

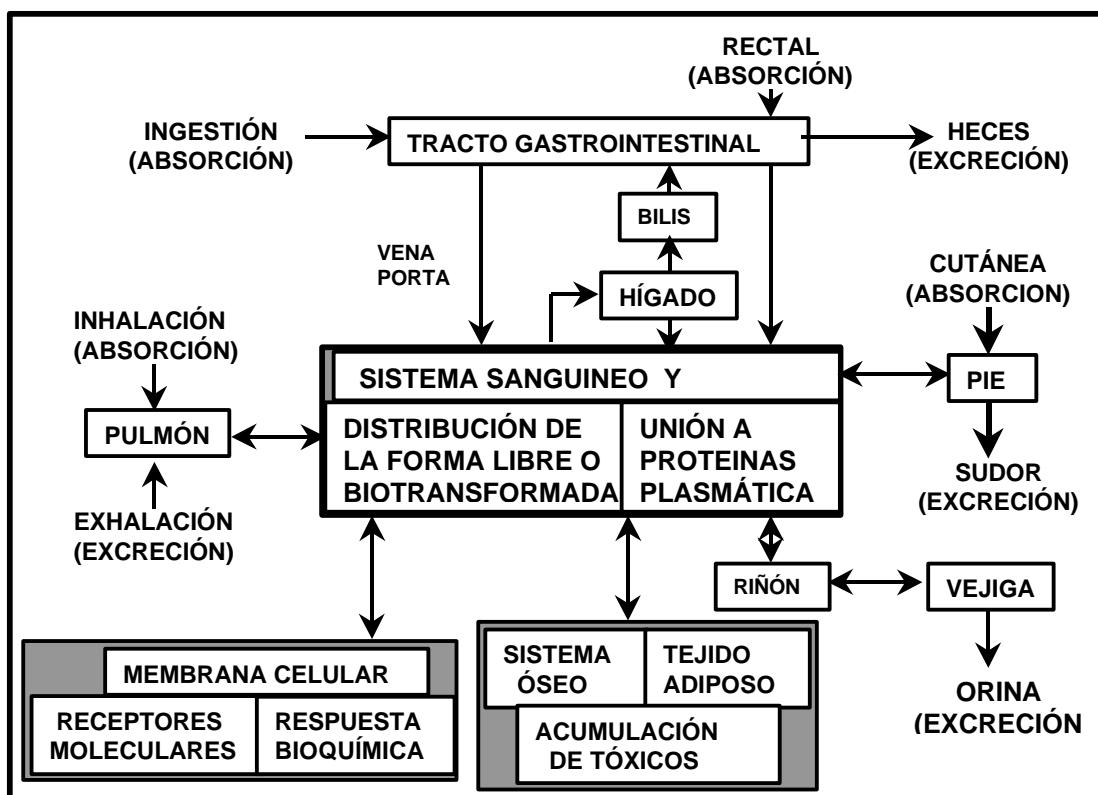
II. PROCESO DE BIOTRANSFORMACIÓN

Los humanos y muchos otros animales están constantemente expuestos en su medio ambiente a una vasta variedad de agentes xenobióticos; los cuales pueden ser de origen natural o formados por intervención del hombre. En general los compuestos más lipofílicos son más fácilmente absorbidos a través de la piel, pulmones o del tracto gastrointestinal. La constante exposición a este tipo de sustancias podría resultar en su acumulación dentro del organismo, al menos que se presente un sistema eficaz de eliminación. Con excepción de la exhalación, para que un agente xenobiótico pueda ser eliminado del organismo, requiere que sea soluble en fase acuosa, lo anterior funciona para compuestos no volátiles y en consecuencia serán excretados por la orina y las heces, que son las predominantes rutas de eliminación. Sin embargo, los compuestos lipofílicos que se encuentran en los fluidos de excreción tienden a difundir hacia las membranas y en consecuencia son reabsorbidos, mientras que los compuestos solubles en agua son excretados, lo que dejaría aparentemente una acumulación de los agentes xenobióticos lipofílicos dentro del organismo (Caldwell and Paulson, 1964; Klaassen et al, 1986).

1. Panorama general.

De acuerdo a la estructura de la membrana celular, esta le confiere una selectividad en la absorción tanto de las sustancias endógenas como xenobióticas. Esta selectividad permite que existan vías de absorción específica para los nutrientos hidrosolubles con un gasto energético (transporte activo), pero por otra parte aunque la mayoría de los organismos vivos son casi impermeables a la gran mayoría de las sustancias hidrosolubles no deseables, no pueden prevenir la absorción de la mayoría de las sustancias liposolubles. En la Figura 1.1. tenemos resumido en un esquema ilustrativo, las principales vías de absorción y eliminación tanto de compuestos endógenos como exógenos (Anders, 1985; Manahan, 1990; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

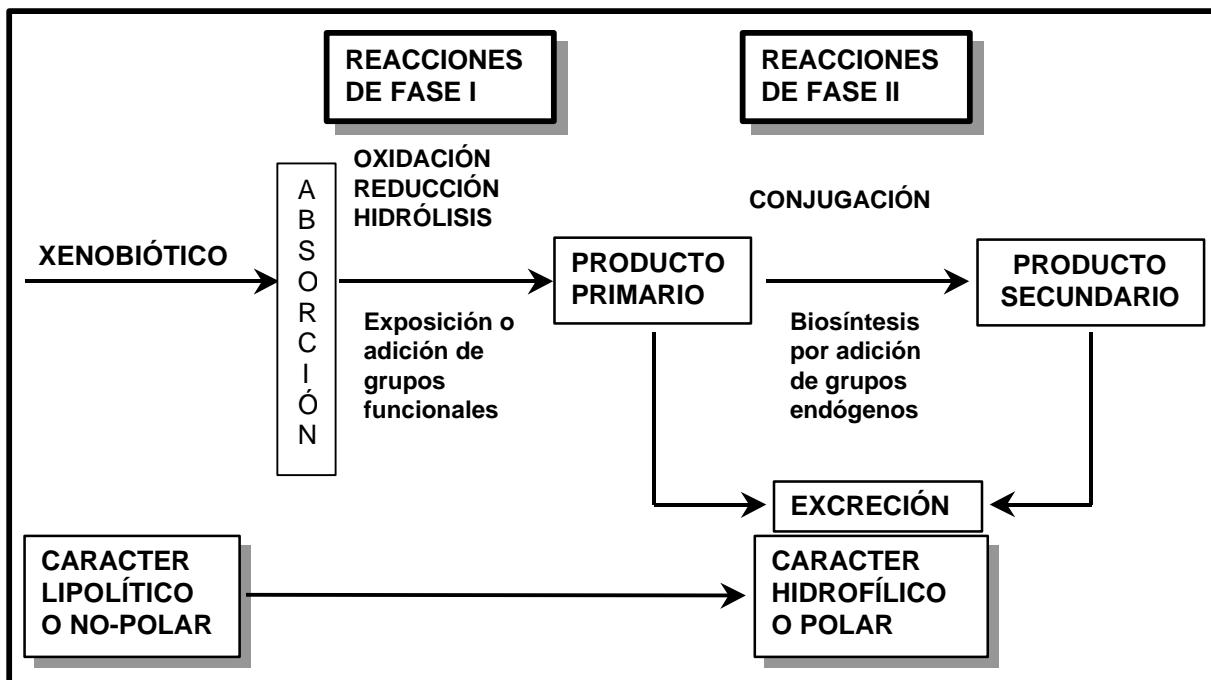
FIGURA 1.1
Principales vías de excreción y absorción de xenobióticos



ABSORCIÓN

Afortunadamente, los animales superiores han desarrollado un número de sistemas metabólicos que convierten los agentes xenobióticos liposolubles en metabolitos hidrosolubles capaces de ser excretados por las vías de eliminación. A esta actividad bioquímica se le ha denominado proceso de Biotransformación, el cual se ha dividido a su vez en dos grandes grupos de actividad enzimática: reacción de Fase I y Fase II como se observa en la Figura 1.2.

FIGURA 1.2
Integración del proceso de Biotransformación de xenobióticos
(adaptada de Klaassen et al, 1986)

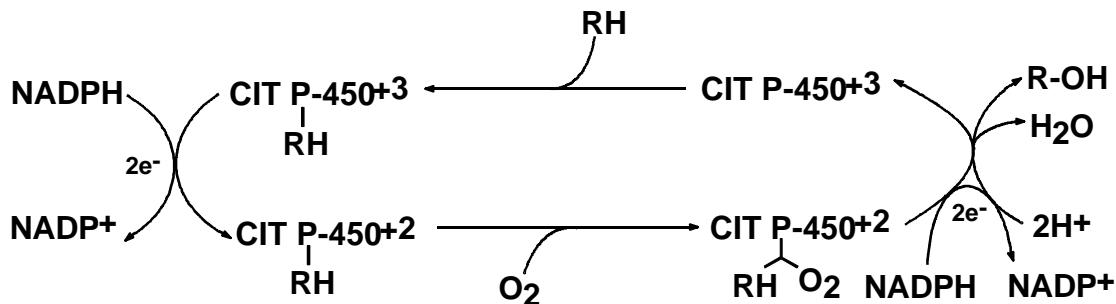


La función principal del proceso de Biotransformación es la transformación de los agentes xenobióticos para facilitar su remoción a través del riñón y la bilis principalmente. Sin embargo, cuando se modifica la estructura química del agente xenobiótico, se puede presentar en algunos casos, que se modifique la actividad farmacológica y en ocasiones hasta un aumento de la toxicidad, lo que se conoce como bioactivación, como es el caso de las sustancias denominadas procarcinogénicas, las cuales requieren del proceso de biotransformación para manifestar el efecto carcinogénico (Loomis, 1978; Anders, 1985).

2. Reacciones fase I.

La función de este tipo de reacciones, es modificar la estructura química de la molécula, por introducción de grupos funcionales como son hidroxilo, amino, carboxilo entre otros. También, se puede obtener una mayor polaridad del agente xenobiótico por exposición de grupos funcionales como es el proceso de hidrólisis. Posiblemente la oxidación es la reacción más importante de las reacciones de fase I; en general estas reacciones están mediadas por el sistema de oxidación microsomal que contiene el citocromo P-450, también conocido como "sistema oxidasa de función mixta", el cual requiere del cofactor nicotin-adenin-dinucleótido-reducido (NADPH) como donador inicial de electrones y oxígeno molecular como oxidante, según se observa en la Figura 2.1 (Repetto, 1981; Klaassen et al, 1985; Manahan, 1990).

FIGURA 2.1
Sistema de transporte de electrones de Citocromo P-450 y oxidación de un xenobiótico (RH)



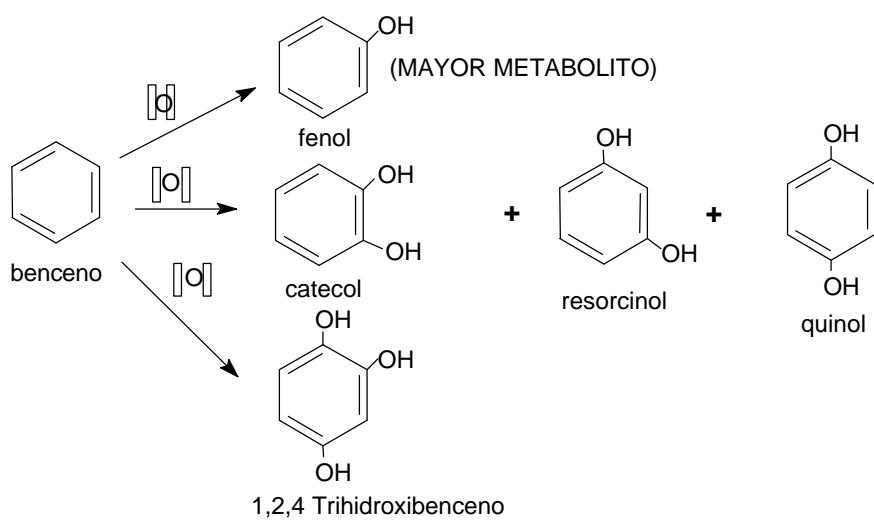
En el esquema anterior, un electrón del NADPH se transfiere al citocromo P-450 mediante la enzima NADPH-Citrocromo P-450-reductasa. Hay que hacer notar que el origen del citocromo P-450, se refiere a que es una proteína cromógena que cuando se une al monóxido de carbono, da una forma reducida que presenta un máximo de absorción espectral a 450 nm. Aunque este sistema oxidativo forma parte de muchos tejidos del organismo, el sitio de la oxidación de la mayoría de los xenobióticos se presenta en el retículo endoplásmico liso del hígado. Hay muchas formas de citocromo P-450 o isoenzimas que le dan características particulares al organismo que las contiene, presentándose una diferenciación en el proceso de Biotransformación intra e interespecie.

El sistema de oxidación microsomal con participación de la citocromo P-450 es inducible; así, la administración de sustancias oxidables incrementa su actividad, como es el caso de la administración de barbitúricos, ciertos plaguicidas entre otros xenobióticos; lo que le confiere una adaptación del retículo endoplásmico liso del hígado al incremento del proceso oxidativo. El anterior sistema, además de mediar muchas reacciones de oxidación; también, puede llevar a cabo reacciones de reducción, como es la conversión de los colorantes azóicos a sus correspondientes aminas, cuando se presentan condiciones anaerobias (Hodgson and Guthrie, 1980; Timbrell, 1985).

2.1. Hidroxilación aromática.

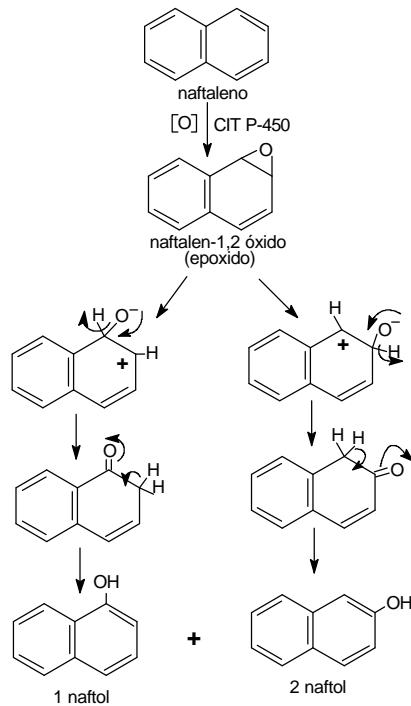
La hidroxilación aromática, para el sistema más simple se describe en la Figura 2.1.1, el cual es uno de los procesos oxidativos de mayor importancia. Los mayores productos de la hidroxilación aromática son fenoles, pero también se pueden formar catacolas y quinoles. Consecuentemente un número variable de metabolitos hidroxilados se pueden formar, lo cual dependerá de las características particulares de la especie considerada.

FIGURA 2.1.1
Metabolitos aromáticos de la hidroxilación del benceno



Sin embargo, hay que mencionar que la hidroxilación aromática procede vía la formación de un epóxido como intermediario. Lo anterior se puede ilustrar en la hidroxilación del naftaleno, ya que generalmente se forma tanto el 1-naftol como el 2-naftol, la cual se realiza vía la formación del epóxido intermediario 1, 2-óxido como se observa en la Figura 2.1.2. Cabe mencionar que precisamente el naftaleno es el precursor de los denominados hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), donde el efecto carcinogénico de algunos de ellos se debe a la formación de un epóxido intermediario.

FIGURA 2.1.2
Hidroxilación del naftaleno a través de la formación de epóxido (adaptada de Timbrell, 1985)

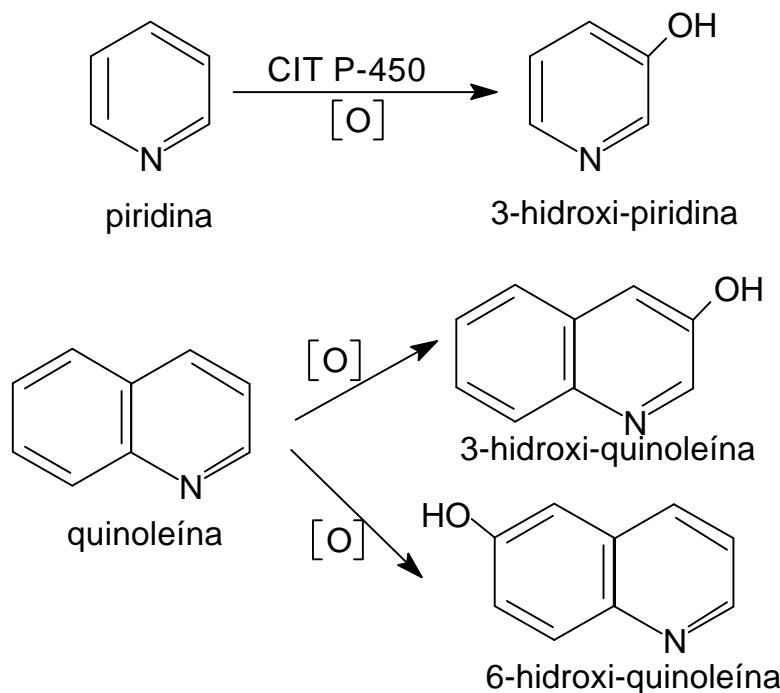


La oxidación vía formación de epóxidos es muy importante, ya que estos metabolitos intermedios pueden reaccionar con biomoléculas celulares; así tenemos, que los epóxidos estabilizados pueden reaccionar con sitios nucleofílicos de constituyentes celulares como son ciertos ácidos nucleicos, y producir un evento mutagénico. Eventos de este tipo se presentan con algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, así como en algunas micotoxinas.

2.2. Hidroxilación heterocíclica.

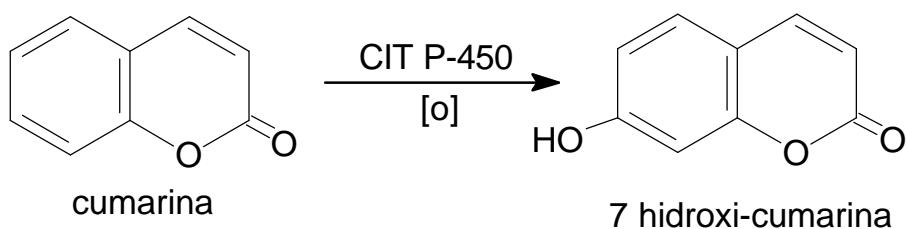
Compuestos heterocíclicos con átomos de nitrógeno tales como la piridina y quinoleína, sufren la oxidación microsomal por hidroxilación en la posición 3; así, en el caso de la quinoleína, el anillo aromático sufre la hidroxilación en la posición 3 pero también se obtiene el metabolito hidroxilado en la posición 6 como se observa en la Figura 2.2.1. Este tipo de reacción es interesante, ya que sabemos que los alcaloides tienen como característica estructural, poseer un átomo de nitrógeno heterocíclico.

FIGURA 2.2.1
Hidroxilación microsomal de piridina y quinoleína



Otro ejemplo de hidroxilación heterocíclica lo constituye la oxidación microsomal del anillo de cumarina, el cual es muy común en muchos metabolitos secundarios de algunas plantas superiores y es la estructura básica de un grupo de rodenticidas que tienen efecto hemolítico. En este caso la adición del grupo hidroxilo se lleva a cabo en la posición 7, si ésta se encuentra libre, como se observa en la Figura 2.2.2. También, hay que mencionar que algunas micotoxinas como las aflatoxinas y ocratoxinas tienen dentro de su estructura el anillo cumarínico, por lo tanto es factible que se lleve a cabo la hidroxilación.

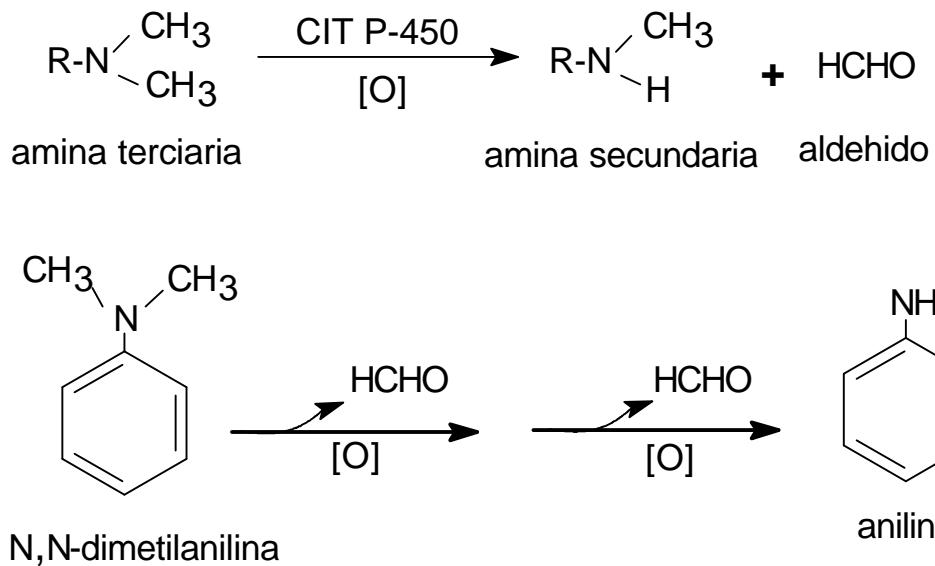
FIGURA 2.2.2
Hidroxilación microsomal del anillo heterocíclico de cumarina



2.3 N-Dealquilación.

La N-dealquilación es la remoción de grupos alquilo del átomo de nitrógeno y en realidad, se podría considerar como un proceso donde se exponen los grupos funcionales como es el grupo amino. Los grupos N-alquil son removidos oxidativamente por conversión al correspondiente aldehido como se observa en la Figura 2.3.1.

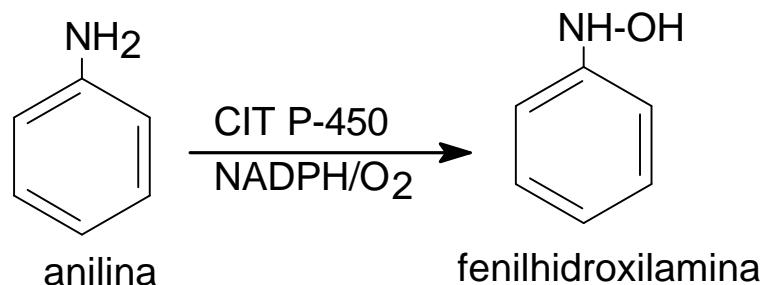
FIGURA 2.3.1
Dealquilación mediada por oxidación microsomal enzimática



2.4. N-Hidroxilación.

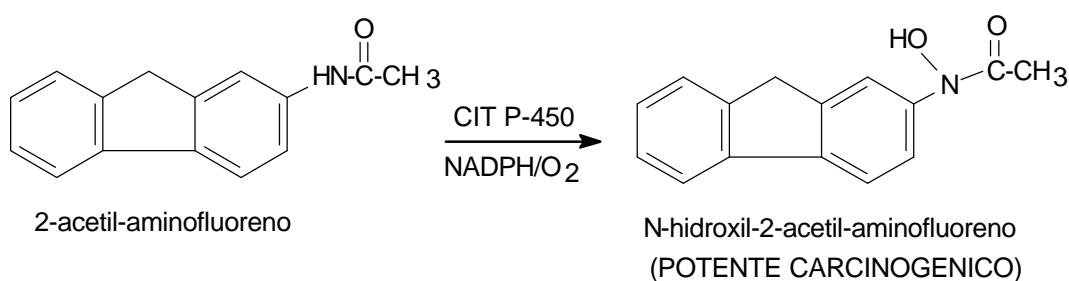
La N-hidroxilación de arilaminas primarias, arilamidas e hidrazinas, es catalizada por el sistema de oxidación microsomal involucrando la participación del citocromo P-450 y requiriendo NADPH y oxígeno molecular. Así, el ejemplo más simple es el de la N-hidroxilación de la anilina para producir fenilhidroxilamina como se observa en la Figura 2.4.1. Hay que mencionar que los metabolitos formados por este proceso oxidativo, pueden ser moléculas muy reactivas.

FIGURA 2.4.1 N-hidroxilación de la anilina



En este proceso oxidativo se pueden presentar algunos ejemplos de bioactivación como es el caso de la N-hidroxilación del 2-acetilaminofluoreno (Figura 2.4.2) que produce un potente carcinogénico (Anders, 1985; Timbrell, 1985).

FIGURA 2.4.2

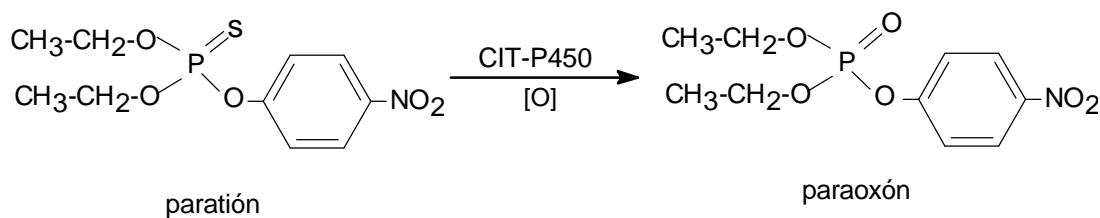


2.5. Desulfuración.

La sustitución del átomo de azufre por un átomo de oxígeno en una molécula orgánica por oxidación microsomal, se conoce como desulfuración y es un proceso común para la Biotransformación de los insecticidas organofosforados, los cuales se usan ampliamente en las actividades agrícolas. En la Figura 2.5.1 se tiene un ejemplo ilustrativo como es la desulfuración del paratión, con lo cual se obtiene el metabolito oxidado que tiene mayor efecto inhibidor sobre la acetilcolinesterasa. (Timbrell, 1985; Miyamoto et al, 1988).

Este proceso de oxidación microsomal es aprovechado en la bioactivación de los insecticidas organofosforados. Así, tenemos por ejemplo que el Paratión tiene un DL_{50} de 10 a 12 mg/Kg p.c., en tanto que el Paraoxón (metabolito desulfurado) incrementa su toxicidad con un DL_{50} entre 0.6 a 0.8 mg/Kg p.c.; los anteriores datos de toxicidad corresponden a evaluaciones en rata por vía intraperitoneal.

FIGURA 2.5.1
Desulfuración oxidativa del paratón



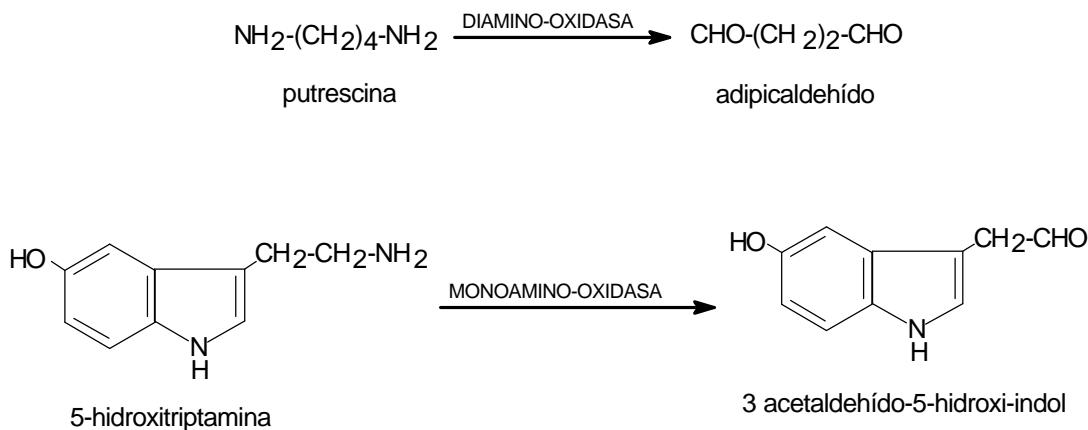
2.6. Reacciones de oxidación no microsomal.

Aunque el sistema de oxidación microsomal con la participación del citocromo P-450, es el proceso enzimático más común en la oxidación de un compuesto extraño, hay otras vías metabólicas que pueden llevar a cabo la oxidación de algunas moléculas orgánicas como son: la oxidación de aminas, alcoholes, aldehidos y purinas entre otras (Timbrell, 1985; Miyamoto et al, 1988).

En la oxidación de aminas, hay la participación ya sea de monoamina o diamino oxidasa, ambas involucradas en la desaminación tanto de aminas primarias, secundarias y terciarias, resultando como productos sus respectivos aldehídos como se puede observar en la Figura 2.6.1. La enzima monoamina oxidasa se localiza en las mitocondrias de varios tejidos; en tanto que la diamino oxidasa se encuentra en el citosol de las células.

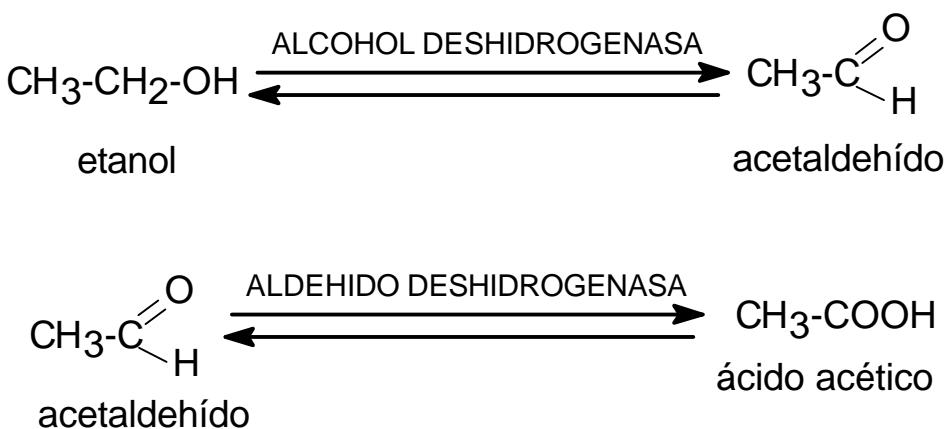
FIGURA 2.6.1

Oxidación no-microsomal de putrescina y 5-hidroxitriptamina



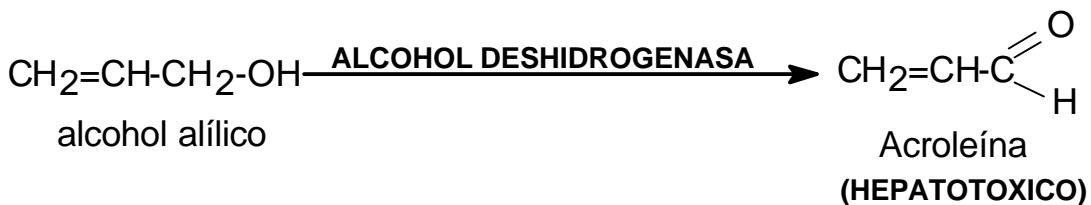
Aunque *in vitro* el sistema microsomal oxidativo ha demostrado que puede oxidar el etanol; sin embargo, *in vivo* la enzima que lleva a cabo esta función es la alcohol deshidrogenasa, la cual se encuentra en la fracción soluble de varios tejidos. Los productos de oxidación de esta enzima, son los correspondientes aldehídos o cetonas, de acuerdo a sí son alcoholes primarios o secundarios respectivamente. Los productos carbonílicos de la acción de la alcohol deshidrogenasa, pueden sufrir una posterior oxidación por la aldehídos deshidrogenasa y producir los respectivos ácidos orgánicos, como se muestra en el ejemplo de la Figura 2.6.2.

FIGURA 2.6.2
Oxidación del etanol hasta ácido-acético



En este proceso oxidativo presentamos el caso de la bioactivación que corresponde al alcohol alílico, ya que al actuar sobre este compuesto la alcohol deshidrogenasa se forma el respectivo aldehído, que en este caso corresponde a la acroleína, el cual es un hepatotóxico que causa necrosis periportal en animales de experimentación (Figura 2.6.3, Timbrell, 1985). Precisamente, este aldehído por tener un carácter muy reactivo, está implicado en la formación de ácidos grasos cíclicos, los cuales al parecer tienen un efecto tóxico.

FIGURA 2.6.3
Oxidación no-microsomal del alcohol alílico



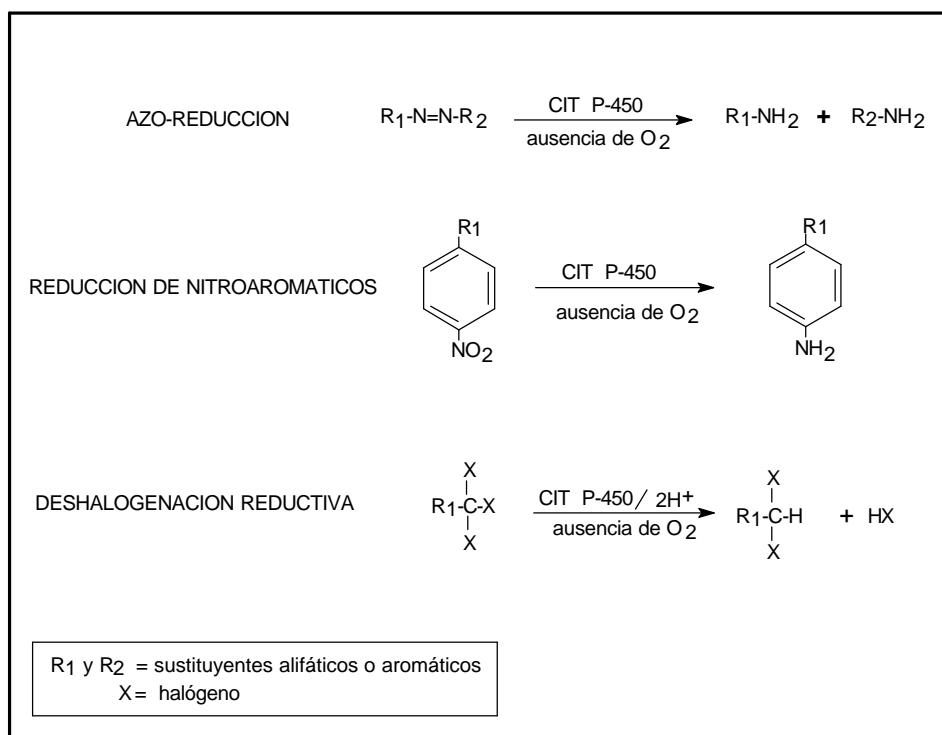
2.7. Reducción.

Aunque el sistema de oxidación microsomal que contiene citocromo P-450 normalmente lleva a cabo la oxidación xenobiótica; este sistema puede funcionar como un proceso de biotransformación reductiva. El proceso reductivo se presenta cuando hay una baja tensión de oxígeno molecular (baja concentración) y por consiguiente ciertos substratos xenobióticos pueden aceptar uno o dos electrones que son proporcionados por el sistema microsomal con participación del Citocromo P-450, en lugar del oxígeno. En este panorama reductivo, incluso el oxígeno actúa como inhibidor de esta ruta, ya que compite con los substratos por los electrones; adicionalmente, los mismos productos de reducción son inhibidores de este sistema, ya que pueden competir con los propios sitios de unión del Citocromo P-450 y por consiguiente detener el flujo de electrones, por lo cual este proceso es menos efectivo que la oxidación (Klaassen et al, 1986; Gilman et al, 1990; Shibamoto y Bjeldanes, 1996).

En la figura 2.7.1 se tiene esquematizado las principales reacciones de reducción que puede llevar a cabo el anterior sistema, recordando que esta ruta solo se presenta en un ambiente anaeróbico. En base a lo anterior, se establece que la microflora intestinal tiene una gran

influencia en este proceso de reducción; ya que estos microorganismos tienen su sistema de oxidación microsomal normal, pero debido al medio en que se encuentran (reducción de la tensión de oxígeno), pueden llevar a cabo el proceso de reducción en lugar de la oxidación (Hodgson and Guther; 1980; Klaassen et al, 1986).

FÍGURA 2.7.1
Reacciones de reducción del sistema microsomal con participación de citrocromo P-450
 (Adaptada de Klaassen et al, 1986)



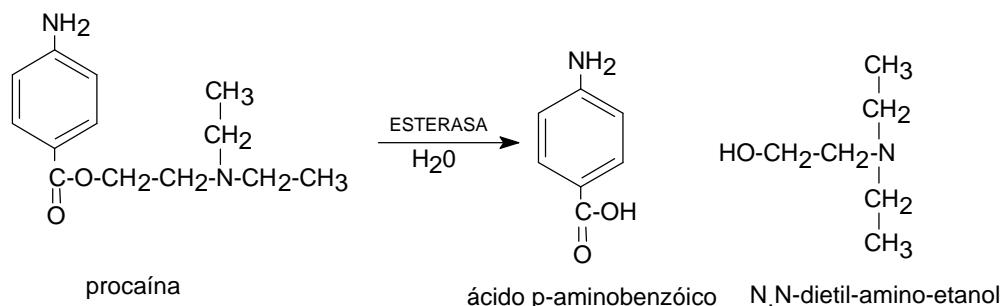
2.8. Hidrólisis.

En las reacciones de fase I del proceso de biotransformación de xenobióticos, lo que se pretende es darle un mayor carácter polar a las moléculas, lo cual implica adicionarle grupos funcionales polares tales como hidroxilo o aminas; sin embargo, otro camino para llegar al mismo propósito implica realizar un proceso hidrolítico en cierto tipo de compuestos, para que se puedan exponer estos grupos polares funcionales (Timbrell, 1985; Gilman et al, 1990).

En ciertos tejidos de los mamíferos y especialmente en el plasma sanguíneo se encuentran varias esterasas, las cuales tienen la capacidad de producir hidrólisis de diferentes tipos de ésteres. Estas esterasas son clasificadas como aril-esterasas y acetil-esterasas; incluso cabe mencionar que enzimas tales como tripsina y quimotripsina pueden producir la hidrólisis de ciertos carboxi-ésteres. En la Figura 2.8.1 tenemos el esquema genérico de este proceso hidrolítico con un ejemplo ilustrativo.

FIGURA 2.8.1

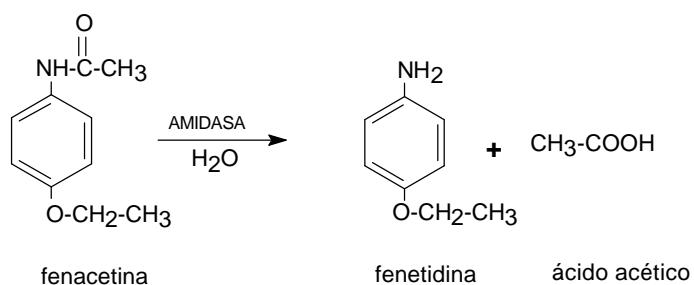
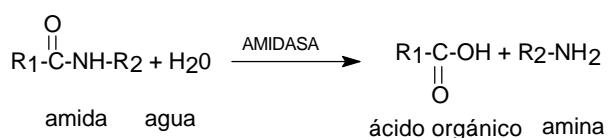
Hidrólisis de ésteres por acción de esterasas



La hidrólisis de amidas es catalizada por amidasas; sin embargo, este proceso hidrolítico es más lento en comparación al proceso de hidrólisis de los ésteres. Adicionalmente, el plasma no es un lugar de alta actividad de hidrólisis de amidas, sino que ésta se presenta en otros tejidos, como es el caso de algunas carboxil-amidasas microsómicas del hígado (Repetto, 1981; Timbrell, 1985). En la Figura 2.8.2 se presenta el esquema genérico y un ejemplo de la hidrólisis de una amida.

FIGURA 2.8.2

Hidrólisis de amidas por amidasas

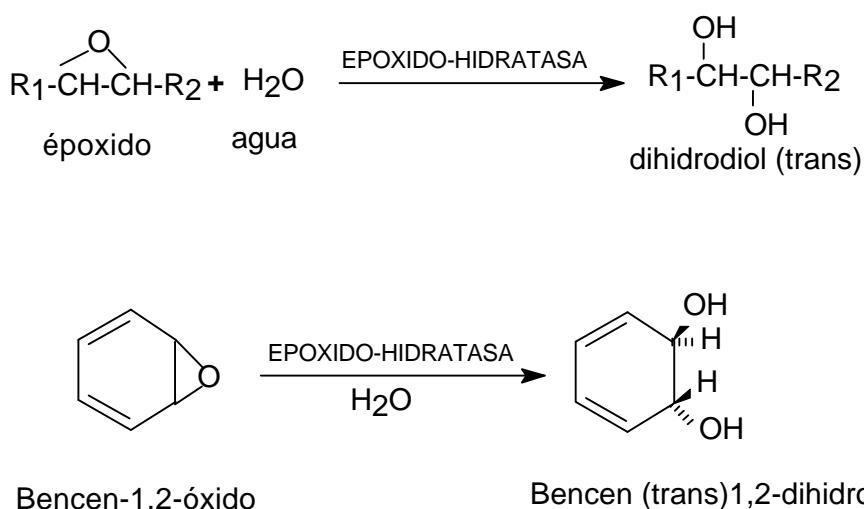


Los epóxidos que son anillos de tres miembros que contienen un átomo de oxígeno, pueden ser metabolizados por la enzima epóxido-hidratasa; esta enzima adiciona una molécula de agua al epóxido produciendo un transdihidrodiol. Este tipo de reacción es de suma importancia en el proceso de biotransformación, ya que en la hidroxilación de xenobióticos que es común y se

producen epóxidos como metabolitos intermedios, los cuales son moléculas muy reactivas que pueden generar un evento mutagénico.

La epóxido-hidratasa es una enzima que se encuentra en la fracción microsomal de las células, muy próxima al sistema oxidasa de función mixta; por lo tanto, la epóxido-hidratasa lleva a cabo un proceso de destoxicificación sumamente importante, ya que desactiva intermediarios inestables muy reactivos, que son producidos en la hidroxilación mediada por Citocromo P-450. (Figura 2.8.3, Timbrell, 1985; Klaassen et al, 1986).

FIGURA 2.8.3



3. Reacciones de fase II.

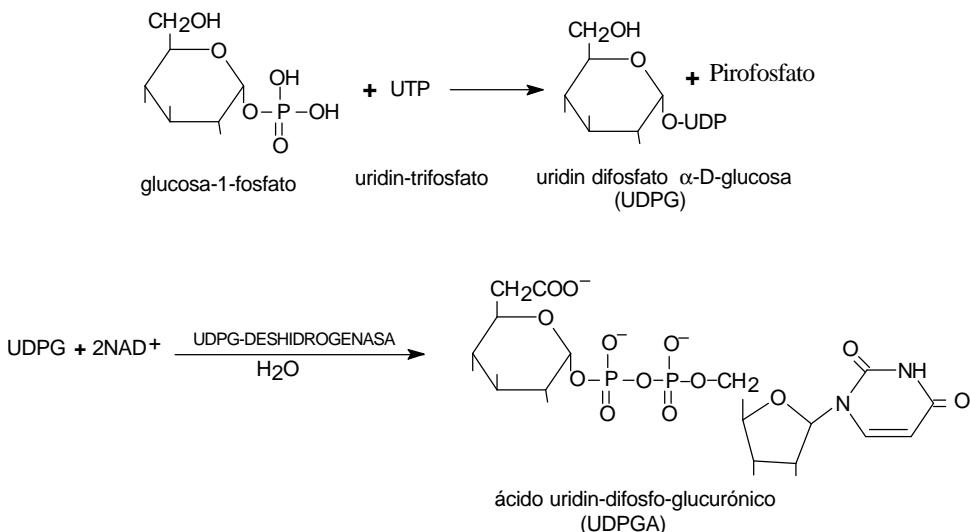
Este tipo de reacciones metabólicas son de biosíntesis por lo cual requieren de un gasto energético (formación de enlaces químicos); por lo tanto, son reacciones enzimáticas que aparte de requerir de ciertos cofactores, necesitan de substratos de alta energía como es el ATP.

Las reacciones de fase II también se denominan como reacciones de conjugación, involucran la adición a los compuestos xenobióticos de moléculas endógenas, las cuales generalmente son polares y de alta disponibilidad por parte del organismo. Estos grupos endógenos son adicionados a grupos funcionales presentes ya en los compuestos xenobióticos, o que fueron introducidos o expuestos en la fase I del proceso de biotransformación. El propósito final es de obtener moléculas polares y con bajo coeficiente de partición lípido/agua, para que se facilite su excreción al disminuir substancialmente su carácter lipofílico (Klaassen et al, 1986; Manahan, 1990).

3.1. Glucuronidación.

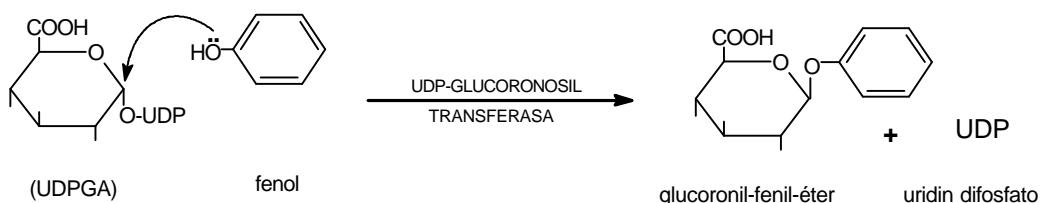
La principal reacción de conjugación que se presenta en la mayoría de las especies animales es la incorporación de ácido glucurónico a través del ácido uridín difosfo glucurónico (UDPGA). La obtención del anterior complejo donador proviene de precursores disponibles del metabolismo normal; o sea, que el UDPGA es formado en la fracción soluble de las células hepáticas a partir de la glucosa-1-fosfato como se observa en la Figura 3.1.1 (Timbrell, 1985; Manahan, 1990).

FIGURA 3.1.1
Formación del ácido uridin difosfo glucurónico (UDPGA)



La conjugación del UDPGA con los xenobióticos involucra un ataque nucleofílico de estos compuestos a través de los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre al carbono C-1 del ácido glucurónico, y se observa una inversión de dicho enlace ya que pasa de forma α a β , como se puede observar en la Figura 3.1.2, donde se ilustra el ataque nucleofílico del fenol sobre el ácido uridín difosfo glucurónico.

FIGURA 3.1.2
Inversión del enlace α a β en la formación del glucurónido
(Adaptado de Trimbell, 1985)

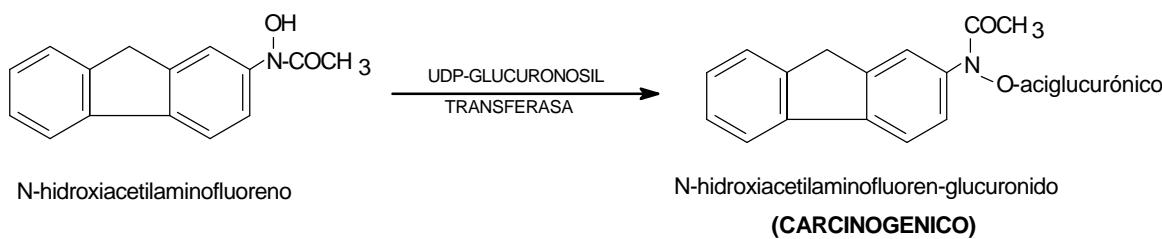


La enzima responsable de la catálisis del proceso de conjugación con UDPG, es la UDP-glucuronosil-transferasa, la cual se encuentra en la fracción microsomal de varios tejidos como hígado, riñón, piel, intestino y cerebro, siendo cuantitativamente de mayor importancia en el hígado. En sí, la glucuronidación es el principal proceso de conjugación de las reacciones de fase II, tanto para compuestos endógenos como exógenos, y el resultado es la obtención de conjugados polares solubles en fase acuosa, que puedan ser eliminados del organismo a través de la orina o bilis. Debido a la amplitud de substratos que pueden ser aceptados y la suficiente disponibilidad del donador (UDPGA), hace que la conjugación con ácido glucurónico tanto cualitativa como cuantitativamente sea la más importante reacción de conjugación; así, en la Figura 3.1.3. se muestran los principales tipos de glucurónidos que se pueden formar a partir de diferentes grupos funcionales de los agentes xenobióticos (Burchell and Coughtrie, 1989).

FIGURA 3.1.3

Aunque el proceso de conjugación generalmente disminuye la actividad biológica del agente xenobiótico original o biotransformado, hay casos excepcionales en donde se observa también una bioactivación, como es la glucuronidación del acetilamino fluoreno, (Figura 3.1.4, Timbrell, 1985).

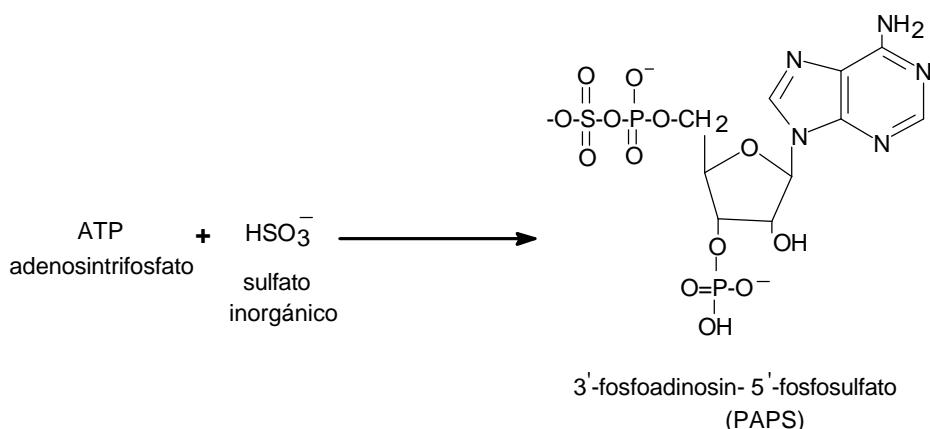
FIGURA 3.1.4
Glucuronidación del N-hidroxiaceilaminofluoreno



3.2.- Sulfatación.

En los mamíferos, una importante conjugación para varios tipos de grupos hidroxilo es la formación de ésteres de sulfato. Esta misma reacción también se puede presentar con grupos amino; así, pueden ser substratos de esta conjugación: alcoholes alifáticos, aminas aromáticas, fenoles y compuestos endógenos tales como esteroides y carbohidratos. En este proceso de conjugación el donador del compuesto endógeno (sulfato) es el 3'-fosfoadenosin-5'-fosfatosulfato (PAPS), el cual a su vez requiere ATP para su formación, como se observa en la Figura 3.2.1. El sulfato inorgánico precursor del PAPS puede ser agotado cuando concentraciones significativas son requeridas para este proceso de conjugación.

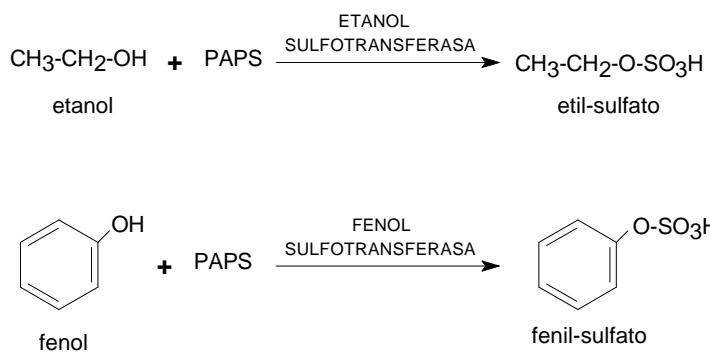
FIGURA 3.2.1
Formación del fosfoadenosin-fosfatosulfato (PAPS)



El proceso de sulfatación es un efectivo proceso de destoxicación, ya que los conjugados formados, son sulfatos orgánicos ionizados que son relativamente fácil de excretar, principalmente a través del riñón. Sin embargo, debido a que el sulfato inorgánico requerido para la síntesis del PAPS parece provenir de la cisteína, este aminoácido es un factor limitante de dicho proceso de conjugación; así, tenemos que la sulfatación de fenoles o aril-alcoholes tiene una baja capacidad y por consiguiente la mayor alternativa para este tipo de compuestos es la glucuronidación.

Para llevar a cabo la conjugación con sulfato se requiere de la participación de una sulfotransferasa, de la cual hay una amplia variedad para diferentes substratos y estas se encuentran en la fracción soluble de las células de varios tejidos, particularmente del hígado, mucosa intestinal y riñón. En la Figura 3.2.2 se tiene ilustrado la sulfatación de alcoholes aromáticos y alifáticos (Klaassen et al, 1986; Mulder, 1990).

FIGURA 3.2.2
Formación de conjugados de sulfato para etanol y fenol

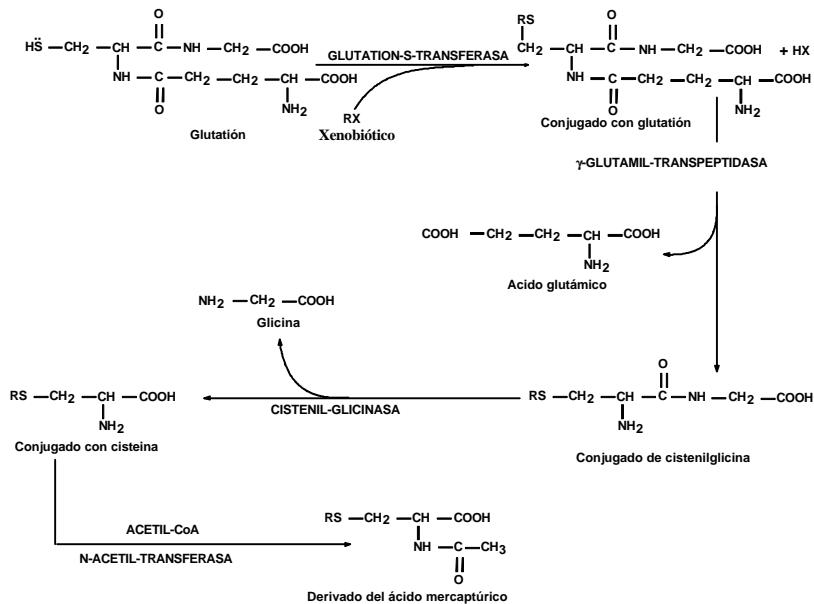


3.3. Conjugación con glutatión.

Cierto tipo de compuestos xenobióticos son excretados como conjugados de N-acetil cisteína (conjugados del ácido mercaptúrico). Estos conjugados, generalmente son el resultado de la ruptura enzimática de los conjugados con glutatión. La conjugación inicial con glutatión para los diferentes substratos (ya sean alifáticos o aromáticos), requiere de una variedad de enzimas del tipo glutatión-transferaras. Estas enzimas son localizadas en la fracción soluble de las células (Jakoby, 1980; Manahan, 1990).

En la Figura 3.3.1 se muestra esquemáticamente el proceso completo de conjugación con glutatión, en donde en primera instancia está la participación de la glutatión-transferasa para el substrato respectivo; a continuación se lleva a cabo la ruptura metabólica de los residuos glutamil y glicinil del glutatión y por último la acetilación del conjugado con cisteína para formar el correspondiente derivado del ácido mercaptúrico. En este proceso generalmente el grupo sulfidrilo (tiol) del glutatión actúa como un nucleófilo, atacando el centro electrofílico reactivo del componente extraño.

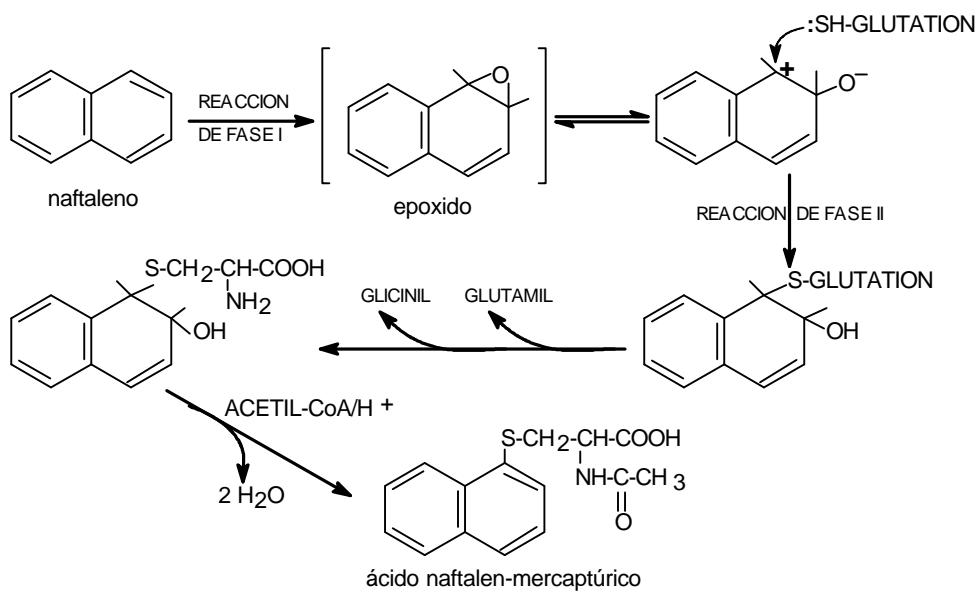
FIGURA 3.3.1
Conjugación con glutatión hasta la formación del derivado de ácido mercaptúrico



La conjugación con glutatión, es con frecuencia un proceso muy importante en la destoxicificación de diferentes compuestos. Sin embargo, debido al amplio rango de substratos que se pueden conjugar, el mecanismo de formación de conjugados puede variar un poco; así, los hidrocarburos aromáticos, los haluros de alquilo, los haluros de arilo, los aril-epóxidos, los alquil epóxidos y los nitroaromáticos, pueden todos ellos ser conjugados con glutatión y excretados como derivados del ácido mercaptúrico. No obstante que la eliminación vía conjugación con glutatión es por medio del ácido mercaptúrico, en ocasiones conjugados del propio glutatión o de cistenil-glicina pueden ser excretados por la bilis (Timbrell, 1985; Klaassen et al, 1986; Manahan, 1990).

Precisamente a través de la conjugación con glutatión se pueden eliminar los epóxidos, como es el ejemplo clásico de la conjugación del naftaleno que es un hidrocarburo aromático, y que se observa en la Figura 3.3.2. También, la conjugación con glutatión se ha observado que se presenta con los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aflatoxinas

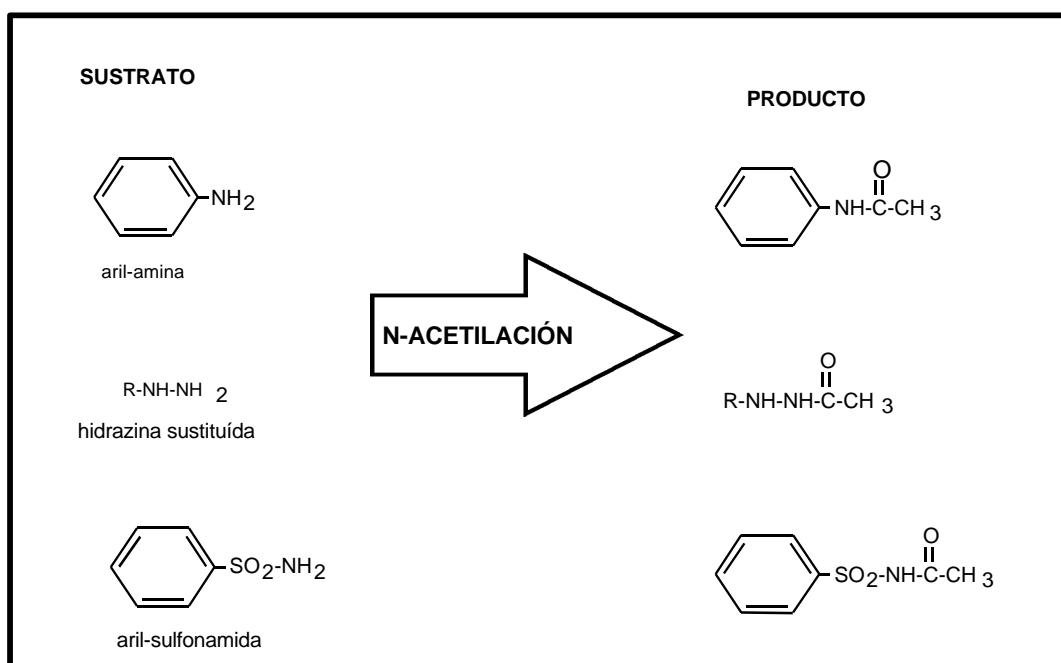
FIGURA 3.3.2
Conjugación con glutatión del naftalen 1,2-óxido (epóxido)
(Adaptada de Timbrell, 1985)



3.4. Otros procesos de conjugación

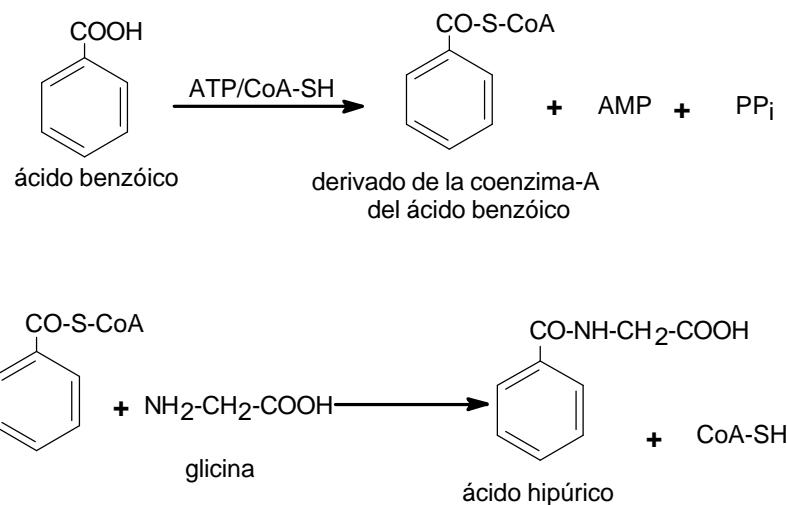
Hay otros procesos de conjugación; sin embargo, la conjugación con ácido glucurónico es la de mayor capacidad en los animales superiores. Dentro de otros procesos de conjugación cabe destacar la acetilación, ya que es un proceso importante en el metabolismo de las aminas aromáticas, sulfonamidas e hidrazinas. Las enzimas que cataliza la acetilación de aminas se designa como Acetil CoA: amina N-acetyl-transferasa, teniendo como cofactor a la acetil coenzima A. La enzima responsable de esta conjugación se encuentra en el citosol de las células de diversos tejidos; un dato importante es que los perros y especies relacionadas, son deficientes en este sistema de conjugación y por lo tanto son incapaces de acetilar a un amplio número de substratos. En la figura 3.4.1 se ilustra el tipo de aminas que pueden sufrir la acetilación (Klaassen et al, 1986; Gorrod et al, 1988).

FIGURA 3.4.1
N-acetilación de algunos compuestos aminados
(Adaptación de Klaassen, et al, 1986)



Otra reacción importante de fase II, es la conjugación de compuestos con un grupo carboxilo; en este caso, hay una amplia variedad de aminoácidos para llevar a cabo la conjugación, y consecuentemente son excretados como péptidos. El aminoácido más comúnmente utilizado es la glicina, pero también se observan conjugados con ornitina, taurina y glutamina. La reacción involucra la acilación del grupo amino del aminoácido por parte del compuesto extraño; a su vez, el grupo carboxilo del compuesto xenobiótico tiene que formar un derivado con la coenzima A, como puede observarse en la Figura 3.4.2 donde se ilustra la conjugación del ácido benzóico con glicina (Klaassen et al, 1986).

FIGURA 3.4.2
Conjugación del ácido benzólico con glicina

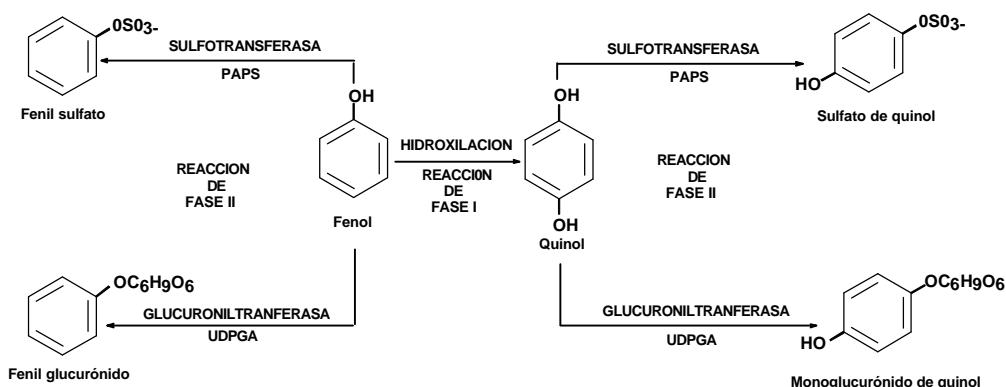


4. Integración del proceso de biotransformación.

Si bien el propósito del proceso de biotransformación es la eliminación de sustancias extrañas que llegan a penetrar al organismo, por lo cual es un proceso detoxificante al evitar su acumulación, también se pueden presentar fenómenos de bioactivación, siendo, estos últimos más bien casos excepcionales.

El proceso de biotransformación es muy complejo, donde tiene gran relevancia el factor genético; así, tenemos que sobre un mismo agente xenobiótico hay diferencia tanto cualitativa como cuantitativa de los metabolitos formados por diferentes especies. Por lo tanto, la Toxicología Comparativa, nos indica las similitudes y diferencias de la respuesta hacia un agente xenobiótico, por las diferentes especies animales y el hombre. Como ejemplo de lo anterior, tenemos el proceso de biotransformación del fenol que se muestra en la Figura 4.1, complementandose éste, con los datos del Cuadro 4.1; donde se observa la gran diferencia tanto cualitativa como cuantitativa de los metabolitos formados (Nerbert and Felton, 1976; Hodgson and Guthrie, 1980).

FIGURA 4.1
Variación iterespecie en la conversión metabólica del fenol
(Adaptada de Hodgson and Guthrie, 1980)



CUADRO 4.1.
Variación interespecie en la conversión metabólica del fenol *in vivo*.

ESPECIE	PORCENTAJE DE EXCRECIÓN EN 24 HORAS			
	GLUCURÓNIDO		SULFATO	
	FENOL	QUINOL	FENOL	QUINOL
Humano	23	7	71	0
Mono Rhesus	35	0	65	0
Mono Squirrel	70	19	10	0
Mono de cola de rata	65	21	14	0
Cerdo	100	0	0	0
Cobayo	78	5	17	0
Rata	25	7	68	0
Hurón	41	0	32	28
Conejo	46	0	45	9
Gato	0	0	87	13

Del proceso de biotransformación del fenol ilustrado con anterioridad en las diferentes especies, se puede deducir que es de suma importancia poder conocer las similitudes y diferencias en el metabolismo hacia los diferentes agentes xenobióticos. Precisamente, esta información sustenta a la Toxicología Comparativa, de tal manera se puede seleccionar el modelo biológico más adecuado para su extrapolación al humano (Williams, 1974; Hodgson and Guthrie, 1980).

El comportamiento anterior es probablemente debido a un proceso evolutivo de los organismos, ya que se puede considerar que la distribución y funcionalidad de la Citocromo P-450, tanto en plantas como en animales es de remota aparición, y actualmente se conoce que hay una gran variedad de isoenzimas agrupadas por familias, siendo las CYP 1, 2 y 3 que se involucran más en el metabolismo de xenobióticos, en particular la CYP2 que es la que presenta mayor variabilidad inter e intraespecie (Klaasen et al, 1986; Nebert and González, 1987).

Finalmente, en los Cuadros 4.2 y 4.3 se tienen algunas consideraciones generales del proceso de biotransformación en el humano en condiciones normales de salud, donde cabe mencionar que es de suma importancia el aspecto alimenticio (Netter, 1994). De los cuadros mencionados, se puede deducir que la mayoría de los xenobióticos son eliminados como glucurónidos y el riñón es la vía de eliminación mayoritaria (Klaasen et al, 1986).

CUADRO 4.2.
Capacidad relativa de las reacciones de conjugación
(Adaptado de Klaassen et al, 1986).

REACCIÓN DE CONJUGACIÓN	CAPACIDAD
Glucuronidación	Alta
Con aminoácidos	Media
Sulfonación	Baja
Con glutatión	Baja
Acetilación	Variable

CUADRO 4.3.
Rutas preferidas de excreción de conjugados de xenobióticos
(Adaptado de Klaassen et al, 1986).

METABOLITOS FORMADOS	VÍA DE ELIMINACIÓN
Glucurónidos (< 250 PM)	Riñón
Glucurónidos (> 350 PM)	Bilis
Sulfatos	Riñón
Conjugados con aminoácidos	Riñón
Conjugados con glutatión	Bilis
Derivados del ácido mercaptúrico	Riñón