

## TOXICOLOGIA QUIMICA

Juana Robles C. y Ana Pastor de Abram

### INTRODUCCION

La **farmacología** abarca el conocimiento de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, asociaciones, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción, usos (terapéuticos o no) de los fármacos.

Dado que el término **fármaco** se define, en un sentido amplio, como cualquier agente que afecta los procesos de la vida, es evidente que el campo de la farmacología es muy extenso.

La relación entre la dosis de un fármaco administrado a un paciente y su utilidad para el tratamiento de la enfermedad de éste se describe en dos áreas básicas de la farmacología:

- **farmacocinética**: se ocupa de la **absorción, distribución, bio-transformación y excreción** de los fármacos.
- **farmacodinámica**: es el estudio de los **efectos bioquímicos y fisiológicos** de los fármacos y sus **mecanismos de acción**.

La toxicología es el aspecto de la farmacología que estudia los efectos adversos de los fármacos. Se ocupa no sólo de los compuestos empleados en la terapia, sino también de muchas otras sustancias que pueden ser responsables de intoxicaciones domésticas, ambientales o industriales.

Antes de seguir hablando sobre toxicología es útil tener en mente una figura general de las rutas de exposición, efectos y eliminación de los tóxicos por el cuerpo, lo cual se muestra esquemáticamente en la Figura 1.

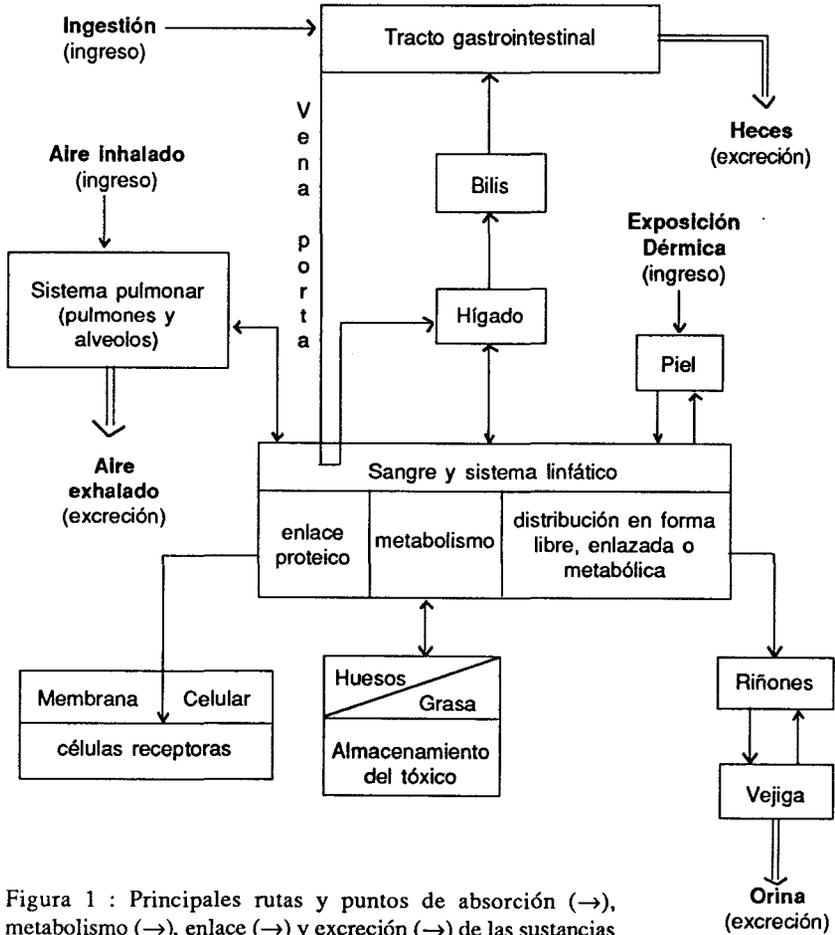


Figura 1 : Principales rutas y puntos de absorción (→), metabolismo (↔), enlace (→) y excreción (→) de las sustancias tóxicas en el cuerpo

## Medios de exposición

Las principales rutas son:

- la piel (ruta percutánea)
- los pulmones (inhalación, respiración: ruta pulmonar)
- la boca (ruta oral)
- otras rutas menores son: rectal, vaginal y parenteral

El sistema pulmonar es el más propicio para ingresar gases tóxicos y partículas respirables, sólidas o líquidas, muy finas. Las partículas sólidas normalmente ingresan al cuerpo oralmente. La absorción a través de la piel es más apropiada para líquidos, solutos en solución y semisólidos.

La barrera defensiva que un tóxico puede encontrar varía según la ruta de exposición. Por ejemplo, el Hg elemental es absorbido mucho más fácilmente a través de los alveolos pulmonares, que a través de la piel o el tracto gastrointestinal.

## Fases de la toxicidad

Una vez examinadas las vías de ingreso de los tóxicos se debe considerar qué les pasa en el cuerpo y cuáles son sus efectos (Figura 2). Su acción puede dividirse en dos fases principales: **fase cinética** y **fase dinámica**.

## Efectos bioquímicos de los tóxicos

Los efectos bioquímicos pueden ocurrir en cualquier parte de un organismo y constituyen la base de la respuesta del mismo hacia las sustancias tóxicas. Siguiendo su paso a través de, o producción en, la fase cinética, el tóxico puede sufrir dos tipos principales de interacciones bioquímicas:

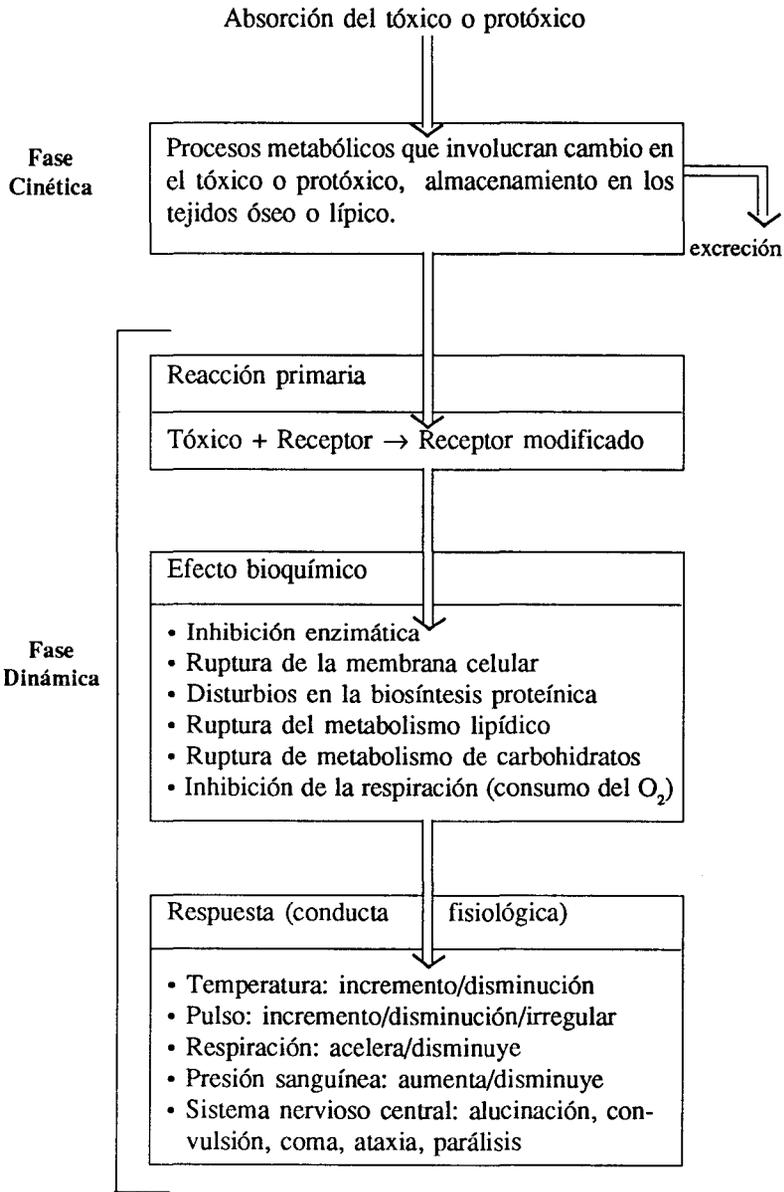
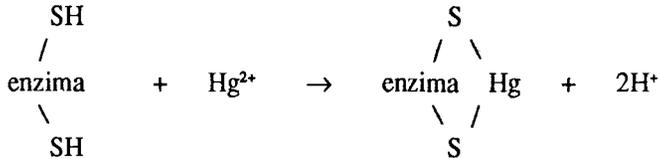


Figura 2 : Pasos principales en el proceso total que conduce a una respuesta tóxica

- un **enlace covalente irreversible** entre el tóxico y el receptor se denomina **lesión química**, por ejemplo:



Esta reacción inhibe la enzima y le impide cumplir su función normal. Otros metales pesados, particularmente Pb y Cd inhiben las enzimas en forma similar.

El cianuro se enlaza irreversiblemente a la oxidasa ferricitocromo, una metaloenzima que contiene Fe, crucial en la respiración celular. El H<sub>2</sub>S tiene un efecto similar.

- los tóxicos pueden reaccionar **reversiblemente** con un receptor para formar especies que posteriormente se disocian para producir el tóxico inalterado y el receptor. En este contexto **al tóxico se le denomina ligando** y el producto formado es un **complejo ligando-receptor**.

## Respuestas fisiológicas y de conducta

- Signos vitales

### 1. Temperatura

. incremento:

anfetamina (benzadrina)  
 fluoroacetato de sodio  
 antidepresivos tricíclicos  
 hexaclorobenceno  
 cocaína  
 salicilatos (aspirina)

. disminución:

etanol  
 fenotiacina  
 clonina  
 glutetímida  
 haloperidol  
 fenobarbital

### 2. Pulso: Puede tener tres efectos:

bradicardia o taquicardia: alcoholes

taquicardia o arritmia:

anfetaminas  
 alcaloides de belladona  
 cocaína  
 antidepresivos tricíclicos

bradicardia: carbamatos  
organofosfatos  
anestésicos locales  
barbituratos  
clonidina

arritmia: arsénico                      alcaloides  
cafeína                              fenotizina  
belladona                          teofilina

3. Respiración

incremento o disminución:      cianuro  
monóxido de carbono

disminución                      alcoholes                      narcóticos  
analgésicos                      sedantes

incremento:                      cocaína                          hexaclorobenceno  
anfetamina                      salicilatos  
fluoroacetato                      metanol  
nitritos

4. Presión sanguínea

incremento:                      cocaína  
anfetaminas  
antidresivos tricíclicos  
fenilciclidinas  
alcaloides de belladona

disminución:  
barbituratos  
hierro  
nitrito  
sobredosis de agentes  
antihipertensivos

- Síntomas

1. Piel:

color de la piel:  
piel sonrojada                      CO, NO<sub>2</sub>; anfetaminas, antidresivos  
tricíclicos, glutamato monosódico

piel cianótica (color azul,  
deficiencia O<sub>2</sub> en la sangre)                      altas dosis de cianuro, nitri-  
tos, CO

ictericia (amarillo, pigmen-  
tos biliares en la sangre)                      arsénico, arsina (AsH<sub>3</sub>), hie-  
rro, anilina, CCl<sub>4</sub>



## Toxicidad y la Tabla Periódica

Resulta difícil definir un **elemento tóxico**, algunos elementos, tales como fósforo blanco,  $\text{Cl}_2$ , Hg son bastante tóxicos en su estado elemental. Otros, tales como C,  $\text{N}_2$  y  $\text{O}_2$  son inocuos. A excepción de los gases nobles, todos los elementos pueden formar compuestos tóxicos.

### Elementos esenciales

Algunos elementos son esenciales para la composición y funcionamiento del cuerpo: H, O, C, N, otros no metales: P, S, Cl, Se, F, I, metales en macrocantidades: Na, K, Ca, metales en trazas: Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, Mg, Mo, Ni.

Los metales se encuentran en el cuerpo generalmente en la forma oxidada o combinada químicamente, pueden enlazarse a algunos aniones en los fluidos corporales.

Los compuestos neutros organometálicos tienden a ser liposolubles, por ello se movilizan a través de las membranas biológicas. Los iones metálicos comúnmente se enlazan a aminoácidos, que están contenidos en las proteínas (incluyendo enzimas o polipéptidos).

Los metales pesados, que no pueden ser metabolizados, persisten en el organismo y ejercen sus efectos tóxicos al combinarse con grupos reactivos esenciales para las funciones fisiológicas normales, pueden reaccionar con ligandos que contienen O, S y N, que en el organismo toman la forma de  $-\text{OH}$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{OPO}_3\text{H}^-$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{S}-\text{S}-$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $>\text{NH}$ .

Los antagonistas de los metales pesados poseen la propiedad común de formar complejos con los metales pesados, previniendo o revirtiendo así la unión de los cationes metálicos con los ligandos del organismo.

Un quelante polidentado formará un compuesto mucho más estable que cuando el metal se combine con ligandos monodentados. La estabilidad de los quelatos varía con el metal y los átomos del ligando. Por ejemplo, el Pb y el Hg tienen mayores afinidades por los ligandos de S y de N que por los de O, y el Ca se comporta de manera opuesta. Estas diferencias en la afinidad son útiles como base para la selectividad de la acción de un agente quelante en el organismo, que debe tener las siguientes propiedades:

- alta hidrosolubilidad
- resistencia a la biotransformación
- posibilidad de alcanzar lugares de almacenamiento del metal
- capacidad de formar complejos no tóxicos con metales tóxicos
- posibilidad de retener la actividad quelante en el pH de los líquidos corporales
- fácil excreción del quelato
- baja afinidad por el  $\text{Ca}^{2+}$
- mayor afinidad por el metal que la poseída por los ligandos endógenos

### Efectos patológicos de la exposición a algunos elementos tóxicos

- Be ulceraciones de la piel y granulomas; dermatitis, conjuntivitis aguda y laceración corneal; **beriliosis crónica** (con período latente de 5 - 20 años)
- V bronquitis y neumonía bronquial; irritación de la piel y ojos.
- Cr  $\text{Cr}^{6+}$  ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ) es carcinógeno; la exposición atmosférica puede causar **carcinoma broncogénico** con período latente de 10 - 15 años.
- Cd junto con el Pb y el Hg son los “3 grandes metales pesados tóxicos”: neumonía, necrosis epitelial pulmonar. Los riñones son los órganos más afectados.
- Hg tiene gran afinidad por el grupo tiol, (-SH en proteínas, enzimas, hemoglobina, suero), produce temblor, inestabilidad emocional.
- Pb  $\text{Pb}^{2+}$  tiene características similares al  $\text{Ca}^{2+}$ , se transporta rápidamente a los huesos y se almacena allí. El efecto bioquímico más común es la inhibición en la síntesis del HEMO, un complejo de porfirina sustituida y  $\text{Fe}^{2+}$  en hemoglobina y citocromos, Figura 3. El efecto de la inhibición en la síntesis de la hemoglobina, más la disminución en la longevidad de los eritrocitos causa anemia, síntomas psicopatológicos. En casos extremos se presentan convulsiones seguidas por coma y puede ocurrir el deceso.

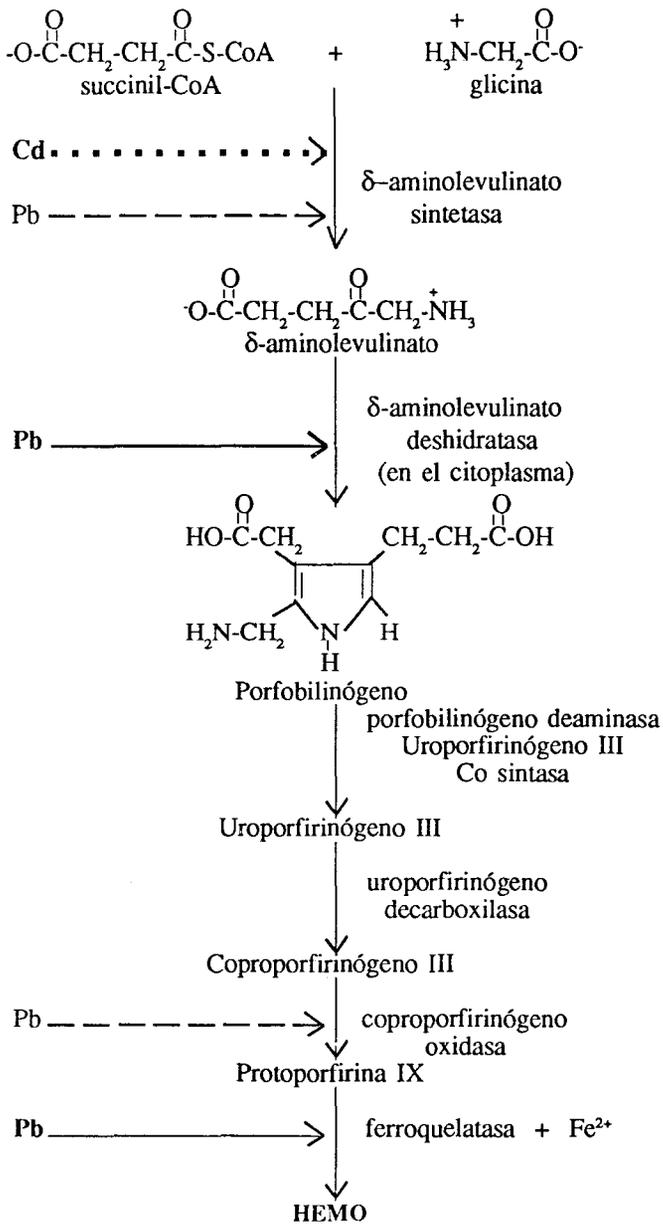


Figura 3 : Interferencias en la síntesis del HEMO

- As  $As^{3+}$  es el más tóxico, bioquímicamente actúa como coagulante de proteínas, forma complejos con coenzimas e inhibe la producción del ATP, Figura 4.
- $O_2$  puede ser reducido a especies activas que pueden ser dañinas:  $H_2O_2$  y radicales  $HO_2\cdot$  (hidroperoxilo) y  $HO\cdot$  (hidroxilo), y atacar los tejidos y el ADN, ya sea directamente o a través de sus productos de reacción.
- P el P blanco es altamente tóxico, sus efectos sistémicos incluyen anemia, disfunción del sistema gastrointestinal y fragilidad ósea. El envenenamiento crónico causa necrosis (muerte del tejido) de la mandíbula, fragilidad de otros huesos y deterioro en la dentadura, y daño ocular severo.

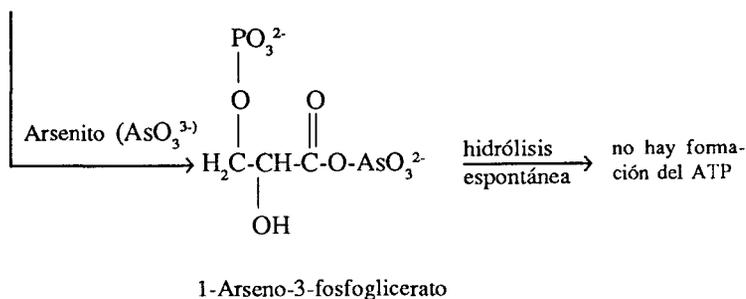
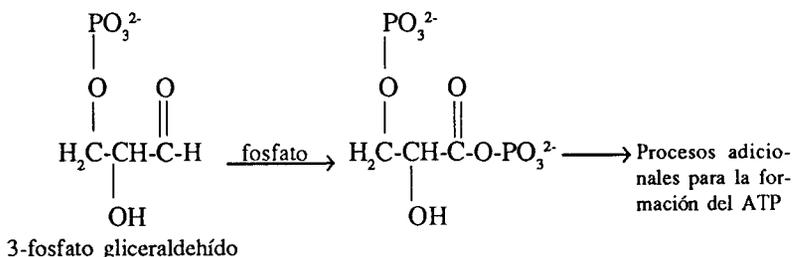
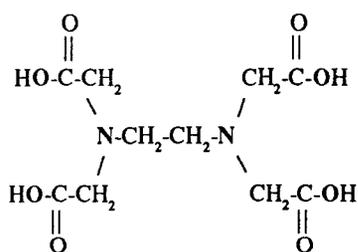


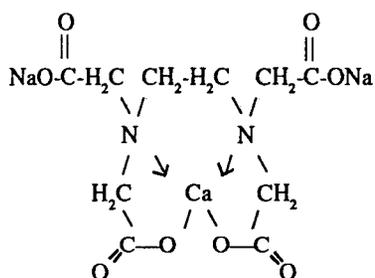
Figura 4 : Interferencias del As en procesos metabólicos

## Antagonistas de los metales pesados

1. **Edetato Cálcico Disódico:** EDTA, su sal sódica y otros compuestos se han utilizado como reactivos industriales y analíticos para quelatar metales di- y trivalentes. El catión utilizado para hacer una sal hidrosoluble de EDTA desempeña un papel importante en la toxicidad del quelante. La sal sódica del EDTA ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ) produce tetaína hipocalcémica. No obstante, el edetato cálcico disódico,  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , puede utilizarse para el tratamiento de la intoxicación por metales que tienen una afinidad mayor por el agente quelante que el ion  $\text{Ca}^{2+}$ .



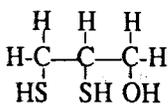
EDTA



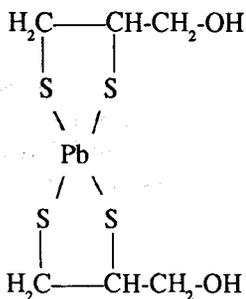
edetato cálcico disódico

El uso terapéutico principal del  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  es el tratamiento de intoxicaciones por metales, en especial por Pb, la intoxicación por Hg no responde a la droga, a pesar de que el Hg desplaza el Ca del  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  in vitro.

2. **Dimercaprol o Antilewisita Británica, BAL:** sus acciones farmacológicas son el resultado de la formación de complejos quelantes entre sus grupos sulfhidrilos y los metales. Con metales como Hg, Au y As, la estrategia es lograr un complejo estable para promover la eliminación del metal. También se usa en combinación con el  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  para tratar la intoxicación por Pb. La intoxicación por selenitas, que oxidan las enzimas sulfhidrúlicas, no es afectada por el dimercaprol.

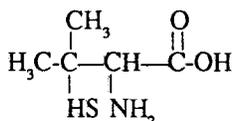


dimercaprol

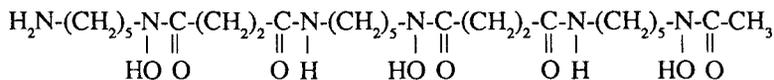


quelato BAL-Pb  
(2:1)

3. **Penicilamina:** se usa como agente quelante para el tratamiento de la intoxicación por Cu, Hg y Pb.



4. **Deferoxamina:** tiene las propiedades deseables de una afinidad notablemente alta por el hierro férrico ( $K_a = 10^{31}$ ) junto con una muy baja afinidad por el calcio ( $K_a = 10^2$ ). Libera el hierro de la hemosiderina y la ferritina, y en menor grado, de la transferrina. El hierro de la hemoglobina o de los citocromos no es afectado por la deferoxamina.



A través del artículo hemos reconocido la actividad tóxica de algunos elementos, su magnitud y gravedad, pero adicionalmente se reportan los antagonistas, cuyo uso y mecanismo de acción neutralizante se logra gracias al desarrollo de la química organometálica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stanley E. Manahan (1990) **Toxicological Chemistry**. Lewis Publishers Inc., p. 11 - 19; 47 - 65; 93 - 114
2. Goodman y Gilman (1991) **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica** Ed. Médica Panamericana, p. 19 - 20; 1537 - 1555
3. Lipton, Sidney and Jeremiah Lynch (1987) **Health Hazard Control in the Chemical Process Industry**, John Wiley and Sons, New York
4. McGuigan, Michael A. (1983) **A Guide to General Toxicology**, Chapter 2: "Clinical Toxicology". Homburges F., Hayes J. A. and Pelikan E. W. Eds., Karger, New York, p. 23 - 69
5. Brown T. L. and Le May H. E. Jr. (1988) **Chemistry - The General Science**, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey
6. Catsch A. and Harmuth-Hoene A. E. (1979) **Pharmacology and Therapeutic Applications of Agents Used in Heavy Metal Poisoning**, Pergamon Press, New York, p. 116 - 124