

CAPÍTULO 4

Absorción y distribución de los tóxicos

4.1 ABSORCIÓN

Llamamos absorción al conjunto de equilibrios bioquímicos que permiten que una sustancia se incorpore desde el medio externo al organismo al torrente circulatorio (medio interno).

4.1.1 Absorción por vía inhalatoria

La vía inhalatoria constituye la ruta de absorción más frecuente y de mayor trascendencia en Toxicología Laboral. Es también la vía más rápida, al menos para gases, vapores de líquidos volátiles y aerosoles líquidos, ya que el epitelio alveolar (Fig. 4.1.) es muy fino (10μ), la superficie absorbente grande ($50-100 \text{ m}^2$) y está ricamente vascularizada.

Conviene tener en cuenta, que cuando la absorción se realiza por vía inhalatoria el tóxico se incorpora a la circulación sanguínea o linfática eludiendo el filtro que supone el hígado para las sustancias tóxicas. En el hígado, las sustancias que ingresan por vía oral son metabolizadas, con lo cual el organismo «pretende» restarles toxicidad convirtiéndolas en moléculas más sencillas y más fáciles de eliminar. Como se verá en el capítulo de Metabolismo, eso no siempre se consigue, puesto que algunos metabolitos llegan a ser más tóxicos que la sustancia inicial. Las sustancias que ingresan por vía inhalatoria alcanzan, por lo tanto, directamente los receptores activos, o lugar de fijación en los que actúan.

GASES Y VAPORES

Los tóxicos que ingresan en forma física de gases, vapores de líquidos

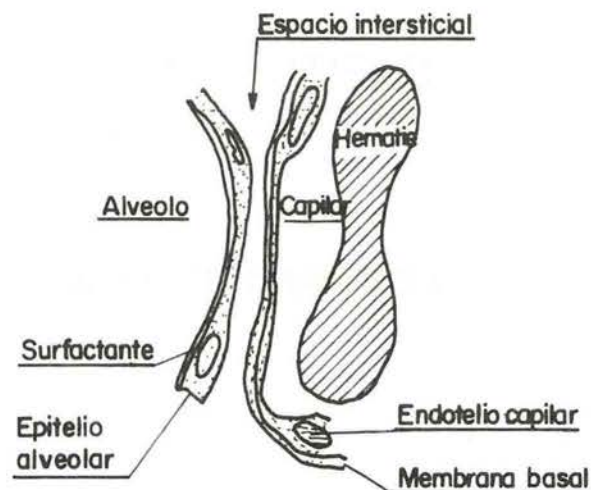


FIGURA 4.1. Estructura de la membrana alveolo capilar

volátiles y aerosoles líquidos se absorben por difusión con una gran facilidad, sobre todo cuando se trata de compuestos liposolubles.

La liposolubilidad genérica del compuesto constituye en este caso el principal factor para que el gas alcance los alveolos pulmonares y difunda a los capilares sanguíneos. Aunque la membrana alveolo-capilar, que separa al tóxico, disuelto o arrastrado por el aire alveolar, de la sangre, se comporta, como todas las membranas, como una película lipídica, su limitado espesor hace caer de importancia la solubilidad del tóxico en ella. Sin embargo, las sustancias hidrófilas serán absorbidas tanto más al principio de la mucosa del trayecto respiratorio cuanto mayor sea su grado de hidrofilia. Solamente las sustancias liposolubles pasarán la «criba» anterior a los alveolos.

Una vez en ellos, los gases, al igual que el resto de sustancias difundibles, atravesarán la membrana alveolocapilar con una velocidad de difusión, que según la ley general de Fick, será proporcional a:

- el gradiente de concentración existente a uno y otro lado de la membrana, es decir, entre el aire alveolar y la sangre ($C_1 - C_2$);
- la superficie alveolar de contacto A ;
- el espesor de la membrana alveolocapilar d ;
- la constante de difusión de la sustancia transferida k .

Es decir:
$$V_D = \frac{k A (C_1 - C_2)}{d}$$

En este caso en el que el espesor de la membrana es despreciable y su superficie libre, aunque depende de las características anatómicas y patológicas del individuo, no es un factor limitante, la velocidad de difusión está principalmente gobernada por el gradiente de concentraciones a uno y otro lado de la membrana y por la constante de difusión del tóxico, es decir, por su naturaleza química.

El gradiente de concentración depende de: A) La concentración alveolar del tóxico y B) La fracción absorbida.

- A. La concentración alveolar del tóxico depende a su vez de:
- 1) la concentración ambiental de contaminante en el lugar de trabajo;
 - 2) el tiempo de exposición. La importancia de este factor no es solamente cuantitativa, sino también cualitativa. Así, para los compuestos hidrófilos parece tener mucha importancia la intermitencia de la exposición en la disminución de su absorción.
- Según la ley de Haber y dentro de ciertos límites, el producto $C \times T$ es proporcional a una determinada respuesta, aunque según el tipo de efectos de que se trate la proporcionalidad no es lineal, sino exponencial, bien respecto al tiempo, bien respecto a la concentración.
- B. La fracción de tóxico absorbido depende de:
- a) la solubilidad del gas en los lípidos plasmáticos;
 - b) su capacidad a ligarse a proteínas plasmáticas;
 - c) el flujo sanguíneo en los capilares pulmonares, determinado a su vez por el ritmo cardíaco;
 - d) la ventilación pulmonar;
 - e) la solubilidad del tóxico en las membranas tisulares y su capacidad de acumulación, metabolización y eliminación.

Los dos primeros factores a) y b) vienen determinados por las estructuras químicas y propiedades físicas del gas en cuestión y están íntimamente relacionados con el punto e), puesto que a lo largo de la exposición se irá alcanzando un doble equilibrio —concentración en aire alveolar \rightleftharpoons concentración en sangre \rightleftharpoons concentración en tejidos— con interdependencia de los coeficientes de reparto sangre/aire y el de tejidos/sangre. Esto significa, que las sustancias con un elevado coeficiente de reparto presentan mayor afinidad por la sangre, que por el aire. Por lo tanto, para alcanzar una situación de equilibrio, en la que las presiones parciales del gas en aire y en sangre se igualen, necesitan un tiempo superior respecto a sustancias con un bajo coeficiente de reparto. Es decir, que en el inicio de la exposición la tasa del tóxico en sangre aumenta rápidamente. Sin embargo, la cantidad de gas que permanezca en la sangre, no sólo dependerá de su solubilidad en sangre, sino de la capacidad de ésta para retenerlo, o, lo que es lo opuesto, de la de los tejidos para fijarlo, metabolizarlo o eliminarlo.

Debido a esta interrelación de equilibrios, e independientemente de la concentración alveolar de un tóxico, si éste presenta una baja reactividad con tejidos o proteínas plasmáticas, se llega pronto a una saturación en sangre y consecuentemente al equilibrio.

Los puntos c) y d) dependen del estado fisiológico del individuo y consecuentemente de la carga de trabajo desarrollada, pudiendo variar ostensiblemente la cantidad de tóxico absorbido según el tipo de trabajo que esté realizando el trabajador que inhale el contaminante en cuestión.

La preponderancia de un factor u otro depende del tipo de coeficiente de reparto del gas. Si éste es alto, es decir, cuando el tóxico presenta una gran facilidad de disolución en sangre interesa principalmente el caudal de aire contaminado que atraviese la membrana alveolocapilar, es decir, que el factor preponderante es la ventilación pulmonar. En este caso la velocidad a la que llegue la sangre a la superficie de intercambio no es decisiva, puesto que el tóxico no encuentra dificultad en la solubilización. Por lo tanto, el flujo circulatorio no representa un factor limitante. En el caso contrario, este último factor sí cobra importancia, puesto que el gas puede alcanzar rápidamente la saturación en sangre, requiriendo mayor volumen de fluido para su solubilización. En este caso el aporte de nuevo tóxico no condiciona la velocidad de absorción.

POLVOS, HUMOS Y AEROSOLES

Menos rápida que la absorción de gases y vapores, pero apreciable, puede resultar la absorción de sustancias en estado de polvos, humos, nieblas o aerosoles sólidos. Para este tipo de contaminantes el factor determinante es el tamaño de partícula suspendida.

Si la partícula es $> 10 \mu$, precipita por impacto sobre las mucosas nasales o de la faringe.

Las partículas entre 10 y 5μ quedan retenidas por los cilios del epitelio de la tráquea y bronquios superiores.

Las partículas entre 5 y 1μ se retienen también entre los cilios de los bronquiolos.

Finalmente, las partículas inferiores a 1μ , constituyen la fracción respirable y atraviesan la membrana alveolo-capilar fundamentalmente por filtración o transporte activo y, a veces, por difusión simple. Además del tamaño de partícula, tendrá, por tanto, también interés la polaridad y lipofilia de la misma.

En los tres primeros casos, las partículas pueden ser deglutidas o expectoradas. Esto último está favorecido cuando las partículas van asociadas a un fenómeno irritativo con producción de tos.

En el caso de la fracción respirable además del paso directo a la sangre puede darse una movilización vía linfática de partículas libres o fagocitadas, que entran en el tejido intersticial después de un paro más o menos largo en los ganglios linfáticos.



FIGURA 4.2. Entrada secundaria por vía oral

Por último, puede producirse un paso de los bronquios al tracto gastrointestinal por mediación de macrófagos y de la circulación del líquido que tapiza el alveolo, de manera que de producirse absorción ésta se realiza por esta otra vía.

4.1.2 Absorción por vía gastrointestinal

Generalmente se considera esta vía de incorporación de sustancias tóxicas al medio interno (la sangre) como un aporte de poca importancia en el ambiente laboral. Sin embargo, en ciertos casos de exposición a determinados tipos de polvos tóxicos (por ejemplo, plomo, arsénico) la absorción por vía oral puede tener mucha importancia. (Fig. 4.2.)

Por una parte, el polvo inhalado puede ser secundariamente absorbido por vía digestiva, como se ha mencionado en el apartado anterior. Así, por ejemplo, partículas de plomo depositadas en las vías respiratorias pueden ser desplazadas hasta la faringe, por mecanismos de limpieza pulmonar (clearance), y deglutidas.

Por otra parte, la falta de higiene y de observar determinadas normas de conducta puede alcanzar una gran importancia en el aporte de partículas tóxicas a la absorción a lo largo del tubo digestivo. Así, por ejemplo, el comer o fumar en un puesto de trabajo sin haberse lavado previamente las manos que pueden tener adherida una importante cantidad de polvo tóxico, si se trata de un lugar en donde se manipulan este tipo de productos. En estos lugares de trabajo debería omitirse también el almacenaje de bebidas y alimentos.

El tubo digestivo, considerado exterior al organismo, puede, al igual que la piel, sufrir efectos tópicos (o locales) de tipo irritativo, que no consideraremos en este capítulo.

Los tóxicos sistémicos, es decir, los que ejercen su efecto sobre algún órgano, tejido o sistema tienen que ser absorbidos previamente.

Solamente las sustancias absorbidas a través de la mucosa bucal, obvian la vía hepática y no sufren transformaciones en ese importante centro metabólico. Estas sustancias eluden también la acción de los jugos digestivos. En las mucosas superiores se puede solubilizar y absorber sustancias hidrosolubles como son: todos los nitratos, la mayoría de Cl^- , Br^- , I^- , ácidos e hidróxidos, $\text{PO}_4^{=}$ y $\text{CO}_3^{=}$ alcalinos y sulfuros alcalinos y alcalinotérreos.

La absorción a nivel gástrico e intestinal depende en primera instancia del grado de disociación del tóxico a los distintos pH que presentan estos órganos, lo cual depende a su vez del carácter más o menos ácido o básico de la sustancia ingerida.

A lo largo del tubo digestivo el pH de la fase acuosa en contacto con la mucosa interna va variando de la siguiente forma:

| | |
|-------------|-----------|
| mucosa oral | - 6.2-7.2 |
| estómago | - 1.0-3.0 |
| duodeno | - 4.8-8.2 |
| ileon | - 7.5-8.0 |
| colon | - 7.0-7.5 |

Estos cambios tienen como misión absorber en unas zonas lo que no es posible absorber en otras; así por ejemplo las bases se absorben principalmente en el intestino mientras que los ácidos débiles se absorben en el estómago. Se trata, por lo tanto, de un mecanismo de eficacia nutritiva.

Un ácido con un pKa débil ($\text{pKa} = -\log \text{Ka}$) es un ácido fuerte, y un ácido con un pKa elevado en un ácido débil. Una sustancia con un pKa alto (ácido débil) estará en el estómago ($\text{pH} = 1$) en forma no ionizada, pero sí estará muy ionizada en el plasma ($\text{pH} = 7.4$); por lo tanto el equilibrio estará desplazado hacia el estómago en cuanto a la forma no ionizada, que será donde se absorberá la mayor parte de la sustancia.

La anilina, por ejemplo, (Fig. 4.3.) de carácter básico y un $\text{pKa} = 4.6$, difundirá del plasma al estómago hasta que la concentración de la forma no ionizada sea igual a ambos lados de la barrera gástrica. Por el contrario, en el interior estará en forma no ionizada y difundirá desde él hasta el plasma.

Solamente los ácidos fuertes y las bases ionizadas, como este caso del ejemplo, no son absorbibles en el estómago. El intestino también es impermeable a los ácidos fuertes. Sin embargo, existen sustancias ionizadas que se acomplejan en el intestino con aniones (principalmente $\text{PO}_4^{=}$) y cationes metálicos (Fe^{++} , Ca^{++} , etc.) endógenos o con otras sustancias no absorbidas y

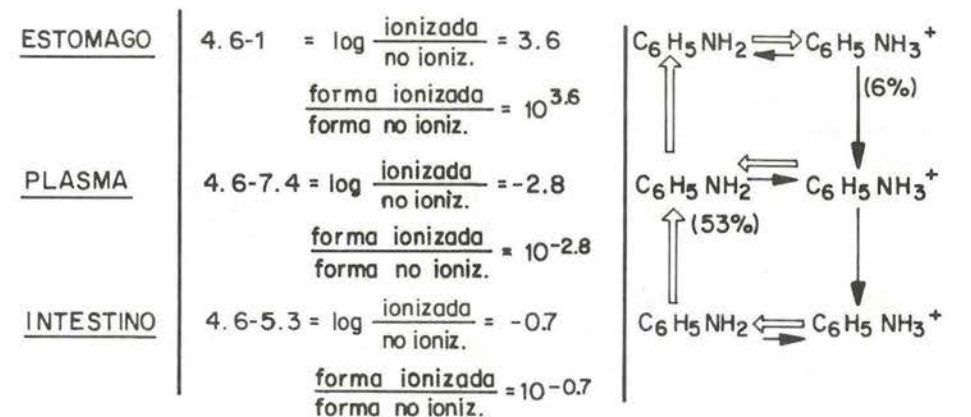


FIGURA 4.3. Comportamiento de la anilina en el tracto digestivo

el complejo resultante se absorbe por el epitelio intestinal.

En la absorción gástrica hay que tener en cuenta que tanto el trabajo breve y violento como el prolongado y fatigoso inhiben la secreción de HCl y los movimientos peristálticos del estómago durante y poco después del trabajo. Después de esta primera fase sigue otra en la que la secreción de ácido y la motilidad aumentan más de lo normal. Un trabajo ligero aumenta estos factores levemente.

Estos cambios de pH pueden modificar la absorción, sobre todo en sustancias de estabilidad crítica en estos márgenes de acidez. Otros factores fisiológicos que pueden incidir en la absorción gastrointestinal son:

- el flujo sanguíneo que será un factor limitante para las sustancias que difundan pasivamente, puesto que su reducción aumenta la concentración tóxica en el espacio intersticial disminuyendo la velocidad de absorción
- el aporte de O_2 , que será un factor limitante para la absorción activa, que se realiza con consumo energético
- los enzimas digestivos, que pueden inhibir la acción tóxica de algunas sustancias (por ejemplo, el veneno de serpientes)
- el grado de ayuno o plenitud; cuanto más vacío está el estómago más rápidamente se produce la absorción y mayor influencia ejercen el pH y los enzimas gástricos. Este estado propicia además la acción irritante directa. En caso de estómago lleno, la absorción es inversamente proporcional a la motilidad gastrointestinal, sobre todo en el cuarto proximal del intestino delgado.
- el «turnover» o tasa de regeneración de las células parietales, cuya dis-

minución disminuye también la absorción

- la flora intestinal, que al igual que los enzimas digestivos puede cambiar la naturaleza del tóxico (por ejemplo, nitratos o nitritos, que con aminos secundarias procedentes de la alimentación pueden formar nitrosaminas)
- el estado de las mucosas, cuya capacidad de absorción puede estar alterada patológicamente o eventualmente por la ingestión de sustancias quelantes del Ca^{++} estructural que varían momentáneamente la permeabilidad.

Aunque nos hemos referido en general a la difusión pasiva, que es el mecanismo más común en la absorción gastrointestinal, existen en el intestino determinados sistemas de absorción especializados para sustancias nutritivas y electrolitos (así, por ejemplo, existen 1 mecanismo para la glucosa y galactosa, 3 para aminoácidos, 1 para la pirimidina y 1 para Na, Ca y Fe). Estos sistemas intervienen en el transporte de estas sustancias a la sangre después de que aquéllas hayan difundido al interior de la célula de la pared intestinal y tratándose de un transporte activo puede existir competencia (así, el Co y el Mn compiten a nivel del sistema de transporte, que también es utilizado por el TI; el Pb usa a su vez el del Ca y el 5-fluoruracilo el de Co pirimidina).

Otros compuestos insolubles en lípidos se absorben también por vía intestinal por mecanismos desconocidos (compuestos con N-cuaternarios, partículas de polímeros y otras macromoléculas).

También por pinocitosis se absorben algunas partículas insolubles de pequeño tamaño (emulsiones con partículas $\leq 0.01 \text{ \AA}$) a la altura del epitelio intestinal.

En cuanto al epitelio intestinal, hay que tener en cuenta que su superficie se encuentra formada por unas invaginaciones a modo de dedos de guante, llamadas microvellosidades, que aumentan en 600 veces la superficie de intercambio. Por lo tanto, la absorción intestinal presenta unas mayores posibilidades estructurales de absorción que el estómago.

El paso de un tóxico a la circulación enterohepática tiende a prolongar la duración de la acción tóxica.

Como resumen de los factores propios del tóxico con influencia en su absorción gastrointestinal podemos citar:

- la constante de disociación
- la liposolubilidad de la forma no disociada
- la solubilidad a los progresivos pH del tracto digestivo
- la estabilidad química a dichos pH
- el tamaño de partícula (pinocitosis)
- la dispersión de partículas insolubles (para su solubilización)
- la afinidad química a sustancias con sistemas de transporte especializados.

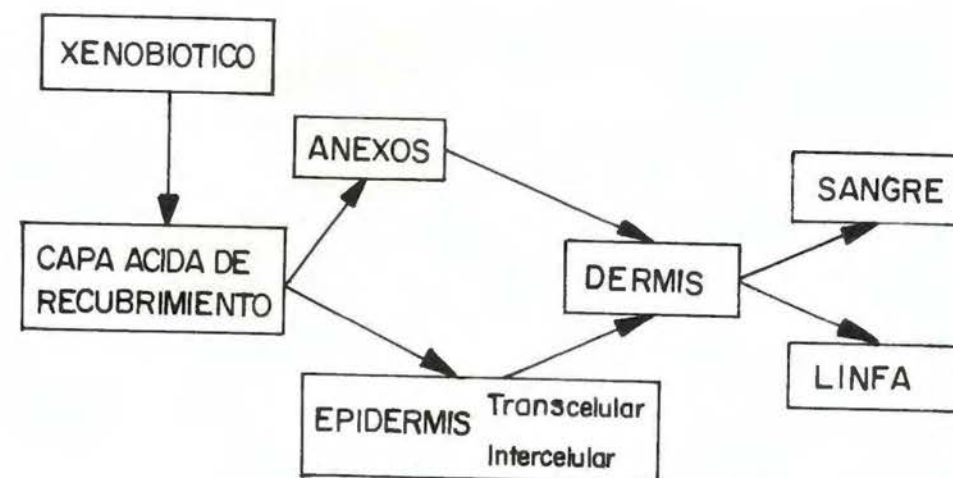


FIGURA 4.4. Esquema del proceso de absorción dérmica*

4.1.3 Absorción por vía cutánea

Al contrario de lo que ocurre por las otras vías de absorción, el tóxico que ingresa por esta vía necesita atravesar muchas capas de células: epidérmicas, netamente preponderantes, glándulas sudoríparas o sebáceas, folículos pilosos e incluso dérmicas para llegar a la zona de la dermis en donde se encuentran los capilares por donde fluyen la sangre y la linfa.

Sin embargo, y a pesar de la eficaz barrera multicelular que constituye la piel, la absorción a concentraciones frecuentes en la industria puede ser muy considerable. Para ello, el xenobiótico tiene que ser más o menos soluble en los estratos de distinta naturaleza química que se encuentra a su paso.

De una forma esquemática estas rutas de penetración se pueden representar como indica la Figura 4.4.

Una vez en la dermis, el tóxico puede pasar a la circulación sanguínea con mayor o menor eficacia dependiendo de:

- la vascularización hemática y linfática de la zona, que varía mucho de unas a otras regiones;
- el movimiento del líquido intersticial (circulación abierta de tipo pasivo);
- la capacidad de ligarse a los constituyentes de la dermis.

Estos factores fisiológicos, que condicionan la etapa final de la absorción cutánea, no son excesivamente trascendentes en la práctica, puesto que es la primera etapa, es decir, la absorción transepidérmica, la que constituye el paso limitante de la absorción global.

Por lo tanto, uno de los factores primordiales en este tipo de absorción es la integridad de los tegumentos y principalmente los más externos; la acción de sustancias irritantes cáusticas o algunos metales (Hg) sobre el estrato córneo desprotege a la piel de su barrera principal de manera que este tipo de lesiones químicas y otras de tipo mecánico abrasivo aumentan la permeabilidad tanto a moléculas pequeñas como grandes, lipo e hidrosolubles. Lo mismo ocurre con los disolventes de lípidos, sustancias de casi imprescindible uso industrial, que rompen la continuidad de la membrana al sustituir el agua y desestabilizar, consecuentemente, la estructura proteica del estrato córneo.

Teniendo en cuenta que las dermatitis (es decir, las lesiones producidas por el efecto directo [tóxico] del tóxico sobre la piel) constituyen un 33 % de las enfermedades profesionales declaradas en España en 1986, es interesante ver cómo varían las respectivas absorciones de dos sustancias, una muy insoluble y otra soluble en la epidermis, con y sin integridad de tegumentos:

| | Ácido nicotínico | Ester nicotínico |
|-------------------|------------------|------------------|
| Epidermis intacta | 0.001 % | 37 % |
| Epidermis quitada | 28 % | 59 % |

En el caso de sustancias de bajo peso molecular, pueden comportarse de forma muy diferente, produciendo una serie de reacciones a nivel de la piel, para lo que en primer lugar deben unirse a una proteína portadora. Este complejo hapteno-proteína portadora toma contacto, a través de los macrófagos y células de Langerhans, que lo captan con linfocitos T y B, siendo informados y presentando en su membrana, un receptor capaz de reconocer posteriormente a esta sustancia (hapteno). Los linfocitos ya informados se transforman en inmunoblastos en la zona paracortical de los ganglios linfáticos. Estos linfocitos van a proliferar en un «clon» de linfocitos T inmunocompetentes.

Cada uno de los linfocitos revestidos de fracciones proteicas, fijadas en su membrana, que son capaces de reconocer a esa sustancia, serán enviados a la circulación. A partir de aquí si de nuevo tenemos un contacto entre la sustancia y la piel, aquélla se fijará sobre la superficie del linfocito sensibilizado, que comienza una gran actividad proteica, dividiéndose a partir de las 48 horas y eliminando distintos mediadores químicos, como las linfokinas que son las que comenzarán una reacción inflamatoria de la zona del contacto. Hay diferentes tipos de linfokinas, diferenciándose el MIF (migration inhibition factor) que inmoviliza en la zona a los macrófagos, indispensables para que se produzca la reacción inflamatoria. A partir de ésta reacción se ponen en juego diferentes factores quimiotácticos como el linfocitario, macrofágicos, de los basófilos y de activación de los polinucleares, que son revestidos de complejos

inmunes fijados sobre su membrana, formados esencialmente por IgD y complemento, lo que les permite tener un efecto agresor directo sobre las células de la epidermis (citofilia). Células de Langerhans mononucleares intervienen de forma importante en el transporte de la sustancia agresora a las células inmunocompetentes de la dermis.

Está claro, que la segunda parte de estos mecanismos son inespecíficos por lo que cualquier mecanismo llegará a inducir efectos similares: El eczema de contacto, sea alérgico o no.

ABSORCIÓN TRANSEPIDÉRMICA

La vía a través de la epidermis constituye un transporte más lento hasta los capilares, que el paso alternativo por los anexos; no obstante el aporte de este tipo de absorción a la absorción cutánea total es mucho más significativo cuantitativamente, puesto que su superficie de intercambio representa de 1.000 a 10.000 la de aquéllos.

La superación de la barrera que supone la piel sólo puede realizarse por difusión simple, aunque en algunos casos (metales pesados) pueden acompañar reacciones de quelación y desnaturalización de las proteínas que componen el estrato córneo (especialmente puentes S-S de las cisteínas de la queratina). No se han desarrollado mecanismos activos de intercambio, porque no se trata de una membrana de intercambio, en el sentido biofísico del resto de membranas, sino de un sistema protector, que como tal no es una mera barrera pasiva.

Entre las sustancias absorbibles por esta vía, que constituyen la mayoría de tóxicos industriales con ingreso a través de la piel, las sustancias polares atraviesan mediante difusión pasiva la superficie hidratada más externa de los filamentos proteicos (absorción transcelular, [A]), las sustancias apolares atraviesan la matriz lipídica interpuesta entre los filamentos proteicos en proporción directa a su liposolubilidad e inversa a su peso molecular (absorción intercelular, [B]). (Fig. 4.5.)

Las sustancias capaces de ingresar en el organismo por cualquiera de estas dos vías aparecen en la traducción española de la lista de los TLV de la A.C.G.I.H. con la nota «vía dérmica».

ABSORCIÓN A TRAVÉS DE LOS ANEXOS (vía pilosebácea)

El volumen de difusión D a través de los anexos es muy pequeño (0.1 %) comparado con el transcelular (> 99 %), aunque su capacidad de penetración, es decir, el coeficiente de difusión es muy alto. D se define como la cantidad de sustancia que atraviesa la unidad de superficie en la unidad de tiempo, bajo un determinado gradiente de concentración y a una temperatura dada:

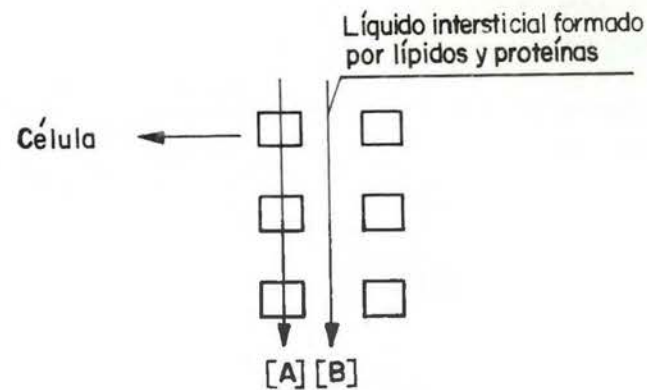


FIGURA 4.5. Absorción cutánea. [A] Absorción transcelular. [B] Absorción intercelular.

$$D = f \left(\frac{T}{\mu \text{ P.M.}} \right)$$

T : temperatura absoluta
 μ : viscosidad del medio
 P.M. : peso molecular

Sus valores para distintos componentes cutáneos son:

| | |
|--------------------------|---|
| Folículos pilosos | : $10^{-6} - 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{seg.}$ |
| Glándulas sudoríparas | : $10^{-5} - 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{seg.}$ |
| Penetración transcelular | : $10^{-9} - 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{seg.}$ |

La importancia relativa del aporte de tóxico a través de los anexos reside en la «entrada de choque», es decir, en la contribución en la primera fase de contacto con el tóxico, antes de alcanzar el estado estacionario, debido a la menor resistencia que ofrece esta vía, que queda, sin embargo rápidamente saturada por su pequeña superficie.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ABSORCIÓN CUTÁNEA

1) Factores propios del tóxico:

a) La solubilidad en agua y en lípidos es un factor determinante en la

Tabla 4.1. Permeabilidad de alcoholes en diferentes vehículos. ($P \times 10^{-3}$)

| | Agua | Peg | Palmitato isop. | Aceite oliva | Aceite min. |
|----------|------|------|-----------------|--------------|-------------|
| Etanol | 0.3 | <0.1 | 12.0 | 10.0 | 2.5 |
| Propanol | 1.0 | <0.1 | 6.7 | 4.0 | 4.5 |
| Pentanol | 6.0 | <0.1 | 1.0 | 1.2 | 1.5 |
| Octanol | 52.0 | <0.1 | 0.1 | <0.1 | <0.1 |

absorción cutánea, siendo principalmente los liposolubles mejor absorbidos, si consideramos el conjunto multifase que constituye la piel.

Sin embargo, las sustancias con propiedades simultáneamente hidro y liposolubles son las que mejor atraviesan la barrera cutánea (ej. dimetilformamida). En este punto conviene definir el concepto del coeficiente de reparto.

- b) Coeficiente de reparto es el coeficiente entre la concentración de un soluto en una fase no acuosa y una acuosa, entre las que se ha establecido un contacto.

En este caso, $K_m = \frac{[X]_{ec}}{[X]_v}$ en donde $[X]_{ec}$ y $[X]_v$ representa la

concentración del compuesto en el estrato córneo y en el vehículo, respectivamente. $K_m > 1$ indica una mayor afinidad del estrato córneo por el compuesto que el vehículo y $K_m < 1$ lo contrario.

Combinando los factores coeficiente de reparto, constante de difusión y grosor de la piel se obtiene la constante de permeabilidad:

$$P \text{ ó } K_p = \frac{K_m \cdot D}{h}$$

La Tabla 4.1 constituye un ejemplo de permeabilidad de alcoholes polares (etanol y propanol) y alcoholes poco polares (pentanol y octanol) en diferentes vehículos.

Se deduce que la permeabilidad a un determinado producto no depende sólo de sus características «per se», sino también de su vehiculización.

- c) Influyen también el tamaño del tóxico y el grado de ionización, que proporcionan distintas probabilidades de paso.
 d) Reactividad del tóxico con las proteínas del tejido cutáneo y su metabolismo intracutáneo.
 e) Variación de la permeabilidad cutánea con el uso laboral o extralaboral de sustancias químicas.

Los detergentes iónicos y los no iónicos, en menor cuantía, son ca-

paces de alterar la piel y provocar así un aumento de su permeabilidad. Las moléculas del detergente reaccionan con las de queratina intracelular, pasando ésta de la hélice α a la forma β (en zig zag) por rotura de los puentes de hidrógeno que mantienen la forma helicoidal.

Este cambio de conformación en la estructura de la queratina suele ser irreversible.

Los ácidos y bases provocan también una desnaturalización de las proteínas de membrana y de las fibras de queratina provocando «poros» por los que puede entrar el tóxico con gran facilidad, al igual que los disolventes, especialmente los de bajo peso molecular. Los disolventes capaces de disolver compuestos hidrosolubles y liposolubles son los que originan alteraciones más acusadas por afectar a ambos mecanismos de protección.

Entre los compuestos que afectan al grado de hidratación que mantiene la conformación espacial de la queratina y, por tanto, la permeabilidad y elasticidad cutánea, unos actúan sinérgicamente (aumentando la permeabilidad y por lo tanto el efecto del tóxico; por ejemplo, la lanolina y los aceites) y otros antagonicamente (disminuyendo la permeabilidad y por lo tanto el efecto del tóxico; por ejemplo, los glicoles).

Generalmente se consideran efectos sinérgicos a aquellos efectos A y B, que se producen conjuntamente en un determinado momento de modo que su acción conjunta supera la suma $A + B$; en el caso de la piel es frecuente que los tóxicos se presenten separadamente de manera que antes de ingresar un tóxico el otro haya ejercido previamente su acción facilitando la entrada del segundo.

f) También por cambios de pH se puede provocar la desnaturalización de las fibras de proteína.

2) Factores fisio-anatómicos:

- Morfología de la piel: espesor, arrugas, vello, etc.
- Circulación periférica, cuya intensidad depende a su vez de la temperatura.

4.2 DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

La cinética de todo xenobiótico en el organismo suele seguir ciertas pautas, que determinan el camino a seguir por el tóxico en cuestión (y/o sus metabolitos) después de haber sido absorbido. La toxicocinética estudia dichas pau-

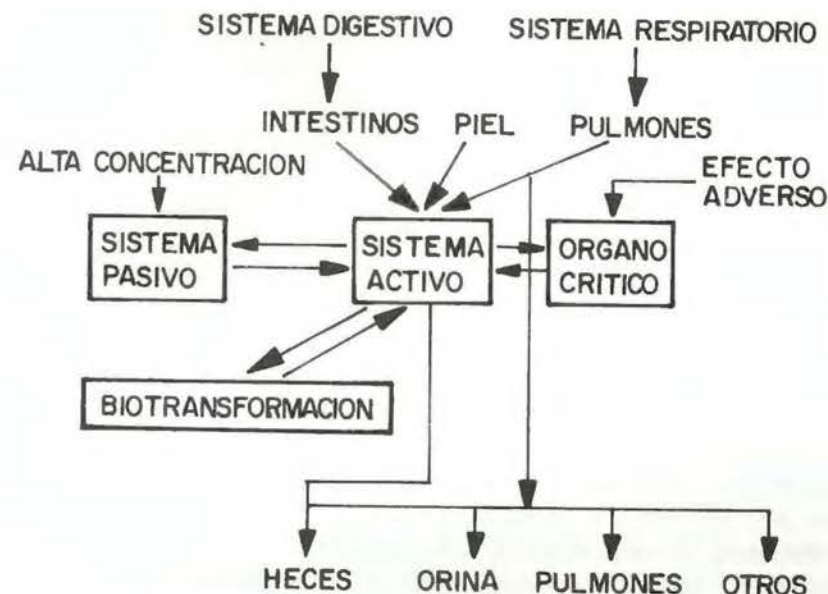


FIGURA 4.6. Modelo metabólico

tas, acotándolas e interpretándolas, e intenta ajustarlas a un «modelo». Según el modelo general (Fig. 4.6.) los tóxicos ingresan por cualquier vía hasta el medio interno (absorción) con las limitaciones y equilibrios, que se han visto hasta aquí. El medio al que llegan difunde una cierta forma química del tóxico, bien tal como ingresó, bien unida a alguna sustancia, generalmente proteica, que lo fija.

A ese «compartimento» o conjunto de células con similar papel metabólico frente al tóxico, se le denomina sistema activo. El sistema activo distribuye al xenobiótico según unos ciertos equilibrios dinámicos en tres compartimentos acuosos: el plasmático, el intersticial y el intracelular. Las membranas biológicas regulan tales equilibrios según los mismos parámetros que regulan la absorción. Cabría también tener en cuenta otros parámetros, que condicionan una distribución no uniforme en los tres compartimentos:

- la unión selectiva a proteínas plasmáticas e intracelulares;
- la afinidad por tejidos particulares (organotropismo);
- la vascularización del tejido de máxima acumulación;
- el paso a través de dos membranas especiales: la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

La unión a proteínas plasmáticas y tisulares, generalmente muy selectivas para cada tóxico, inmovilizan a éste hasta cierto punto «dentro» de un determinado compartimento, puesto que al aumentar mucho su peso molecular, quedan bloqueados para atravesar la membrana. Por lo tanto, la mayoría de los tóxicos, de cualquier naturaleza química, que se ligan a proteínas plasmáticas, permanecen prolongadamente en circulación y se distribuyen más gradual y lentamente. Al fenómeno de distribución a cargo de la sangre de un tóxico disuelto en ella y en equilibrio con la forma ligada a una proteína plasmática se le denomina transporte. Las albúminas son las principales proteínas plasmáticas capaces de establecer este tipo de enlace reversible, ya sea iónico, mediante puente de hidrógeno o de Van der Waals. Esta reversibilidad permite el equilibrio dinámico entre la fracción de tóxico ligado y la fracción libre, responsable ésta del efecto tóxico, ya sea en la misma sangre o en otros tejidos. Si la tasa de fracción ligada es muy alta (90-95 %), pueden llegar a tener importancia factores que alteren el equilibrio, al competir por la unión con la proteína plasmática, ya sean sustancias exógenas o endógenas.

Ejemplos de albúminas transportadoras de metales son la α_2 o ceruloplasmina, que se une al cobre, la β_1 , o transferrina, que transporta al hierro y las α y β lipoproteínas que ligan al zinc, además de a compuestos liposolubles.

Otras veces la unión a proteínas no es reversible, como en el caso de la metalotionina, que liga a metales pesados (Pb, Cd).

La barrera hematoencefálica, constituye una barrera adicional para proteger al tejido más noble del organismo y está localizada en el espacio extracelular del encéfalo, en donde los capilares no comunican directamente con el intersticio, puesto que entre su endotelio y el espacio extracelular se interpone un revestimiento de tejido glío-conectivo pegado a la pared capilar formado por prolongaciones de los astrocitos. De fisiología aún muy desconocida, se le atribuye a esta barrera suplementaria la diferencia de permeabilidad entre las células cerebrales y el resto de células, variando también su permeabilidad según la zona cerebral. Así, por ejemplo, las zonas de mayor permeabilidad son la corteza, los núcleos laterales del hipotálamo, el área posterior, la epífisis y la hipófisis posterior.

Las sustancias liposolubles indisociadas constituyen las preferentemente difundibles, aunque con cierta selectividad.

En el feto y el recién nacido, la barrera hematoencefálica está aún poco desarrollada, careciendo por lo tanto de este tipo de protección.

La barrera placentaria está regida por procesos de transporte activo, que a diferencia del resto de membranas biológicas predominan notablemente, es el caso del paso de oxígeno, vitaminas, elementos esenciales y sustancias estructurales y energéticas. Sin embargo, se dan a su través otros mecanismos (difusión, filtración), con una selectividad mal conocida (pasan, por ejemplo, globulinas, pero no albúmina) y que varía a la vez que la propia estructura

placentaria a lo largo del embarazo y de unas a otras especies animales. La toxicología experimental, no aporta, por tanto datos útiles a este respecto, pudiéndose afirmar solamente que las sustancias liposolubles atraviesan la placenta por difusión simple y multitud de sustancias lo hacen por transporte activo.

Por otra parte, y puesto que el embrión carece de poder de biotransformación, lo cual le hace estar expuesto a riesgo de teratogenia, la placenta suple este riesgo con funciones enzimáticas, que permiten transformar sustancias antes de que éstas sean transferidas a la circulación fetal.

4.3 LOCALIZACIÓN Y ACUMULACIÓN

Cuando después de haber sido absorbido y distribuido en los tres compartimentos acuosos un xenobiótico es transportado por el torrente circulatorio, su comportamiento es muy específicamente selectivo frente a la unión a distintos tejidos. Grupos químicamente afines, suelen tener organotropismos, es decir, tendencia a unirse a tejidos similares. Por sus funciones de metabolismo y excreción, respectivamente, el hígado y el riñón suelen ser los órganos a los que un mayor número de sustancias tienden a ligarse.

Por otra parte, la cinética del tóxico define dos tipos de fijación distintos: aquéllos en los que el tóxico alcanza más o menos lentamente a lo largo de una exposición una alta concentración, pero sin producir efectos tóxicos, y otros en los que una mínima concentración de tóxico se traduce rápidamente en una respuesta.

Al tejido que presenta un comportamiento del primer tipo se le denomina sistema pasivo y al del segundo órgano crítico. (Fig. 4.6.).

En algunos casos ambos compartimentos pueden coincidir, es decir, la lesión se produce en el mismo lugar del acúmulo; así, por ejemplo, el CO, que se fija a la Hb, impidiendo su función transportadora de oxígeno, o el paraquat, que reacciona directamente con el tejido pulmonar.

Sin embargo, para un gran número de tóxicos, estos dos compartimentos tienen carácter distinto, lo cual supone una protección del organismo frente al tóxico, puesto que en este caso existe un equilibrio entre una forma lesiva libre y otra forma inerte acomplejada en un determinado depósito (por ejemplo, el As y el Hg con los grupos tiólicos de los tegumentos o el Pb y Sr con la sustitución del Ca^{++} en los huesos).

Los tejidos más corrientemente utilizados como inertes, o sea con función de depósito, presentan una unión más o menos irreversible con el tóxico, haciéndose solamente reversible la unión por causas de alteración metabólica. Así, por ejemplo, son conocidas las intoxicaciones floridas de plomo, producidas por cesión del Pb acumulado en hueso al plasma, tras una acidosis, a

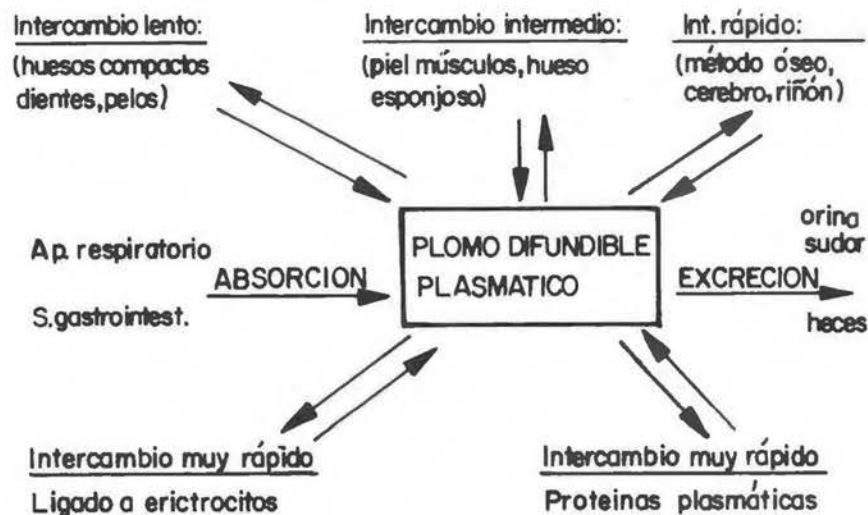


FIGURA 4.7. Distribución del plomo

raíz, por ejemplo, de una intervención quirúrgica. Además del tejido óseo, que entre otros xenobióticos acumula Pb, Sr, F y tetraciclina, suelen actuar de sistema pasivo el tejido adiposo, que acumula un 20 % de la carga corporal en tóxicos liposolubles, y el tejido conectivo, que liga sustancias cargadas positivamente. Este tipo de acumulación, supone, por lo tanto, el aislamiento a más o menos largo plazo del contaminante. El tiempo de permanencia del tóxico en el sistema pasivo, es decir, la eficacia de retención del depósito frente a determinada sustancia viene dada por su vida media biológica, definida como el tiempo necesario para disminuir a la mitad la cantidad de sustancia acumulada en un determinado tejido. Las vidas medias para distintos compuestos químicos, incluso de un mismo elemento, pueden llegar a ser muy dispares. Por ejemplo:

CH_3Hg - 70 días frente Cd 10-20 años

Pb en determinados tejidos - semanas frente Pb en hueso 10 años.

En este último caso del Pb, que fijado a los eritrocitos se distribuye principalmente entre el riñón y el hígado, a las 2 horas de exposición se encuentra localizado un 50 % de la dosis absorbida en este último órgano, para acabar finalmente acumulado a los 30 días de la exposición, en un 90 % en el tejido óseo. (Fig. 4.7.)

Estas vidas medias tan largas son típicas de los metales, cuya única vía de eliminación es la excreción en contraposición a los compuestos orgánicos, que pueden ser metabolizados, es decir, eliminados de los tejidos por degradación metabólica. Los metales son, en cambio, metabólicamente indestructibles, presentando ese potencial de acumulación, que conduce, dependiendo de las condiciones, a efectos crónicos. Algunas proteínas, como la metalotionina, tienen un papel importante en la formación de esos complejos inertes. El efecto detoxificante de la metalotionina ha sido especialmente estudiado para el cadmio, pero se conoce también para otros metales. El mismo papel cumplen compuestos de selenio con el mercurio inorgánico, el propio cadmio y otros metales.

La formación de estos complejos previene de efectos agudos a corto y medio plazo, pero al llegar a ciertas concentraciones críticas el complejo proteína-metal puede suponer una toxicidad incluso mayor que el metal no asociado, especialmente para el riñón.

Para otro tipo de cinética, el tóxico presenta un tropismo hacia tejidos con los que no se une de forma tan estable, permaneciendo localizados en una primera distribución en el tejido en cuestión (por ejemplo, los pesticidas organoclorados en el tejido nervioso) en donde su concentración es muy fluctuante, por responder muy rápidamente a cambios metabólicos. Se produce entonces una redistribución a lugares menos irrigados, pero dotados de mayor afinidad química por el tóxico (en el caso de los pesticidas el tejido adiposo). De esta manera se consigue una disminución más gradual del efecto lesivo al ir aislando al tóxico en compartimentos paulatinamente más estables.