que el sustrato es unido.

Estado de transición: Una especie química que tiene la más alta energía libre y la más baja concentración de aquellas sobre la vía desde un sustrato a un producto.

Estadio 3 del metabolismo: Un estadio que consiste del ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa; la vía final común para la oxidación de moléculas como fuentes de energía.

Estándar: (1). Aquello que se establece como modelo o unidad para otros de similar naturaleza. (2). Especificación (conjunto de características) técnica, generalmente en forma de documento accesible, establecida con el consenso general, aprobación de todos los interesados, basada en resultados consolidados de carácter científico, técnico o experimental, con el objetivo de obtener los beneficios óptimos y aprobada por un organismo reconocido de carácter nacional, regional o internacional. *Sinón.* directriz técnica. (3). Sustancia de referencia con fines analíticos. *Sinón.* material estándar.

Estándar de protección primaria: Nivel máximo aceptado de un contaminante (o de su indicador) en el organismo diana, o en parte de éste. Ingesta máxima aceptada de un contaminante o agente perjudicial en circunstancias determinadas.

Estannosis: Neumoconiosis ocasionada por la inhalación de polvo o vapor de estaño.

Estimación de la exposición: Medida de la concentración (o intensidad) duración y frecuencia de la exposición a un agente presente en el ambiente. *Término relacionado:* estimación de riesgo.

Estocástico: Perteneciente o alcanzado por suerte y por consiguiente con participación y obedeciendo las leyes de la probabilidad. *Sinón.* casual, por azar.

Estocástico, (efecto): El efecto aparece como consecuencia del azar; incluso para un individuo, no hay dosis umbral por debajo de la cual el efecto no aparecería, pero la posibilidad de experimentar el efecto se incrementa con la dosis. Los trastornos hereditarios y el cáncer inducido por radiaciones se consideran efectos estocásticos. *Término relacionado:* efecto todo o nada, efecto cuantal. **Estudio analítico (en epidemiología):** Estudio de comprobación de hipótesis que investiga la relación entre una enfermedad dada o determinado estado de salud o de otra variable dependiente y de los posibles factores causales. En un estudio analítico, los individuos de la población se clasifican de acuerdo con la ausencia o presencia (o futuro desarrollo) de una enfermedad específica y de acuerdo con atributos que pueden modificar su ocurrencia. Los atributos pueden ser edad, raza, sexo, otra/s enfermedad/es, características genéticas, bioquímicas, fisiológicas, situación económica, ocupación, residencia, y distintos aspectos del ambiente o el comportamiento individual. Los tres tipos de estudio analítico son: transversales (de prevalencia), cohorte (prospectivo) y casos control (retrospectivo).

Estudio de casos-contrroles: Un tipo de estudio de epidemiología para investigar la causa de la toxicidad. Compara las historias de exposición de los humanos que tienen un efecto tóxico particular, con aquellas de individuos normales. *Sinón.* estudio retrospectivo, estudio comparativo de casos, estudio de historias de casos.

Estudio de cohorte: Un estudio epidemiológico en el cual un cohorte (grupo) de individuos con exposición a un químico y un cohorte sin exposición son seguidos sobre el tiempo para comparar la ocurrencia de enfermedad. El término cohorte se ha ampliado para describir cualquier grupo de personas sobre las que se realiza un rastreo o un seguimiento a lo largo de un período de tiempo (estudio prospectivo).

Estructura cuaternaria: En las proteínas que contienen más de una cadena polipeptídica, se refiere a los arreglos espaciales de aquellas cadenas (subunidades) y la naturaleza de los contactos entre ellas.

Estructura primaria: Usualmente se refiere a la secuencia lineal de aminoácidos en una proteína. Más general: es la secuencia lineal de unidades que forman un polímero.

Estructura secundaria: En una proteína, el arreglo espacial de los residuos de aminoácidos que son relativamente cercanos uno al otro en la secuencia lineal; la hélice α y las hebras β , son ambos elementos de la estructura primaria.

Estructura terciaria: En las proteínas, el arreglo especial de los residuos de aminoácidos que están lejos unos de otros en la secuencia lineal, también como el patrón de enlaces disulfuro.

Etiología: (1). Estudio de la causa, origen o motivo de una enfermedad. (2). Causa, origen o motivo de una enfermedad. *Término relacionado:* epidemiología.

Extracción por sal (salting out): Una técnica de purificación de proteínas basada en el hecho de que la solubilidad de la mayoría de las proteínas se disminuye a concentraciones más altas de sal; consecuentemente, diferentes proteínas precipitarán a concentraciones variadas de sal.

Evidencia limitada (en relación con la carcinogenicidad): Conjunto de datos e informes científicos que sugieren que un agente puede causar un efecto, pero sin que esta sugerencia sea lo suficientemente fuerte como para considerar demostrado el hecho. *Término relacionado:* carcinógeno, clasificación según IARC.

Evidencia suficiente: Colección de hechos y referencias científicas que permiten establecer que un determinado efecto es causado por un agente. *Término relacionado:* evidencia limitada, clasificación de carcinógenos IARC.

Evidencia tóxica: Grado en el que los datos científicos disponibles apoyan la hipótesis de que una sustancia causa un efecto tóxico determinado.

Excipiente: Sustancia más o menos inerte añadida a un fármaco para darle consistencia o forma conveniente. *Término relacionado:*, vehículo.

Excreción: Eliminación de sustancias endógenas o absorbidas, o de sus metabolitos o productos de desecho, a través de los órganos del cuerpo, y por medio de orina, bilis, heces, sudor, leche, aliento, pelos, uñas, etcétera. Los órganos principales de excreción son riñón y tubo digestivo. *Término relacionado:* aclaramiento, eliminación.

Exposición: (1). Situación en la cual una sustancia puede incidir, por cualquier vía, sobre una población, organismo, órgano, tejido o célula diana. (2). Concentración, cantidad o intensidad de un determinado agente físico, químico o biológico, que incide sobre una población, organismo, órgano o célula diana; usualmente se expresa en términos cuantitativos de concentración, duración y frecuencia (para agentes químicos y microbiológicos) o de intensidad (para agentes físicos). *Término relacionado:* tiempo de exposición, límites de exposición.

Exposición accidental: Contacto no intencionado con una sustancia o cambio en el medio ambiente, que se produce por accidente.

Exposición crónica: Exposición continua durante un largo período o una fracción significativa del tiempo de vida de los individuos considerados. *Antón.* exposición aguda.

Exposición de corta duración, límite de (TLV-STEL, en inglés): Concentración a la que los trabajadores pueden estar expuestos de manera continua durante un corto espacio de tiempo sin sufrir: 1) irritación, 2) daños crónicos o irreversibles en los tejidos, o 3) narcosis en grado suficiente para aumentar la posibilidad de lesiones accidentales, menoscabar la reproducción o reducir sustancialmente la eficacia en el trabajo y siempre que no se sobrepase la concentración media ponderada en el tiempo (TLV-TWA).

Exposición (estimación biológica de la): Determinación del nivel, concentración o captación de un compuesto potencialmente tóxico y/o de sus metabolitos en muestras biológicas de un organismo (sangre, orina, pelo, etcétera.) para deducir la dosis absorbida o el grado de contaminación ambiental; puede ser también la medida de efectos biológicos, a menudo no efectos adversos directos, para hallar una relación con la cantidad de sustancia absorbida o su concentración en el ambiente. *Término relacionado:* monitorización biológica.

Exposición (evaluación biológica de la): (1). Medida de la exposición a una sustancia mediante el análisis de muestras biológicas de sujetos expuestos, o de alimentos, plantas, animales o material biológico del aire, la tierra o el agua. (2). Cambios bioquímicos, fisiológicos o anatómicos en organismos expuestos que puedan correlacionarse con la exposición; más general: monitorización biológica.

Exposición indirecta: (1). Cuando el medio o vehículo que transporta al agente es distinto al que originariamente lo contenía. (2). Cuando un individuo recibe al agente a través de otro individuo, directamente expuesto. *Término relacionado:* exposición pasiva, exposición para-ocupacional.

Exposición a largo término (o plazo): Exposición continua o repetida a una sustancia durante un largo período de tiempo, normalmente varios años en el hombre y la mayor parte de su vida en animales o plantas. *Sinón.* exposición crónica.

Exposición máxima razonable (RME, en inglés): La mayor exposición que es razonable esperar que ocurra; típicamente se utiliza el límite superior de confianza de 95% de la distribución de un tóxico; si sólo se dispone de unos cuantos datos (6-10) se utiliza la máxima concentración detectada.

Exposición no ocupacional: Exposición ambiental fuera del lugar de trabajo para sustancias que están asociadas con un ambiente particular de trabajo y/o con las actividades o procesos de éste.

Exposición ocupacional: Incidencia de sustancias, radiaciones, etcétera, u otras condiciones durante el trabajo.

Exposición para-ocupacional: (1). Exposición de la familia de un trabajador a sustancias llevadas a casa desde el lugar de trabajo. (2). Exposición de personas visitantes a sustancias del lugar de trabajo.

Exposición pasiva: Riesgo de la población general de entrar en contacto con sustancias liberadas por otros individuos próximos. *Término relacionado-*, fumador pasivo.

Exposición, ruta (vía de): Medio por el que un tóxico accede a un organismo sea a través del tracto gastrointestinal o vía digestiva o enteral (ingestión), del tracto respiratorio o vía respiratoria o pulmonar (inhalación), a través de la piel o vía dérmica o cutánea (tópica), o mediante introducción o inyección por las vías intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

Extrapolación: Cálculo basado en observaciones cuantitativas en especies animales de experimentación o sistemas *in vitro*, para predecir las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta de una sustancia sobre los humanos y otros biota, incluyendo extrapolación interespecies y a grupos de individuos susceptibles; el término también puede ser usado para información cualitativa aplicada a especies o condiciones diferentes de las que regían en las investigaciones originales.

F

FAD y FADH₂ (flavin adenine dinucleotide): Es el dinucleótido de flavina y adenina en sus formas oxidada y reducida. Es un importante portador de electrones en la oxidación de moléculas de combustible; alterna entre la forma FAD oxidada y la forma FADH₂ reducida. Consiste de una fracción flavina y una unidad de AMP; los electrones son llevados sobre la porción isoaloxazina de la molécula.

Factor de bioconcentración (FBC): Medida de la capacidad de una sustancia presente en un medio para acumularse en los tejidos de los organismos. Se calcula como cociente entre la concentración de la sustancia en los tejidos, en el equilibrio y la concentración en el medio. Se produce acumulación cuando FBC es mayor que 1.

Fármaco: Cualquier producto que puede ser absorbido por un organismo, difundirse en él y producirle cambios, favorables o no. Los fármacos empleados para el tratamiento de enfermedades son los medicamentos.

Farmacocinética: Proceso de captación de fármacos por el cuerpo, biotransformaciones que sufre, distribución de la sustancia y de sus metabolitos en los tejidos, y eliminación de los mismos. Se estudian tanto las cantidades como las concentraciones de las sustancias y de sus metabolitos. El término tiene en esencia el mismo sentido que toxicocinética, pero este último hace referencia al estudio de cualquier tipo de sustancia tóxica. *Sinón.* parcial toxicocinética. *Término relacionado-*, biotransformación.

Farmacodinamia.- Proceso de interacción de sustancias farmacológicamente activas, con los lugares de acción y consecuencias bioquímicas y fisiológicas que conducen a los efectos terapéuticos o adversos. *Término relacionado-*, efecto adverso, diana, toxicodinamia.

Farmacogenética: Estudio de la influencia de los factores hereditarios sobre los efectos de los fármacos en los distintos individuos. *Sinón.* parcial toxicogenética. *Término relacionado-*, ecogenética, polimorfismo.

FDA: Administración de drogas y alimentos. La agencia Federal en los Estados Unidos responsable de la seguridad de drogas, cosméticos, aditivos de alimentos

y disposiciones médicas.

Fenotipo: Características observables de un organismo, estructurales y funcionales, determinadas por el genotipo y moduladas por el ambiente. *Término relacionado:* genotipo.

Ferrihemoglobina: Hemoglobina en la cual el componente hierro del grupo prostético hemo está en el estado férrico (+3); la ferrihemoglobina no puede unir oxígeno.

Ferrohemoglobina: Hemoglobina en la cual el componente hierro del grupo prostético hemo está en el estado ferroso (+2); la ferrohemoglobina es capaz de unir oxígeno.

Fertilidad: Capacidad para concebir y producir descendientes; para especies vivíparas se usa como índice de fertilidad el número de nacidos por camada. *Término relacionado:* fecundidad.

Fertilidad (tóxico para la): Produce anormalidades en las funciones reproductoras de machos o hembras o trastorna la capacidad reproductora. *Término relacionado:* tóxico para el desarrollo, tóxico para la reproducción.

Feto: Producto de la concepción de una hembra vivípara, después del período embrionario y antes del parto o después de un aborto,- corresponde al período intrauterino desde que se completa la organogénesis al nacimiento. En humanos se considera desde el tercer mes de vida del embrión. *Término relacionado:* embrión.

Fijación biológica: La transferencia de sustancias peligrosas del medio ambiente a las plantas, los animales y los seres humanos. Esto puede ser evaluado con medidas ambientales, tales como la medida de la cantidad de la sustancia en un órgano donde se sabe que éste es susceptible a esa sustancia. Más a menudo, medidas biológicas de dosis son utilizadas para determinar si ha ocurrido la exposición. La presencia de un contaminante o su metabolito, en muestras biológicas humanas tales como sangre, pelo u orina, son utilizados para confirmar la exposición y puede ser una variable independiente en la evaluación de la relación que pueda existir entre la exposición y cualquier efecto de salud adverso observado.

Filtrado: Una sustancia que ha atravesado un filtro. En toxicocinética, generalmente se refiere al material que ha atravesado el glomérulo en el túbulo renal.

Fitotóxico: Que mata o inhibe el crecimiento de plantas.

Flavinas: Portadores de electrones que usan la riboflavina en las reacciones de transferencia de electrones; FAD, FADH₂, FMN, y FMNH₂ son flavinas.

Flavina (mononucleótido de): Es una coenzima para las reacciones de oxidación-reducción derivada de la vitamina riboflavina. El receptor de electrones de FMN, el anillo isoaloxazina, es idéntico con aquél de FAD, pero FMN es deficiente en el componente del nucleótido adenil de FAD

Flavoproteínas: Proteínas fuertemente asociadas con FAD o FMN; las flavoproteínas realizan importantes funciones en muchas reacciones de oxidación-reducción.

Fluorosis: Malformaciones y manchas en huesos, dientes y uñas, que se hacen más frágiles, a causa de excesiva absorción de fluoruros, especialmente cuando se absorben durante el crecimiento de aquéllos.

Fluorosis del esqueleto: Osteoesclerosis y fragilidad ocasionada por un depósito excesivo del ion fluoruro en los huesos.

Forma nativa: La conformación funcional y estable de una macromolécula biológica.

Fosfatasa: Una enzima que cataliza la remoción de un grupo fosforil desde un sustrato por hidrólisis.

Fosfoinositol (cascada de): Un grupo de reacciones que convierte una señal extracelular dentro de una señal en una intracelular; la conversión permite la formación del fosfolípido fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato dentro de dos segundos mensajeros, el inositol 1,4,5,-trifosfato y el diacilglicerol.

Fosfolipasas: Una clase de enzimas de especificidad variante que cataliza la

degradación de los fosfolípidos; pueden funcionar como enzimas digestivas y como componentes de las vías de transducción de la señal.

Fosforilación a nivel del sustrato: La formación de ATP desde ADP en la cual el donador de fosfato es un sustrato con alto potencial de transferencia fosforil.

Fototoxicidad: Toxicidad para el feto. *Término relacionado:* embriotoxicidad, teratogenicidad.

Fosforilación oxidativa: El proceso en el cual el ATP es formado como un resultado de la transferencia de electrones desde NADH o FADH₂ a O₂ por una serie de transportadores de electrones.

Foto-irritación: Inflamación de la piel que se origina por exposición a la luz, especialmente la debida a metabolitos formados en la piel por fotólisis. *Término relacionado:* fotosensibilización, fototoxicidad.

Fotosensibilización: Reacción alérgica producida por un metabolito formado por la acción de la luz.

Fototoxicidad: Reacción adversa, fundamentalmente en la piel, ocasionada al actuar la luz sobre xenobióticos absorbidos que se transforman en compuestos reactivos citotóxicos.

Fumigante: Sustancia que se aplica en forma de humo, vapor o aerosol para desinfectar, desinsectar o matar o repeler cualquier tipo de plaga.

Fungicida: Sustancia usada para eliminar hongos; más general: plaguicida.

G

G Proteína: Es una proteína de unión al nucleótido guanina que es un componente de la vía de señalización intracelular. En el estado inactivo, la proteína G (algunas veces llamada una proteína G heterotrimérica) es una proteína trimérica que consiste de las subunidades $\alpha\beta\gamma$, con el GDP unido a la subunidad α . En el estado activo, la proteína intercambia GDP por GTP y se disocia de las subunidades $\beta\gamma$. La subunidad α unida a GTP propaga la señal. La propagación de la señal es terminada cuando la subunidad α hidroliza GTP a GDP y se reasocia con las subunidades $\beta\gamma$.

G α : Es la subunidad alfa de unión al nucleótido guanina de las proteínas G heterotriméricas.

G $\beta\alpha$: Es el componente dimérico de las proteínas G que ayuda a mantener el componente G α en el estado inactivo. En algunas vías de transducción de la señal, el componente G $\beta\alpha$ puede también funcionar como un segundo mensajero.

G(olf): Es una subunidad α , únicamente expresada en los cilios olfatorios, de una proteína G asociada con receptores odoríferos.

Gameto: Célula reproductora (esperma u óvulo) que contiene un conjunto haploide (mitad) de cromosomas. *Término relacionado:* cigoto, haploide, diploide.

Gen: Unidad básica estructural y funcional de material hereditario: una secuencia ordenada de nucleótidos que codifica la síntesis de una cadena de polipéptido (traducción), o una secuencia reguladora que hace posible la traducción. *Sinón.* cistron.

Generación F0: La generación original inicial en un estudio de reproducción de multigeneración.

Generación F1: La primera generación filial (descendencia) en un estudio de reproducción de multi-generación. Se produce de individuos engendrados de la generación de F0.

Generación F2: La segunda generación filial (descendencia) en un estudio de reproducción de multigeneración. Se produce de individuos engendrados de la generación de F1.

Genes constitutivos: Son los genes que no están sujetos a regulación y son constantemente transcritos.

Genoma: Conjunto de genes cromosómicos y extracromosómicos de un organismo, una célula, un orgánulo o un virus: ADN completo de un organismo.

Genotipo: Composición alélica específica de una célula bien referida al total del genoma o, más comúnmente, a un gen o conjunto de genes.

Genotoxicidad: Capacidad para causar daño al material genético; el daño puede ser de tipo mutágeno o carcinógeno.

Glucuronidación: Es el proceso de agregar glucurónido a un tóxico o metabolito de fase I durante la Fase II de biotransformación.

Glucurónido: Un compuesto glucosídico del ácido del glucurónido. Generalmente inactivo. Constituye la mayor porción de algún metabolito.

Glutati6n: El tripéptido glutamil-cisteinil-glicina. Se encuentra en la mayoría de los tejidos, sobre todo en el hígado. Juega un papel importante en la detoxificación y protección celular.

Gradiente de sustancias: Un área de sustancias químicas en un medio particular, tales como aire o aguas subterráneas, que se alejan de su fuente en una banda o columna. El gradiente puede ser una columna de humo de una chimenea o sustancias químicas que se mueven con aguas subterráneas.

Granuloma: Tumor o crecimiento en granulos, generalmente de células epiteliales o linfoides.

Glutamato deshidrogenasa: Una enzima que cataliza la desaminación oxidativa del glutamato, produciendo el ion amonio y -cetoglutarato.

Glicerol 3-fosfato (vehículo): Una vía que transfiere electrones desde el NADH citoplásmico al interior de la mitocondria; el fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) es reducido por NADH a glicerol 3- fosfato, el cual entra a la mitocondria y es oxidado para producir FADH₂ y DHAR el cual deja la mitocondria.

Golgi (complejo de): En el citoplasma, una pila o acumulo de sacos membranosos que constituyen el mayor centro para modificar proteínas que residen en las membranas celulares y el lumen de los organelos.

Grupo control: Grupo seleccionado o establecido necesariamente antes de un estudio, integrado por humanos, animales o células, en un todo idéntico al grupo que se estudia, y mantenido en la misma situación y condiciones que éste, pero sin someterlo a la exposición de un tóxico o fármaco. *Sin6n.* grupo de comparaci6n o testigo.

Guanilato ciclasa: Una enzima que cataliza la síntesis de cGMP un segundo mensajero, a partir del GTP

H

Haploide (monoploide): Célula que contiene una única dotaci6n de cromosomas. *Término relacionado-* diploide, gameto, meiosis.

Hapteno: Sustancia de bajo peso molecular que contiene un determinante antigénico (epít6pe) que puede unirse a un anticuerpo específico, pero que no actúa propiamente como antígeno a menos que se compleje con un portador antigénico, tal como una proteína o una célula; una vez unido puede dar lugar a la sensibilizaci6n de linfocitos, originando posiblemente alergia o hipersensibilidad mediada por células. *Término relacionado:* alergia, antígeno, anticuerpo, hipersensibilidad, epít6pe.

Hemo: El grupo prostético de la mioglobina y hemoglobina, también como de otras proteínas; consiste de un constituyente orgánico, la protoporfirina, y de un átomo de hierro.

Hepatotoxina: Un veneno sistémico cuyo 6rgano blanco es el hígado.

Hibridaci6n: Una técnica usada para determinar la relaci6n de ácidos nucleicos por ensayar la habilidad de las hebras sencillas de una muestra para formar un dúplex por complementariedad en el apareamiento de bases a hebras sencillas de otra muestra.

Hibridaci6n *in situ*. Una técnica en la cual las células son inmovilizadas y su ADN es desnaturalizado y entonces hibridado a sondas de ARN radioactivas; estos híbridos son entonces detectados por autoradiografía.

Hibridoma (células de): Una célula, resultante de la fusión de una célula productora de anticuerpos y una célula tumoral, que produce un solo anticuerpo y tiene una capacidad ilimitada para la proliferación.

Hidrargirismo: Ver *Sinón.* Mercurialismo.

Hidrófilo: Carácter de una sustancia que tiene afinidad por el agua. *Sinón.* hidrofílico. *Sinón. parcial:* higroscópico. *Antón,* lipófilo, lipofílico, hidrófobo.

Hidrófobo: Característica de una sustancia que es insoluble en agua o resistente a la hidratación o el humedecimiento. *Término relacionado:* lipófilo. *Antón,* hidrófilo.

Hidrólisis: Es el proceso químico en que se usa agua para partir una sustancia en moléculas más pequeñas. El hidrógeno y la parte hidroxilo de los enlaces de la molécula de agua están en posiciones opuestas a un enlace químico en donde ocurre el sitio de corte.

Hiperreactividad: Respuesta a un agente cuantitativamente exagerada, aunque cualitativamente normal.

Hipersensibilidad: Estado en el que un individuo reacciona con efectos alérgicos a la exposición a una determinada sustancia (alérgeno), después de haber sido predispuesto (sensibilizado) en exposiciones anteriores. *Sinón. parcial:* alergia. *Término relacionado:* sensibilización.

Hipersensibilidad celular: Estado en el que un individuo manifiesta efectos alérgicos originados por una reacción de antígeno-linfocitos T específicos, después de una exposición a cierta sustancia (alérgeno) a la que estaba previamente sensibilizado. *Término relacionado:* alergia, antígeno, hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E.

Hipersusceptibilidad: Reacción excesiva a una cantidad o concentración de una sustancia, en comparación con la que presenta la mayoría de los sujetos. *Término relacionado:* idiosincrasia.

Hidrolíticas (reacciones): Reacciones en las cuales las uniones son separadas por la adición de agua.

Hiperamonemia: Una condición caracterizada por altos niveles de amonio en la sangre debido a deficiencias en el ciclo de la urea, lo cual puede producir daño cerebral y muerte.

Hipercromismo: Un incremento en la absorbencia de luz por el desapilamiento de pares de bases cuando un dúplex de ADN es separado en hebras sencillas.

Hiperuricemia: Niveles excesivamente altos de uratos sanguíneos; la hiperuricemia puede inducir gota.

Hormesis: Efecto beneficioso de una sustancia (hormetina) a dosis bajas, que se comporta como tóxica a dosis más altas.

I

Iatrogénico: Situación adversa a causa de un tratamiento médico. *Sinón.* yatrogénico; más estricto: nosocomial.

Idiosincrasia: Reacción peculiar de origen genético, de un individuo ante ciertos agentes. *Término relacionado:* susceptibilidad, farmacogenética, toxicogenética.

Impacto de salud ambiental (medida): Estimación de los efectos adversos sobre la salud o los riesgos a que quedará expuesta como consecuencia de cambios previstos en el ambiente.

Inhibición no competitiva: La reducción en la tasa de actividad de la enzima observada cuando una enzima puede unir su sustrato y su inhibidor simultáneamente. Los inhibidores no competitivos disminuyen el número de turnos para una enzima pero no disminuyen la proporción de moléculas de la enzima unida al sustrato; sus efectos no son sobrepasados por incrementar la concentración del sustrato.

In vitro. Literalmente, el término significa: en vidrio. Estudio de laboratorio realizado sobre células, tejidos u órganos aislados o con sistemas subcelulares o

bioquímicos (enzimas). *Antón, in vivo*.

In vivo: Estudio realizado sobre un individuo vivo. *Antón, in vitro*.

Incertidumbre (factor de): (1). En metodología analítica, intervalo de confianza o límite de fiabilidad utilizado para valorar la probable precisión de una medida. (2). En toxicología, valor utilizado en la extrapolación de los datos obtenidos con animales de experimentación al hombre (asumiendo que el hombre sea más sensible) o de un grupo de individuos a la población general: por ejemplo, valor aplicado al nivel sin efecto observable (NOEL) o al nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) para deducir una ingesta diaria admisible o una dosis de referencia (el NOEL o NOAEL se divide por el valor del factor para calcular el IDA o la dosis de referencia RfD). El valor del factor depende de la naturaleza del efecto tóxico, tamaño y tipo de población a proteger, y de la calidad de la información toxicológica disponible. *Sinón.* factor de seguridad. *Término relacionado:* factor de modificación, nivel sin efecto observable, nivel sin efecto adverso observable, dosis de referencia.

Incidencia: Número de casos de iniciación de enfermedad, o de personas que caen enfermas, durante un determinado período en una población específica; usualmente se expresa como razón, en la que el denominador es el número medio de personas durante dicho período, o el número estimado de personas en la mitad del período. La incidencia se refiere a casos nuevos, mientras que el término prevalencia abarca todos los casos, nuevos o antiguos.

Incidencia acumulativa (razón de): Valor obtenido dividiendo la proporción de incidencia acumulativa en una población expuesta, por la de una población no expuesta.

Incidencia (tasa de): Frecuencia a la que se presentan nuevos casos en una población. El valor se obtiene dividiendo el número de los nuevos casos ocurridos en un período definido, por la población en riesgo en el mismo período; a veces se expresa como personas/tiempo.

Inducción enzimática: Aumento en la velocidad de síntesis de una enzima como respuesta a la acción de un agente que se denomina inductor.

Inositol 1,4,5-trifosfato: Un segundo mensajero de la cascada del fosfoinositol que causa un incremento en los niveles intracelulares de calcio.

Ingesta: Cantidad de sustancia que penetra en el cuerpo por vía oral, independientemente de que sea o no absorbida (pase a la sangre); la ingesta diaria total es la suma de todas las cantidades de esa sustancia que penetra en el individuo a través de los alimentos, del agua e incluso del aire. *Término relacionado:* absorción; más estricto: ingesta diaria admisible (IDA).

Ingesta diaria admisible (IDA): Estimación de la cantidad total de una sustancia o elemento químico contenida en los alimentos y/o agua de bebida, expresada respecto a la masa corporal, (mg/Kg), que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida, sin riesgo apreciable para la salud. A efectos de cálculo por persona, se considera un peso medio de 60 Kg. La IDA se emplea normalmente para aditivos alimentarios; para los contaminantes se utiliza la ingesta diaria o semanal tolerable.

Ingesta diaria estimada (IDE): Cálculo de la absorción diaria de restos de una sustancia potencialmente tóxica presente en la totalidad de los alimentos consumidos. Se expresa en mg de residuo por persona.

Ingesta diaria estimada, máxima (MIDE): Máxima dosis que se puede calcular que absorbe una persona, de residuos de sustancias potencialmente tóxicas presentes en los alimentos, teniendo en cuenta las influencias sobre el residuo de los procesos de preparación, cocinado o comercialización. Se expresa en mg por persona.

Ingesta diaria máxima permisible: Dosis máxima diaria de una sustancia cuya penetración en el organismo humano durante toda la vida no causa ninguna enfermedad ni riesgo para la salud; puede ser detectada por los métodos analíticos al uso y no afecta a futuras generaciones.

Ingesta diaria tolerable (TDI): Valor normativo equivalente a la ingesta diaria admisible, establecido por el Comité Científico de Alimentos de la Comunidad Europea (U.E.). Como la IDA, la TDI se expresa en mg/persona, asumiendo un peso corporal de 60 Kg. Se aplica normalmente a los contaminantes de los alimentos. *Sinón.* ingesta diaria admisible (IDA).

Ingestión: Tragar (como cuando se come o se bebe). Las sustancias químicas pueden ser ingeridas en el alimento, la bebida, utensilios, cigarrillos o manos. Luego de la ingestión, las sustancias químicas pueden ser absorbidas en la sangre y distribuidas en todas partes del cuerpo.

Inhalación: Entrada en las vías respiratorias de aire, vapor, gas o partículas suspendidas en ellos.

Inhibición por retroalimentación acumulativa: Es una estrategia regulatoria en la cual la enzima catalizante del paso común comprometido para varias vías es inhibida de forma incremental por los productos de cada una de las vías. Así, cada inhibidor puede reducir la actividad de la enzima aun si otros inhibidores están unidos a niveles de saturación.

Inhibición suicida (mecanismo basado en la): Inhibición que se produce cuando una enzima convierte a un pseudosustrato dentro de un inhibidor reactivo que inmediatamente inactiva su actividad catalítica.

Inhibidor enzimático: Una sustancia cuya presencia causa una disminución en los niveles de una enzima.

Inhibidor irreversible: Un inhibidor se une muy fuertemente a su enzima blanco, ya sea de forma covalente o no covalente; tal inhibidor disocia muy lentamente desde la enzima.

Inhibitoria (concentración, CI): *Ver* concentración inhibitoria.

Inmunidad celular: Respuesta inmunitaria en la que intervienen linfocitos T sensibilizados a un determinado antígeno (provistos de determinada IgE).

Inmunitaria, respuesta: Reacción selectiva del cuerpo a sustancias extrañas al mismo, o que el sistema inmunitario identifica como extrañas, manifestada por la producción de anticuerpos y de células cargadas de anticuerpos o por reacciones de hipersensibilidad mediada por células. *Sinón. incorrecto:* respuesta inmune, respuesta inmunológica.

Inmunopotenciación: Aumento de la capacidad del sistema inmunitario para producir una respuesta efectiva; se obtiene con la aplicación de determinadas sustancias.

Inmunotoxicidad: Toxicidad del sistema inmunológico. Puede tomar varias formas: hipersensibilidad (alergia y autoinmunidad), inmunodeficiencia y proliferación no controlada (leucemia y linfoma).

Inmunosupresión: Reducción de la capacidad de respuesta inmunitaria debido a inhibición de la síntesis de anticuerpos o a bloqueo de su acción.

Inmunotoxicología: Estudio de los mecanismos por los que sustancias que alteran (estimulan, deprimen o desvían) el sistema inmunitario producen efectos adversos. *Término relacionado:* alergia, inmunodepresión, hipersensibilidad, autoinmunidad.

Insecticida: Sustancia usada para destruir insectos, en cualquiera de sus formas (huevos, larvas, etc.); más general: plaguicida; más específico: ovicida, larvicida.

Interacciones: Se refiere a las medidas de los efectos de exposiciones simultáneas a dos o más sustancias. Los cuatro tipos de interacciones son: aditivo, antagónico, potenciación y sinergismo.

Intoxicación: Proceso patológico, con signos y síntomas clínicos, causado por una sustancia de origen exógeno o endógeno.

Isozimas: Enzimas en un organismo que catalizan la misma reacción pero difieren en estructura; estas diferencias pueden tener un rango de uno a varios residuos de aminoácidos. También llamadas isoenzimas.

Inventario Europeo de Sustancias Químicas Existentes (EINECS): Lista de todas las sustancias disponibles de forma individual o como componente de

preparaciones, en los estados miembros de la Comunidad Europea.

Investigación de salud: Cualquier investigación de una población definida, donde se utilizan métodos epidemiológicos, lo cual puede ayudar a determinar el impacto de exposiciones sobre la salud pública, mediante la definición de problemas de salud los cuales requieren investigación adicional mediante estudios epidemiológicos, observación del medio ambiente o muestreo y vigilancia.

Ionizante, radiación: Radiación con energía suficiente para formar iones a partir de átomos o moléculas.

Irreversible, alteración: Cambio de la estructura o función normal que permanece, o incluso progresa, después de cesar la causa.

Irritación: Reacción del tejido local sin involucrar un mecanismo inmunológico. Es una inflamación reversible.

Irritación dérmica: Reacción de la piel consecuente a una exposición única o múltiple a un agente físico o químico sobre la misma zona; se caracteriza por inflamación y puede llegar a necrosis localizada.

Irritante: Sustancia que causa inflamación después de contacto inmediato, prolongado o repetido con la piel, mucosas u otro tejido. Cuando produce el efecto al primer contacto, se le denomina irritante primario.

Isquemia: Deficiencia local de aporte de sangre y, por tanto, de oxígeno a un órgano o tejido, a causa de obstrucción o constricción de algún vaso sanguíneo.

Itai-itai: Enfermedad observada en Japón, posiblemente como consecuencia del consumo de arroz contaminado con cadmio, consistente en lesión renal, trastornos cardiovasculares y osteoarticulares, estos últimos, muy dolorosos. (Itai significa dolor, en japonés).

L

Latencia (tiempo): Período que transcurre desde la exposición a un tóxico y la manifestación de sus efectos.

Latente (enfermedad): Existente, pero no se ha manifestado.

Letal: Que causa la muerte; mortífero, fatal.

Libre de gérmenes (animal): Individuos destinados a experimentación que se hacen nacer por cesárea y se mantienen en condiciones estériles (jaula, aire, alimentos, agua, etc.). *Sinón.* animal axénico, GF; más general: gnotobionte.

Límites de exposición: Valores establecidos por la administración sobre las concentraciones de las sustancias o las intensidades de los agentes físicos, que no deben ser superados.

Límite de exposición ocupacional (OEL, en inglés): Nivel legislado que puede alcanzar la exposición a una sustancia, intensidad de una radiación, o cualquier otra condición, especificado apropiadamente en la legislación o relacionado con los códigos de buenas prácticas.

Límite de exposición permisible (PEL, en inglés): Recomendación de la OSHA (EUA) para la concentración TWA que no debe sobrepasarse en una jornada laboral de 8 horas en una semana laboral de 40 horas. *Término relacionado:* concentración máxima permisible, valor umbral límite, concentración media ponderada en el tiempo (TWAC), límite de exposición.

Límite máximo de exposición (MEL, en inglés): Valor definido en la legislación británica como concentración máxima de una sustancia contenida en el aire, ponderada respecto al tiempo, a cuya inhalación no deben quedar expuestos los trabajadores bajo ninguna circunstancia. Se establece de acuerdo con el consejo del Comité de Asesoramiento para Sustancias Tóxicas de la Comisión para la Salud y el Bienestar (HSC).

Línea celular: Población de células obtenidas a partir del primer subcultivo de un cultivo primario. *Término relacionado:* estirpe celular.

Linfoma: Tumor en tejidos del sistema linfático.

M

Malignidad: (1). Tendencia a empeorar progresivamente hasta la muerte, si no se trata. (2). En relación con el cáncer, células que crecen de forma incontrolada y con tendencia a invadir y destruir otros tejidos. *Término relacionado:* cáncer, metástasis, tumor, hipertermia. *Antón,* benigno.

Margen de exposición (MOE, en inglés): margen de seguridad (MOS, en inglés): Relación entre el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, en inglés) y la dosis o concentración teórica o estimada. *Término relacionado:* índice terapéutico.

Máxima concentración admisible, aceptable o permisible, (MAC, en inglés): Concentración (de qué, autor) que si es inhalada diariamente (en el caso de personas que trabajan 8 horas, cinco días a la semana, o durante 24 horas en caso de la población general), y que según los conocimientos actuales no parecen inducir daño apreciable, ni durante la vida laboral, ni posteriormente, ni en siguientes generaciones. *Término relacionado:* límite permisible de exposición, valor umbral límite (TLV) concentración máxima aceptable.

Mecanismo bioquímico: Reacción o serie de reacciones, usualmente catalizada por enzimas, asociada con un proceso fisiológico específico en un organismo vivo.

Mecanismo de acción: La manera específica por la que una sustancia causa un efecto particular.

Mecanismo concertado: Es un modelo que explica la cinética de las enzimas alostéricas en las cuales las transiciones de todos los sitios activos entre el estado T y el estado R, ocurren simultáneamente.

Meiosis: Proceso de división celular propio de células diploides, por medio del cual cada núcleo hijo recibe la mitad del número de cromosomas característicos de las células somáticas de la especie. Da por resultado gametos en los animales y esporas en las plantas.

Membranas: Estructuras parecidas a láminas compuestas de lípidos y proteínas, usualmente sólo unas pocas moléculas gruesas, que forman fronteras cerradas entre diferentes compartimentos; las membranas separan ambientes acuosos.

Mensajero (ácido ribonucleico, ARNm): Ver ácido ribonucleico mensajero.

Mercurialismo: Intoxicación crónica originada por uso excesivo de mercurio, al respirar sus vapores o por exposición en procesos de minería o fundición. *Sinón.* síndrome de Mad Matter, hidrargirismo.

Metabolismo: Suma de todos los procesos químicos y físicos que tienen lugar en un organismo; en sentido más estricto, cambios físicos y químicos que sufre una sustancia en un organismo. Incluye la incorporación y distribución en el organismo de los componentes químicos, los cambios (biotransformaciones sufridas) y la eliminación de los compuestos y de sus metabolitos. *Término relacionado:* biotransformación.

Metabolismo análogo: Proceso por el cual un compuesto ordinariamente no-biodegradable se degrada en presencia de compuestos de estructura similar que pueden inducir a las enzimas necesarias.

Metabolito: Cualquier producto intermedio o final resultante del metabolismo. *Término relacionado:* biotransformación.

Metaplasia: Transformación anormal de un tipo de tejido adulto totalmente diferenciado en otro distinto también diferenciado. *Término relacionado:* hiperplasia, neoplasia.

Metástasis: (1). Movimiento de bacterias u otras células, especialmente las cancerosas, de una parte del cuerpo a otra, dando lugar a modificación en la localización espacial de una enfermedad o de sus síntomas. (2.) Crecimiento de microorganismos patógenos o de células anormales lejos de su lugar de origen en el cuerpo.

Michaelis (constante de): La concentración de sustrato a la cual la mitad de

los sitios activos de una enzima son llenados; un rango de tasas constantes para el modelo de reacción. $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} E + P$. La constante es definida como $KM = (k_{-1} + k_2)/k_1$. Bajo condiciones donde k_{-1} es mucho mayor que k_2 , KM es igual a la constante de disociación del complejo enzima-sustrato y es una medida de la afinidad de la enzima por el sustrato.

Michaelis-Menten (ecuación de): Una ecuación que expresa la velocidad (V) de una reacción catalizada por una enzima en términos de velocidad máxima (V_{max}), concentración del sustrato (S), y la constante de Michaelis-Menten (KM). La ecuación cuenta para la cinética hiperbólica observada cuando V es graneada como una función de S ; la ecuación es $V = V_{max} [S]/([S] + KM)$.

Microsoma: Partícula esférica, que no existe como tal en las células vivas, y que deriva de fragmentos del retículo endoplásmico liso en los homogeneizados de tejidos y de células. Los microsomas sedimentan cuando estos homogeneizados se centrifugan a $105 \times g$ o más; la fracción microsómica así obtenida se utiliza frecuentemente como fuente de enzimas monooxigenasas. *Término relacionado:* citocromo P-420, citocromo P-448, citocromo P-450, retículo endoplásmico, monooxigenasa, reacciones de fase I.

Mitocondria: Un organelo con forma ovalada, de cerca de $2 \mu m$ en medida y de $0.5 \mu m$ en diámetro, que es el sitio de la fosforilación oxidativa, las enzimas del ciclo del ácido cítrico y las enzimas de la oxidación de los ácidos grasos.

Mitógeno: Sustancia que induce la mitosis y la proliferación celular y de forma más específica la transformación de los linfocitos en linfoblastos indiferenciados capaces de dividirse. *Término relacionado:* transformación.

Mitosis: Proceso por el cual el núcleo celular se divide en dos núcleos hijos, cada uno de ellos con la misma dotación genética que la célula primitiva. Consta de cuatro etapas: profase, metafase, anafase y telofase. La división de la célula suele tener lugar inmediatamente después que la del núcleo durante la telofase mitótica.

Modelo de estadios múltiples: Se aplica para el estudio de procesos que requieran para su desarrollo una serie de etapas (por ejemplo, la carcinogénesis).

Monitorización: Observación continua o repetida, medida y evaluación de la salud y/o datos ambientales o técnicos, con una finalidad concreta, de acuerdo con esquemas preestablecidos de espacio y tiempo, con utilización de métodos comparables para la recolección y estimación de los datos. La evaluación requiere la comparación con valores de referencia apropiados, basados en el conocimiento de la probable relación entre la exposición ambiental y los efectos adversos; más estricto: monitorización ambiental, monitorización del efecto biológico, monitorización biológica, control sanitario, control personal.

Monitorización biológica: Valoración continua o repetida de sustancias potencialmente tóxicas o de sus metabolitos, o de sus efectos en tejidos, secreciones, excreciones, aire espirado o cualquiera de sus combinaciones, con el objetivo de evaluar la exposición ambiental u ocupacional y su riesgo para la salud, por comparación con apropiados valores de referencia; más estricto: monitorización del efecto biológico; más general: monitorización ambiental. *Término relacionado:* evaluación biológica de la exposición.

Monoclonal: Perteneciente a una proteína específica obtenida de un clon celular, con lo que todas las moléculas de esta proteína son idénticas.

Monoclonal (anticuerpo): Ver anticuerpo monoclonal.

Mononucleótido de flavina: Es una coenzima para las reacciones de oxidación-reducción derivada de la vitamina riboflavina. El receptor de electrones de FMN, el anillo isoaloxazina, es idéntico con aquél de FAD, pero FMN es deficiente en el componente del nucleótido adenil de FAD.

Mono-oxigenasa: Enzima que cataliza las reacciones entre un compuesto orgánico y el oxígeno molecular, en las que un átomo de la molécula de oxígeno se incorpora al compuesto y el otro se reduce a agua. Estas enzimas están implicadas en el metabolismo de muchos compuestos naturales y extraños y se

forman tanto productos inactivos como con actividad diferente o incrementada. Son los principales catalizadores de las reacciones de fase I del metabolismo de xenobióticos que tienen lugar en el retículo endoplásmico o en preparaciones de microsomas. *Sinón.* oxidasa de función mixta. *Término relacionado:* cit P-420, cit P-448, cit P-450, retículo endoplásmico, microsoma, reacciones de fase I.

Mono-oxigenasas, citocromo P450: Enzimas que usan O₂ e incorporan un átomo de oxígeno dentro de un sustrato y reducen el otro átomo a agua; importante en la síntesis de hormonas esteroideas y tirosina, también como en la detoxificación de compuestos xenobióticos.

Morbilidad: Cualquier desviación, subjetiva u objetiva de un estado de bienestar fisiológico o psicológico; en este sentido "malestar", "enfermedad" y "condición mórbida" pueden considerarse como sinónimos. El Comité de Expertos en Estadística Sanitaria de la OMS señala en su Sexto Informe (1959) que la morbilidad puede medirse de tres formas: 1) proporción de personas enfermas, 2) enfermedades (períodos o brotes de enfermedad) experimentadas por esas personas, 3) duración (días, semanas,) de la enfermedad; más estricto: enfermedad.

Mortalidad: Ocurrencia de muerte, estudiada en una población o subpoblación dada. La palabra mortalidad se utiliza a menudo de forma incorrecta en lugar de índice de mortalidad

Mortalidad (morbilidad) estandarizada (razón de): Relación entre el número de casos observados en el grupo o población en estudio y el número de muertes (o patologías) esperadas, si la población estudiada tuviese la misma razón específica que la población estándar, multiplicada por 100.

Mortalidad (estudio): Investigación sobre los índices de mortalidad o proporción de muertes atribuidas a causas específicas, como medida de la respuesta.

Mortalidad (tasa de): Estimación de la proporción de muertes en una población durante un período determinado. El número de fallecidos se divide por el número de individuos de la población en riesgo. *Sinón. parcial:* mortalidad.

Múrido: Perteneciente a la familia Muridae, ratas y ratones.

Mutación: Cualquier cambio heredable, relativamente estable, del material genético que puede ser una transformación química de un gen individual (mutación génica o puntual) que altera su función, o un reordenamiento, ganancia o pérdida de un cromosoma, visible al microscopio (mutación cromosómica). Las mutaciones pueden ocurrir en células germinales y transmitirse a la descendencia o en células somáticas y pasar de una célula a otra al dividirse éstas. *Término relacionado:* cromosoma, gen, clastogénesis, genotoxicidad.

Mutación de cambio de fase: Inserción o eliminación de uno o pocos pares de bases en el ADN que desplaza el marco de lectura de la traducción a proteínas.

Mutación puntual: Mutación dada por el cambio de un solo par de bases del ADN.

Mutación somática: Se refiere a la introducción de una mutación después de la recombinación V-D-I para incrementar posteriormente la diversidad de los anticuerpos.

Mutagénesis: Introducción de cambios heredables (mutaciones) del genotipo en una célula como consecuencia de alteración o de pérdida de genes o de cromosomas (o de parte de ellos).

Mutagénesis sitio-específica: El uso de la tecnología del ADN recombinante para crear específicas delecciones, inserciones o sustituciones *in vitro* en un gen particular; esta técnica permite la producción de proteínas teniendo cualquier aminoácido deseado en cualquier posición.

Mutagenicidad: Capacidad de un agente biológico, químico o físico para inducir cambios heredables (mutaciones).

Mutágeno: Cualquier sustancia que puede inducir cambios heredables (mutaciones) en el genotipo de una célula como consecuencia de alteraciones o de pérdida de genes o de cromosomas o de parte de los mismos. Perturba la secuencia de bases del ADN y causa una mutación; con frecuencia son químicos pero pueden también ser fuentes de energía tales como la luz ultravioleta.

N

N-acetilglutamato: Un activador alostérico de la carbamoil fosfato sintetasa de mamíferos, la cual cataliza la síntesis de la urea.

NAD⁺ y NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina): Un importante transportador de electrones en la oxidación de moléculas de combustible; los electrones son transportados sobre la porción nicotinamida de la coenzima.

NADH-Q oxidoreductasa: Un gran componente de la cadena respiratoria que transfiere electrones desde el NADH a ubiquinona y en el proceso bombea protones a través de la membrana interna mitocondrial para generar la fuerza motora de los protones. También llamada NADH deshidrogenasa o complejo I.

NADP⁺ and NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido): El donador de electrones para la biosíntesis reductiva; difiere de NAD⁺ y NADH en que un fosfato en unido a la ribosa de adenina en la posición 3.

Natriurético: Sustancia que aumenta la excreción urinaria de ion sodio.

Necropsia: *Sinón.* autopsia. *Término relacionado-*, biopsia.

Necrosis: (1). Muerte masiva de áreas de tejido rodeadas de zonas sanas. Cambios morfológicos subsiguientes a la muerte celular, caracterizados frecuentemente por cambios nucleares.

Nefrotoxina: Un veneno sistémico cuyo blanco es el riñón.

Neonato: Niño durante las primeras cuatro semanas de vida postnatal; con fines estadísticos algunos científicos consideran solamente los primeros siete días.

Neoplasia: Formación nueva y anormal de tejido tumoral, o crecimiento por proliferación celular más rápida de lo normal y que continúa después de haber cesado el estímulo inicial que lo desencadenó. *Sinón.* *parcial:* tumor. *Término relacionado:* hiperplasia, metaplasia.

Neumoconiosis: Literalmente significa "partículas de polvo en los pulmones". Enfermedad producida por inhalación de partículas orgánicas o inorgánicas, que son retenidas en el tejido pulmonar, a veces con participación de un proceso inmunitario. Las hay no fibrogénicas, en las que no se produce reacción del tejido (por hierro, estaño, bario, carbón, etc.) y fibrogénicas (debidas a sílice, asbestos, talcos, etc.). *Término relacionado:* antracosis (por carbón, hollín), asbestosis, bagazosis (por caña de azúcar), beriliosis, bisinosis (por algodón), siderosis, silicosis.

Neurotóxico: Capaz de producir químicamente un efecto adverso sobre el sistema nervioso tanto central como periférico.

Nivel de contaminación máximo (MCL, en inglés): Valor definido en la Legislación Americana para agua de bebida, basado en dos criterios: el primero tiene en cuenta los efectos adversos (incluidas las poblaciones susceptibles) y consideraciones técnicas (concentraciones naturales de fondo) y el segundo está basado en características organolépticas (como sabor y color) más que de salud, pero tiene en cuenta las consideraciones técnicas. Sólo para carcinógenos animales y humanos se exige total ausencia.

Nivel máximo de exposición tolerable (MTEL, en inglés): Cantidad o concentración máxima de una sustancia a la que puede ser expuesto un organismo durante un tiempo prolongado, sin producirle ningún efecto adverso.

Nivel máximo permisible (MPL, en inglés): Valor establecido normalmente como combinación de concentración y tiempo, para agentes químicos y tóxico-ambientales, por encima del cual la exposición es perjudicial para el hombre. *Término relacionado:* máxima concentración permisible.

Nivel máximo de residuos (MRL, en inglés) para plaguicidas: Contenido máximo de un residuo de plaguicida (expresado en mg/Kg de peso fresco) recomendado por la Comisión del Codex Alimentaris, que está legalmente permitido en productos para alimentación humana o animal. Se basan en datos obtenidos siguiendo los códigos de buenas prácticas agrícolas y se pretende que los alimentos derivados de productos que cumplen los MRL sean toxicológicamente aceptables.

Nivel mínimo de efecto adverso observable (LOAEL, en inglés): La menor concentración o cantidad de una sustancia que, según la observación o experimentación, causa cualquier modificación indeseable en un organismo distinguible de un organismo idéntico control. *Término relacionado:* nivel sin efecto adverso observable.

Nivel sin efecto (NEL, en inglés): Dosis máxima de una sustancia que no produce cambios detectables bajo condiciones de exposición definidas. En la actualidad este término tiende a ser sustituido por el de nivel sin efecto observable (NOEL) o nivel sin efecto adverso observable (NOAEL). *Término relacionado:* efecto adverso, nivel sin efecto observable, nivel sin efecto adverso observable.

Nivel sin efecto adverso observable (NOAEL, en inglés): La máxima concentración o nivel de una sustancia, hallada experimentalmente o por observación, que no causa alteraciones adversas detectables en la morfología, capacidad funcional, crecimiento, desarrollo o duración de la vida de los organismos diana, bajo condiciones definidas de exposición. *Término relacionado:* efecto adverso.

Nivel de techo (ceiling): La concentración máxima permisible de un químico en el lugar de trabajo para un período específico de tiempo (usualmente 15 minutos).

Nocivo: Agente que, tras contacto o absorción, puede causar enfermedad o efectos adversos, bien al tiempo de la exposición o posteriormente, en la generación presente o las futuras.

Nódulo: Pequeño abultamiento sólido.

Norma de Comunicación de Riesgo: Una norma de OSHA establecida en 1983, que exige a todos los patrones que informen a los empleados del riesgo de productos químicos en el lugar de trabajo y los pasos necesario para evitar el daño.

Nucleósido: Una base de purina o pirimidina enlazada a un azúcar.

Nucleótido: Una base de purina o pirimidina nitrogenada enlazada a un azúcar, la cual es en cambio enlazada a uno o más grupos fosfatos.

O

Oncogen: Gen que puede causar transformación neoplásica de las células: los oncogenes son genes con ligeros cambios respecto a genes normales llamados proto-oncogenes.

Organismo no diana: Organismo afectado por un plaguicida distinto de aquél para el que estaba destinado su uso (ej. aves intoxicadas por insecticidas o herbicidas).

Organogénesis: El período del desarrollo fetal cuando el embrión se diferencia y los órganos específicos se desarrollan.

Ortólogos: Moléculas homologas que están presentes dentro de diferentes especies y tienen funciones similares o idénticas.

Osmosis: El movimiento de un solvente a través de una membrana en la dirección que tiende a equilibrar las concentraciones del soluto sobre los dos lados de la membrana.

Oxidasa de función mixta (MFO, en inglés): *Ver Sinón.* monooxigenasa.

Oxidoreductasa c de la citocromo Q: Un componente de la cadena respiratoria, esta oxidoreductasa transporta electrones desde la coenzima Q a la citocromo c y, en el proceso, bombea protones fuera de la matriz mitocondrial para generar la fuerza motora de protones. También llamada citocromo reductasa o complejo III.

OSHA (Occupational Safety and Health Administration): Departamento del gobierno de los EUA cuya misión es encargarse de la seguridad y salud de los obreros de EUA poniendo y dando fuerza a las normas; proporcionando entrenamiento y educación a la sociedad para una mejora constante en la seguridad del lugar de trabajo y su salud.

P

Parenteral (administración): Método de introducción de sustancias evitando el tracto gastrointestinal (vías subcutánea, intravenosa, intramuscular, etcétera).

PCR (Reacción en cadena de la polimerasa): Un método para amplificar secuencias de ADN por utilizar la ADN polimerasa; una serie de ciclos de tres pasos es empleada, en la cual las hebras de ADN parental son separadas por calentamiento, iniciadores para las regiones flanqueantes de la secuencia blanco son alineados a las hebras separadas, y los iniciadores son entonces extendidos por la síntesis de ADN.

Peligro: Posibilidad de que un agente produzca efectos dañinos, a causa de sus propiedades específicas y a las circunstancias y grado de la exposición. En otras palabras, un agente peligroso es una fuente de daño. *Término relacionado:* riesgo.

Peroxidasas: Hemoenzimas que catalizan la reducción de un peróxido alquil para producir un alcohol y agua.

Peroxisomas: Pequeños organelos unidos a membrana que están presentes en la mayoría de los eucariotes y tienen una función en la detoxificación, la síntesis de plasmalógenos y sales biliares, y la oxidación-p de largas cadenas de ácidos grasos.

Percutáneo: Que atraviesa la piel después de aplicación tópica.

Perinatal: Relacionado con el período inmediatamente anterior y posterior al nacimiento; ej. desde la semana veintinueve de la gestación hasta cuatro semanas después del parto, para los humanos.

Período de inducción: Tiempo que transcurre desde la exposición hasta la manifestación de enfermedad. *Sinón.* período de latencia.

Peroxisoma: Orgánulo, similar a los lisosomas, que contiene catalasa (EC 1.11.1.6), peroxidasa (EC 1.11.1.7) y otras enzimas oxidativas.

Persistencia: Capacidad de una sustancia para permanecer de forma incambiada en un medio determinado.

Plaga: Organismo que puede dañar la salud, atacar los alimentos u otros productos esenciales para la humanidad, o que afecta de forma adversa a los seres vivos.

Plaguicida: En sentido estricto, sustancia que mata plagas; en el uso corriente, cualquier sustancia que se utiliza para controlar, evitar o destruir plagas animales, microbianas o vegetales; más específico: fungicida, herbicida, insecticida.

Plasma: (1). Componente fluido de la sangre en el que están en suspensión las células sanguíneas. *Sinón.* plasma sanguíneo. (2). Componente fluido del semen producido por las glándulas anexas, las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbo uretrales. *Sinón.* plasma seminal, líquido seminal. (3). Sustancia celular externa al núcleo. *Sinón.* citoplasma. (4). Gas altamente ionizado.

Plumbismo: Intoxicación crónica producida por absorción de plomo, de sus sales o de sus compuestos. *Sinón.* saturnismo.

Pirimidina: Una base nitrogenada que es un anillo heterocíclico de seis miembros que contienen dos átomos de nitrógeno y cuatro átomos de carbono; los derivados

Pirimidina: citosina, uracilo y timina son encontrados en los nucleótidos y ácidos nucleicos.

Pirrol: Un anillo de compuesto dieno heterocíclico de cinco miembros en el cual el átomo hetero es el nitrógeno; un bloque de construcción del grupo hemo.

Piruvato: Un intermediario prominente en el metabolismo; un precursor para alanina y glucosa y puede ser convertido en lactato en la glucólisis anaeróbica; puede también ser oxidado a acetil CoA, el cual puede ser posteriormente oxidado para producir energía aeróbicamente, ser convertido en grasas, o usado para sintetizar colesterol y otros esteroides.

Piruvato carboxilasa: Una enzima dependiente de biotina que cataliza la formación de oxaloacetato a partir del piruvato y CO_2 a expensas de ATP; importante en la gluconeogénesis así como en la reposición del ácido cítrico.

Población: (1). En estadística, la totalidad de unidades consideradas. Una parte definida de una población se denomina subpoblación. En el caso de una variable aleatoria, se considera que la distribución de probabilidades define la población de esa variable. El término segmento de población se utiliza a veces como sinónimo de población. (2). En ecología: conjunto de individuos de la misma especie que viven en la misma área geográfica.

Población en riesgo: Grupo de personas que pueden desarrollar un efecto adverso y que están potencialmente expuestas a un factor de riesgo determinado. Quienes ya han desarrollado la enfermedad se excluyen en los estudios de incidencia.

Polimerasa: Una enzima que cataliza la adición paso por paso de las unidades de ribo o desoxirribonucleótidos a una cadena de polinucleótidos.

Polimorfismo: (1). En Química, existencia de una sustancia en más de una forma cristalina de agregación atómica o molecular. *Sinón. parcial:* alotropía. (2). Existencia de dos o más individuos fenotípicamente diferentes respecto a un mismo carácter, dentro de la misma especie. (3). Referido al metabolismo: variaciones interindividuales del metabolismo de sustancias endógenas o de xenobióticos debido a distinta constitución genética, lo que produce un incremento de efectos secundarios o tóxicos, o efectos clínicos diferentes.

Polimorfismo genético: Situación en la que un carácter genético aparece en más de una forma en una población, lo que produce la coexistencia de más de un tipo morfológico.

Polimorfismo por la medida del fragmento de restricción (RFLP) restriction-fragment-length polymorphism: *Ver* RFLR

Poliuria: Producción y descarga excesiva de orina.

Polución: Introducción de contaminantes (polulantes) en el medio ambiente, o cualquier modificación del medio ambiente. *Término relacionado-*, contaminante, polulante. *Sinón.* contaminación.

Polución atmosférica: Presencia de sustancias en la atmósfera, como consecuencia de procesos naturales o de actividades humanas, en concentraciones y tiempo suficientes como para alterar la comodidad, la salud o el bienestar de los seres vivos o perjudicar al medio. *Sinón.* contaminación ambiental.

Proenzima: Un zimógeno, o un precursor catalíticamente inactivo de una enzima; una proenzima puede ser convertida dentro de una forma activa, por la hidrólisis de uno o pocos enlaces peptídicos.

Promotores de tumor: Químicos que promueven la proliferación de células carcinógenas; los esteres de forbol son promotores de tumores.

Prostaglandinas: Una clase de moléculas de señalización de corta vida que son ácidos grasos de 20 carbonos, que contienen un anillo de cinco miembros.

Proteasas: Enzimas que degradan proteínas por la separación de uniones peptídicas.

Proteasas de serina: Una clase de enzimas de degradación de proteínas cuya actividad depende sobre la presencia de serina en el sitio activo; la quimotripsina y tripsina son ejemplos de ellas.

Proteasomas: Grandes complejos de proteínas que llevan a cabo la degradación rutinaria de proteínas celulares ubiquitinadas, así como también de aquellas de los patógenos.

Proteína: Una macromolécula biológica compuesta de un arreglo lineal de aminoácidos unidos por uniones peptídicas; las funciones de las proteínas en los procesos biológicos incluyen catálisis, transporte y almacenaje, movimiento, soporte mecánico, protección inmune, la generación y transmisión de impulsos nerviosos y el control del crecimiento y diferenciación.

Proteoma: La representación funcional del genoma que incluye los tipos de funciones e interacciones de las proteínas que están presentes en una célula; el proteoma no es una característica fija de una célula, pero variará dependiendo de factores tales como el estadio del desarrollo o el estatus hormonal.

Proto-oncogen: Una proteína de transducción de la señal que usualmente regula el crecimiento celular en alguna manera; cuando los proto-oncogenes son mutados, ellos se convierten en oncogenes y contribuyen al desarrollo del cáncer.

Pseudogenes: Secuencias de ADN que semejan a los genes verdaderos pero que no codifican productos funcionales.

Pseudosustrato: Una secuencia de aminoácidos que semeja el sustrato verdadero por una enzima, excepto que un aminoácido crucial ha sido cambiado, convirtiendo la secuencia en un inhibidor; la unión regulada de pseudosustratos es algunas veces usada para controlar la actividad de la enzima.

Purina: Una base nitrogenada que incluye un anillo pirimidina fusionado con un anillo imidazol de cinco miembros; los derivados de purina: adenina y guanina son encontrados en los nucleótidos y ácidos nucleicos.

Posología: Estudio de la dosificación en relación con factores fisiológicos que pueden influir en la respuesta, como la edad de los organismos expuestos.

Potencia: Expresión de la actividad química o medicinal de una sustancia en comparación con un estándar o un patrón de referencia determinados

Potenciación: Forma de sinergia, efecto superior al de la suma de los efectos de dos fármacos que se absorben en forma simultánea o próxima. Término relacionado: efecto aditivo, antañonismo, sinergia. *Sinón.* reforzamiento.

PPM: Partes por millón. El número de unidades de una sustancia en un millón de unidades. PPM es una unidad de la concentración común para diluir muestras de sustancias disueltas o de las sustancias aerotransportadas.

Precursor: Sustancia a partir de la cual se forma otra con mayor actividad biológica.

Prevalencia: Número de casos existentes de una enfermedad dada o de otra condición, en una población y en un tiempo determinado. Cuando se utiliza sin ninguna calificación, este término se refiere a la situación en un punto en el tiempo (prevalencia puntual). *Término relacionado:* incidencia.

Primer paso (reacciones de): Biotransformaciones elementales (oxidaciones, reducciones o hidrólisis) que experimenta una sustancia en el organismo; tienen lugar en el hígado y en la sangre o en los lugares de absorción, como piel o pulmón. Ver reacción (de biotransformación) de fase 1.

Probabilidad: Valor calculado de la frecuencia relativa de aparición de un suceso; es el cociente entre el número de casos en que aparece el fenómeno en estudio y el número total de casos.

Probit: Unidad de probabilidad obtenida añadiéndole 5 a la desviación normal de una distribución normal estandarizada de resultados de un estudio dosis-respuesta; al sumarle un valor de 5 se elimina la complicación de manejar valores negativos. Una representación gráfica probit frente al logaritmo de la dosis o concentración, da una recta si la distribución de la respuesta es de tipo log normal. De esta representación pueden obtenerse estimaciones de la DL50 y de la DE50 (o CL50 y CE50).

Proteína G: Ver G proteína.

Prueba de Ames: Ver Ames prueba.

Prueba del ensayo letal dominante: Una prueba de la mutagenicidad que puede descubrir las mutaciones letales dominantes heredables presentes en el esperma como resultado de la exposición a una sustancia.

Q

Quemosis: Inflamación con edema de la conjuntiva ocular, con un rodete saliente, producida por agentes químicos.

Quimiorrepelentes: Sustancias potencialmente dañinas, tales como el fenol, que cuando está presente en la forma de un gradiente, causa que las bacterias se

dirijan hacia la fuente del gradiente.

Quimiótrofos: Organismos que obtienen energía por la oxidación de los elementos de la comida. *Ver* fotótrofos.

R

Reacción (de biotransformación) de fase 1: Modificación enzimática de una sustancia por oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, deshidrocloración y otras reacciones catalizadas por enzimas del citosol o del retículo endoplásmico (enzimas microsómicas) o de otros orgánulos.

Reacción (de biotransformación) de fase 2: Unión de una sustancia o de sus metabolitos procedentes de una reacción de fase 1, con moléculas endógenas (conjugación), formando derivados más hidrosolubles excretables por la orina o por la bilis. Más general: biotransformación. *Término relacionado:* conjugado, reacción de fase 1, reacción de fase 3.

Reacción (de biotransformación) de fase 3: Metabolismo de metabolitos conjugados procedentes de reacciones de fase 2, que pueden producir derivados tóxicos; más general: biotransformación. *Término relacionado:* conjugado, reacción de fase 1, reacción de fase 2.

Reacción de oxidación-reducción: Una reacción que transfiere electrones.

Receptor: Sitio de unión (ligando) de gran afinidad por un determinado tóxico, de cuya unión se derivará un efecto. Más general: diana, órgano diana.

Recombinación: (1). En general, proceso que ocurre en una célula diploide, que genera nuevas combinaciones de genes o de cromosomas. (2). En la meiosis, proceso que origina, a partir de una célula diploide, una célula o núcleo haploide cuyo genotipo es diferente de los dos genotipos haploides que habían formado el diploide.

Recombinación homóloga: Recombinación entre segmentos homólogos de dos moléculas de ADN. También llamada recombinación general.

Recombinante: Individuo o célula cuyo genotipo se ha generado por recombinación.

Reductasa: Una enzima que cataliza la reducción de un grupo funcional, con frecuencia usando NADPH como un donador de electrones; un tipo de oxidoreductasa.

RFLP (Polimorfismo por la medida del fragmento de restricción) (RFLP) restriction-fragment-length polymorphism: La diversidad genética dentro de una población indicada por mutaciones dentro de sitios específicos en el ADN; tales mutaciones alteran la posición de los fragmentos de restricción en el análisis electroforético del gel.

Reparación: La restauración de la estructura normal y la secuencia de un gen después del daño a causa de la luz ultravioleta o agentes químicos.

Referencia, (dosis de): Término utilizado para estimar (con un margen de incertidumbre de un orden de magnitud) la exposición diaria que se supone sin riesgo apreciable de efectos deletéreos para una población (incluidos los subgrupos sensibles) durante toda su vida. *Término relacionado:* ingesta diaria aceptable, concentración de referencia.

Referencia, (individuo de): Persona seleccionada, con unos criterios definidos, con fines comparativos en un estudio clínico.

Referencia, (límite de): Valor definido de forma que una cierta fracción de los valores de referencia sea inferior o exceda a dicho valor con una determinada probabilidad.

Referencia, (material de): Sustancia para la que están suficientemente bien establecidas una o más propiedades, de forma que puede utilizarse para el calibrado de un aparato, la comprobación de un método de medida, o para asignar valores a otras sustancias. *Sinón.* material estándar.

Referencia, (población de): Conjunto de todos los individuos de referencia, utilizado para establecer criterios de comparación de una población en estudio.

Relación dosis-efecto: Asociación entre la dosis y la magnitud del efecto. *Término relacionado:* relación concentración-efecto.

Relación dosis-respuesta: Asociación entre la dosis y la incidencia de un determinado efecto en una población expuesta; suele expresarse como el porcentaje de individuos que experimentan el efecto. *Término relacionado:* relación concentración-respuesta, respuesta.

Reparación directa: Es un medio de reparación del ADN dañado en el cual la región es corregida en el lugar. Por ejemplo, los dímeros de pirimidina son simplemente cortados para restaurar los nucleótidos originales.

Reparación por escisión de nucleótidos: Un medio de reparación del ADN en el cual un tramo de ADN alrededor del sitio de daño es removido y reemplazado.

Respiración: Un proceso de generación de ATP en el cual un compuesto inorgánico, tal como el O₂, sirve como el último receptor de electrones; el donador de electrones puede ser ya sea un compuesto orgánico o uno inorgánico.

Reproducibilidad (condiciones de): Situación en la que se obtienen resultados semejantes con un mismo método en idéntico material de ensayo, en diferentes laboratorios, por distintos operadores y equipo de medida.

Reserva (capacidad de): Capacidad fisiológica o bioquímica disponible para mantener la homeostasis cuando un organismo está expuesto a un cambio ambiental.

Resistencia a multidroga: Un fenómeno observado en las células cancerosas en las cuales el desarrollo de resistencia a una droga hace a las células resistentes a un rango de otras drogas,- debido a la acción de una bomba dependiente de ATP llamada la proteína de resistencia a multidroga (MDR), la cual contiene un dominio ABC.

Respuesta: (1). Proporción (porcentaje) de población expuesta que experimenta un determinado efecto o proporción de un grupo de individuos que manifiesta un efecto concreto, tras una dosis determinada y un tiempo dado. *Término relacionado:* relación dosis-respuesta. (2). Reacción de un organismo o parte de él (como un músculo) a un estímulo.

Respuesta inmune celular: Ver celular, respuesta inmune.

Retención: (1). Mantenimiento dentro del cuerpo o de un órgano, tejido o célula, de productos que normalmente son eliminados. *Antón,* eliminación. (2). Parte de la dosis absorbida que, después de cierto tiempo, permanece en el cuerpo; puede ser descrito en términos de vida media. *Término relacionado:* vida media. (3). Fijación en la memoria de lo que ha sido aprendido, y más tarde puede ser recuperado, reconocido o reaprendido.

Reticulo endoplásmico: Complejo intracelular de membrana en el cual se sintetizan proteínas y lípidos y en el que se desarrollan las reacciones de biotransformación por el sistema de enzimas monooxigenasas; se aísla por procedimiento de fraccionamiento celular en forma de microsomas. *Término relacionado:* biotransformación, citocromo, microsoma, monooxigenasa. Es un sistema extenso de membranas citoplasmáticas que comprenden cerca de la mitad del total de las membranas celulares. La región de RE que se une a los ribosomas es llamada el RE rugoso, y la región que es privada de ribosomas es llamada el RE liso.

Reticulo sarcoplásmico: Un extenso compartimiento intracelular en las células musculares que secuestran Ca²⁺ y lo liberan en respuesta a un impulso nervioso iniciando, por lo tanto, la contracción muscular.

Retrovirus: Un virus que contiene un genoma ARN pero que replica a través de la intervención del ADN de doble hebra que está integrado dentro del genoma de la célula huésped.

Riesgo: Probabilidad de que se produzcan efectos adversos o daños por exposición a un agente tóxico, a causa de las propiedades inherentes del mismo

y a las circunstancias o grados de la exposición. *Término relacionado*: peligro.

Riesgo añadido: Diferencia en la incidencia de un efecto adverso en un grupo tratado (de organismos o de humanos expuestos) frente a un grupo control (de los mismos organismos o de la incidencia espontánea en humanos). **Riesgo (caracterización del)**: Resultado de la identificación y la estimación del riesgo derivado del uso específico de una sustancia o de su presencia en el ambiente; la valoración requiere datos cuantitativos sobre los organismos o individuos expuestos a la situación específica. El producto final es el conocimiento cuantitativo de la proporción de organismos o individuos afectados en la población diana. *Término relacionado*: identificación del riesgo, estimación del riesgo.

Riesgo despreciable: (1). Probabilidad de efectos adversos en niveles tan bajos, que pueden no tenerse en consideración. (2). Probabilidad de efectos adversos en niveles tan bajos, que no es posible reducirla de forma apreciable con medidas más severas o mayor inversión de recursos. *Término relacionado*-, riesgo aceptable, riesgo aceptado, riesgo de minimis.

Riesgo (determinación del): Identificación y cuantificación del riesgo resultante de la exposición a un agente, teniendo en cuenta los posibles daños sobre los individuos o la sociedad derivados de esta exposición, sus formas, cantidades y rutas. La cuantificación ideal requiere el establecimiento de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta en los individuos y poblaciones diana. *Término relacionado*: caracterización del riesgo.

Riesgo (estimación del): Determinación, con o sin un modelo matemático, de la probabilidad y naturaleza de los efectos de una exposición, mediante la cuantificación de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta para una sustancia y la medida de los niveles potenciales de exposición de la población, organismos o medio ambiente considerados.

Riesgo (evaluación del): Establecimiento de las relaciones cualitativas y cuantitativas entre riesgos y beneficios, a través de un complejo proceso de determinación de los peligros identificados y estimados para aquellos organismos o poblaciones que puedan ser afectados.

Riesgo (identificación del): Reconocimiento de un peligro potencial y definición de los factores necesarios para determinar la probabilidad de exposición de poblaciones u organismos a tal peligro y el daño resultante de tal exposición.

Riesgo mínimo: Riesgo despreciable por presentar una probabilidad inferior a 10^{-5} ó a 10^{-6} , lo que puede interpretarse como "virtualmente seguro". En EUA la expresión significa legalmente "riesgo despreciable para el individuo". *Término relacionado*: riesgo despreciable.

Riesgo relativo: (1). Proporción del riesgo de enfermedad o muerte entre individuos expuestos y no expuestos. Sinón. relación proporción de riesgo (cociente de riesgo). (2). Relación de la proporción de incidencia acumulada entre individuos expuestos y no expuestos.

Riesgo tolerable: Probabilidad de sufrir enfermedad o daño que puede ser tolerado durante algún tiempo, teniendo en cuenta los beneficios asociados y asumiendo que el riesgo es minimizado mediante apropiados procedimientos de control. *Sinón. parcial*: riesgo aceptable.

Riesgo (unidad): Incremento del riesgo para la vida que se estima se derivará de la exposición, durante toda la vida, a la concentración de 1 mg/m^3 de un agente en el aire, o de 1 mg/L en el agua.

Ruta de exposición: La manera en que una persona puede ponerse en contacto con una sustancia química. E/. bebiendo (ingestión) y bañándose (contacto con la piel) son dos rutas de exposición a contaminantes diferentes que pueden ser encontrados en el agua.

S

Salud: (1). Estado de bienestar completo, físico, mental y social, y no meramente la ausencia de dolencia o enfermedad. (2). Estado de equilibrio dinámico en el cual la capacidad de un individuo o un grupo para hacer frente a las circunstancias, está en un nivel óptimo.

Salud ambiental: Salud humana y su influencia por el medio ambiente, incluyendo los medios técnicos y administrativos para mejorar el ambiente humano desde el punto de vista de la salud. *Sinón. parcial:* medicina ambiental, higiene ambiental. Término relacionado: higiene ocupacional.

Sarcoma: Tumor maligno que crece en el tejido conectivo y compuesto principalmente de células anaplásicas que simulan tejido de sostén.

Saturnismo: Intoxicación por plomo. *Sinón.* plumbismo.

Seguimiento (estudio): Investigación en la que los individuos o poblaciones, seleccionados por su exposición a un riesgo, por haber recibido un tratamiento preventivo o terapéutico o por poseer una característica determinada, son sometidos a un control periódico para estimar daño, mejoría o efecto. *Sinón.* estudio de cohortes.

Segundo mensajero: Una molécula de señal pequeña cuya concentración cambia en respuesta a un primer mensajero.

Seguridad inversa del riesgo: Práctica certera de que, en condiciones definidas, no se derivará daño de un peligro. (1). En farmacología: garantía de que puede utilizarse una sustancia, en la cantidad necesaria y para un determinado propósito, con mínimo riesgo para la salud. (2). En toxicología: elevada probabilidad de que la exposición a una sustancia, en condiciones definidas de cantidad y forma, que minimicen la exposición, no producirá daño. *Término relacionado:* certidumbre, práctica, riesgo.

Seguridad (hoja de datos de): Ficha o página única que proporciona información toxicológica y consejos de seguridad, en relación con determinadas sustancias, preparaciones o procesos.

Sensibilidad especie-específica: Características cualitativas y cuantitativas de respuesta a sustancias potencialmente tóxicas que son distintivas de especies particulares de organismos.

Sensibilización: Proceso inmunitario por el que un individuo se convierte en hipersensible a sustancias (medicamentos, cosméticos, polvos, polen, caspa, etcétera) que le hacen desarrollar una reacción alérgica cuando se expone posteriormente al material sensibilizante (alérgeno). *Término relacionado:* alergia, hipersensibilidad.

Sensibilizante: Capacidad de una sustancia o preparación para desencadenar una reacción del sistema inmunitario (hipersensibilización), la cual produce efectos adversos en una posterior exposición a la referida sustancia o preparación.

Sesgo: Error sistemático que puede ser introducido en un muestreo por seleccionar o estimular un resultado sobre otro.

Siderosis: (1). Neumoconiosis producida por inhalación de polvo de hierro o sus compuestos. (2). Exceso de hierro en orina (hemosiderina), sangre o tejidos.

Signo: Evidencia objetiva de una afección o enfermedad, perceptible por un observador (hipertensión, sibilancias, ECG). Es el síntoma objetivado por el médico.

Silicosis: Neumoconiosis producida por la aspiración de polvo de sílice.

Síndrome: Conjunto de signos y síntomas que caracterizan a una determinada enfermedad.

Sinergia: (1). En fisiología: concurso de varios órganos (por ejemplo, músculos) para realizar una función. (2). En farmacología y toxicología: efecto biológico combinado de dos o más sustancias igual o mayor que la suma simple de los efectos propios de cada agente. *Término relacionado:* efecto aditivo, potenciación.

Antón, antagonismo.

Sintasa o sintetasa: Una enzima que cataliza una reacción sintética en la cual dos unidades son unidas sin la participación directa de un nucleótido trifosfatado.

Síntoma: Evidencia subjetiva de una afección o enfermedad, percibida por el propio sujeto que la sufre (por ejemplo náuseas, dolor, jaqueca). *Término relacionado:* signo.

Sintomatología: Descripción general de los signos y síntomas que experimenta un enfermo. *Término relacionado:* síndrome.

Solubilidad: La habilidad de una sustancia para ser disuelta en un solvente. La solubilidad se expresa según el solvente: *ej.* solubilidad en agua, la solubilidad en acetona, etcétera.

Subagudo: Forma de exposición o administración repetida normalmente durante 21 días; preferiblemente denominada subcrónica, frente a la crónica o a largo plazo.

Subcrónico: Exposición repetida durante un corto período de tiempo, usualmente menos del 10% de la vida de la especie estudiada. *Sinón. parcial:* subagudo. *Término relacionado:* toxicidad subaguda, toxicidad subcrónica.

Suero: (1). Fracción acuosa proteica de la sangre que permanece líquida después de la coagulación. *Sinón.* suero sanguíneo. Similarmente, el suero de la leche. Para convertir la concentración de una sustancia en suero o plasma a sangre total, debe tenerse en cuenta el valor del hematocrito. (2). Líquido acuoso claro que humedece la superficie de las membranas serosas o que es exudado cuando estas membranas sufren inflamación. (3). Tradicionalmente, "suero fisiológico" es una disolución acuosa de cloruro sódico al 0.9%. (4). Suero inmune. Extraído de individuos inmunizados, posee los anticuerpos correspondientes. También, disolución de anticuerpos, obtenidos por cualquier procedimiento, que se utiliza como reactivo en ensayos inmunológicos.

Superóxido dismutasa: Una enzima que atrapa radicales superóxido por catalizar la conversión de dos de estos radicales dentro de peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular, - protege contra el daño por especies de oxígeno reactivas.

Susceptibilidad: Condición en la que existe una disminución de la resistencia de un individuo frente a determinada enfermedad o intoxicación, y que se experimenta con dosis a exposiciones inferiores a las habitualmente nocivas para el resto de la población.

Sustrato: Un reactante en una reacción química. Una enzima cataliza una sola reacción química o un conjunto de reacciones cercanamente relacionados y los componentes de aquellas reacciones son llamados sustratos.

T

Tamizado (*screening*): (1). Acción o efecto de pasar algo por un tamiz, cedazo o criba para separar lo grueso de lo fino. (2). En toxicología analítica se refiere a: ensayos o análisis simples dirigidos a detectar en una muestra la presencia de los tóxicos más probables. (3). En farmacología o toxicología experimental se describe como: ensayos o procedimientos para caracterizar determinadas propiedades farmacológicas o tóxicas en un compuesto o en una serie de ellos. *Sinón.* cribado.

Tamizado (*screening*) múltiple (o multifásico): Combinación de ensayos de rastreo individuales, y es el corolario lógico del conjunto. Cuando el atender a un solo tipo de prueba en una población supone mucho tiempo y resulta rentable ofrecer otras pruebas alternativas al mismo tiempo, con lo que el rastreo múltiple (o multifásico) implica la realización de un cierto número de pruebas combinadas a un gran número de individuos; más general: rastreo (*screening*).

Taquicardia: Latidos cardíacos anormalmente rápidos. *Antón,* bradicardia.

Taquipnea: Respiración anormalmente rápida. *Antón,* bradipnea.

Tasa de exposición: En un estudio de casos y controles, valor obtenido de

dividir la exposición al factor de riesgo (o de protección) de los individuos del grupo de casos por la de los individuos del grupo control.

Tasa: Relación o cociente entre dos magnitudes. *Término relacionado:* proporción, índice, coeficiente.

Techo, valor límite umbral (TLV-C): Concentración que no se debe sobrepasar en ningún momento durante la exposición en el trabajo.

Terapéutico (índice): Relación entre la dosis terapéutica y la tóxica de un medicamento (a mayor cociente, mayor seguridad).

Teratogenicidad: (1). Capacidad potencial para producir malformaciones o defectos en la descendencia. (2). Es una manifestación de toxicidad en la reproducción, caso particular de la embrio/fetotoxicidad demostrada por la producción o el incremento de la frecuencia de malformaciones estructurales en la progenie congénitas, no-hereditarias y visualmente detectables al nacimiento. *Término relacionado:* toxicidad del desarrollo, embriotoxicidad.

Teratógeno: Agente que por administración a la madre en período prenatal, induce malformaciones estructurales o defectos en la descendencia.

Test de Ames: Ver Ames prueba.

Test de Draize: Ensayo para evaluar la capacidad potencial de las sustancias para producir irritación y corrosión dérmica u ocular, tras exposición local; generalmente se realiza sobre conejo (casi exclusivamente el albino de Nueva Zelanda), aunque se hayan usado otros modelos animales.

Tiempo de letalidad medio (TL50): Valor medio del intervalo de tiempo calculado estadísticamente, durante el cual se espera que muera 50% de una población dada, tras la administración aguda de un agente químico o físico, a una determinada concentración y bajo un conjunto de condiciones definidas.

Tolerancia: (1). Capacidad de un organismo para experimentar exposición a dosis nocivas de una sustancia sin sufrir efectos adversos. (2). Capacidad de un organismo para sobrevivir en presencia de una sustancia tóxica: se puede adquirir aumento de la tolerancia por adaptación a exposición constante o incrementada. (3). Estado adaptativo caracterizado por disminución de los efectos de determinadas dosis de una sustancia; tiene interés en terapéutica, drogadicción, toxicología alimentaria, ocupacional y ambiental. (4). En inmunología: estado de falta de respuesta inmunitaria.

Tópico: Aplicación o acción de una sustancia, de forma externa y localizada.

Toxicidad: Capacidad para producir daño a un organismo vivo, en relación con la cantidad o dosis de sustancia administrada o absorbida, la vía de administración y su distribución en el tiempo (dosis única o repetidas), tipo y severidad del daño, tiempo necesario para producir éste, la naturaleza del organismo afectado y otras condiciones intervinientes.

Toxicidad aguda: Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos dentro de un corto plazo de tiempo (usualmente hasta 14 días) después de la administración de una dosis única (o una exposición dada) o tras dosis o exposiciones múltiples en 24 horas. *Término relacionado:* efecto agudo. *Antón,* toxicidad crónica.

Toxicidad crónica: Capacidad de una sustancia para producir efectos adversos consecuentes a una exposición prolongada; éstos pueden aparecer durante o después de interrumpida la exposición. *Término relacionado:* ensayo de toxicidad crónica. *Antón,* toxicidad aguda.

Toxicidad selectiva: La toxicidad selectiva se refiere a que existen diferencias de toxicidad entre dos especies simultáneamente expuestas al mismo tóxico.

Toxicidad subcrónica: (1) Efectos adversos ocasionados por administración o exposición repetida de una sustancia durante un corto período de tiempo, usualmente 10% de la vida (al menos 90 días en animales). (2). Capacidad para producir efectos adversos tras exposición subcrónica. *Término relacionado:* ensayos de toxicidad subcrónica.

Toxicidad subcrónica (ensayo de): Experimentación animal para estudiar los efectos producidos por una sustancia cuando se administra repetida o conti-

nuamente durante 90 días.

Toxicocinética: Expresión en términos matemáticos de los procesos que experimenta una sustancia tóxica en su tránsito por el cuerpo (captación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación). Considera la velocidad de los procesos y las variaciones de las concentraciones de las sustancias originales y de sus metabolitos en los compartimientos. El término farmacodinámica, tenido como sinónimo se ha concretado a los productos de interés medicamentoso; además existen diferencias entre farmacodinámica y toxicodinámica por la orientación y finalidad de los estudios y las distintas dosis y características de las sustancias que se consideran. Sinón. parcial: farmacocinética. *Término relacionado:* toxicodinámica.

Tóxico: Cualquier agente químico o físico capaz de producir un efecto adverso para la salud. Todos los agentes físicos y químicos son tóxicos potenciales, ya que su acción depende de la dosis y de las circunstancias individuales y ambientales.

Toxicodinámica: Proceso de interacción de una sustancia tóxica con los lugares diana, y las consecuencias bioquímicas y fisiopatológicas que conducen a los efectos tóxicos. *Término relacionado:* toxicocinética.

Toxicogenética: Estudio de la influencia de los factores hereditarios sobre los efectos de las sustancias tóxicas en los individuos. *Término relacionado:* polimorfismo.

Toxicología: (1). Disciplina científica dedicada al estudio del peligro actual o potencial presentado por los efectos nocivos de las sustancias químicas sobre los organismos vivos y ecosistemas, de las relaciones de tales efectos nocivos con la exposición, y de los mecanismos de acción, diagnóstico, prevención y tratamiento de las intoxicaciones. (2.) Ciencia que estudia las sustancias químicas y los agentes físicos en cuanto que son capaces de producir alteraciones patológicas a los seres vivos, a la par que estudia los mecanismos de producción de tales alteraciones y los medios para contrarrestarlas, así como los procedimientos para detectar, identificar y determinar tales agentes y valorar su grado de toxicidad.

Toxicología para el desarrollo: (1). Estudio de los efectos adversos de los tóxicos sobre el desarrollo de los organismos (anormalidades estructurales, alteración del nacimiento, deficiencias funcionales o muerte) como consecuencia de la exposición de cada padre antes de la concepción, o durante los períodos pre y postnatal, hasta la maduración sexual. *Término relacionado:* embriotoxicidad, teratogénesis. (2). Estudio de la aparición de trastornos no hereditarios en la progenie, en cualquier período, pre, peri y postnatal, de carácter estructural, funcional o de comportamiento.

Toxicología para la reproducción: Estudio de los efectos adversos no hereditarios de las sustancias sobre el embrión, feto, neonato y mamífero prepúber, y sobre los sistemas reproductor y endocrino del adulto.

Toxicometría: Conjunto de determinaciones cuantitativas de parámetros biológicos afectados por los tóxicos.

Toxicovigilancia: Proceso activo de identificación, investigación y evaluación de efectos tóxicos que aparezcan sobre la población, con el objetivo de tomar medidas para reducir o controlar la exposición a las sustancias que los produzcan.

Toxina: Sustancia venenosa producida por un organismo, (microbio, animal o planta); más general: veneno, tóxico.

Transcripción: Proceso por el que la información genética, codificada en una secuencia lineal de nucleótidos, en una rama de ADN, se copia en una secuencia exactamente complementaria de ARN. *Término relacionado:* transcripción reversa, retrotranscripción.

Traducción: Síntesis de proteínas celulares, así llamada porque el alfabeto de cuatro letras de los ácidos nucleicos es traducido dentro de diferentes aminoácidos que forman las proteínas.

Transformación: (1) Modificación química de una sustancia en el exterior o en el interior de los organismos. (2). Alteración de una célula por incorporación de material genético extraño y su subsiguiente expresión en un nuevo fenotipo. *Término relacionado:* fenotipo. (3). Conversión de células que crecen normalmente en un cultivo, a un estado de rápida división que recuerda al de los tumores.

Transformación metabólica: Transformación bioquímica de una sustancia por un organismo. *Sinón.* biotransformación.

Transgénico animal: *Ver* animal transgénico.

Translocasa: Una enzima que transporta una molécula desde un compartimiento celular a otro; la translocasa ATPADP facilita el intercambio de ATP y ADP entre una mitocondria y el citosol.

Transaldolasa: Una enzima que transfiere una unidad dihidroxiacetona de tres carbonos desde una cetosa a un aceptor aldosa; una de las enzimas en la parte no oxidativa de la vía de la fosfato pentosa.

Transaminación: La transferencia de un grupo α -amino desde un aminoácido a un α -cetoácido.

Transcetolasa: Una enzima que transfiere una unidad aldehído activada desde una cetosa a una aldosa aceptora; una de las enzimas en la parte no oxidativa de la vía de la pentosa fosfato.

Transporte activo: Es el movimiento de una sustancia ion o molécula que para cruzar una membrana requiere de energía. El proceso debe ser acoplado a una fuente tal como el ATR un gradiente electroquímico de Na^+ o K^+ , o luz. La sustancia se mueve contra un gradiente de concentración, de una región menos concentrada a una región más concentrada.

Transporte pasivo: Transporte de un ion o una molécula bajo un gradiente de concentración, donde ΔG para las especies transportadas es negativo. También llamado difusión facilitada.

Trazador: (1) Medio por el que puede seguirse algo; por ejemplo, un isótopo radiactivo que puede reemplazar a un elemento químico estable en un compuesto, para estudios de toxicocinética. (2.) Miembro marcado de una población, usado para medir ciertas propiedades de ésta.

Tumor: (1) Inflamación (bulto) o crecimiento anormal de un tejido, ya sea benigno o maligno. (2). Crecimiento anormal, en velocidad y estructura a partir del tejido normal, sin utilidad fisiológica. *Sinón.* neoplasia.

U

Umbral de malestar: La más baja concentración de un contaminante atmosférico que puede considerarse molesta. *Término relacionado:* umbral de olor, pululante.

Umbral, valor: Dosis o concentración por debajo de la cual no se espera que aparezca ningún efecto.

Uniones disulfuro: Es una unión covalente formada por la oxidación de dos grupos sulfhidrilos; la oxidación de los residuos cisteína en un polipéptido produce una unión disulfuro que enlaza los dos residuos.

Uniones de hidrógeno: Una unión formada cuando dos átomos relativamente electronegativos, tales como el oxígeno y el nitrógeno, inequitativamente comparten un átomo de hidrógeno que es covalentemente unido a uno de los átomos electronegativos.

Urea (ciclo de la): Una vía cíclica que convierte el exceso de amonio dentro de urea para su secreción; la primera vía metabólica en ser descubierta.

Ureotélico: Se refiere a organismos en los cuales el amonio en exceso es convertido a urea y entonces es excretado; la mayoría de los vertebrados terrestres son urotélicos.

Uricotélico: Se refiere a organismos en los cuales el exceso de amonio es convertido dentro de la purina: ácido úrico para su secreción; los pájaros y los

reptiles terrestres son uricotélicos.

Urticaria: Reacción vascular de la piel caracterizada por aparición de habones (ronchas) blanquecinos o rojizos e inestables, pápulas ligeramente elevadas, máculas, placas o bandas rodeadas por un halo y asociadas generalmente con prurito. Ordinariamente se debe a hipersensibilidad, por vía externa o interna.

V

Valor umbral límite: Concentración de una sustancia en el aire a la cual se cree que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos diariamente sin experimentar efectos adversos.

Van der Waals (interacción de): La atracción entre dos moléculas basada sobre la asimetría transitoria del electrón alrededor de un átomo que induce una asimetría complementaria en una molécula cercana.

Vasoconstricción: Disminución del calibre de los vasos sanguíneos y, por tanto, del aporte sanguíneo al tejido. *Antón*, vasodilatación.

Vasodilatador!: Aumento del calibre de los vasos sanguíneos y por tanto del aporte sanguíneo al tejido. *Antón*, vasoconstricción.

Vehículo: Sustancias utilizadas en la formulación de ingredientes activos para su administración o utilización (término general para disolventes, emulsionantes, etcétera). *Término relacionado*-, excipiente.

Velocidad máxima: La tasa más alta de una reacción catalizada por enzimas, bajo condiciones de constante concentración enzimática y cantidades de saturación del sustrato.

Veneno: (1). Toxina animal utilizada para autodefensa o depredación y liberada normalmente por mordedura o picadura. (2) Tóxico usado intencionadamente. (3) *Sinón.* parcial: toxina.

Vermicida: Que mata gusanos (lombrices).

Vértigo: Alteración del sentido del equilibrio, caracterizado por una sensación de inestabilidad y de movimiento aparentemente rotatorio del cuerpo o de los objetos presentes.

Vesicante: Que produce ampollas en la piel o en las mucosas, por contacto.

Vía de novo: Vía biosintética que construye el producto final de precursores simples.

Vía de la pentosa fosfato: Una vía metabólica que genera NADPH y azúcares de cinco carbonos, tales como la ribosa-5-fosfato a partir de la glucosa-6-fosfato; incluye reacciones oxidativas que producen NADPH y ribosa -5-fosfatos también como reacciones no oxidativas que juntas convierten los azúcares de cinco carbonos en precursores gluconeogénicos de la glucosa-6-fosfato. También es referida como el cambio de la hexosa monofosfato o la vía del fosfogluconato.

Vida media, tiempo medio (tVz): Tiempo en el cual la concentración de una sustancia se reduce a la mitad, asumiendo un proceso de eliminación de primer orden.

Vida media biológica (t ½): Tiempo requerido para que la cantidad de una sustancia presente en un sistema biológico se reduzca a la mitad, predominantemente por procesos biológicos, cuando el ritmo de eliminación es aproximadamente exponencial. El tiempo requerido para eliminar una mitad de la cantidad de una sustancia desde el cuerpo.

Vida media de eliminación (t ½): Período que tarda el organismo en disminuir a la mitad la concentración sanguínea de una sustancia. *Sinón.* vida media biológica, tiempo medio.

Vida media, de estabilidad (t ½): Tiempo requerido para que la cantidad de una sustancia en una formulación disminuya a la mitad (50%), por cualquier causa.

Vida media (tiempo medio) metabólico: Tiempo requerido para que la mitad de la cantidad de una sustancia contenida en el cuerpo se transforme metabólicamente en un derivado o se elimine. *Término relacionado:* aclaramiento,

eliminación.

Vigilancia ambiental: Medida continua o repetida de agentes ambientales para evaluar la exposición y el riesgo para la salud, para compararlas con valores de referencia basados en el conocimiento de las probables relaciones entre la exposición y los efectos adversos. Término relacionado: control biológico, monitorización.

Virus: Un complejo de proteínas y ácidos nucleicos que puede penetrar una célula y replicarse a sí misma por utilizar el metabolismo del huésped y empleando los propios, así como también los productos génicos del huésped; el organismo conocido más pequeño.

Volumen de distribución: Volumen aparente (hipotético) del fluido corporal necesario para contener la cantidad total de una sustancia a la misma concentración a la que se encuentra en el plasma o en la sangre total, asumiendo que se ha alcanzado el equilibrio.

W

Western blotting: Una técnica de inmunoensayo utilizada para detectar una proteína específica en una célula o en un fluido corporal. Una muestra es sometida a electroforesis en un gel de poliacrilamida-SDS, las proteínas resueltas son transferidas a una lámina de polímero y entonces un anticuerpo específico para la proteína de interés es incubado con la muestra transferida; otros anticuerpos o marcadores radioactivos pueden entonces ser utilizados para ayudar a visualizar el complejo antígeno-anticuerpo deseado.

X

Xeroderma pigmentoso: Raro trastorno de la piel, caracterizado por la sensibilidad a la luz ultravioleta y una propensión a desarrollar cánceres de la piel, causado por un defecto en la exonucleasa, la cual participa en la remoción de dímeros de pirimidina.

Xenobiótico: En sentido estricto, cualquier sustancia que interactúa con un organismo y que no es uno de sus componentes naturales. Sinón. sustancia exógena, sustancia extraña.

Y

YAC-Cromosoma artificial de levadura (yeast artificial chromosome): Una molécula de ADN que puede ser utilizada para clonar insertos de ADN en rangos de 100 a 1000 kb en medida; contienen un centrómero, una secuencia que se replica autónomamente, un par de telómeros, marcadores selectivos de genes y un sitio de inserción para la secuencia a ser clonada.

Z

Zigoto: (1). Célula que resulta de la fusión de dos gametos. (2). Célula que resulta de la fusión parcial o total de células producidas por meiosis.

Zoocida: Que mata animales.

Zoonosis: Enfermedad animal, transmisible al hombre.

Zinc, proteasas: Una clase de enzimas de degradación de proteínas cuya actividad catalítica depende sobre un ion zinc; la carboxipeptidasa A es una proteasa de zinc.

Zymogeno: Un precursor catalíticamente inactivo de una enzima.

TOXICOLOGÍA BÁSICA

Primera edición

Se imprimió en el mes de julio de 2006
en los talleres de Impresora Posadas
Joaquín Antonio Peñalosa 109-E,
Colonia El Paseo, San Luis Potosí, S. L. P.

La edición consta de 1000 ejemplares
y estuvo al cuidado del Departamento Editorial
de la Universidad Autónoma de Aguascalientes

Diseño de la colección: Rubén Rodríguez

Diseño editorial y de portada:
Laura Rivas Urquieta.

booksmedicos.org

Toxicología básica describe los principios básicos de la toxicocinética, toxicodinamia y toxicometría y analiza los efectos y las acciones tóxicas de los xenobióticos a nivel de aparatos y sistemas.

El libro presenta información actualizada y contiene un buen número de ejemplos, cuadros y figuras que facilitan la comprensión de conceptos y temas, además de un glosario y un anexo que analiza el problema de la caducidad y toxicidad de los medicamentos.

