

Toxicocinética y toxicodinámica

Tim J. Evans, DVM, MS, PhD, DACT, DABVT

Definiciones

Los conceptos básicos relacionados con la toxicocinética y la toxicodinámica de los xenobióticos son clínicamente relevantes para la toxicología veterinaria y deben ser entendidos por los veterinarios, estudiantes profesionales y otro personal que participará en el diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones por animales pequeños. Al discutir los aspectos de la toxicocinética y la toxicodinámica más pertinentes a las toxicosis de animales pequeños, primero es necesario definir varios términos. *Xenobióticas* es un término general que se refiere a cualquier químico extraño a un organismo o, en otras palabras, cualquier compuesto que no se presente dentro de las vías metabólicas normales de un sistema biológico.^{1,2} Según el compuesto y el nivel de exposición, las interacciones entre los xenobióticos y los animales pueden ser de naturaleza benigna, terapéutica o tóxica. La farmacocinética y la farmacodinámica de un xenobiótico terapéutico influyen en el transcurso del tiempo y la eficacia de ese compuesto en un entorno farmacológico. Asimismo, la toxicocinética y la toxicodinámica de un xenobiótico tóxico determinan el "cuándo", "cuánto tiempo", "qué" y "por qué" de los efectos adversos de ese tóxico.²

El *disposición* de un xenobiótico es lo que el cuerpo del animal le hace a ese compuesto después de la exposición. La disposición o el destino de un xenobiótico dentro del cuerpo consiste en la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y características de excreción (ADME) de la sustancia química.^{2,3} *toxicocinética* se refiere a la cuantificación y determinación del curso temporal de la disposición o ADME para un xenobiótico tóxico determinado.³ Hay una variedad de términos toxicocinéticos especializados, que incluyen *biodisponibilidad*, *volumen de distribución (Vd)*, *liquidación*, *vida media*, *modelo de un compartimento*, y *primero-y-cinética de orden cero*, que se analizan más adelante en este capítulo bajo los componentes separados de ADME.

El término *toxicodinámica* describe lo que un tóxico hace fisiológica, bioquímica y molecularmente en el cuerpo de un animal después de la exposición. La toxicodinámica de un xenobiótico tóxico determinado depende del mecanismo de acción de ese tóxico y de la relación entre la concentración del tóxico y los efectos observados del tóxico sobre los procesos biológicos en el animal (es decir, la relación dosis-respuesta).¹ La disposición y la toxicocinética de un xenobiótico en particular también juegan un papel en la determinación de los órganos o tejidos afectados por un tóxico, y la presentación clínica y el curso temporal de una toxicosis resultante de una exposición excesiva a ese compuesto.^{1,2}

Toxicocinética y disposición

Absorción de xenobióticos

Con la excepción de los tóxicos cáusticos y corrosivos que causan efectos adversos en el sitio de exposición, un xenobiótico tóxico generalmente primero se "absorbe" o se absorbe en el cuerpo.³ La absorción implica cruzar las membranas celulares, que normalmente están compuestas de bicapas de fosfolípidos que contienen poros de varios tamaños y proteínas incrustadas.² La vía de exposición y las propiedades fisicoquímicas de un tóxico, como su parecido con los compuestos endógenos, su tamaño molecular y su solubilidad relativa en lípidos y agua, la magnitud de la concentración de una molécula

constante de asociación, y si un compuesto puede clasificarse como un ácido débil o como una base débil, todo determina la manera y las cantidades en las que un xenobiótico se absorbe a través de las membranas celulares.

Rutas de exposición a xenobióticos y biodisponibilidad de xenobióticos

Las vías de exposición más comunes para los xenobióticos en la toxicología de pequeños animales son la oral (gastrointestinal), la dérmica (percutánea) y la inhalación (pulmonar). En casos raros de intoxicaciones iatrogénicas, los xenobióticos pueden inyectarse por vía subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o incluso intravenosa.³ Hay aspectos únicos de la absorción de xenobióticos asociados con cada ruta de exposición, especialmente con respecto a la biodisponibilidad de sustancias tóxicas potenciales.

biodisponibilidad a menudo representado por *F* en ecuaciones toxicocinéticas) representa la fracción de la dosis total de un xenobiótico tóxico que realmente es absorbido por un animal.² En exposiciones intravenosas, la biodisponibilidad de un xenobiótico tóxico es del 100% porque la dosis total del tóxico llega a la circulación periférica. La absorción de gases y vapores en el tracto respiratorio depende en gran medida de la relación (coeficiente de partición sangre-gas) entre las concentraciones de equilibrio del tóxico disuelto en la sangre y la fase gaseosa del tóxico en los espacios alveolares.^{2,3} El tamaño de las partículas en aerosol determina en gran medida si un xenobiótico se deposita en la región nasofaríngea (partículas >5 µm) o dentro de los alvéolos de los pulmones (<1 µm).² El estrato córneo y sus estructuras queratinizadas asociadas a menudo impiden la absorción percutánea de los xenobióticos y existen variaciones en la capacidad de absorción de la piel en diferentes localizaciones anatómicas.⁴ La absorción dérmica depende con frecuencia del vehículo en el que se disuelve un tóxico y generalmente es mayor para los compuestos solubles en lípidos en comparación con los productos químicos que son altamente solubles en agua.^{2,4}

La biodisponibilidad de los xenobióticos tóxicos que se ingieren puede verse afectada negativamente por la degradación ácida en el estómago y la descomposición enzimática en el intestino delgado.² La disminución del tiempo de tránsito gastrointestinal puede disminuir la biodisponibilidad de xenobióticos al limitar el acceso de sustancias tóxicas a aquellas regiones del tracto digestivo donde las tasas de absorción son mayores. Algunos tóxicos potenciales, especialmente ciertos metales pesados (p. ej., plomo y cadmio), se asemejan a minerales esenciales como el calcio y el zinc, respectivamente. La absorción gastrointestinal de estos metales no esenciales tóxicos involucra interacciones con los niveles dietéticos de los metales esenciales correspondientes y mecanismos regulados de absorción gastrointestinal diseñados para estos minerales requeridos.

La biotransformación hepática de los xenobióticos, que se analiza con mayor detalle más adelante en este capítulo, también puede influir en la biodisponibilidad aparente de los tóxicos ingeridos. Después de la exposición oral, los xenobióticos absorbidos en el tracto gastrointestinal se transportan al hígado a través de la circulación portal hepática. Para algunos xenobióticos, la degradación hepática rápida (y en algunos casos la biotransformación previa en las células gastrointestinales) impide el acceso del compuesto a la circulación sistémica, lo que resulta en una biodisponibilidad aparentemente disminuida de lo que se denomina *efecto de primer paso* o *eliminación presistémica*.^{3,4} Por el contrario, la biodisponibilidad de algunas sustancias químicas se ve reforzada por un ciclo de excreción biliar y posterior recaptación de los intestinos denominado *recirculación enterohepática*.⁴

Mecanismos de absorción de xenobióticos

El paso de xenobióticos a través de las membranas celulares puede ser independiente de la energía (transporte pasivo) o puede requerir el gasto de energía a través de sistemas de transporte activos o especializados. El transporte pasivo de xenobióticos se puede lograr mediante una simple difusión o filtración. Los sistemas de transporte celular especializados y dependientes de la energía incluyen el proceso denominado específicamente como *transporte activo*, junto con el transporte facilitado y la pinocitosis.^{2,3}

Transporte Pasivo de Xenobióticos

La difusión y la filtración simples son procesos no saturables, que no requieren gasto de energía para transportar xenobióticos a través de las membranas celulares.^{2,3} Ambos mecanismos de transporte pasivo dependen del gradiente de concentración para un xenobiótico dado,

siendo la tasa de transporte proporcional a la diferencia en la concentración de ese químico entre los dos lados de una membrana particular (ley de Fick).² La difusión simple es el mecanismo más común por el cual los xenobióticos atraviesan las membranas celulares. Las moléculas solubles en lípidos sin carga (no ionizadas), especialmente las moléculas pequeñas, se difunden más fácilmente a través de las bicapas de fosfolípidos de las membranas biológicas que las moléculas cargadas (ionizadas), que generalmente son menos solubles en lípidos.^{2,3} La ecuación de Henderson-Hasselbalch se puede usar para predecir si un xenobiótico particular estará en estado no ionizado o ionizado en una matriz biológica particular. En esta ecuación, la diferencia entre la constante de asociación (pKa), que es equivalente al pH en el que cantidades iguales de un xenobiótico están en los estados ionizado y no ionizado, y el pH de la matriz biológica en la que existirá el xenobiótico (es decir, $pK_a - pH$) es igual al logaritmo común del cociente de xenobiótico no ionizado dividido por xenobiótico ionizado para ácidos débiles y el logaritmo del cociente recíproco (xenobiótico ionizado dividido por xenobiótico no ionizado) para bases débiles.^{2,4} La filtración implica el paso de xenobióticos a través de permeabilidades o poros dentro de las membranas celulares y está determinada, en gran parte, por el tamaño de la molécula xenobiótica y el tamaño de los poros, que varía en diferentes órganos y tejidos.²

Transporte Especializado de Xenobióticos

El transporte activo es un proceso saturable y dependiente de la energía mediante el cual los xenobióticos se transportan a través de membranas biológicas contra gradientes electroquímicos o de concentración.^{2,4} Los ejemplos específicos de sistemas de transporte activo incluyen los transportadores ABCB (glicoproteínas P) y miembros de la familia de transportadores de cationes orgánicos.³ El transporte facilitado o mediado por transportadores puede requerir el gasto de energía, pero, a diferencia del transporte activo, el transporte de xenobióticos por este mecanismo no está en contra de un gradiente de concentración.^{2,3}

El transporte de pinocitosis implica la absorción celular de pequeñas cantidades de xenobióticos y la transferencia de esta cantidad de sustancia química a través de la membrana celular.²

Distribución de xenobióticos

Distribución se refiere a la translocación de un xenobiótico desde el sitio de absorción a varios órganos y tejidos del cuerpo e implica tanto el transporte de la sustancia química dentro de la circulación como la absorción celular del xenobiótico.¹⁻³ La tasa de transferencia de xenobióticos a un órgano o tejido en particular está determinada por las propiedades fisicoquímicas del xenobiótico específico (p. ej., solubilidad en lípidos y peso molecular), el flujo sanguíneo a los órganos o tejidos en cuestión y la tasa de difusión del xenobiótico. a través de las paredes endoteliales del lecho capilar hacia las células dentro de un órgano o tejido en particular.^{2,4} La *V*aporque un xenobiótico dado representa el cociente de la cantidad total de esa sustancia química en el cuerpo dividida por la concentración del xenobiótico en la sangre, y se usa para describir la medida en que un xenobiótico se distribuye dentro del cuerpo.^{2,4} La *V*ies un indicador clínicamente relevante de si una sustancia química está contenida principalmente en el compartimento del plasma (relativamente baja *V*_d) o si un compuesto se distribuye ampliamente por todo el cuerpo dentro de los compartimentos intersticiales o intracelulares de varios órganos y tejidos (relativamente alta *V*_d).^{2,3}

Depósitos de almacenamiento de xenobióticos

Los xenobióticos se pueden almacenar en una variedad de diferentes órganos y tejidos del cuerpo. Dependiendo de las relaciones anatómicas y fisiológicas entre el depósito de almacenamiento y los órganos y tejidos objetivo para un tóxico específico, el almacenamiento de xenobióticos tóxicos puede funcionar como un mecanismo de protección o como un medio por el cual se potencian los efectos tóxicos de un xenobiótico. La comprensión de los sitios de almacenamiento de xenobióticos tóxicos puede proporcionar información adicional sobre las circunstancias que se esperaría que exacerben una toxicosis en particular, y puede indicar qué órganos o tejidos se esperaría que tuvieran las concentraciones más altas para el muestreo de diagnóstico. Las proteínas plasmáticas representan un sitio de almacenamiento para muchos xenobióticos (p. ej., salicilatos, barbitúricos, glucósidos cardíacos) y constituyentes fisiológicos importantes, incluidas hormonas esteroideas, vitaminas.³ El desplazamiento de xenobióticos tóxicos de las proteínas plasmáticas puede aumentar en gran medida la cantidad de sustancia tóxica no unida que se distribuye a los órganos o tejidos diana.^{3,4} Una amplia variedad de xenobióticos se acumulan en

el hígado y los riñones, lo que convierte a estos órganos en sitios ideales para la recolección de muestras post mortem en casos de sospecha de toxicosis.³ Algunos metales tóxicos, como el cadmio, se acumulan en el hígado y los riñones debido a las altas concentraciones endógenas y la inducción de metalotioneína en estos órganos. La grasa y los huesos son depósitos de almacenamiento para una variedad de diferentes xenobióticos, y el rápido agotamiento de las reservas de grasa corporal (pérdida de peso) o el aumento de la remodelación de los huesos durante el crecimiento o el embarazo tienen el potencial de aumentar la exposición de los órganos o tejidos objetivo a los tóxicos previamente almacenados.^{3,4}

Posibles barreras tisulares a la distribución de xenobióticos

La barrera hematoencefálica se menciona con frecuencia en la literatura actual con respecto a su capacidad para limitar la exposición del sistema nervioso central (SNC) a xenobióticos tóxicos.³ Otras barreras potenciales para la absorción de sustancias químicas también ocurren en los ojos, los testículos, la próstata, las articulaciones y la placenta. En estos casos, solo las moléculas pequeñas, no ionizadas y solubles en lípidos pueden atravesar las membranas y acceder a los posibles tejidos diana.⁴

La barrera hematoencefálica para la captación de xenobióticos consiste en el endotelio capilar del SNC relativamente no poroso, que contiene proteína multirresistente y está rodeado en su mayor parte por células gliales.^{3,4} El contenido extremadamente bajo de proteínas del líquido intersticial dentro del SNC también contribuye a la aparente incapacidad de muchos xenobióticos tóxicos unidos a proteínas para alcanzar concentraciones clínicamente relevantes en el cerebro.³ Debido a que la barrera hematoencefálica no está completamente formada al nacer y está menos desarrollada en algunas razas de perros (p. ej., collies y cruces de collie), los animales inmaduros y las razas relacionadas con collie son más susceptibles a los efectos adversos de los compuestos normalmente bloqueados por el barrera hematoencefálica.^{3,5}

Metabolismo Xenobiótico y Biotransformación

El término *metabolismo* puede usarse para referirse al destino o disposición de un xenobiótico o la suma total de las transformaciones químicas de los constituyentes normales del cuerpo, que ocurren en los organismos vivos.^{1,6} *biotransformación*, por otro lado, es un término general que se refiere a la conversión metabólica de sustancias químicas endógenas y xenobióticas en formas más solubles en agua.⁶ A los efectos de este capítulo, los xenobióticos *metabolismo* y *biotransformación* son sinónimos y se refieren al proceso generalmente de dos fases mediante el cual los productos químicos se convierten en formas más solubles en agua para la excreción del cuerpo.^{1,2} En el metabolismo o biotransformación de los xenobióticos, las propiedades lipofílicas (solubles en lípidos) de los xenobióticos que favorecen la absorción se biotransforman en características fisicoquímicas (hidrofiliicidad o solubilidad en agua) que predisponen a los compuestos a la excreción en la orina o las heces.⁶

Aunque múltiples órganos dentro del cuerpo tienen capacidades de biotransformación, la mayoría de los xenobióticos se biotransforman en el hígado.^{2,6}

Biotransformación Xenobiótica Fase I y Fase II

Los xenobióticos generalmente se biotransforman en dos fases (I y II), que involucran enzimas que tienen una amplia especificidad de sustrato.^{2,6} Las reacciones de fase I generalmente involucran oxidación, hidrólisis o reducción, y convierten xenobióticos lipofílicos apolares en metabolitos, que tienen mayor polaridad e hidrofilia.^{2,5} En estos casos, los restos hidroxilo, amino, carboxilo o tiol generalmente se exponen o se agregan para aumentar la solubilidad en agua.⁶ Las reacciones de oxidación, especialmente aquellas catalizadas por las enzimas del citocromo P450, son las biotransformaciones de fase I más comúnmente involucradas en el metabolismo de los xenobióticos, y muchos xenobióticos pueden inducir la actividad del citocromo P450.^{2,5,6} Durante la biotransformación de fase II, el xenobiótico o sus metabolitos se conjugan con un grupo funcional (p. ej., glucurónido, sulfato, aminoácidos, glutatión o grupos acilo o metilo), lo que da como resultado un compuesto con una solubilidad en agua dramáticamente aumentada.^{2,6} No todas las especies de mamíferos tienen las mismas capacidades de biotransformación de fase II, y la incapacidad de los gatos domésticos para biotransformar xenobióticos de glucuronidato es especialmente relevante desde el punto de vista clínico para los toxicólogos veterinarios.^{2,5}

La mayoría de las biotransformaciones xenobióticas dan como resultado metabolitos menos tóxicos. Sin embargo, existen xenobióticos (p. ej., paracetamol y aflatoxina B₁) para los cuales los productos del metabolismo hepático de fase I son en realidad más tóxicos que el xenobiótico original.^{2,5} En estos casos de activación metabólica, bioactivación, intoxicación o síntesis letal, cualquier factor que aumente

la biotransformación hepática del compuesto original aumenta la cantidad de metabolito tóxico al que está expuesto el animal.^{5,7}

Excreción de xenobióticos

El paso final en la disposición de un xenobiótico es la excreción, mediante la cual el xenobiótico o sus metabolitos se eliminan del cuerpo a través de varias rutas diferentes.²La excreción renal es el medio más común por el cual los xenobióticos y los productos de su biotransformación se eliminan del cuerpo, pero los tóxicos también pueden excretarse en las heces (excreción biliar o eliminación de xenobióticos no absorbidos), saliva, sudor, líquido cefalorraquídeo o incluso la leche, que es clínicamente relevante en perras expuestas a xenobióticos o gatas lactantes.^{2,3,5}En casos de exposición a vapores tóxicos o xenobióticos volátiles, la exhalación también puede ser una ruta principal de eliminación del cuerpo.^{2,3}Los xenobióticos y sus metabolitos pueden excretarse por más de una vía de eliminación, y la excreción total generalmente se divide en vías renales y no renales.

Aspectos toxicocinéticos de la eliminación de xenobióticos

En cuanto a la toxicocinética, *eliminación* de un xenobiótico generalmente incorpora tanto los procesos de biotransformación como los de excreción.^{2,8}*Autorización*, que se expresa para todo el cuerpo y los órganos individuales en términos del volumen de sangre que se elimina del químico por unidad de tiempo, es un indicador de la capacidad del cuerpo para eliminar un tóxico determinado del cuerpo mediante procesos como el metabolismo, la excreción, y exhalación.^{1,2,8}Los aspectos toxicocinéticos de la eliminación de xenobióticos son clínicamente relevantes para el manejo y diagnóstico de las toxicosis veterinarias. Estos índices cuantitativos se pueden utilizar para predecir la duración de una toxicosis y el período necesario para la intervención terapéutica. Los aspectos toxicocinéticos de la eliminación de xenobióticos también se pueden utilizar para determinar el marco de tiempo y las muestras biológicas más adecuadas para diagnosticar una toxicosis específica.

Al desarrollar modelos toxicocinéticos, a menudo se hacen suposiciones con respecto a si un xenobiótico determinado se ajusta mejor a un *monocompartimento* o un *multicompartimento* modelo. Un modelo de un compartimento es el modelo toxicocinético más simple y asume que los cambios en las concentraciones de xenobióticos en la sangre o el plasma son reflejos precisos de lo que está ocurriendo en los tejidos.²Suponiendo que un modelo de un compartimento es apropiado para un xenobiótico en particular, la eliminación de este compuesto es más probable a través de una cinética de primer orden, en la que los procesos involucrados probablemente no sean saturables y la tasa de eliminación en cualquier momento dado sea proporcional a la cantidad de compuesto que permanece en el cuerpo en ese momento.^{2,4,8}Con una cinética de primer orden en un modelo de un compartimento, es posible calcular la vida media de eliminación de un xenobiótico utilizando la *V_y* la autorización para un xenobiótico dado.⁸En este caso, *media vida* indica el tiempo requerido para que la concentración sanguínea o plasmática del xenobiótico se reduzca a la mitad, con aproximadamente el 97% de un xenobiótico eliminado de la circulación en cinco vidas medias.^{5,8}El término *media vida* también se puede utilizar en términos de eliminación de xenobióticos de los depósitos de almacenamiento del cuerpo en lugar de la sangre o el plasma.⁵Es importante conocer el contexto en el que se usa este término en particular y el modelo compartimental involucrado para comprender qué proceso en la disposición del xenobiótico se está discutiendo realmente.

Hay algunos xenobióticos para los cuales los procesos involucrados en su eliminación son saturables y la tasa de eliminación es independiente de la cantidad de sustancia química que queda en el cuerpo en un momento determinado.^{2,8}En estas circunstancias, las vías de eliminación de un xenobiótico dado pueden describirse en términos de cinética de orden cero. Solo se puede eliminar una cantidad finita de xenobiótico por unidad de tiempo.

toxicodinámica

Interacciones entre la toxicodinámica y la disposición o toxicocinética de los xenobióticos

En contraste con la toxicocinética, la toxicodinámica de un xenobiótico en particular describe lo que ese compuesto realmente hace para afectar adversamente la salud de un animal en lugar de cómo el

18SECCIÓN 1 Conceptos toxicológicos

el animal maneja el químico exógeno. Sin embargo, la toxicodinámica y la toxicocinética de un xenobiótico no son mutuamente excluyentes. Lo que un tóxico hace fisiológica, bioquímica y molecularmente a un organismo vivo después de la exposición no solo depende del mecanismo de acción de ese xenobiótico y su relación dosis-respuesta, sino también de su disposición o toxicocinética dentro de un animal expuesto.^{1,2}

El primer paso en el desarrollo de una toxicosis es la entrega del "tóxico final" a su sitio de acción o "objetivo".⁷ *Tóxico final* se refiere al xenobiótico original, su metabolito o incluso una especie de oxígeno reactivo generado que en realidad causa daño celular. El término *objetivo* se usa a menudo para describir una molécula que interactúa con el tóxico final, lo que resulta en procesos biológicos afectados negativamente dentro de un organismo. *Objetivo* también puede ser un término inclusivo que se refiere a los tipos de células, órganos o tejidos más susceptibles a los efectos de un xenobiótico tóxico.^{5,7}

La distribución y la biotransformación de un xenobiótico a menudo limitan la entrega del tóxico final a las células, órganos o tejidos diana susceptibles. La distribución de xenobióticos a depósitos de almacenamiento que están físicamente alejados de los posibles sitios de destino es un medio por el cual la disposición de un tóxico puede ser protectora y puede limitar los efectos adversos de un xenobiótico en particular en un animal.³ La eliminación sistémica o el efecto de primer paso evita que los xenobióticos tóxicos lleguen a la circulación general y, por lo tanto, a muchos sitios potenciales de acción.⁴ La mayoría de las biotransformaciones producen metabolitos que son más solubles en agua y, como resultado, se eliminan más fácilmente del cuerpo.^{2,3}

En contraste con las circunstancias en las que la disposición de un xenobiótico disminuye el riesgo de toxicosis, también hay casos en los que la distribución y la biotransformación de un tóxico determinado aumentan la probabilidad de que el tóxico final llegue al sitio de acción. La toxicidad de una sustancia química puede aumentar mediante mecanismos de transporte especializados y mediante características fisicoquímicas que facilitan la acumulación de sustancias tóxicas finales dentro de las células susceptibles.⁷ La toxicidad de un xenobiótico también puede verse facilitada por procesos, como la recirculación enterohepática, que aumentan su biodisponibilidad.^{4,7} Las biotransformaciones xenobióticas que dan como resultado una síntesis letal o una bioactivación predisponen a los animales a la toxicosis y, en algunos casos, pueden ocurrir realmente dentro de las células diana.^{5,7} Aunque algunas biotransformaciones dan como resultado metabolitos que reaccionan más eficientemente con las enzimas o los receptores diana, es más común que la intoxicación dé como resultado especies químicas, como electrófilos, radicales libres, nucleófilos y compuestos redox activos que son indiscriminadamente reactivos con moléculas endógenas.⁷

Mecanismos generales de acción xenobiótica

La base de la mayoría de las toxicosis es el daño celular, y este daño suele ser más dramático en células con altas tasas de metabolismo y replicación.⁵ Un xenobiótico tóxico *modo o mecanismo de acción* la actividad de ese compuesto o sus metabolitos a nivel molecular o celular que produce efectos adversos.^{1,5} Aunque la mayoría de los capítulos de este libro revisan los mecanismos específicos de acción de los tóxicos a los que los animales pequeños están comúnmente expuestos, existen varias formas generales en las que los xenobióticos tóxicos afectan negativamente la estructura y función celular.

Aunque un xenobiótico tóxico puede afectar negativamente a las células al cambiar su microambiente biológico a través de alteraciones en el pH o la ocupación de un sitio receptor particular, como se mencionó anteriormente, los tóxicos finales generalmente interactúan con las moléculas o células objetivo.⁷ Algunos xenobióticos imitan las acciones de los nutrientes normales y las hormonas o neurotransmisores endógenos. Los receptores específicos pueden estimularse o bloquearse, y las enzimas pueden inactivarse o inhibirse.⁵ Los electrófilos, los radicales libres, los nucleófilos y los compuestos redox activos a menudo se generan a través de biotransformaciones, y estas especies químicas pueden reaccionar indiscriminadamente con las macromoléculas objetivo para ejercer sus efectos tóxicos.^{5,7} A nivel celular, los productos químicos pueden alterar el mantenimiento celular, tanto interna como externamente, al afectar negativamente la integridad de la membrana y la capacidad de las células para regular su volumen y su metabolismo energético.⁷ La lesión celular y la muerte a menudo resultan de la síntesis celular alterada de trifosfato de adenosina, el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y la incapacidad de las células para regular sus concentraciones de calcio intracelular. La producción celular de vital

las proteínas y la regulación de la expresión génica dentro de las células también pueden verse alteradas por los tóxicos.^{5,7} En última instancia, exposiciones lo suficientemente altas a xenobióticos tóxicos causan disfunción y daño celular y, a veces, deterioro, y estos efectos adversos pueden observarse clínicamente como anomalías en la estructura y función de diferentes órganos y tejidos.⁷

Referencias

1. Hodgson E, Mailman RB, Chambers JE, editores: *diccionario de toxicología*, Nueva York, 1999, Diccionarios de Grove.
2. Spoo W: Toxicocinética. En Plumlee K, editor: *Toxicología clínica veterinaria*, San Luis, 2004, Mosby.
3. Rozman KK, Klaassen CD: Absorción, distribución y excreción de sustancias tóxicas. En Klaassen CD, Watkins III JB, editores: *Fundamentos de toxicología de Casarett & Doull*, Nueva York, 2003, McGraw-Hill.
4. Rivera JE: *Farmacocinética comparativa: principios, técnicas y aplicaciones*, Ames, Iowa, 1999, Prensa de la Universidad Estatal de Iowa.
5. Osweiler GD: *Toxicología (La serie médica veterinaria nacional)*, Filadelfia, 1996, Williams & Wilkins.
6. Parkinson A: Biotransformación de xenobióticos. En Klaassen CD, Watkins III JB, editores: *Fundamentos de toxicología de Casarett & Doull*, Nueva York, 2003, McGraw-Hill.
7. Gregus Z, Klaassen CD: Mecanismos de toxicidad. En Klaassen CD, Watkins III JB, editores: *Fundamentos de toxicología de Casarett & Doull*, Nueva York, 2003, McGraw-Hill.
8. Medinsky MA, Valentine JL: Toxicocinética. En Klaassen CD, Watkins III JB, editores: *Fundamentos de toxicología de Casarett & Doull*, Nueva York, 2003, McGraw-Hill.