



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**“BIOTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS  
Y SUS EFECTOS NOCIVOS EN  
ORGANISMOS VIVOS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

**P R E S E N T A:**

**NAYELI MERCADO ROSALES**

**ASESOR DE TESIS:**

**QFI. LETICIA ZUÑIGA RAMÍREZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INSTANTES

*Si pudiera vivir nuevamente mi vida. En la próxima trataría de cometer más errores. No intentaría ser tan perfecto, me relajaría más. Sería más tonto de lo que he sido, de hecho tomaría muy pocas cosas con seriedad.*

*Sería menos higiénico.*

*Correría más riesgos, haría más viajes, contemplaría más atardeceres, subiría más montañas, nadaría más ríos. Iría a más lugares adonde nunca he ido, comería más helados y menos habas, tendría más problemas reales y menos imaginarios.*

*Yo fui una de esas personas que vivió sensata y prolíficamente cada minuto de su vida: claro que tuve momentos de alegría.*

*Pero si pudiera volver atrás trataría de tener solamente buenos momentos.*

*Por si no lo saben, de eso está hecha la vida sólo de momentos; no te pierdas el ahora.*

*Yo era uno de esos que nunca iban a ninguna parte sin un termómetro, una bolsa de agua caliente, un paraguas y paracaídas; si pudiera volver a vivir, viajaría más liviano.*

*Si pudiera volver a vivir comenzaría a andar descalzo a principios de la primavera y seguiría así hasta concluir el otoño.*

*Daría más vueltas en calesita, contemplaría más amaneceres y jugaría más con los niños, si tuviera otra vez la vida por delante.*

*Pero ya ven, tengo 85 años y sé que me estoy muriendo.*

*Jorge Luis Borges*

### *AGRADECIMIENTOS:*

*Esta tesis representa un parte aguas entre una etapa muy enriquecedora y el camino que el tiempo obliga. En toda experiencia universitaria y la conclusión del trabajo de tesis, ha habido personas que merecen las gracias porque sin su valiosa aportación no hubiese sido posible este trabajo y también quienes las merecen por haber plasmado su huella en mi camino.*

*A mis Padres:*

*Ma. Elena y Alejandro por su cariño, comprensión y apoyo sin condiciones ni medida. Gracias por guiarme sobre el camino de la educación.*

*A mis hermanos:*

*Porque se que van a estar a cada paso del camino.*

*A mi abuelita Catalina y Tíos (Ale y Juan Carlos):*

*Por todo el cariño y amor que me brindan, los quiero mucho.*

*A Mi asesor de tesis QFI. Leticia Zúñiga Ramírez:*

*Por confiar en mi y ayudarme a la realización de esta tesis, muchas gracias, por toda la paciencia, consejos y opiniones que hicieron que mejorara este trabajo.*

*A todos mis amigos y amigas:*

*¡Arriba la sala!, Las nenas de la banda ya saben que las quiero Tannia y Kirby gracias por todo lo que hemos pasado y seguiremos pasando; gracias también a ti Lucy aunque estés toda loca tqm. Galagar, Fer, gordito, Canu, Viptor, Bala, Wendy, Potter, Moreno (Iván), Rafa, Pablo, etc.... gracias a toda la banda por esos ratos de esparcimiento muy buenos, y a todos con lo que conviví en la universidad. Arriba Q.F.B 31*

*A Laura que siempre esta en mi camino, regañándome y echándome porras para salir adelante, te quiero mucho. A ti Ricardo que también has estado ahí siempre para mí, gracias e igual se te quiere mucho.*



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

UNAM  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos  
comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Biotarificación de renobioticos y sus efectos nocivos  
en organismos vivos.

que presenta la pasante: Marceli Mercado Rosales  
con número de cuenta: ACAC2060-P para obtener el título de :  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en  
el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Septiembre de 2005.

PRESIDENTE QPI. Leticia Zúñiga Ramírez  
VOCAL MFC. Ma. Eugenia B. Posada Calarza  
SECRETARIO QPB. Azucena Lee Mendoza  
PRIMER SUPLENTE MC. Jesnette Alejandra Izquierdo Vera  
SEGUNDO SUPLENTE MC. Verónica Castro Bear

## Abreviaturas

### ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
g/Kg	Gramos/ kilogramos	FAD	flavina adenina dinucleótido
g	Gramos	FMN	flavina mononucleótidos
g/l	Gramos/litro	UGT	UDPG-glucosil transferasa
mg	Miligramos	AH	aryl hidrocarbón
mg/Kg	Miligramos/kilogramos	GSH	Glutación
ml/min	Mililitros/minutos	GABA	ácido gamma amino butírico
l / min	Litros/minutos	NAPQI	imina N-acetil-p-benzoquinoneimina
nm	Nanometros	DMA	dimetilamina
mm/día	Milímetros/día	TMA	trimetilamina
mm	Milímetros	DMN	dimetilnitrosamina
ppm	Partes por millón	MFO	Oxidasa de función mixta
R	radical	PAHs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
O <sub>2</sub>	Oxígeno molecular	AHH	arilhidrocarburo hidroxilasa
H <sup>+</sup>	Ión hidrogeno	AChE	acetilcolinesterasa
-OH	Grupo hidroxí	ADH	Aldehído Deshidrogenasa
COOH	Ácido carboxílico	EH	epoxihidrolasas
H <sub>2</sub> O	Agua	MEOS	sistema oxidativo microsomal para el
Fe <sup>+3</sup>	ión férrico	Cit P-450	Citocromo P-450
Fe <sup>+2</sup>	ión ferroso	SNC	Sistema Nervioso Central
HCN	ácido cianhídrico	L.C.R	Líquido Cefalorraquídeo
CN-		E	enzima
HNO <sub>2</sub>	ácido nitroso	S	Sustrato
NO <sub>2</sub>	nitrato	I	inhibidor
NO <sub>3</sub>	nitrito	DL <sub>50</sub>	Dosis Letal 50
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	peróxido de hidrogeno	FDA	<u>Food and Drug Administration</u>
CCl <sub>3</sub>	radicales libres	OMS	Organización Mundial de la Salud
CCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de carbono	EPA	Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos
NADP	fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido	DHHS	El Departamento de Salud y Servicios Humanos
NADH	nicotinamida adenina dinucleótido reducida	EE.UU	Estados Unidos
MAO	monoamino oxidasa	DDT	diclorodifeniltricloroetano

## Glosario

---

---

### GLOSARIO

PALABRA	DEFINICIÓN
Alconafta	Mezcla de gasolina y alcohol en distintas proporciones, para uso como combustible en motores de explosión diseñados para quemar derivados del petróleo. La mezcla del gasohol puede ser realizada con alcohol etílico (etanol) o con alcohol metílico (metanol), aunque el etanol es el tipo de alcohol que ha sido más utilizado comercialmente.
Anoxia	Es la falta casi total del oxígeno en un tejido. La anoxia puede ser debida a patología pulmonar (anoxia anóxica); a la disminución o alteración de la hemoglobina que impide la fijación del oxígeno en cantidades suficientes (anoxia anémica); disminución de la circulación sanguínea (anoxia por estenosis) o incapacidad de los tejidos de fijar el oxígeno (anoxia histotóxica).
Ataxia	Es un síntoma o enfermedad que se caracteriza por provocar la descoordinación en el movimiento de las partes del cuerpo de cualquier animal, incluido el cuerpo humano. Esta descoordinación puede afectar a los dedos y manos, a los brazos y piernas, al cuerpo, al habla, a los movimientos oculares, al mecanismo de tragado, etc.
Esteatorrea	Cantidades de grasa anormalmente elevadas en heces. Estas se caracterizan por presentar materia fecal maloliente y espumosa que flota. La esteatorrea está producida por uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta.
Haptóforo	Grupo atómico en la molécula de un antígeno o anticuerpo por medio de la cual se une una célula a su anticuerpo o antígeno correspondiente, respectivamente.
Mezcla azeotrópica	Mezcla líquida de dos o más sustancias que se comporta como una sustancia única, en el hecho que el vapor producido por la evaporación parcial del líquido tiene la misma composición que el líquido. La mezcla en ebullición constante muestra un punto máximo o mínimo de ebullición, comparado con el de otras mezclas de las

## Glosario

---

---

	mismas sustancias.
Nistagmo	Es un movimiento involuntario e incontrolable de los ojos. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos.
Parénquima hepático	El parénquima hepático es el tejido propio del hígado, distinto del tejido de soporte o del tejido conectivo del mismo.
Tinnitus	Silbidos en los oídos; Ruidos o zumbidos en los oídos; Zumbido de oídos
Toxóforo	Fracción estructural a la que se debe la acción tóxica de una molécula.
Letargia	Es una sensación de falta de energía, de agotamiento o de cansancio
Coque	Combustible obtenido de la destilación de la hulla.
Exanguinotransfusión	Es un procedimiento potencialmente salvavidas que se lleva a cabo para contrarrestar los efectos de la ictericia severa o cambios en la sangre, debido a enfermedades como la anemia drepanocítica. El procedimiento consiste en extraer lentamente sangre del paciente y reemplazarla con sangre o plasma fresco de un donante.
Fibrosis	Es la formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo, en contraposición a la formación de tejido fibroso como constituyente normal de un órgano o tejido.
Hipertemia	Hiperactividad de las células musculares.
Nixtamalización	Es el proceso milenario de origen mesoamericano por el cual se prepara la harina de maíz.
Esteatosis hepática	Enfermedad crónica y progresiva del hígado.
Acidosis metabólica	Es un trastorno ácido - base caracterizado por depleción del bicarbonato plasmático, acompañado o no de desviación del pH sérico por debajo de 7.35. La acidosis metabólica se puede presentar como resultado de muchas afecciones diferentes, como la insuficiencia renal, la cetoacidosis diabética y el shock.
Midriasis bilateral	Aumento del diámetro de las pupilas.

## Índice General

---

---

INDICE GENERAL	PAG.
Índice	1
Índice de figuras	6
Índice de cuadros	8
Introducción	9
Objetivos	11
1. GENERALIDADES. Etapas que caracterizan al fenómeno toxico	12
1.1 fase de exposición	13
1.2 fase Toxicocinética	14
1.2.1 Absorción	14
1.2.2 Distribución	17
1.2.3 Biotransformación	19
1.2.4 Eliminación	20
1.3 fase toxicodinámica	22
2. BIOTRANSFORMACIÓN	23
2.1 Definición	23
2.2 Principales órganos biotransformadores	25
2.2.1 Hígado	25
2.2.2 Riñón	29
2.2.3 Pulmones	32
2.2.4 Intestino Delgado	34
2.2.5 Piel	35
2.3 Reacciones de Fase I y Fase II	37
3. CITOCROMO P-450	40
4. INHIBICIÓN E INDUCCIÓN ENZIMÁTICA	45
4.1 Enzimas que participan en el metabolismo de xenobióticos	45
4.2 Inhibición enzimática	49
4.3 Inducción enzimática	53

## Índice General

---

---

5. BIOTOXIFICACIÓN	56
6. XENOBIÓTICOS Y SUS MECANISMOS DE BIOTOXIFICACIÓN	65
6.1 Glucósidos cianogénicos (amigdalina)	65
6.1.1 Usos	66
6.1.2 Toxicocinética	66
6.1.3 Mecanismo de biotoxificación	67
6.1.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	68
6.1.5 Tratamiento	69
6.2 Nitritos y nitratos	70
6.2.1 Usos	71
6.2.2 Toxicocinética	71
6.2.3 Mecanismo de biotoxificación	72
6.2.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	74
6.2.5 Tratamiento	74
6.3 Nitrosaminas	75
6.3.1 Usos	75
6.3.2 Toxicocinética	76
6.3.3 Mecanismo de biotoxificación	76
6.3.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	78
6.3.5 Tratamiento	79
6.4 Micotoxinas (aflatoxina b1)	80
6.4.1 Usos	81
6.4.2 Toxicocinética	82
6.4.3 Mecanismo de biotoxificación	82
6.4.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	85
6.4.5 Tratamiento	85
6.5 Tioglucósidos	86
6.5.1 Usos	86
6.5.2 Toxicocinética	87
6.5.3 Mecanismo de biotoxificación	88
6.5.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	89

## Índice General

---

---

6.5.5 Tratamiento	89
6.6 Ciclamato	90
6.6.1 Usos	90
6.6.2 Toxicocinética	91
6.6.3 Mecanismo de biotoxicación	91
6.6.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	92
6.6.5 Tratamiento	93
6.7 Benzo-a-pireno	94
6.7.1 Usos	94
6.7.2 Toxicocinética	95
6.7.3 Mecanismo de biotoxicación	96
6.7.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	97
6.7.5 Tratamiento	98
6.8 Heptacloro	99
6.8.1 Usos	99
6.8.2 Toxicocinética	100
6.8.3 Mecanismo de biotoxicación	100
6.8.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	101
6.8.5 Tratamiento	101
6.9 Aldrín	102
6.9.1 Usos	102
6.9.2 Toxicocinética	103
6.9.3 Mecanismo de biotoxicación	103
6.9.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	104
6.9.5 Tratamiento	105
6.10 Paratión	106
6.10.1 Usos	106
6.10.2 Toxicocinética	107
6.10.3 Mecanismo de biotoxicación	107
6.10.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	110
6.10.5 Tratamiento	110
6.11 Malatión	111

## Índice General

---

---

6.11.1 Usos	111
6.11.2 Toxicocinética	112
6.11.3 Mecanismo de biotoxicación	112
6.11.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	113
6.11.5 Tratamiento	114
6.12 Paracetamol	115
6.12.1 Usos	115
6.12.2 Toxicocinética	115
6.12.3 Mecanismo de biotoxicación	116
6.12.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	117
6.12.5 Tratamiento	118
6.13 Furosemida	119
6.13.1 Usos	119
6.13.2 Toxicocinética	120
6.13.3 Mecanismo de biotoxicación	121
6.13.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	122
6.13.5 Tratamiento	122
6.14 Tetracloruro de carbono	123
6.14.1 Usos	123
6.14.2 Toxicocinética	124
6.14.3 Mecanismo de biotoxicación	124
6.14.4 Toxicidad y sintomatología por intoxicación	125
6.14.5 Tratamiento	126
6.15 Bromobenceno	127
6.15.1 Usos	127
6.15.1 Toxicocinética	127
6.15.2 Mecanismo de biotoxicación	128
6.15.3 Toxicidad	130
6.15.1 Tratamiento	130
6.16 Etilenglicol	131
6.16.1 Usos	131
6.16.1 Toxicocinética	132

## Índice General

---

---

6.16.2 Mecanismo de biotoxicación	132
6.16.3 Toxicidad	134
6.16.1 Tratamiento	134
6.17 Metanol	135
6.17.1 Usos	135
6.17.1 Toxicocinética	136
6.17.2 Mecanismo de biotoxicación	136
6.17.3 Toxicidad	138
6.17.1 Tratamiento	139
6.18 Etanol	140
6.18.1 Usos	140
6.18.1 Toxicocinética	141
6.18.2 Mecanismo de biotoxicación	141
6.18.3 Toxicidad	144
6.18.1 Tratamiento	145
6.19. Safrol	146
6.19.1 Usos	146
6.19.1 Toxicocinética	146
6.15.2 Mecanismo de biotoxicación	147
6.19.3 Toxicidad	148
6.19.1 Tratamiento	148
7. SINTESIS DE LA BIOTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS	149
8. DISCUSIÓN	155
9. CONCLUSIONES	162
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163

## Índice De Figuras

### INDICE DE FIGURAS

No. De Figura	Descripción	Página
Fig. 1.2.1.1	Velocidad de absorción según la vía de administración.	15
Fig. 2.1	Posibilidades metabólicas.	24
Fig. 2.2.2.1	Representación Esquemática del Riñón.	31
Fig. 2.2.2.2	Nefrona.	31
Fig. 2.2.5.1	Representación Esquemática de la Piel.	36
Fig. 3.1	Nomenclatura y clasificación de los principales CYP humanos.	40
Fig. 3.2	Mecanismo del citocromo P-450.	44
Fig. 4.2.1	Penicilina como inhibidor irreversible.	51
Fig. 4.2.2	Inhibición competitiva.	51
Fig. 4.2.3	Inhibición no competitiva.	52
Fig. 4.3.1	Mecanismo de inducción de CYP1A1.	55
Fig. 5.1	Bioactivación y detoxificación.	57
Fig. 5.2	Unión de un metal pesado con una enzima activa.	59
Fig. 5.3	Apoptosis y necrosis.	60
Fig. 6.1.1	Estructura general de los glucósidos cianogénicos.	67
Fig. 6.1.2	Estructura de la amígdalina	67
Fig. 6.1.3.1	Biosíntesis y bioactivación de glucósidos cianogénicos.	69
Fig. 6.1.2.2	Mecanismo de biotoxicación de la Amígdalina.	70
Fig.6.2.1	Vías de ingestión de nitrato y nitrito y sus posibles efectos tóxicos	72
Fig. 6.2.3.1	Reducción del nitrato.	74
Fig. 6.2.3.2	Formación de metahemoglobina	74
Fig. 6.2.3.3	Biotoxicación de nitratos y nitritos.	75
Fig. 6.3.3.1	Metabolismo oxidativo de las nitrosaminas	79
Fig. 6.3.3.2	Biotoxicación de las nitrosaminas.	80
Fig. 6.4.1	Aspergillus.	82
Fig. 6.4.2	Aflatoxinas.	83
Fig. 6.4.3.1	Mecanismo de biotoxicación de la aflatoxina B1.	85

## Índice De Figuras

Fig. 6.4.3.2.	Formación de diferentes tipos de aflatoxinas.	86
Fig. 6.5.1.	Formula general de los glucosinolatos	88
Fig. 6.5.3.1	Hidrólisis ácida del glucosinolato	90
Fig. 6.5.3.2.	Inhibición en la cadena respiratoria por glucosinolatos.	90
Fig. 6.5.3.3	Biotoxicación de los glucosinolatos	91
Fig. 6.6.1	Formula del ciclamato de sodio	82
Fig. 6.6.3.1	Biotoxicación del ciclamato.	94
Fig. 6.7.3.1.	Formula del benzo- $\alpha$ -pireno.	98
Fig. 6.7.3.2	Biotoxicación del benzo- $\alpha$ -pireno.	99
Fig. 6.7.4.1	Humo de alimentos asados.	100
Fig. 6.8.3.1	Biotoxicación del Heptacloro	102
Fig. 6.9.3.1.	Aldrín y Dieldrín	106
Fig. 6.10.1.	Estructura del paratión	108
Fig. 6.10.3.1	Acción del paraoxón.	110
Fig. 6.10.3.2	Biotoxicación del Paratión	111
Fig. 6.11.1	Estructura del Malatión	113
Fig. 6.11.3.1	Biotransformación del malatión en distintos organismos vivos	114
Fig. 6.11.3.2	Biotransformación del Malatión	115
Fig. 6.12.1	Paracetamol	117
Fig. 6.12.3.1.	Biotoxicación del paracetamol	119
Fig. 6.13.1	Estructuras de la Furosemida	121
Fig. 6.13.3.1	Biotoxicación de la furosemida	123
Fig. 6.14.1	Estructura del tetracloruro de carbono	125
Fig. 6.14.3.1.	Biotoxicación del CCl <sub>4</sub>	127
Fig. 6.15.1	Bromobenceno	129
Fig. 6.15.3.1	Biotoxicación del bromobenceno	131
Fig. 6.16.1	Estructura del Etilenglicol	133
Fig. 6.16.3.1	Biotoxicación del etilenglicol	135
Fig. 6.17.1	Estructura del metanol	137
Fig. 6.17.3.1	Metabolismo del metanol	139

## Índice De Cuadros

Fig. 6.17.3.2	Biotoxificación y toxicidad del Metanol	140
Fig. 6.18.1.	Estructura del etanol	142
Fig. 6.18.3.1	Biotoxificación del etanol	144
Fig.6.18.3.2	Ingestión de etanol	145
Fig. 6.19.3.1	Mecanismo de biotoxificación del safrol	149

## INDICE DE CUADROS

No. De Cuadro	Descripción	Página
Cuadro. 1.1	Fases de la acción de una sustancia tóxica.	12
Cuadro. 1.1.1	Ingreso de agentes químicos al organismo vivo.	13
Cuadro. 1.2.1.1	Distintos mecanismos de acción por los cuales se llega a la absorción.	16
Cuadro. 1.2.2.1	Tipos de distribución	17
Cuadro 2.2.1	Funciones importantes del hígado y consecuencias de la insuficiencia hepática	26
Cuadro 2.2.2	Clases de lesión hepatobiliar	27
Cuadro 2.2.3	Factores que determinan el área del hígado lesionada por los agentes tóxicos	28
Cuadro. 2.3.1	Reacciones de fase I y fase II.	38
Cuadro 4.1.1	Vías generales de la biotransformación de los xenobióticos y sus principales localizaciones subcelulares	45
Cuadro 4.1.2	Enzimas que participan en las reacciones de conjugación	49
Cuadro 4.3.1	Sustratos, inductores e inhibidores	56
Cuadro 5.1	Mecanismos de toxicidad	58
Cuadro 5.2	Diferencia entre apoptosis y necrosis	60
Cuadro 5.3	Características de la apoptosis y necrosis	60

## Introducción

---

---

### INTRODUCCION

La toxicología estudia las acciones nocivas de las sustancias químicas sobre los tejidos biológicos. Por tanto requiere un conocimiento de las reacciones e interacciones químicas y de los mecanismos biológicos.

En la actualidad la era tecnológica e industrial ha puesto en manos del hombre varios millares de sustancias químicas, número que se incrementa sin cesar con los millares que se sintetizan cada año, y estos productos de innegable utilidad en la mayoría de los casos tienen una peligrosidad de la cual no tenemos conciencia.

En donde en la vida cotidiana se tiene contacto y empleo de diversos productos químicos, medicamentos, alimentos e infinidad de productos conocidos y desconocidos por el hombre que se usan a diario, los cuales pueden ocasionar intoxicaciones en sus diferentes clases. Por lo que las condiciones que determinan una respuesta dependerán si es una población normal, hipersensible o hiposensible.

En el organismo existen diversos sistemas enzimáticos necesarios para la regulación y función de compuestos endógenos; algunos de estos sistemas intervienen en la biotransformación de compuestos exógenos. En la mayoría de las ocasiones, los productos del metabolismo son más hidrosolubles y, por lo tanto, más rápida y fácilmente excretables a través de la orina. Generalmente, los productos resultantes del proceso de biotransformación son menos activos o incluso son inactivos, sin embargo, en ocasiones, los metabolitos pueden tener una mayor actividad que el compuesto original, el proceso es conocido como "**bioactivación**".

Las sustancias químicas poseen diversos mecanismos de acción, cabe suponer que para que se produzca un efecto sobre un mecanismo biológico debe tener lugar una reacción de tipo químico-biológico entre dicha sustancia o xenobiótico y alguna sustancia química reactiva del sistema biológico, donde puede haber una modificación química durante la metabolización que varia los efectos biológicos de un xenobiótico, a lo que se conoce como *biotoxicación*, que es cuando estos efectos son tóxicos para el sistema biológico en cuestión. Por lo que la biotoxicación es la conversión metabólica de sustancias químicas endógenas y xenobióticos en metabolitos activos que a su vez ejercerán efectos tóxicos. Algunas veces, el efecto nocivo puede ocasionar la muerte de las células del tejido vivo, que para funcionar con normalidad debe regenerar de nuevo esas células; en el caso de no poder hacerlo, dicho efecto tóxico será irreversible y mortal. Pero, la mayoría de las veces, el daño más o menos intenso consiste en

## Introducción

---

---

una alteración de la función biológica, que bajo ciertos tipos de condiciones puede llegar a ser reversible. Los efectos de un compuesto se inician a través de su interacción con macromoléculas de los tejidos, como son proteínas, ácidos nucleicos, etc., ya que un gran número de sustancias extrañas entran en nuestro organismo (xenobióticos) las cuales penetran por la piel, sangre, pulmones, etc., y pueden ocasionar trastornos inmediatos o a largo plazo.

*Por estas razones se recopilo en la presente tesis temas fundamentales de la biotoxicación de xenobióticos para tener información, conocimiento así como también desarrollar el interés y la conciencia sobre el uso de medicamentos, alimentos y una amplia gama de productos a la que estamos expuestos a diario directa o indirectamente, los cuales tienen repercusiones a la salud de cualquier organismo vivo; por lo que esta recopilación se encuentra encaminada a resaltar la importancia de los efectos nocivos de algunos xenobióticos sobre sistemas biológicos, así mismo se pretende dar una perspectiva más concreta y lo más recientemente posible de la significancia de los xenobióticos en la vida cotidiana.*

## Objetivos

---

---

### BIOTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS Y SUS EFECTOS NOCIVOS EN ORGANISMOS VIVOS

#### OBJETIVO GENERAL

- CONOCER LA BIOTOXIFICACION DE ALGUNOS XENOBIÓTICOS QUE SE ENCUENTRAN EN DIFERENTES MEDIOS COMO EL AMBIENTE, ALIMENTOS, MEDICAMENTOS, PRODUCTOS CASEROS, INDUSTRIALES, ETC. LOS CUALES CAUSAN EFECTOS TOXICOS EN DISTINTOS ORGANISMOS VIVOS, POR MEDIO DE UNA RECOPIACIÓN BIBLIOHEMEROGRAFICA Y ELECTRONICA ACTUALIZADA PARA QUE EL LECTOR QUE LO CONSULTE TENGA INFORMACION Y CONOCIMIENTO SOBRE LA SERIEDAD DE LOS EFECTOS NOCIVOS QUE OCASIONAN LOS METABOLITOS DE ESTOS PRODUCTOS DE USO COTIDIANO.

#### OBJETIVO PARTICULAR

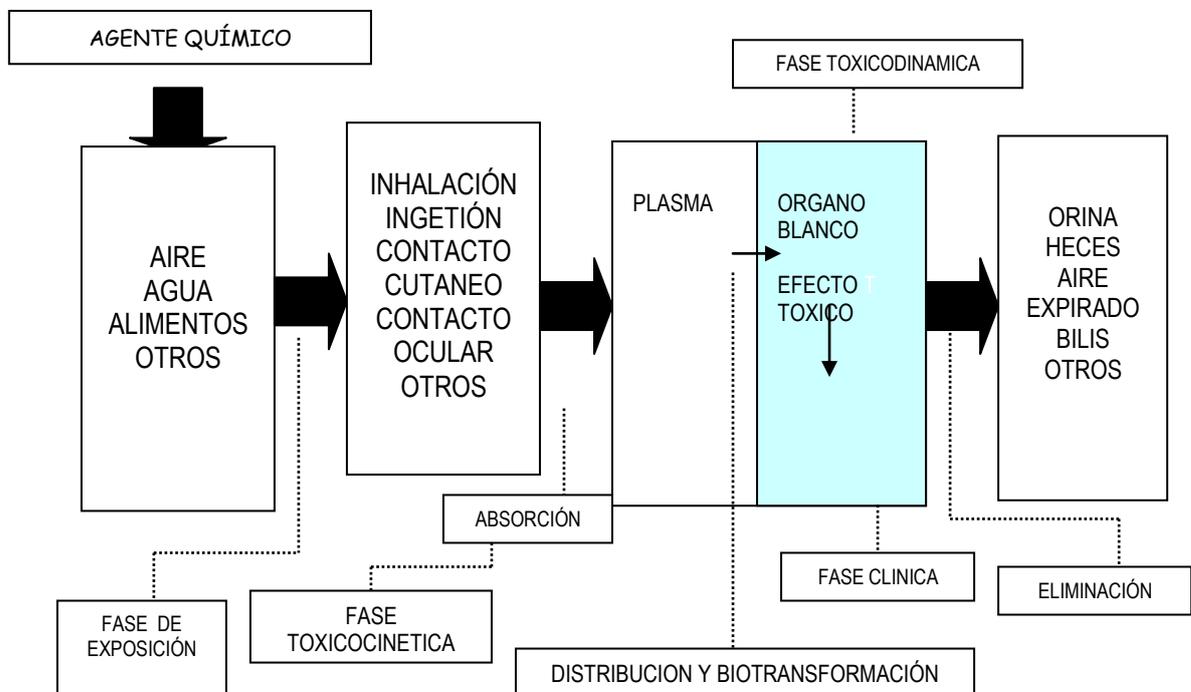
- IDENTIFICAR ALGUNOS DE LOS XENOBIÓTICOS QUE AL METABOLIZARSE PRODUZCAN METABOLITOS TÓXICOS.
- CONOCER LOS EFECTOS NOCIVOS QUE CAUSAN A LOS ORGANISMOS DEBIDO A UNA EXPOSICION.
- CONOCER EL TIPO DE REACCIONES QUE SE LLEVAN A CABO DURANTE EL PROCESO DE LA BIOTOXIFICACIÓN.

## 1. Generalidades

### 1. GENERALIDADES: ETAPAS QUE CARACTERIZAN AL FENÓMENO TOXICO

El organismo vivo es un complejo biológico integrado por una serie de órganos, protegido de su medio ambiente por membranas o cubiertas especializadas, además de resguardarse de las temperaturas extremas, evita las pérdidas de fluidos o los daños mecánicos, así como de bloquear la libre transferencia de sustancias químicas hacia el interior de órganos y células. Para que una estructura química ajena al ser vivo pueda ocasionar algún tipo de efecto sobre los mecanismos biológicos es preciso que tenga lugar una reacción, de naturaleza química o fisicoquímica, entre esa estructura y algunos de los compuestos químicos presentes en el sistema biológico.<sup>1</sup> Todo ello debe cumplirse para que aparezca el fenómeno tóxico vinculado a la actividad perniciososa de una sustancia química extraña (xenobiótico) que ha penetrado en un organismo vivo: los efectos nocivos de sustancias biológicamente activas son una consecuencia de la interacción a nivel molecular, entre su estructura química y algunos de los sistemas biológicos. La génesis de un efecto tóxico, responde a la suma de una serie de procesos bastante complejos que, de un modo arbitrario, se suelen agrupar en tres fases: *Exposición, Toxicocinética y Toxicodinámica.*<sup>2</sup> (Cuadro 1.1).

Cuadro. 1.1 Fases de la acción de una sustancia tóxica. Se muestran las distintas fases por las que pasa un xenobiótico. <<Ariëns E. J, 1981. >>



## 1. Generalidades

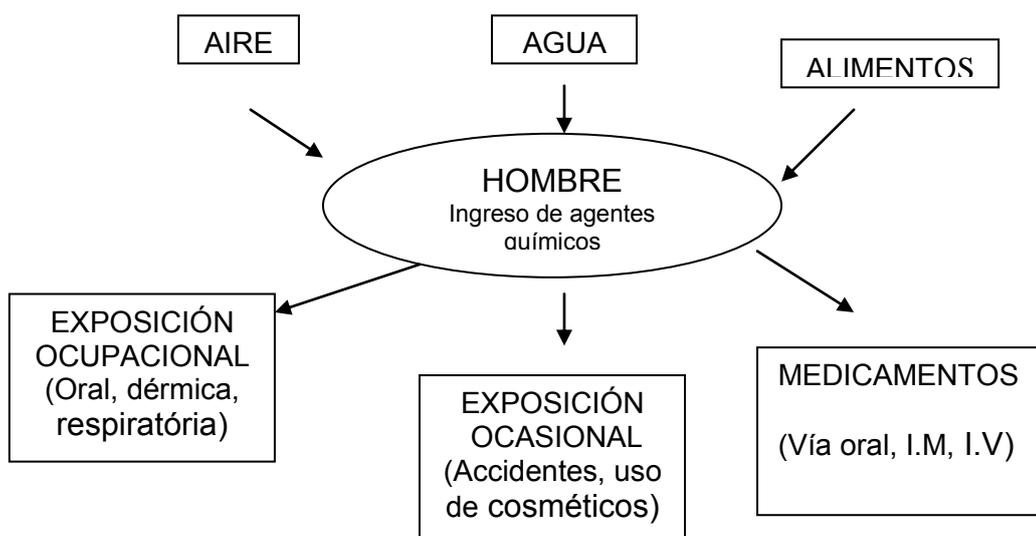
### 1.1 FASE DE EXPOSICIÓN

Recibe el nombre de fase de exposición al conjunto de factores que permiten la penetración, o absorción de una estructura química externa hasta el interior del organismo vivo. <sup>1</sup>

Puede ocurrir exposición del hombre durante la manufactura, formulación, derrame durante el transporte y almacenamiento o debido a la ingestión de alimentos o agua contaminada. La exposición a una sustancia química dada, es una medida del contacto entre la sustancia y el organismo (cuadro 1.1.1). La intensidad de una exposición, es función de la concentración de la sustancia en contacto y la duración de dicho contacto (tiempo).<sup>3</sup> Los efectos tóxicos se producen en un sistema biológico cuando el agente químico ha alcanzado al receptor apropiado en una concentración y tiempo suficiente como para producir un efecto nocivo. Por lo general, el nivel de exposición al que puede estar sometida una población se valora de diversas formas:

- Como exposición externa. Se estima la cantidad de tóxico ingerido o inhalado, a partir de sus concentraciones en los alimentos, bebidas, medio ambiente, etc.<sup>3</sup>
- Como exposición interna. Se determina la presencia del tóxico dentro del organismo a partir de los valores del tóxico, o de sus metabolitos, en sangre y orina. La idea sería conocer estas concentraciones en el órgano diana.<sup>3</sup>

Cuadro 1.1.1 Ingreso de agentes químicos al organismo vivo. El cuadro refleja los distintos medios por los cuales un xenobiótico puede tener acceso a un organismo.



## 1. Generalidades

---

---

Para que una sustancia química provoque efectos tóxicos sobre un organismo es necesario que dicha sustancia o sus metabolitos alcancen, en el lugar apropiado del cuerpo y durante un tiempo adecuado, una concentración suficiente como para producir una manifestación tóxica. El que tenga lugar o no la respuesta tóxica dependerá de las características químicas y físicas de la sustancia, del lugar de exposición, de la metabolización del agente por parte del sistema y de la sensibilidad del propio organismo.<sup>3</sup>

### 1.2 FASE TOXICOCINETICA

Se entiende como fase Toxicocinética al conjunto de procesos que dentro del organismo vivo determina la cantidad de tóxico que será capaz de tomar contacto con el sistema biológico específico con el que reacciona.<sup>4</sup> Se trata de una fase intermedia, pero importante, en el mecanismo global del fenómeno tóxico, que está integrada por una serie de procesos de índole muy diverso, cada uno de los cuales puede actuar como un factor determinante, o regulador, de la concentración que el tóxico puede alcanzar en el receptor y conseguir el nivel adecuado para provocar el daño tóxico; es decir, son responsables de que el tóxico puede alcanzar en el receptor y conseguir el nivel adecuado para provocar el daño tóxico.<sup>3</sup> En consecuencia, los procesos implicados en esta fase toxicocinética determinan la *disponibilidad biológica* del tóxico. Cuatro son los distintos procesos involucrados en esta fase del mecanismo tóxico: Absorción, Distribución, Biotransformación y Eliminación.<sup>4</sup>

#### 1.2.1 ABSORCIÓN

Las principales fuentes de sustancias químicas capaces de contactar con los organismos vivos suelen proceder del medio ambiente y de los alimentos. Como ha sido puesto de manifiesto con anterioridad. Es el ingreso del xenobiótico en la sangre, atravesando las distintas barreras biológicas. Donde la velocidad de absorción dependerá de la vía de administración (Fig. 1.2.1.1).<sup>3</sup>

## 1. Generalidades

---

---

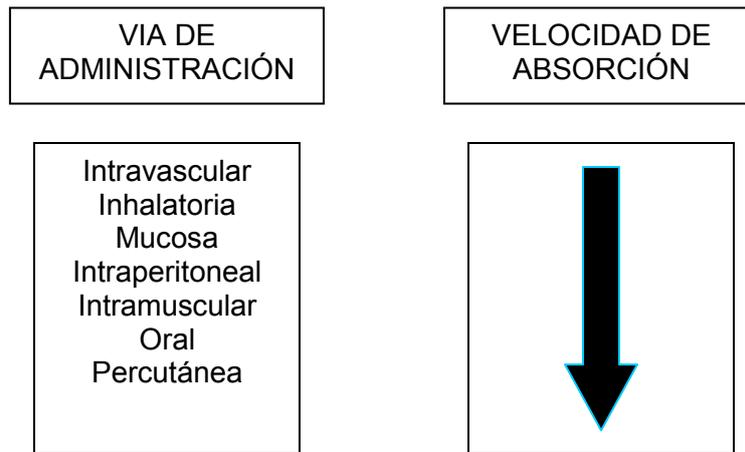


Fig. 1.2.1.1 Velocidad de absorción según la vía de administración. Donde la flecha indica de manera decreciente la velocidad de absorción de distintas vías de administración siendo la que tiene mayor velocidad de absorción la vía intravascular.

Las condiciones que exige una membrana biológica para permitir el paso del xenobiótico son diversas, además para que se produzca la absorción las sustancias tienen que atravesar membranas semipermeables, donde las características más importantes que debe tener el xenobiótico son:

1. Pequeño radio atómico o molecular
2. Alto coeficiente de partición
3. Forma No Ionizada
4. Tamaño y forma de la molécula (entre mas esférica aumenta su permeabilidad en la membrana)<sub>3</sub>

Los productos tóxicos atraviesan la membrana de muchas células, como las del epitelio estratificado de la piel, las de las delgadas capas celulares de los pulmones o el tubo digestivo, el endotelio capilar y las de las células diana tisulares. Las proteínas se encuentran insertas en la bicapa lipídica y algunas incluso la atraviesan, permitiendo la formación de poros acuosos. Una sustancia química puede pasar a través de una membrana mediante un transporte pasivo, en el que la célula no consume energía, o mediante un transporte especializado en el cual la célula proporciona la energía necesaria para trasladar la sustancia tóxica a través de su membrana.<sub>1</sub>

Los principales mecanismos de transportes se muestran en el cuadro 1.2.1.1:

## 1. Generalidades

Cuadro. 1.2.1.1. Distintos mecanismos de acción por los cuales se llega a la absorción.

MECANISMOS DE ACCION QUE NO NECESITAN ENERGIA	
Tipo de mecanismo	Características
Difusión simple o pasiva	La mayoría de los tóxicos atraviesan la membrana mediante este mecanismo. Las moléculas hidrófilas de pequeño tamaño cruzan a través de los poros acuosos, mientras que las moléculas hidrófobas difunden a través del dominio lipídico de la membrana. La difusibilidad de una sustancia a través de las membranas biológicas depende de sus propiedades fisicoquímicas, las sustancias polares de bajo peso molecular (hasta 600 daltons) pasan a través de los poros acuosos de las membranas, mientras que, las moléculas hidrófobas se difunden a través de las zonas lipídicas.
Filtración	Cuando el agua fluye libre a través de una membrana porosa, le acompañará cualquier soluto que sea lo suficientemente pequeño como para cruzar los poros. El paso a través de estos poros se le denomina filtración. Donde pueden pasar de modo pasivo los compuestos hidrófilos, iones y electrólitos, de peso molecular menor de 100.
Difusión facilitada	Es a partir de un transportador, pero se realiza a favor del gradiente de concentración, por lo cual es un proceso que no consume energía.
MECANISMOS DE ACCION QUE NECESITAN ENERGIA	
Transporte Activo	Difunde los compuestos de peso molecular grande (sean polares o liposolubles) y los que se transportan en contra del gradiente de concentración. La cantidad absorbida depende de la velocidad de absorción y del tiempo de residencia del agente en la superficie de transporte.
Endocitosis	Existen dos formas de transporte: la fagocitosis y la pinocitosis, son mecanismos mediante los cuales la membrana plasmática rodea a las partículas y las absorbe.

## 1. Generalidades

---

---

La velocidad de absorción depende de varios factores entre los que se incluyen:

- La concentración del tóxico
- La magnitud y localización en el cuerpo del área expuesta
- La condición de la piel. La hidratación, quemaduras y ciertas enfermedades incrementan la permeabilidad
- La velocidad de flujo sanguíneo
- Temperatura y humedad ambiental
- La interacción con otras sustancias que puedan modificar la permeabilidad de la piel.<sup>2</sup>

### 1.2.2. DISTRIBUCIÓN

Se entiende por distribución de un tóxico su localización y concentración en los diferentes tejidos. La distribución no es la acción de transportar el tóxico.<sup>5</sup> Una vez que el tóxico ha llegado al torrente sanguíneo, se puede transportar a distintos destinos (véase el cuadro 1.2.2.1):

- Sus sitios de acción
- Uno o varios almacenes de depósito. Los almacenes de depósitos son los sitios donde se puede acumular el compuesto y que no es su sitio de acción. Ejemplos de almacenes de depósito son el hígado, los riñones, el tejido adiposo y el tejido óseo
- Diversos órganos para su biotransformación.<sup>5</sup>

La distribución depende de:

- Del flujo sanguíneo,
- La velocidad de difusión en las interfaces sangre-tejido, la cual depende del coeficiente de partición,
- La permeabilidad de la membrana y
- De la afinidad del tejido por el compuesto.

Cuadro 1.2.2.1. Tipos de distribución. En el camino hacia el sitio de acción, el compuesto puede ser captado por las proteínas plasmáticas, transportado hacia determinadas células, por ello se muestran los distintos caminos por los que se lleva a cabo la distribución.

## 1. Generalidades

Tipo de distribución	Descripción
<b>Unión a proteínas</b>	Los xenobióticos se pueden ligar reversiblemente a las proteínas plasmáticas, por medio de distintos tipos de uniones: interacciones hidrófobas, puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals. La molécula de proteína tiene un número limitado de sitios donde se pueden ligar, tanto los xenobióticos, como los compuestos endógenos. Así que, un agente determinado tiene que competir con los demás compuestos (xenobióticos y/o endógenos) por los sitios de unión disponibles. La unión reversible del compuesto a las proteínas impide la difusión simple pero no limita su transporte activo.
<b>Transporte a tejidos especiales</b>	El hígado y los riñones cuentan con mecanismos de transporte activo, por lo que pueden captar muy diversas sustancias para almacenarlas, biotransformarlas y/o excretarlas.
<b>Transporte a tejido graso</b>	Los lípidos pasan fácilmente las membranas y se almacenan por disolución simple en las grasas neutras, pudiendo dar lugar a grandes acumulaciones, ya que las grasas representan entre el 20 y el 50% de la masa corporal. Esta forma de acumulación puede parecer benigna, sin embargo el compuesto depositado está siempre en equilibrio con su forma libre en la sangre, haciendo que se incremente la permanencia del compuesto en este fluido. También existe el peligro de que se produzca una elevación súbita de la concentración de la sustancia en la sangre cuando se tiene una rápida movilización de grasa por inanición, o por esfuerzos extenuantes y prolongados, etc.
<b>Transporte hacia tejido óseo</b>	Ciertos iones, como los fluoruros, el plomo y el estroncio, se intercambian en las interfaces entre los huesos y el fluido extracelular. El hueso es almacén de depósito para el plomo y es el sitio de acción del fluoruro, donde produce fluorosis ósea.
	Los compuestos, como ya vimos, se pueden acumular en un sitio pero también pueden ser excluidos de otros. La barrera sangre-cerebro, aunque no es absoluta, protege al Sistema Nervioso Central (SNC) de la exposición a muchas sustancias químicas. Lo mismo sucede con la

## 1. Generalidades

<b>Barreras de exclusión</b>	<p>barrera placentaria que protege al feto y en la barrera testicular que protege a los testículos.</p> <p>La barrera del SNC consiste de tres mecanismos de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Las células epiteliales de los vasos capilares del SNC están íntimamente unidas no dejando poros acuosos entre las células. Esto impide la difusión de sustancias polares de bajo peso molecular</li><li>• Los capilares del SNC están rodeados de células gliales (astrocitos) imponiendo una película adicional que cruzar</li><li>• La concentración de proteínas en el líquido intersticial del SNC es la más baja de todo el organismo, haciendo que los lípidos no cuentan con transportadores intercelulares.</li></ul>
<b>Volumen aparente de distribución</b>	<p>El volumen aparente de distribución es una forma de relacionar la cantidad de tóxico en el cuerpo con la concentración plasmática y se calcula dividiendo la dosis suministrada por la concentración plasmática.</p> <p>Los compuestos que se unen fuertemente a las proteínas o que son muy lipófilos se encuentran en concentraciones muy bajas en el plasma, haciendo que se estimen volúmenes aparentes de distribución muy grandes, 100 litros o más. Este valor no tiene ningún significado fisiológico, sin embargo los compuestos menos afines a las proteínas y medianamente lipófilos tienen volúmenes aparentes de distribución alrededor de 7 litros, que es el volumen medio de sangre en adultos.</p>

### 1.2.3. BIOTRANSFORMACIÓN

Para reducir la posibilidad de que una sustancia produzca una respuesta tóxica, se debe disminuir la cantidad de sustancia que llega en forma activa al tejido blanco, así como disminuir el tiempo de permanencia de ésta en su sitio de acción.<sup>6</sup> Lo anterior se logra disminuyendo la difusibilidad del tóxico e incrementando la velocidad de excreción, ambos fenómenos se producen cuando se incrementa la polaridad del xenobiótico.<sup>7</sup>

## 1. Generalidades

---

---

Los lípidos se difunden más rápidamente, así que al transformar el xenobiótico en un compuesto más polar se reduce la velocidad de difusión, se aumenta su solubilidad en agua, y esto facilita la excreción en orina.<sup>6</sup>

Al conjunto de caminos metabólicos por medio de los cuales los tejidos incrementan la polaridad de un tóxico se le denomina biotransformación. Podemos decir que la biotransformación de un tóxico consiste fundamentalmente en convertir un xenobiótico no polar en un compuesto soluble en agua. Este es el mecanismo más común que usan los organismos para eliminar los tóxicos.<sup>7</sup>

El estudio de las reacciones que constituyen la biotransformación es de gran importancia, porque nos permiten entender los mecanismos por medio de los cuales los tejidos se defienden de los tóxicos que logran penetrar y también cómo es que en algunas ocasiones sucede lo contrario y de hecho se incrementa la toxicidad en el interior del cuerpo. Estas reacciones se agrupan en dos conjuntos a los cuales se le denominan reacciones de fase I y reacciones de fase II.<sup>7</sup>

### 1.2.4. ELIMINACIÓN

La concentración de un tóxico distribuido se puede disminuir por excreción. Todas las secreciones corporales pueden excretar compuestos químicos, pero las tres principales vías son la orina, las heces y el aire exhalado.<sup>8</sup>

- *Excreción urinaria*

Los riñones son los órganos más importantes en la excreción ya que directamente remueven las sustancias tóxicas de la sangre. Para que una sustancia sea eliminada por la orina es necesario que sea soluble en agua. Los compuestos liposolubles se tienen que biotransformar en hidrosolubles para poder ser excretados por esta vía. La excreción está influenciada por las propiedades fisicoquímicas del excretando, las bases débiles pueden excretarse en la orina debido al pH de la orina, aunque los riñones también pueden excretar activamente aniones y cationes orgánicos.<sup>7</sup>

## 1. Generalidades

---

---

- *Excreción fecal*

Las heces son otra ruta importante de excreción. Consisten de la ingesta no absorbida, secreciones biliares, secreciones difusión y microflora. La flora microbiana puede bioacumular compuestos y como parte de ella es eliminada en las heces, esto contribuye a la excreción de tóxicos.<sup>7</sup>

- *Excreción biliar*

La bilis contribuye a la excreción de los metabolitos formados en el hígado. Las sustancias con peso molecular mayor a 350 se excretan más fácilmente por esta vía. Algunos iones metálicos, ácidos orgánicos, bases orgánicas y compuestos neutros se pueden transferir a la bilis por medio de transporte activo. Una vez formada la bilis pasa al intestino para ser excretada con las heces.<sup>3</sup>

- *Aire exhalado*

Así como los compuestos pueden ser inhalados también pueden ser exhalados. Para que esto ocurra el compuesto debe de ser un gas a temperatura corporal. Los líquidos volátiles están en equilibrio con su fase vapor en los alvéolos. La transferencia de la sangre a los pulmones tiene lugar por difusión pasiva y es inversamente proporcional a su velocidad de absorción. La baja solubilidad en sangre permite una excreción rápida y está limitada por la perfusión (flujo de sangre), mientras que para los compuestos con una alta solubilidad en sangre su excreción está limitada por la ventilación.<sup>3</sup>

- *Otros mecanismos*

Las secreciones corporales, como la leche, el sudor y la saliva constituyen vías menores de excreción de tóxicos. La leche constituye una vía importante en el caso de transporte de tóxicos de la madre lactante al hijo y del ganado lechero al hombre. El pH ligeramente menor de la leche, con respecto al plasma, facilita la excreción de algunos compuestos básicos pero también se pueden excretar algunos compuestos liposolubles y iones similares al calcio. En el sudor y en la saliva se pueden excretar compuestos liposolubles no disociados que en el caso del sudor, pueden causar dermatitis y en caso de la saliva se vuelven a deglutir y empieza de nuevo el ciclo de absorción, distribución, metabolismo y excreción.<sup>3</sup>

## 1. Generalidades

---

---

### 1.3 FASE TOXICODINÁMICA

Como consecuencia de todos los procesos implicados en la fase Toxicocinética puede afirmarse que en la sangre circulante del organismo afectado pueden encontrarse el xenobiótico bajo formas activas, adecuadas para su biodisponibilidad biológica. <sup>1</sup>

Si se llega así a la fase toxicodinámica, que hace referencia a la sucesión de hechos que tienen lugar tras la interacción de la estructura activa con una molécula endógena, como pueden ser ácidos nucleicos (ADN y ARN); proteínas estructurales, libres o formando parte de las membranas; enzimas; lípidos, etc. <sup>1</sup>

Como consecuencia de esta interacción aparece una lesión, que puede tener lugar a diferentes niveles: primero se produce una lesión primaria bioquímica a nivel biomolecular, que puede pasar a subcelular o celular, que se traduce unas veces en la muerte de la célula y otras en fenómenos muy nocivos: mutagénesis, teratogénesis, carcinogénesis, alergias, etc. <sup>1</sup>

Se denomina toxicodinámica a la tercera fase de la acción tóxica de las sustancias químicas y se refiere al modo de acción o mecanismos de interacción molecular de la sustancia original o de sus metabolitos, con los sistemas biológicos del huésped, a partir de las cuales se producen efectos tóxicos. La toxicodinámica es el estudio de la interacción entre las moléculas tóxicas y los receptivos de la acción, sean estos receptores o no. <sup>1</sup>

Existen diversas razones por las que los efectos tóxicos resultan ser específicos de un órgano determinado:

a) Por reacción específica del tóxico con los receptores de ese órgano<sup>3</sup>:

1. Hepatotóxicos: tetracloruro de carbono
2. Nefrotóxicos: cloruro de mercurio
3. Neurotóxicos: ciclohexano.

b) Por la distribución desigual en el órgano como el paracuat, que afecta solo pulmón<sup>3</sup>.

## 2. Biotransformación

---

---

c) Porque el metabolito tóxico se forma en ese órgano y no en otro, como es el caso del paracetamol.<sup>3</sup>

La fase toxicodinámica es la última de las implicadas en el desarrollo del fenómeno tóxico como respuesta a las interacciones entre las formas toxicodisponibles de los xenobióticos, o de sus metabolitos y los sistemas biológicos.<sup>3</sup>

En resumen, las variadas incidencias involucradas en la toma de contacto de un xenobiótico con un ser vivo se traducen en diferentes implicaciones, que pueden ser resumidas en tres posibilidades<sup>3</sup>:

- Que se elimine con rapidez, sin que se afecten las funciones del organismo.
- Que se fije y acumule en un tejido, por lo que permanece sin efecto sobre las funciones del organismo.
- Que produzca un efecto nocivo, bien por su naturaleza química, bien porque la biotransformación le ha convertido en una estructura tóxica. En cualquier caso, el efecto que aparece puede ser provocado por la asociación entre el tóxico y el receptor, que unas veces puede ser reversible, y entonces permanece solamente mientras exista tal asociación, o bien se trata de una asociación irreversible que hace irreparable el daño ocasionado.

Existen muchos modos por los que un organismo vivo puede responder a la acción de un xenobiótico pero también el tipo de respuesta va a depender de numerosos factores. Aunque la mayoría de los efectos tóxicos tengan una base bioquímica, sin embargo la expresión de esos efectos puede ponerse de manifiesto de las formas más diversas.<sup>8</sup>

## 2. BIOTRANSFORMACIÓN

### 2.1 DEFINICIÓN

Muchas sustancias químicas extrañas que son introducidas en el organismo, sufren transformaciones químicas, designándose en general este proceso como "biotransformación". Estos procesos de transformación son inducidos enzimáticamente y dan lugar a la alteración de la molécula inicial o a la formación de productos resultantes de su combinación con sustancias normales.<sup>1</sup>

## 2. Biotransformación

---

---

Cuando una sustancia extraña ingresa en el organismo, el metabolismo desempeña un importante papel en la reducción o en el incremento de posibles efectos tóxicos, de tal forma que, al igual que sustancias nocivas son destoxidadas, o desprovistas de su capacidad lesiva, unos compuestos atóxicos o poco tóxicos pueden ser transformados en otros perniciosos, y quizás éstos sean eliminados después de un posterior proceso destoxicante.<sup>7</sup>

Los procesos bioquímicos que se desarrollan durante una intoxicación son, en gran parte, paralelos a la farmacocinética de cualquier sustancia de procedencia exógena, siguiendo una serie de etapas en las vías metabólicas (Fig. 2.1).<sup>7</sup>

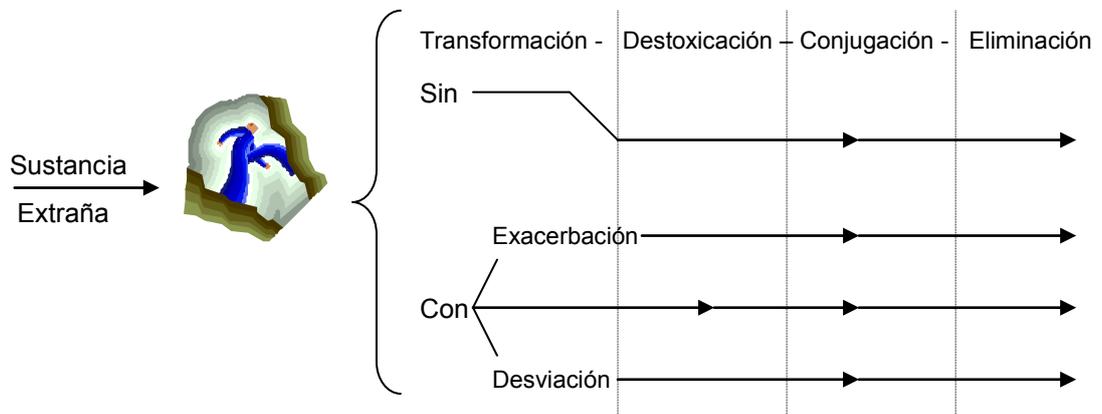


Fig. 2.1 Posibilidades metabólicas. Una sustancia externa llegada al ser vivo puede seguir varios caminos: a) puede ser eliminada sin sufrir alteración alguna; b) puede experimentar transformaciones que haga más fácil su eliminación; c) puede experimentar modificaciones estructurales que aumenten o disminuyan su cualidad tóxica.

Para que un fármaco actúe es necesario que llegue a su sitio de acción. Para ello, la sustancia tiene que absorberse, esto es, alcanzar el compartimiento acuoso del organismo. Excepto la piel y algunas mucosas, en todos estos mecanismos participa la sangre. Así, la distribución del fármaco dentro del cuerpo puede variar de acuerdo con el flujo sanguíneo o la vascularización regional de cada tejido u órgano, y la cantidad de droga que cada tejido reciba depende de la concentración del fármaco en la sangre. A su vez, la magnitud del efecto varía por la velocidad con la que el fármaco penetra al tejido hasta alcanzar niveles suficientes.<sup>7</sup>

## 2. Biotransformación

---

---

El *metabolismo* (biotransformación) de fármacos se realiza, en gran parte, en el hígado. En este órgano (sistema microsomal) hay reacciones químicas que convierten el fármaco en una sustancia menos soluble y más ionizada, por lo tanto, menos absorbible y menos reutilizable (p. ejem., por reabsorción intestinal a partir de la bilis) aunque puede darse el caso de una transformación metabólica necesaria para que ocurra el efecto biológico. Se habla entonces de un proceso de biotoxicación. El metabolismo medicamentoso puede inhibirse o estimularse debido a enfermedades sistémicas y locales, malformaciones o exposición previa a otros fármacos. Por ejemplo, en las fases iniciales del alcoholismo existe mayor resistencia al fármaco por inducción enzimática y aumento del metabolismo, mientras que en las fases cirróticas hay mayor sensibilidad al alcohol por pérdida de unidades funcionales hepáticas.<sup>5</sup>

### 2.2 PRINCIPALES ÓRGANOS BIOTRANSFORMADORES

Los sistemas enzimáticos que intervienen en la biotransformación están en el hígado, llevándose a cabo principalmente reacciones de oxidación por medio del Citocromo p450. Otros órganos con notable capacidad metabólica son riñones, vía gastrointestinal, piel y pulmones. La mucosa intestinal, el pulmón, la piel, las bacterias intestinales, las neuronas, son sitios importantes para la biotransformación de ciertas drogas.<sup>3</sup>

#### 2.2.1 HÍGADO

La localización estratégica del hígado entre el tubo digestivo y el resto del cuerpo ayuda a que este órgano desarrolle la ingente tarea de mantener la homeostasis corporal. La sangre venosa del estómago y el intestino discurre por la vena porta y, a través del hígado, pasa a la circulación general. El hígado es el primer órgano que atraviesan los nutrientes ingeridos, las vitaminas, metales, fármacos y venenos ambientales, así como los productos de desecho de las bacterias que penetran en la sangre corporal. Gracias a la eficacia de depuración o de captación estas sustancias absorbidas son retiradas de la sangre para ser catabolizadas, depositadas o excretadas por la bilis. La función también se pierde o se deteriora cuando los tóxicos destruyen un número apreciable de células y cuando una agresión crónica provoca la sustitución de la masa celular funcionante por tejido cicatrizal carente de función. (Cuadro 2.2.1).<sup>5</sup>

## 2. Biotransformación

Cuadro 2.2.1. Funciones importantes del hígado y consecuencias de la insuficiencia hepática. <<Curtis, K., Watkins J. México 2005. >>

CLASE DE FUNCIÓN	EJEMPLOS	CONSECUENCIAS DEL DETERIORO FUNCIONAL
Homeostasis de los nutrientes	Depósito y síntesis de la glucosa	Hipoglucemia, confusión mental, Hipercolesterolemia.
	Captación del colesterol	
Filtración de partículas	Productos de las bacterias intestinales (endotoxinas)	Endotoxemia
Síntesis de proteínas	Factores de la coagulación	Tendencia a sangrar
	Albúmina	Hipoalbuminemia, ascitis
	Proteínas de transporte (lipoproteínas de muy baja calidad)	Hígado graso
Bioactivación y Desintoxicación	Bilirrubina y amoníaco	Ictericia, coma hiperamoniémico
	Esteroides hormonales	Pérdida de los caracteres sexuales secundarios
	Xenobióticos	Disminución del metabolismo de los fármacos
Formación y secreción de la bilis	Unión de los ácidos biliares a los lípidos y vitaminas de la dieta	Esteatorrea, desnutrición, déficit de vitamina E
	Bilirrubina y colesterol	Ictericia, litiasis biliar
	Metales (Cu y Mn)	Neurotoxicidad inducida por el Mn
	Xenobióticos	Retraso del aclaración de los fármacos

El hígado consta de tres tipos de unidades:

- Lobulillo hepático: llamado en ocasiones lobulillo clásico, es una unidad estructural organizado alrededor de una vena central que se estructura por la confluencia de los sinusoides hepáticos, que drenan la sangre mezclada procedente de una rama de la vena porta y otra rama de la arteria hepática., entre los sinusoides hepáticos se localizan una doble cadena de hepatocitos (cordones de Remak) separados por un espacio denominado espacio Disse, el otro elemento estructural del lobulillo lo constituyen los canalículos biliares formado a nivel del borde interno de ambas filas de hepatocito por la invaginación de su membrana citoplasmática estructura no visible al microscopio óptico, sin embargo funciona como un canal para

## 2. Biotransformación

vehicular la bilis secretadas por los hepatocitos y sacarla hacia los espacios portas donde se localizan los conductos excretores para la bilis.<sup>3</sup>

- Lobulillo portal: Es una unidad funcional centrada alrededor del conducto biliar del espacio porta. Se define como un área triangular compuesta por el parénquima de tres lobulillos hepáticos adyacentes, cuyos vértices son las venas centrales. <sup>3</sup>

- Acino hepático: se define como una zona oval, cuyo eje gira alrededor de la vena porta del espacio del mismo nombre y los polos del óvulo son las venas centrales de dos lobulillos hepático, destacándose tres zonas de diversa actividad metabólica entre el eje y la vena central de un lobulillo y se justifica por la disminución del aporte de oxígeno y de nutrientes conforme la sangre fluye hacia la vena central. Por consiguiente las células que están más próximas a la vena central (zona 3) reciben menos oxígeno y nutrientes que las que están periféricamente (zona 1), donde vierte la sangre la rama de la arteria hepática y de la vena porta para formar los sinusoides (inicio del capilar sanguíneo). <sup>3</sup>

El hígado lleva a cabo la formación de la bilis, la cual es un líquido amarillo que contiene sales biliares, glutatión, fosfolípidos, colesterol, bilirrubina y otros aniones orgánicos, proteínas, metales, iones y nobióticos. La producción de bilis es esencial para absorber los nutrientes lipídicos en el intestino delgado, para proteger el intestino delgado de los agentes oxidantes y para excretar los productos endógenos y los xenobióticos.<sup>4</sup>

La respuesta del hígado a las agresiones químicas depende de la intensidad de esa agresión, de la población de células afectadas y del carácter agudo o crónico de la exposición, donde entre algunas clases de lesiones hepatobiliares tenemos (cuadro 2.2.2)<sup>4</sup>:

Cuadro 2.2.2. Lesiones hepatobiliares. Clases de lesión hepatobiliar debido a diversas sustancias tóxicas.  
<<Curtis, K., Watkins J. México 2005. >>

CLASE DE LESIÓN	SUSTANCIAS TÓXICAS RESPONSABLES
Hígado graso	CCl <sub>4</sub> , etanol, fialuridina, ácido valproico
Destrucción de hepatocitos	Paracetamol, Cu, dimetilformamida, etanol, éxtasis (MDMA)
Reacción inmunitaria	Diclofenaco, etanol, halotano

## 2. Biotransformación

Colestasis canalicular	Clorpromazina, ciclosporina A, estrógenos
Lesión de conductos biliares	Amoxicilina, metilendiamina, esporidesmina
Alteraciones sinusoidales	Esteroides anabolizantes, ciclofosfamida, microcistina, alcaloides de la pirrolidina
Fibrosis y cirrosis	Arsénico, etanol, vitamina A
Tumores	Aflatoxina, andrógenos, bioxido de torio

El lugar ocupado por el hígado y sus procesos especializados de captación y excreción a la bilis implican grados más intensos de exposición de ese órgano a una sustancia tóxica que los que recaen sobre otros tejidos del cuerpo y unas concentraciones tóxicas mucho más altas todavía sobre ciertas clases de células hepáticas. (Cuadro 2.2.3).<sup>4</sup>

Cuadro 2.2.3. Factores que determinan el área del hígado lesionada por los agentes tóxicos

<<Curtis, K., Watkins J. México 2005. >>

LOCALIZACIÓN	TÓXICOS RESPONSABLES	POSIBLE EXPLICACIÓN DE LA LOCALIZACIÓN ESPECIFICA
Hepatocitos de la zona 1 (frente a la zona 3)	Fe (sobrecarga)	Captación preferente y gran riqueza de oxígeno
	Alil-alcohol	Niveles altos de O <sub>2</sub> para bioactivación por O <sub>2</sub>
Hepatocitos de la zona 3 (frente a la zona 1)	CCl <sub>4</sub>	Más isoenzima P-450 para bioactivación
	Paracetamol	Más isoenzima P-450 para bioactivación y menos GSH para la bioinactivación
	Etanol	Mayor desequilibrio y más hipoxia para reacciones de bioactivación/bioinactivación
células de los conductos biliares	Metilén-dianilina, esporidesmina	Exposición a concentraciones elevadas de metabolitos reactivos en la bilis
Endotelio sinusoidal	Ciclofosfamida	Mayor vulnerabilidad a los metabolitos tóxicos y menor capacidad para mantener los niveles de glutatión
Células de Kupffer	Endotoxinas, GdCl <sub>3</sub>	Captación preferente seguida de activación
Células de Ito	Vitamina A	Lugar preferente de depósito y más delante de acumulación excesiva
	Etanol (crónico)	Activación y transformación en células que sintetizan colágeno

## 2. Biotransformación

---

---

El hígado está muy propenso a sufrir daños por la exposición a tóxicos debido a que los dos sistemas circulatorios pueden llevar hasta al hígado sustancias tóxicas o que se vuelven tóxicas con las transformaciones que tienen lugar en este órgano (bioactivación).

Algunas de las reacciones que sufren los tóxicos en el hígado de hecho los convierten en sustancias menos tóxicas o no tóxicas y más fáciles de excretar, en este caso se dice que el hígado hizo una detoxificación.<sup>4</sup>

Para realizar sus funciones, el hígado cuenta con una gran cantidad de enzimas con funciones oxidativas y reductivas, entre las cuales se encuentran el sistema del citocromo de la proteína 450 (P-450), flavin-monooxigenasas, peroxidasas, hidroxilasas, esterasas y amidasas. Otras enzimas también presentes son las glucuroniltransferasas, las sulfotransferasas, metilasas, acetiltransferasas, tioltransferasas. Todas estas enzimas tienen gran importancia en las biotransformaciones de los tóxicos.<sup>9</sup>

En resumen, son varios los factores que predisponen al hígado a sufrir toxicidad, entre ellos los siguientes:

- Recibe una gran cantidad de sangre la cual puede ser portadora de tóxicos, sobre todo la vena portal que transporta los materiales absorbidos en el tracto gastrointestinal (vía de ingreso de los tóxicos que penetran al organismo por vía oral).<sup>5</sup>
- Una gran capacidad de biotransformación y diversas concentraciones de oxígeno permiten que en el hígado tengan lugar, tanto reacciones de reducción como de oxidación de diversos substratos entre ellos, los xenobióticos que llegan a él.<sup>5</sup>
- Tener una función excretora que hace que se concentren tóxicos dentro de este órgano. <sup>5</sup>

### 2.2.2 RIÑÓN

Los riñones tienen forma de frijol, cada uno mide aproximadamente 10 cm. de largo y cerca de 5 cm. de ancho. El riñón derecho se encuentra un poco más abajo que el izquierdo. Los riñones cumplen muchas funciones entre ellas; la excreción de desechos, la regulación de la homeostasis total del cuerpo, la regulación del volumen de los fluidos extracelulares y la composición de los electrolitos. Desempeñan un papel importante en la síntesis de hormonas

## 2. Biotransformación

---

---

que influyen en funciones metabólicas sistémicas, entre ellas están la eritropoietina, la 1,25-di-OH-vitamina D<sub>3</sub>, la renina y varios prostanoides vasoconstrictivos. <sup>1</sup>

El riñón está formado por dos áreas anatómicas: la corteza y la médula (Fig. 2.2.2.1):

- La corteza recibe la mayor parte del flujo sanguíneo y por lo tanto, cuando un tóxico llega al riñón éste alcanza primeramente la corteza.
- La médula constituye la parte menor del riñón y una porción menor de sustancias tóxicas alcanzan esta región. Sin embargo los tóxicos que llegan pueden causar daños considerables, debido a que en esta región se incrementa grandemente su concentración cuando se reabsorbe el agua en que llegan disueltos.<sup>1</sup>

La unidad funcional del riñón es la nefrona a la que comúnmente se le considera formada de tres secciones: el glomérulo que está formado de un red capilar porosa que actúa como un filtro plasmático, el elemento vascular (arteriolas aferentes y eferentes, es decir que entran y salen al glomérulo), y el elemento tubular que comprende el túbulo proximal, el túbulo distal, el asa de Henle, y el túbulo colector (Fig. 2.2.2.2). Existen nefronas corticales (que se encuentran totalmente en la corteza renal) y nefronas juxtamedulares (los elementos tubulares se encuentran en la médula renal).<sup>1</sup>

Cada elemento renal cumple con funciones específicas:

- El elemento vascular se encarga de llevar los desechos y otros materiales a los túbulos para su excreción, regresar los materiales reabsorbidos por el riñón o ahí sintetizados a la circulación sistémica y de llevar el oxígeno y otros substratos metabólicos a la nefrona.
- El glomérulo filtra el plasma y la separación se basa en la estructura molecular (tamaño, carga eléctrica neta y la forma).
- El elemento tubular reabsorbe o secreta selectivamente al total del filtrado.

## 2. Biotransformación

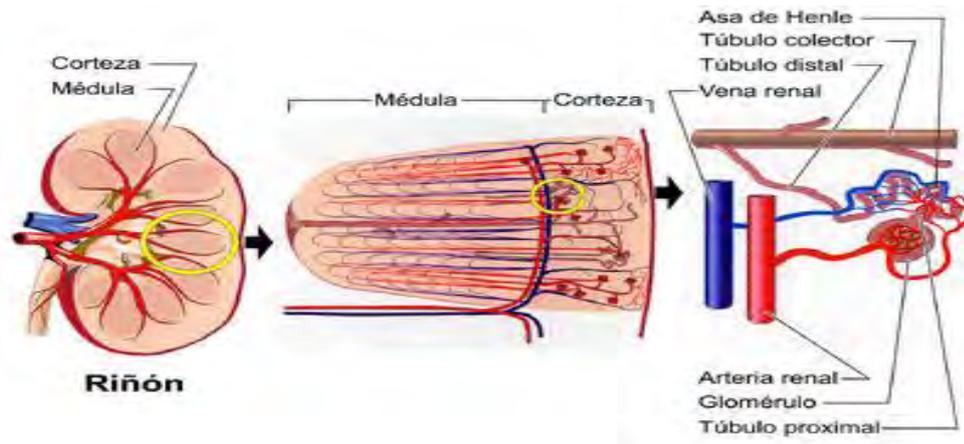


Fig. 2.2.2.1 Representación Esquemática del Riñón. <<Imagen tomada de <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c1-1-3-6.html>>>

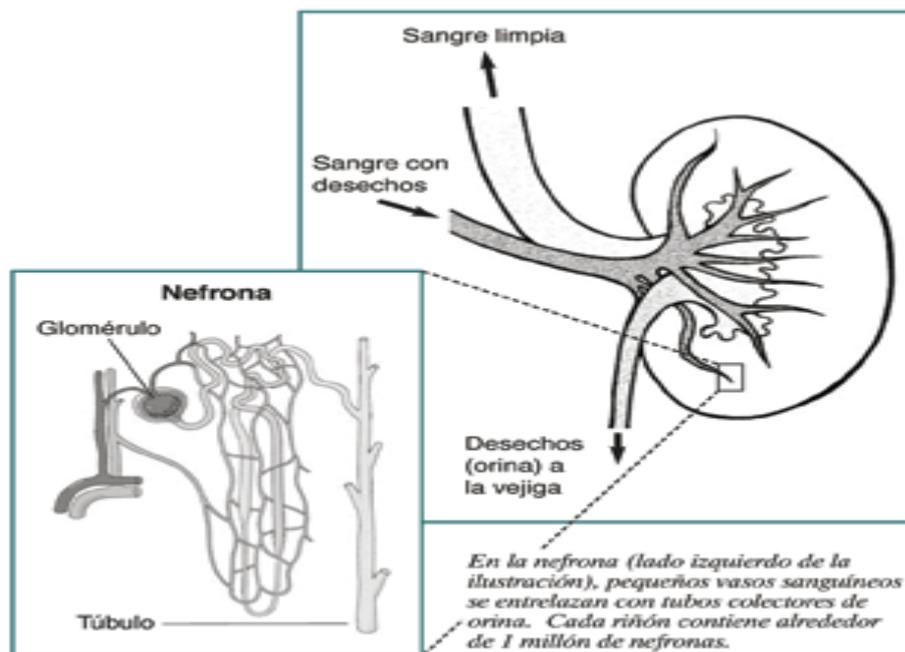


Fig. 2.2.2.2 Nefrona <<Imagen tomada de <http://kidney.niddk.nih.gov/spanish/pubs/yourkids/>>>

Aproximadamente el 99% de las sales y agua son reabsorbidos, así como todos los azúcares y aminoácidos. El túbulo proximal absorbe electrolitos como potasio, bicarbonatos, cloruros, fosfatos, calcio y magnesio. También secreta material a la orina para regular compuestos orgánicos y algunos iones como el hidrógeno y el potasio. <sup>1</sup>

Algunos tóxicos afectan la integridad renal produciendo diferentes grados de toxicidad. La respuesta a un insulto tóxico varía desde aberraciones bioquímicas imperceptibles, hasta necrosis que llevan a la muerte celular. <sup>1</sup>

## 2. Biotransformación

---

---

Los tóxicos afectan diferentes funciones del riñón por medio de diferentes mecanismos, por ejemplo:

- a) La vasoconstricción ocasiona una disminución del flujo sanguíneo renal.
- b) La disminución en la capacidad de filtración y reducción en el flujo urinario; conduce a una destrucción de los tejidos.
- c) Afecta el elemento glomerular, alterando su permeabilidad, ocasionando problemas en la filtración plasmática.
- d) Afecta la función tubular influyendo la capacidad secretora o de reabsorción de sustancias en este segmento.
- e) Existen diferentes razones por las cuales los riñones son fácil blanco de ciertos tóxicos:
- f) Debido a la reabsorción de casi el total del agua (99% es reabsorbida); el tóxico puede alcanzar en el riñón concentraciones 100 veces mayores que en la sangre.
- g) Recibe aproximadamente 1160 ml/min de sangre (25% del gasto cardiaco), debido a esta gran perfusión, una sustancia tóxica en la sangre llegará fácilmente a los riñones.
- h) Produce bioactivaciones de varios xenobióticos en los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal. <sup>3</sup>

El riñón tiene gran importancia como órgano de desintoxicación debido a que produce cambios en los tóxicos que los hace inocuos o menos tóxicos y facilitan su excreción vía la orina.

### 2.2.3 PULMONES

La función principal de estos órganos es el intercambio de gases entre la sangre y la atmósfera. Aquí es donde se lleva a cabo la absorción del oxígeno necesario para las reacciones de oxidación del metabolismo que son la fuente de energía del organismo y se excreta el bióxido de carbono producido en los distintos caminos metabólicos. <sup>1</sup>

Los pulmones también tienen otras funciones que no tienen nada que ver con la función respiratoria. El endotelio pulmonar agrega, degrada o retira sustancias químicas de la sangre. Una de estas sustancias es la angiotensina I que es convertida a la angiotensina II, que se encarga de la contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos de la periferia, lo que eleva la presión sanguínea. Los pulmones también actúan como filtros para remover agregados de

## 2. Biotransformación

---

---

células y otras partículas para que estos corpúsculos no lleguen a entrar y bloquear los capilares del cerebro y el corazón. <sup>3</sup>

Los tóxicos que normalmente se absorben a través de los pulmones son gases, (monóxido de carbono, bióxido de nitrógeno, bióxido de azufre, etc.), vapores de líquidos volátiles (benceno, tetracloruro de carbono, etc.), y partículas suspendidas en el aire (polvos y aerosoles). <sup>4</sup>

Los pulmones son dos órganos que se encuentran en la cavidad torácica en un espacio que se denomina espacio intrapleural.

Los pulmones están formados por dos unidades:

- La unidad de conducción de aire, compuesta por traquea, bronquios y bronquiolos, se encarga de mover el aire hacia adentro y fuera de los pulmones.
- La membrana alveolar-capilar que se encarga del intercambio gaseoso (bióxido de carbono por oxígeno).<sup>1</sup>

La traquea, los bronquios y los bronquiolos tienen una estructura cartilaginosa que permite mantener todas estas ramificaciones abiertas. Los bronquiolos además dependen de la estructura muscular de las células circundantes para mantenerse abiertos. <sup>9</sup>

La unidad alveolar está formada por dos áreas, el área gruesa, de estructura proteica incluyendo colágeno y fibras de elastina, que se encarga del intercambio de fluidos, y el área delgada que se encarga del intercambio gaseoso. <sup>9</sup>

El diámetro interior de los ductos de aire va disminuyendo a medida que se acercan a los alvéolos y las partículas inhaladas se van depositando en los ductos dependiendo de su tamaño. Las partículas más pequeñas se internan más en el aparato respiratorio.

Esto es importante porque las especies de animales de laboratorio pueden tener anatomías diferentes al hombre y los tóxicos presentes en partículas inhaladas se pueden depositar en regiones diferentes del sistema respiratorio, y por lo tanto producir lesiones diferentes.<sup>9</sup>

## 2. Biotransformación

---

---

### 2.2.4 INTESTINO DELGADO

Su función primaria es la digestión y absorción de los alimentos. Sin embargo, la absorción no es específica para nutrimentos, sino que cualquier otra sustancia, con estructura o propiedades similares a los nutrimentos, que llegue, ya sea por si sola o presente como contaminación de los alimentos, podrá también ser absorbida.<sup>9</sup>

Todas las sustancias tóxicas que llegan al intestino delgado y se absorben, pasan al hígado por medio del sistema portal. Si el organismo no tiene la capacidad de metabolizar rápidamente la sustancia absorbida, ésta podría originar toxicidad. En el hígado estas sustancias pueden ser transformadas en metabolitos hidrosolubles que pueden ser eliminadas por la orina o por las heces. El hígado también puede transformar la sustancia absorbida en otras sustancias más tóxicas. En el caso de la eliminación por medio de la orina, la sustancia es transportada en la circulación sanguínea hacia los riñones, donde es filtrada a través del glomérulo y transportada a través de los túbulos hasta el túbulo colector, donde la orina ya formada es llevada a la vejiga urinaria. <sup>9</sup>

En el caso de la eliminación por heces, la sustancia es secretada por medio de la bilis hacia el intestino grueso. La mayoría de las sustancias ingeridas se tienen que digerir antes de ser absorbidas. Para realizar su función de digestión, el intestino delgado requiere de varias enzimas provenientes de glándulas intestinales, submucosales, del hígado y del páncreas. La superficie del intestino se protege de la acción de estas enzimas por medio del moco. El moco proviene de las mismas glándulas y además de las células goblet que se encuentran inmersas entre las células de la membrana intestinal. El intestino delgado es un tubo delgado y alargado de aproximadamente 6 metros de largo que se inicia en el orificio pilórico en la parte final del estomago y termina en la unión ileocecal, donde se inicia el intestino grueso. Consiste de tres secciones: el duodeno, el yeyuno y el íleon. La pared de intestino está formada de tres capas, la primera es la muscularis mucosa que integra la superficie exterior y separa la mucosa de la submucosa; la segunda capa es la lámina, que es la capa intermedia y está constituida por tejido conectivo. Esta capa contiene vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, tejido muscular liso, tejido conectivo y glóbulos blancos. La tercera capa se encuentra en el interior o lumen del intestino delgado, es una capa continua de células epiteliales (células que forman

## 2. Biotransformación

---

---

una superficie). En las células epiteliales del intestino se localiza el vello intestinal que son extensiones de aproximadamente 0.5-1.5 mm, cuya función es incrementar el área de la superficie de contacto y por lo tanto, aumentar la superficie de absorción. Estas vellosidades son más anchas en el duodeno que en el resto del intestino. La presencia del vello es primordial para la función óptima del intestino delgado. La superficie de absorción se hace aún más grande por medio de pequeños cepillos que cubren el vello intestinal y a los cuales se denominan microvellos. Los microvellos están cubiertos por membranas que los protegen contra agentes proteolíticos y mucolíticos. Cualquier tóxico que altere la estructura morfológica del vello y microvello afectará la absorción, y por lo tanto ocasionará una posible desnutrición al disminuir la absorción de proteínas y minerales esenciales. 9

### 2.2.5 PIEL

La piel es el órgano más grande del cuerpo, lo cubre completamente, se encarga de proteger sus tejidos internos. Constituye cerca del 10% del peso corporal. Está compuesta de tres capas principales. Una capa superficial sin irrigación sanguínea, denominada epidermis. Una capa irrigada y de tejido conectivo a la cual se le llama dermis. Y una capa interna de tejido adiposo y conectivo que se llama hipodermis. (Fig. 2.2.5.1).3

La epidermis es la primera capa de la piel. Está formada por cuatro subcapas que dependen de las características de los queratocitos (células primordiales de la piel). Es más gruesa en determinadas áreas como en la palma de las manos y plantas de los pies. Las células de la epidermis se mudan constantemente entre 12 y 14 días. La subcapa más externa de la epidermis es el estrato córneo que está formado por células queratinizadas biológicamente inactivas que tienen un empaquetado muy denso. 3

La dermis, la cual también es una capa gruesa, posee una gran cantidad de innervaciones, éstas se encuentra insertadas en la epidermis por medio de proyecciones de colágeno y fibras de reticulina y elastina. 3

## 2. Biotransformación

---

---

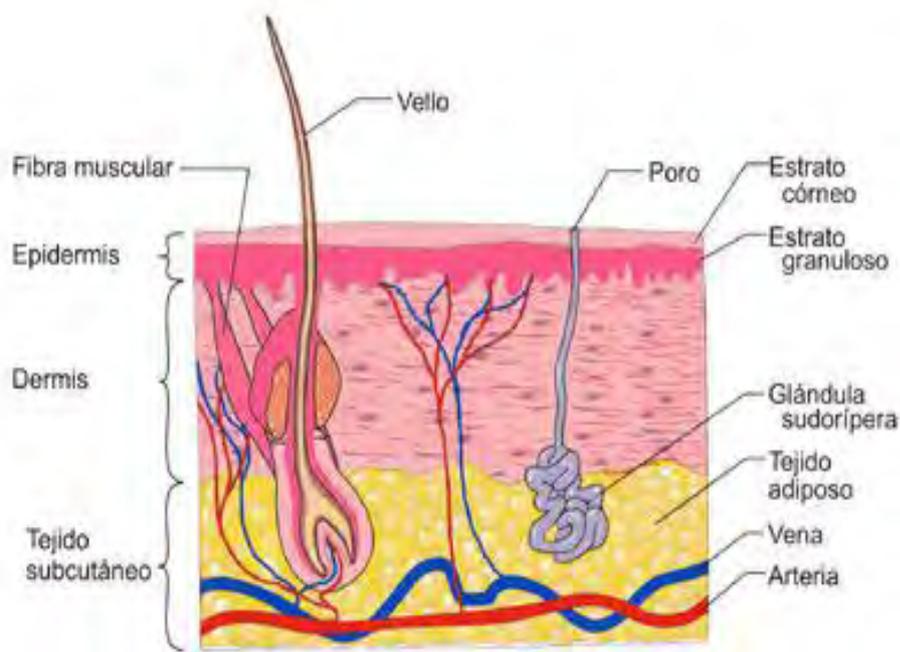


Fig. 2.2.5.1. Representación Esquemática de la Piel.

<<Imagen tomada de <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c1-1-3-6.html>>>

Los vasos sanguíneos de la dermis le dan su color característico a la piel y además juegan un papel importante en la regulación térmica y en la absorción de tóxicos por exposición cutánea. Las uñas, el cabello y las glándulas, dependencias de la piel, son modificaciones de células epidérmicas dentro de la dermis. La uña es una modificación muy gruesa de la epidermis, crece totalmente en aproximadamente tres meses. El cabello se encuentra presente en casi todo el cuerpo y se proyecta hacia el interior de la dermis, Hay aproximadamente 100,000 cabellos en la piel que crecen a una velocidad de 0.37 mm/día. Las glándulas sebáceas son pequeñas glándulas dermales que lubrican la piel. Las glándulas sudoríferas también se encuentran en la capa dermal y se encargan de la producción del sudor por medio del cual se eliminan algunas sustancias, entre ellas el cloruro de sodio y ciertos metales como el cobre, el zinc, el hierro, el plomo, cadmio y níquel. Los electrolitos perdidos en un día de alta sudoración deben de remplazarse inmediatamente.<sup>9</sup>

La piel tiene varias funciones, entre ellas la de controlar la temperatura corporal, la de preservar los constituyentes y composición de los contenidos corporales, la absorción de muchas sustancias y la excreción de otras. <sup>9</sup>

## 2. Biotransformación

---

---

### 2.3 REACCIONES DE FASE I Y FASE II

Bajo la denominación de Fase I se engloban procesos químicos de distinta naturaleza (principalmente oxidación, oxigenación, reducción e hidrólisis, así como, de-alkilaciones, deshalogenaciones), cuyo resultado es la modificación química de las moléculas con la aparición de nuevos grupos funcionales. Las reacciones de fase I abarcan la hidrólisis, la reducción y la oxidación. Estas reacciones exponen o introducen un grupo funcional (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH<sub>2</sub> o COOH) y suelen dar lugar a un pequeño aumento de la hidrofilia.<sup>9</sup>

Las reacciones de tipo I introducen grupos funcionales en las moléculas reactivas no polares o modifican grupos funcionales que ya están presentes. Por lo general las reacciones de la fase I disminuyen la actividad o la toxicidad. Sin embargo algunas sustancias se activan biológicamente recién después de las reacciones de transformación o después de la transformación son todavía más tóxicas que la sustancia original.<sup>9</sup>

En las reacciones de fase II se producen conversiones de sustancias polares (producidas de las reacciones de fase I) a hidrófilas. La presencia de un grupo polar en una molécula puede darla suficiente carácter hidrofílico para su rápida excreción. En las reacciones de conjugación los productos metabólicos de la transformación de los xenobióticos en la fase I son combinados con compuestos endógenos muy hidrosolubles. Estas reacciones son catalizadas por transferasas o conjugasas. 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.<sup>3</sup>

En el siguiente cuadro (cuadro 2.3.1) se muestran un resumen de las reacciones de fase I y fase II:

## 2. Biotransformación

Cuadro 2.3.1. Reacciones de fase I y fase II. Se muestran las reacciones más importantes de fase I y fase II.

<<Adaptado de Ariens E. J., Lehman, México 1981>>

Tipo	Variedad	Enzimas	Reacción	Ejemplo
<b>REACCIONES DE FASE I</b>				
OXIDACIÓN	Alifática de alcohol/aldehído	Oxidasas, deshidrogenasas	$\begin{array}{l} R-CH_3 \xrightarrow{P-450} R-CH_2OH \\ R-CH_2OH \rightarrow RCHO \rightarrow RCOOH \end{array}$	Etanol
	De cadena lateral	MAO,DAO	$C_6H_5CH_3 \rightarrow C_6H_5CH_2OH$	Barbitúrico
OXIDACIÓN	De aminas Id.	Id. Id.	$\begin{array}{l} R-CH_2NH_2 \rightarrow RCHO \\ R-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{CH}}-NH_2 \rightarrow R-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{C}}=O \end{array}$	Serotonina Anfetamina
	N-oxidación	Aminooxidasa	$R_3N \rightarrow R_3N=O$	Trimetilamina
	N-hidroxilación	Aminooxidasa	$R_2-NH \rightarrow R_2NOH$	Anilina
	Hidroxilación aromática		$C_6H_5-NH-R \rightarrow p-OHC_6H_5NHR$	Acetanilida
	Desulfuración		$R-S \rightarrow R=O$	Tiopental
	Sulfóxido		$-S \rightarrow S=O$	cloropromazina
	N-desalquilación		$R_1-N-R_2 \rightarrow R_1-N-H$	Morfina
	O-desalquilación		$R_1-O-R_2 \rightarrow R_1-OH$	Acetofenetidina
	S-desalquilación		$R_1-S-R_2 \rightarrow R_1-SH$	Metiltiopurina
REDUCCION	Reducción	Alcohol deshidrogenasa	$\begin{array}{ccc} QH & & H \\ R-\underset{OH}{\underset{ }{C}}-H & \longrightarrow & R-\underset{OH}{\underset{ }{C}}-H \end{array}$	Hidrato de cloral a tricloroetanol
	Nitrorreducción	Nitrorreduc-tasas	$RNO_3 \rightarrow RNO_2$	Nitritos
	Nitrosorreducción	Nitroreduc-tasas	$RNO_2 \rightarrow RNH_2$	Cloranfenicol
	Azorreducción		$R=N \rightarrow 2NH_2$	Prontosil a sulfanilamida
HIDROLISIS	De ésteres	Acetilcolinesterasa	$-COOR \rightarrow COOH + RH$	Acetilcolina Procaína
	De amida	amidasa	$CONH \rightarrow COOH + NH_2$	Procainamida
DESHALOGENACION			$\begin{array}{l} (Cl-C_6H_5)_2-CHCCl_3 \rightarrow \\ (ClC_6H_5)_2C=CCl_2 \end{array}$	DDT

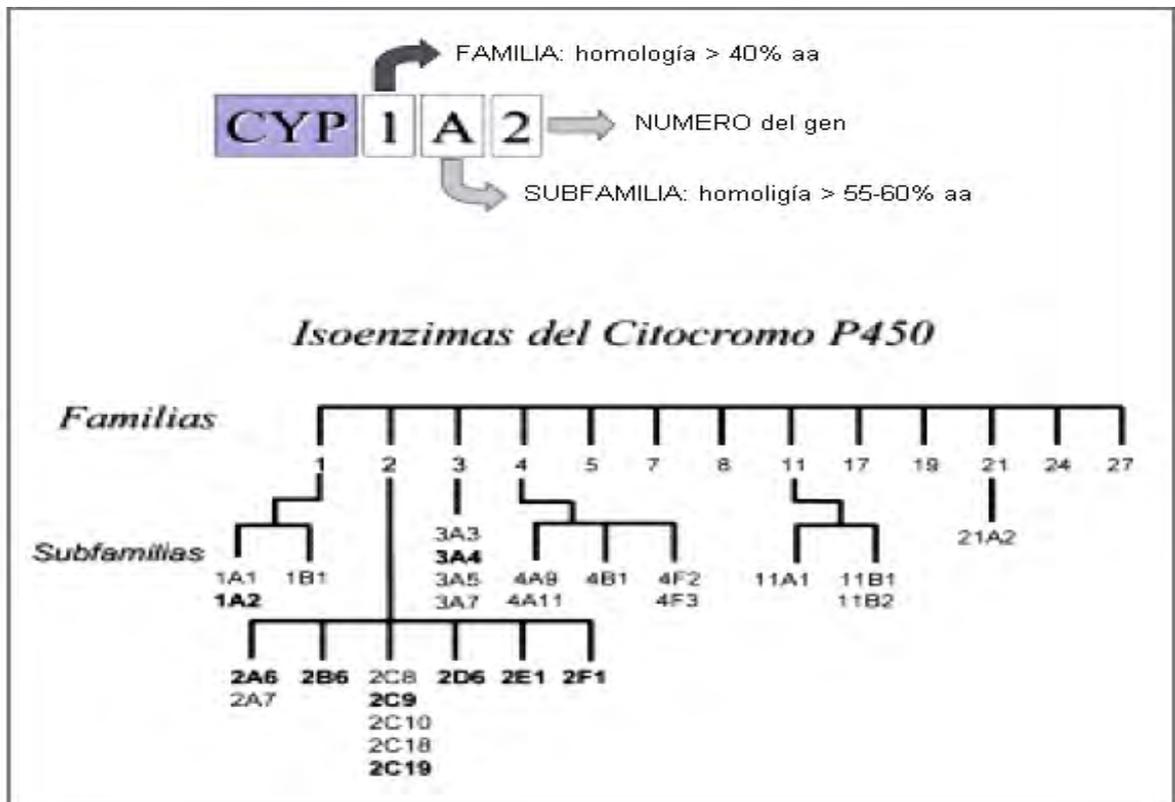
## 2. Biotransformación

MECANISMOS DE CONJUGACION (FASE II)				
SULFATACIÓN	-----	Sulfurilasa	$SO_4^{2-} + ATP \rightarrow$ Adenosinofosfato (APS) (sulfato activado)	P-Hidroxiacetanilida
	-----	Sulfotransferasa	$ATP + Fenol \rightarrow$ sulfato	
ACETILACION	-----	N-acetiltransferasa	$1^\circ Enz + AcCoA \rightleftharpoons AcEnz + CoA$ $2^\circ AcEnz + sustrato \rightleftharpoons Ac-sustrato + Enz$	Sulfanilamida
GLUCURONACION	-----	UDPG deshidrogenasa	$1^\circ 6GP + UTP \rightarrow UDPG + P_2$	Ac. Benzoico P-Hidroxiacetanilida  Anilina
	-----	Glucuroniltransferasa	$2^\circ UDPG \rightarrow UDP\ ac.\ Glucurónico$ $3^\circ UDPGA + OH \left\{ \begin{array}{l} Alcohol \\ Fenol-éster \\ glucurónico \\ Ácido \end{array} \right.$	
MERCAPTO-DERIVADO	-----	Glutationtransferasa	$1^\circ$ Activación del glutatón $2^\circ$ Conjugación con hidrocarburos aromáticos $3^\circ$ Hidrólisis --arilcisteína $4^\circ$ Acetilación—mercaptúrico	Hidrocarburos aromáticos,  Hidrocarburos halogenados
METILACION	O-metilación	O-metiltransferasa	Catecol-O-metiltransferasa (COMT)	Metilación de OH fenólicos (adrenalina, serotonina) Histamina
	N-metilación	N-metiltransferasa	N-metiltransferasa (PNMT) + Metionina S-metiltransferasa + S-adenosilmetionina	
	S-metilación	S-metiltransferasa		
AMINOÁCIDO	-----	Gli, Cisteína	$HOC_6H_4COOH + Gli \rightarrow HOC_6H_4CONHCH_2COOH$ Hidroxinaftaleno	Naftaleno, organomercúricos

### 3. Citocromo P-450

#### 3. CITOCROMO P-450 (Cit P-450)

Con el término citocromo P-450 se denominan a un grupo de hemoproteínas que forman un complejo que absorbe la luz a 450 nm cuando se combinan con monóxido de carbono. Las diversas formas de citocromo P-450 se encuentran ampliamente representadas en la naturaleza, desde las plantas hasta los mamíferos, por lo que se considera que provienen de un gen de gran antigüedad y muy conservado.<sup>9</sup> En su mayor parte son monooxigenasas. Se han clasificado en familias, subfamilias y formas individuales de acuerdo a su secuencia homológica (Fig. 3.1). La homología mayor al 40% corresponden a la misma familia. Para pertenecer a la misma subfamilia sus secuencias aminocídicas debe ser más de unos 55% idénticas. Se nombran con el prefijo CYP (del inglés *Cytochrome p-450*) seguido del número que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y un número que indica la forma individual. En el ser humano existen 16 familias y 29 subfamilias, con un total de unos 50 genes CYP identificados. Los genes pertenecientes a las familias 1, 2 y 3, son los que están implicados, de manera más directa, en el metabolismo de los fármacos. En concreto, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 son responsables del metabolismo de la gran mayoría de los fármacos actualmente en uso clínico.<sup>10</sup>



### 3. Citocromo P-450

---

---

Fig. 3.1. Nomenclatura y clasificación de los principales CYP humanos. Existen en el genoma humano alrededor de 50 genes CYP. La clasificación de los genes CYP en familias y subfamilias se basa en el grado de homología existente en la secuencia de aminoácidos. Alrededor de 10 genes CYP, que codifican por sendas enzimas P450, son relevantes en el metabolismo de fármacos (realzados en negrita).

<<Imagen tomada de [www.uv.es/jcastell/Metabolismo de farmacos.pdf](http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_farmacos.pdf)>>

Algunas características de las familias del citocromo P-450 son:

Familia 1: son pocos los fármacos que se metabolizan por estas enzimas, es importante en el metabolismo de hidrocarburos, de contaminantes ambientales y algunos tóxicos. Cafeína y teofilina.<sup>10</sup>

Familia 2: es mas importante, las enzimas de esta familia sobre todo las de la clase B y C (CYP2C9), metabolizan varios xenobióticos. Los fármacos no tienen especificidad fármaco-enzima, la mayor parte pueden metabolizarse por enzimas diferentes, lo que su hay es enzimas preferentes. Esta familia presenta polimorfismos genéticos, en diferentes individuos encontramos la misa enzima con diferencias estructurales pequeñas, con funcionalidad diferente, por tanto el metabolismo de los fármacos también será diferente. Es importante sobre todo en fármacos con margen de seguridad pequeños. <sup>10</sup>

Familia 3: es cuantitativamente más importante en el metabolismo de los fármacos, hay dos isoenzimas que participan en el metabolismo de más del 50% de los fármacos la CYP3A4 y la CYP3A5. Aunque no sea la ruta principal todos los xenobióticos se metaboliza por estas familias en alguna fase. <sup>10</sup>

Los sistemas del Cit P-450 participan en muchos otros procesos metabólicos, entre ellos la biosíntesis de las hormonas esteroideas, de los ácidos biliares, así como en la formación de los ácidos grasos insaturados. El color marrón rojizo del hígado se debe sobre todo a su alto contenido de enzimas Cit P-450. <sup>10</sup>

El citocromo P-450 cataliza las siguientes reacciones de oxidación:

### 3. Citocromo P-450

---

---

- a. Hidroxilación de un carbono alifático o aromático
- b. Epoxidación de un enlace doble
- c. Oxigenación de un heteroátomo (S-, N- e I-) y N-hidroxilación
- d. Desalquilación de un heteroátomo (O-, S-, N- y Si-)
- e. Transferencia de un grupo oxidante
- f. Deshidrogenación.<sup>9</sup>

Las monooxigenasas dependientes del citocromo P-450 catalizan el rompimiento reductivo del oxígeno molecular. Uno de los átomos del O<sub>2</sub> es transferido al sustrato mientras que el segundo se libera como molécula de agua. Los equivalentes reductores necesarios son transferidos por una enzima auxiliar que contiene FAD desde la coenzima NADPH + H<sup>+</sup> a la propia monooxigenasas.<sup>9</sup>

Las enzimas que contienen citocromo P-450 existen en muchas formas en el hígado, en las glándulas las productoras de esteroides y en otros órganos. La especificidad de las enzimas hepáticas por el sustrato es pobre. Se transforman especialmente muy bien los compuestos no polares que contienen anillos alifáticos o aromáticos. A estos grupos pertenecen las sustancias propias del organismo. Por esta razón las enzimas del citocromo P-450 tienen un interés especial para la farmacología.<sup>9</sup>

El curso de la catálisis del Cit P-450 no interactúa directamente con el NADPH o el NADH. En el retículo endoplásmico, donde se localiza la mayoría de las enzimas de este sistema que participa en la biotransformación de los xenobióticos, el NADPH transfiere los electrones al Cit P-450 a través de una flavoproteína denominada NADPH-citocromo P-450 reductasa. En la mitocondria, los electrones se transfieren desde el NADPH al citocromo P-450 a través de dos proteínas: la ferredoxina y la ferredoxina reductasas. El Cit P-450 y la NADPH-citocromo P-450 reductasa están encajada en la bicapa fosfolipídica del retículo endoplásmico, lo que facilita su interacción.<sup>10</sup>

En sí, la función esencial del grupo hemo consiste en preparar el O<sub>2</sub> atómico de una forma especialmente reactiva, la forma responsable de varias reacciones. El ciclo catalítico de citocromo P-450 implica varias etapas sucesivas. Comienza por la incorporación del

### 3. Citocromo P-450

---

---

xenobiótico al centro catalítico de la enzima que en ese momento tiene el átomo de Fe del grupo prostético hemo, en estado oxidativo ( $\text{Fe}^{+3}$ ). La catálisis por P-450 transcurre con el concurso del citocromo P-450 reductasa dependiente de NADPH, que suministra el electrón necesario para la reducción a  $\text{Fe}^{+2}$ . Es en ese momento, cuando el oxígeno molecular entra en el centro catalítico de la enzima asociándose al grupo hemo. El electrón del  $\text{Fe}^{+2}$  es transferido a la molécula de oxígeno. Un segundo electrón, canalizado a través del citocromo b5, permite reducir parcialmente a la molécula de oxígeno unida que, junto con un  $\text{H}^+$ , libera uno de sus átomos en forma de  $\text{H}_2\text{O}$ . El otro átomo de oxígeno, todavía unido al centro catalítico, oxida al xenobiótico que allí se encuentra. El compuesto oxidado se libera de la enzima. La enzima puede iniciar ahora un nuevo ciclo de catálisis. <sup>10</sup>

En la figura 3.2 se puede observar la catálisis del citocromo P-450 de una forma más sencilla:

- (1) En estado de reposo el hierro del grupo hemo es trivalente. En primer término se une al sustrato en la proximidad del hemo.
- (2) La transferencia de un electrón del  $\text{FADH}_2$  reduce el hierro a su forma bivalente que está en condiciones de unirse al oxígeno molecular ( $\text{O}_2$ ).
- (3) La transferencia de un segundo electrón y un cambio de valencia del hierro reducen el  $\text{O}_2$  unido a peróxido.
- (4) De este producto se desprende un ion hidronios. La incorporación de un protón da a lugar a la formación de agua y la forma reactiva del  $\text{O}_2$ , aquí el hierro es formalmente tetravalente.
- (5) El átomo de  $\text{O}_2$  activado puede incorporarse a un enlace C-H del sustrato y formar un grupo hidroxilo.
- (6) Por disociación del producto la enzima regresa a su estado inicial. <sup>10</sup>

### 3. Citocromo P-450

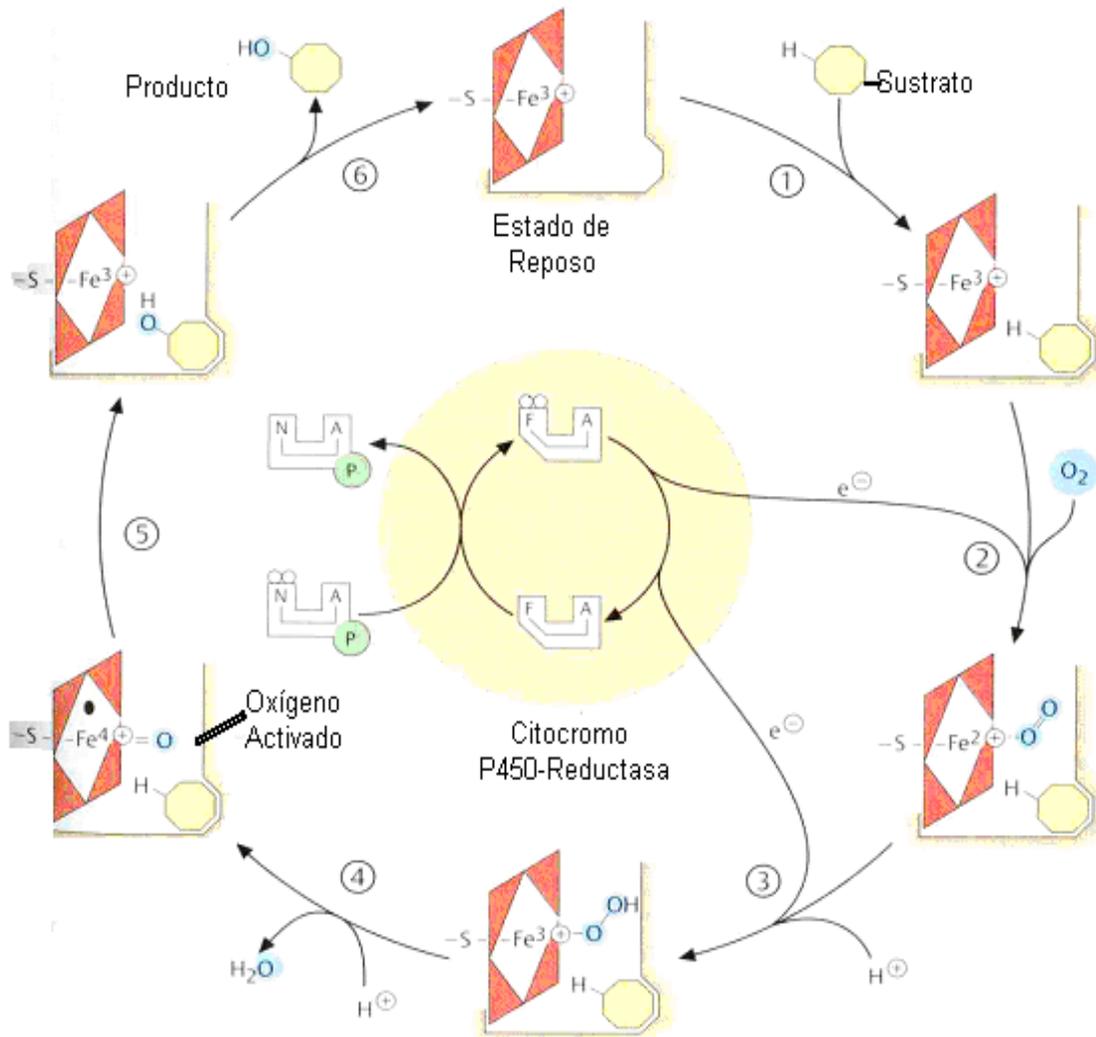


Fig. 3.2. Mecanismo del citocromo P-450. La reacción de monooxigenación catalizada por el P450 implica varios pasos sucesivos. El citocromo se encuentra en estado  $\text{Fe}^{+3}$ , y en estas condiciones se une el xenobiótico (1). El citocromo es reducido ( $\text{Fe}^{+3}$  a  $\text{Fe}^{+2}$ ) gracias al citocromo P450 reductasa que recibe sus electrones a partir de NADPH (2). Es en ese momento cuando el oxígeno molecular entra en el centro catalítico de la enzima asociándose al grupo hemo (3). Un segundo electrón canalizado a través del citocromo b5 permite reducir parcialmente a la molécula de oxígeno unida que, junto con un  $\text{H}^+$ , libera uno de sus átomos en forma de  $\text{H}_2\text{O}$  (4). El otro átomo de oxígeno oxida al xenobiótico que se encuentra en el centro catalítico de la enzima (5) y finalmente se libera de la enzima (6). <<Imagen tomada de Koolman , España >>

## 4. Inhibición e Inducción Enzimática

### 4. INHIBICIÓN E INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

#### 4.1. ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN EL METABOLISMO DE LOS FARMACOS

Las enzimas que biotransforman los xenobióticos distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y están presentes en diversos compartimientos subcelulares. En los animales vertebrados, el hígado es la fuente más abundante de enzimas que catalizan las reacciones de biotransformación. Estas enzimas también se encuentran en la piel, los pulmones, la mucosa nasal, los riñones, los ojos y el tubo digestivo, así como en muchos otros tejidos. Las enzimas biotransformadoras se localizan principalmente en el retículo endoplásmico (microsomas) y en la fracción soluble del citoplasma (citosol) y aparecen en menor cantidad en las mitocondrias, el núcleo y los lisosomas. (Cuadro 4.1.1). <sup>11</sup>

Cuadro 4.1.1. Vías generales de la biotransformación de los xenobióticos y sus principales localizaciones subcelulares. <<Adaptado de Casarett & Doull, México 2005>>

Reacción	Enzima	Localización
<b>FASE I</b>		
Hidrólisis	Esterasa Peptidasa Epóxido hidrolasa	Microsomas, citosol, lisosomas, sangre Sangre, lisosomas Microsomas, citosol
Reducción	Reducción de grupos azo y nitro Reducción de grupos carbonilo Reducción de grupos disulfuro Reducción de grupos sulfóxido Reducción de grupos quinona Deshalogenación reductora	Microflora, microsomas, citosol Citosol, sangre, microsomas Citosol Citosol Citosol, microsomas Microsomas
Oxidación	Alcohol deshidrogenasa Aldehído deshidrogenasa Aldehído oxidasa Xantina oxidasa Monoamino oxidasa Dianina oxidasa Prostaglandina H sintasa Flavina monooxigenasas	Citosol Mitocondria, citosol Citosol Citosol Mitocondria Citosol Microsomas Microsomas
<b>FASE II</b>		
Conjugación con glucurónico		Microsomas
Conjugación con sulfato		Citosol
Conjugación con glutatión		Citosol, Microsomas
Conjugación con aminoácido		Mitocondria, microsomas
Acetilación		Mitocondria, citosol
Metilación		Citosol, microsomas, sangre

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

Las enzimas responsables de las reacciones de la fase I se localizan en el retículo endoplásmico liso. El retículo endoplásmico es el sistema de membranas que ramifican en el interior de las células de los vertebrados; se encuentra en las células de todos los tejidos, pero la concentración y actividad de las enzimas de la biotransformación es mayor en el hígado que en cualquier otro órgano. Se ha demostrado la actividad de enzimas de biotransformación en el pulmón, riñón, intestino, nódulos linfáticos, piel, médula ósea, cerebro, glándulas mamarias, ovario y testículos. <sup>3</sup>

##### Hidrólisis

La hidrólisis de ésteres, las aminas y los tioésteres del ácido carboxílico está catalizada en su mayor parte por las carboxilesterasas y por dos esterasas: la acetilcolinasa de la membrana de los eritrocitos y la pseudocolinesterasa, conocida también como butirilcolinesterasa y que se localiza en el suero. La carboxilesterasas séricas y tisulares y la colinesterasa sérica determinan conjuntamente la duración y el lugar de acción de algunos fármacos. Las esterasas son muy importantes en la implicación de la toxicidad de los organofosforados, los cuales inhiben la acetilcolinesterasa y de este modo les impiden la acción del neurotransmisor acetilcolina. Las carboxilesterasas son glicoproteínas que están presentes en el suero y en la mayoría de los tejidos. Estas enzimas hidrolizan numerosos compuestos lipídicos endógenos y diversos profármacos ésteres o amidas, generando metabolitos farmacológicamente activos. En la hidrólisis también participan las peptidasas y las epóxido hidrolasas las cuales catalizan la adición de agua en posición trans a los alquenos de epóxido y a los óxidos de aro. El epóxido hidrolasa es una de las diversas enzimas inducibles de los microsomas hepáticos. Su inducción está siempre asociada a la inducción del citocromo P-450. <sup>3</sup>

##### Reducción

La reacción puede ser enzimática o no enzimática y se produce por la interacción con agentes reductores tales como formas reducidas del glutatión, flavina adenina dinucleótido (FAD), flavina mononucleótidos (FMN) y fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido (NADP). La reducción de los grupos azo y de los grupos nitro está catalizada por la microflora intestinal y por dos enzimas hepáticas: citocromo P-450 y NADPH-quinina oxidoreductasa. Las enzimas que catalizan la reducción de algunos aldehídos a alcoholes primarios y de las cetonas a

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

alcoholes secundarios son la alcohol deshidrogenasa y una familia de carbonilo reductasas. La reducción del grupo disulfuro a partir del glutatión es un proceso que consta de tres pasos, el último de los cuales está catalizado por la glutatión reductasa. Mientras que las enzimas dependientes de la tioredoxina que se encuentra en el citosol de las células hepáticas y renales reducen los grupos sulfóxido formados por el citocromo P-450. Las quinonas se reducen a hidroquinonas mediante la NADPH-quinona oxidoreductasa, una flavoproteína citosólica, en ausencia de consumo de oxígeno. La segunda vía de reducción de los grupo quinona, es catalizado por la NADPH-citocromo-P-450 reductasa, dando a lugar la formación de un radica libre.<sup>3</sup>

#### Oxidación

La alcohol deshidrogenasa es una enzima citosólica que está presente en diversos tejidos, existen cuatro clases y estas son responsables de la oxidación del etanol y otros alcoholes alifáticos pequeños. Las aldehído deshidrogenasas oxidan aldehídos para formar ácidos carboxílicos utilizando  $\text{NAD}^+$  como cofactor.<sup>3</sup>

Están también otras enzimas que participan en las reacciones de oxidación como las dihidrodiol deshidrogenasa, las molibdeno hidroxilasas, xantina deshidrogenasas-xantina oxidasa, aldehído oxidasa y monoamino oxidasa (MAO) donde estas últimas intervienen en la desaminación oxidativa de las aminas primarias, secundarias y terciarias, como la serotonina y de numerosos xenobióticos. Los aldehídos formado por la MAO suelen oxidarse más tarde por otras enzimas para producir los ácidos carboxílicos correspondientes.<sup>3</sup> La MAO se localiza en todo el cerebro y en la membrana externa de las mitocondria en el hígado, los riñones, el intestino y las plaquetas. También hay flavina monooxigenasas, donde el hígado, los riñones y los pulmones presentan uno o más monooxigenasas que contienen FAD (flavina monooxigenasas, FMO), las cuales oxidan los heteroátomos nucleofílicos de nitrógeno, azufre y fósforo de diversos xenobióticos. En la fase I, la oxidación de las sustancias a nivel retículo endoplásmico liso se lleva a cabo por un mecanismo de monooxigenación: un átomo de oxígeno se incorpora al sustrato en tanto que el otro átomo de oxígeno forma agua. Las enzimas responsables de esta monooxigenación se denominan monooxigenasas polisustrato, monooxigenasas mixtas o sistema de citocromo P-450. Mientras que las enzimas que catalizan

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

las reacciones de conjugación (fase II) se encuentran tanto unidas a las membranas del retículo endoplásmico como en el citosol de las células. Los cofactores para estas reacciones reaccionan con los grupos funcionales presentes en los xenobióticos o que han sido introducidos o expuestos por la biotransformación de fase I. <sup>3</sup>

En las reacciones de conjugación, los productos metabólicos de la transformación de los xenobióticos en la fase I (compuestos polares) son combinados con compuestos endógenos muy hidrosolubles (agentes conjugantes). Estas reacciones son catalizadas por transferasas o conjugasas. El resultado es una sustancia con un carácter hidrofílico más acusado, suficiente para conseguir una rápida excreción. Este sistema es el que utilizan habitualmente los organismos para la eliminación de sustancias lipofílicas, tanto sean xenobióticos, como productos endógenos de degradación, tales como la bilirrubina, producto de degradación de las protoporfirinas o grupo hemo. Las sustancias endógenas más frecuentemente implicadas en estas reacciones de conjugación son: ácido glucurónico, sulfato, glutatión, y otros aminoácidos.<sup>3</sup>

Las enzimas encargadas (Glucuronil-transferasa, sulfotransferasa, glutatión-S-transferasa.) de estas transformaciones se encuentran virtualmente en todo tipo de organismos: bacterias, levaduras, plantas y en todo el reino animal. Existen sin embargo, amplias diferencias cualitativas y cuantitativas entre organismos. Como regla general, los animales terrestres suelen tener bien desarrollado estos sistemas biotransformadores de conjugación con compuestos endógenos. <sup>3</sup>

La influencia de la dieta sobre la actividad de estos sistemas enzimáticos es importante. Los animales herbívoros ingieren una mayor variedad de xenobióticos que los carnívoros. En estos últimos la actividad de enzimas transformadoras es menor, ya que parte de los xenobióticos han sido transformados previamente por los animales ingeridos. También influye el hábitat, por ejemplo, en peces la capacidad transformadora es menor que en aves y mamíferos.<sup>3</sup>

A continuación en el cuadro 4.1.2 se muestran las enzimas que participan en las reacciones de conjugación:

## 4. Inhibición e Inducción Enzimática

Cuadro 4.1.2. Enzimas que participan en las reacciones de conjugación.

<<Adaptado de [www2.uah.es/tejedor\\_bio/bioquimica\\_ambiental/BA-RES-9.pdf](http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/BA-RES-9.pdf)>>

REACCIÓN	ENZIMA	GRUPO FUNCIONAL
Glucuronidación (Ac. Glucurónico)	UDP-glucuroniltransferasa	-OH, -COOH, -NH <sub>2</sub> , -SH, C-C
Glucosidación (glucosa)	UDP-glicosiltransferasa	-OH, -COOH, -SH, C-C
Sulfatación (sulfato)	Sulfa- transferasa	-OH, -NH <sub>2</sub>
Acetilación (acetil)	Acetil- transferasa	-NH <sub>2</sub> , -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -OH
Metilación (metilo)	Metil- transferasa	-OH, -NH <sub>2</sub> , SH
Conjugación con aminoácidos	Acil-transferasa	-COOH
Conjugación con glutatión	Glutatión-S-transferasa	Epóxidos, haluros orgánicos, -OH, -COOH
Conjugación lipofílica		

Las enzimas biotransformadoras de xenobióticos son frecuentemente llamadas enzimas metabolizantes de drogas. <sup>11</sup> Cualquier enzima puede operar sobre su sustrato natural o sobre un compuesto xenobiótico, sea fármaco, contaminante, etc.:



### 4.2. INHIBICIÓN ENZIMÁTICA

Numerosos xenobióticos pueden producir fenómenos de inhibición, por el contrario de estimulación de diferentes mecanismos enzimáticos, que manifiestan posteriormente como importantes modificaciones metabólicas e incluso del estado de salud del individuo. Estas

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

manifestaciones alcanzan especial relieve en lo que se refiere al catabolismo de algunas drogas y al incremento de la potencial capacidad carcinogénica de otras. <sup>7</sup>

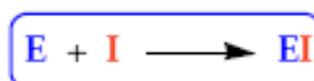
Los sistemas enzimáticos microsómicos pueden ser inhibidos por diversos compuestos a concentraciones que por sí mismas tienen escasa actividad farmacológica definida. La inhibición de sistemas enzimáticos microsómicos y no microsómicos está implicada en ocasiones en las interacciones entre medicamentos que dan lugar a manifestaciones tóxicas. Muchos medicamentos y venenos tienen su principal efecto o efectos secundarios significativos al actuar como enzima inhibidores. Esto puede ser especialmente importante al considerar la biotransformación de las drogas o de alguna otra endógena o exógena moléculas. <sup>11</sup>

Debido a la escasa especificidad por sus sustratos, el sistema de monooxigenasas se ve sometido a múltiples casos de inhibición. En general esta inhibición es competitiva siendo difícil definir que fármaco actúa como inhibidor o cuál es un sustrato. A diferencia del proceso de inducción, la inhibición del metabolismo de un fármaco incrementa su vida media y su concentración plasmática, aumenta la intensidad de su efecto y la probabilidad de que produzca toxicidad. El proceso de inhibición suele establecerse de forma rápida y tiene su máxima expresión cuando el inhibidor alcanza su nivel estable. <sup>7</sup>

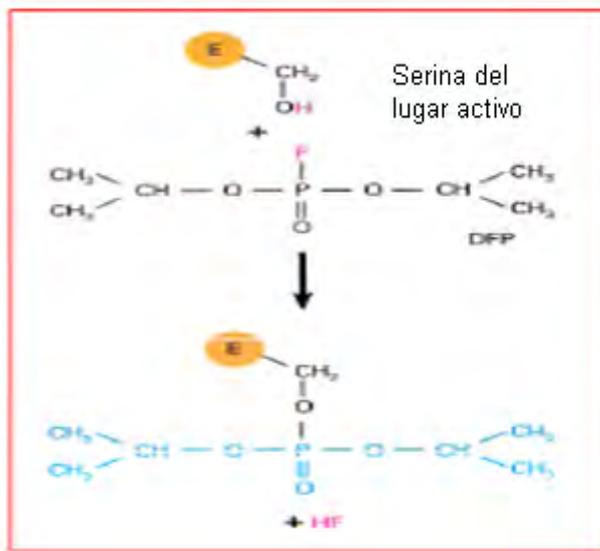
Veamos los diferentes tipos de inhibición y algunos ejemplos importantes:

\*Inhibición irreversible:

Se combina el inhibidor con un grupo de la enzima, que es esencial para su actividad o la destruyen. Este tipo de inhibición implica la estable combinación de una enzima con un inhibidor, es decir se dan por uniones covalentes de la enzima con el inhibidor enzimático, éstos reaccionan con un grupo funcional del sitio activo para bloquear el sitio activo del sustrato o para dejarlo catalíticamente inactivo y son por lo general, sustancias tóxicas, naturales o sintéticas, un ejemplo de este tipo de inhibición son los compuestos organofosforados y los carbamatos, (Fig. 4.2.1). <sup>11</sup>



#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática



**Penicilina inactiva irreversiblemente a la enzima clave en la síntesis de la pared celular bacteriana, al unirse covalentemente con una Ser del sitio catalítico**

Fig. 4.2.1. Penicilina como inhibidor irreversible.

<<Imagen obtenida de <http://d.scribd.com/docs.pdf>>>

\*Inhibición competitiva reversible:

Esta alteración de una enzima se debe al hecho de que el inhibidor (xenobiótico) parece un sustrato normal para la enzima. Tanto el sustrato como el inhibidor pueden ajustarse al sitio activo (competición, Fig. 4.2.2).<sup>11</sup> Utilizando las abreviaturas E, S y I para la enzima, sustrato y un inhibidor, respectivamente, se observa de la siguiente manera:

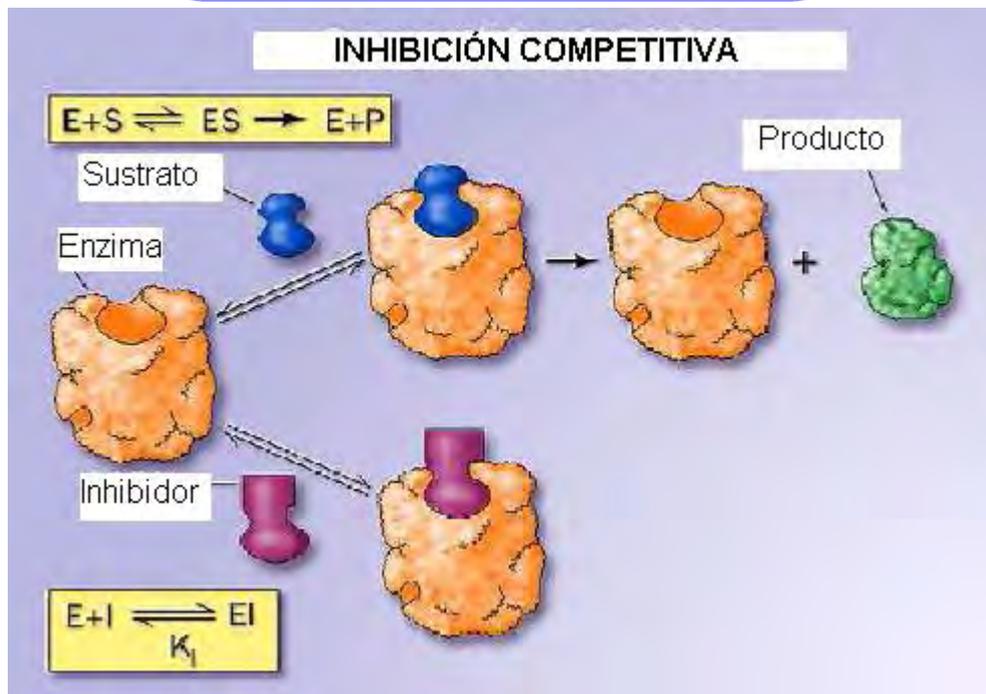


Fig. 4.2.2. Inhibición competitiva. <<Imagen obtenida de <http://d.scribd.com/docs.pdf>>>

## 4. Inhibición e Inducción Enzimática

\*Inhibición no competitiva reversible:

El inhibidor se fija a un sitio distinto del que se fija el sustrato y la enzima se inactiva cuando está fijado el inhibidor, tanto si el sustrato está o no está presente. El agente inhibidor forma un complejo con la enzima, el cual impide parcial o totalmente la interacción de la enzima con su sustrato (Fig. 4.2.3).<sup>11</sup> Ejemplos de los inhibidores no competitivos son los metales pesados que actúan como venenos como el plomo, el mercurio y los iones de plata. El mercurio es atraído a-SH (tiol) en los grupos de sitios activos de las enzimas que utilizan en sus tioles mecanismo catalizador.<sup>11</sup> A continuación se puede observar como se dan las reacciones de inhibición no competitiva:

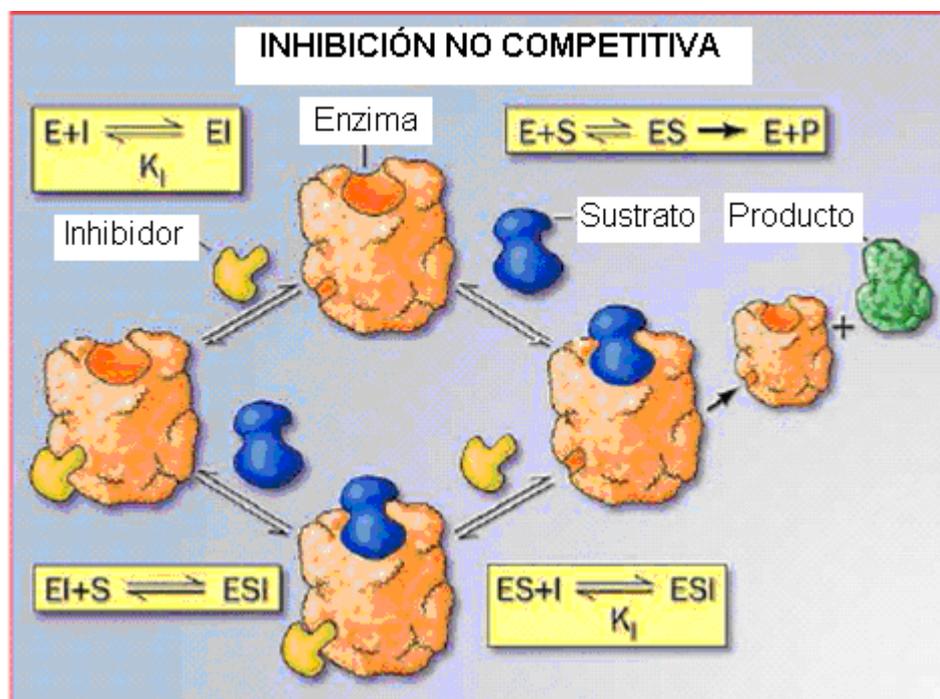
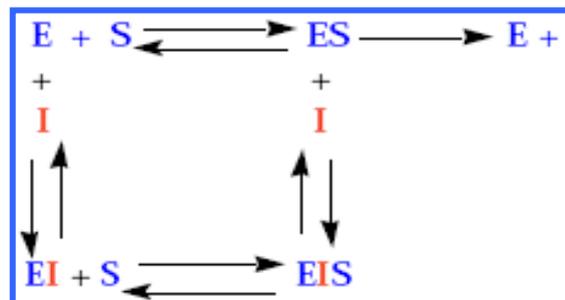


Fig. 4.2.3. Inhibición no competitiva. <<Imagen obtenida de <http://d.scribd.com/docs.pdf>>>

## 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

La inhibición provoca un aumento de la vida media del fármaco o del compuesto endógeno cuyo metabolismo es inhibido, lo cual conlleva a un aumento de la actividad farmacológica. <sup>11</sup>La administración de fármacos inhibidores del metabolismo de compuestos endógenos, produce las respuestas farmacológicas correspondientes a:

- ♦ La acumulación de tales compuestos endógenos, como es lo que ocurre con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la MAO y la dopa-descarboxilasa.
- ♦ La falta de formación del producto final: inhibidores de la xantina-oxidasa.<sup>11</sup>

### 4.3. INDUCCIÓN ENZIMÁTICA

Las enzimas microsomales son inducibles, es decir que la síntesis de las mismas se incrementa por acción de las drogas que serán biotransformadas. Este fenómeno explica numerosos casos de tolerancia a drogas. Un xenobiótico puede inducir una enzima que bioactiva a otro xenobiótico. Por ejemplo el etanol induce la síntesis del Citocromo P-450 que bioactiva al tetracloruro de carbono. Esta interacción hace que el tetracloruro de carbono sea más tóxico cuando se administra junto con alcohol. <sup>11</sup>

En el caso de la inducción enzimática, se han identificado dos tipos principales de inductores de CYP450 que son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los agentes tipo fenobarbital. <sup>11</sup>

Los inductores del citocromo P-450 aumentan la biotransformación de los xenobióticos. Algunas enzimas P-450 de los microsomas hepáticos humanos son inducibles. Como causa de algunos efectos nocivos graves, la inducción del P-450 reduce la concentración del fármaco en sangre de manera que pone en peligro el cumplimiento del objetivo terapéutico pero no da lugar a una respuesta exagerada al fármaco. <sup>11</sup>

Es posible que la inducción del citocromo P-450 aumente la activación de procarcinógenos a metabolitos que reaccionan con el ADN, favoreciendo así la formación de tumores. Puesto que aumentan la biotransformación del fármaco, la inducción del citocromo P-450 puede ocasionar una tolerancia farmacocinética que obliga a administrar dosis más elevadas del fármaco para conseguir una concentración sanguínea terapéutica. <sup>11</sup>

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

---

---

Los inductores de las monooxigenasas del citocromo P-450 se agrupan en cinco categorías, dependiendo de la forma enzimática que resulta afectada preferentemente por el inductor<sup>11</sup>:

1. Hidrocarburos aromáticos policíclicos
2. fenobarbital o tipo barbitúrico
3. etanol
4. esteroides
5. clofibrato

La mayoría de los inductores son capaces de estimular su propio metabolismo, pudiendo originar fenómenos de tolerancia. Dado que las diversas formas de citocromo P-450 presentan gran variedad de sustratos, un inductor puede estimular el metabolismo de varias sustancias. Además, la mayoría de las sustancias inductoras de citocromo P-450 inducen también los sistemas enzimáticos propios de la fase II de metabolización (conjugación). Por ejemplo, el fenobarbital y el 3-metilcolantreno son inductores de algunas formas de glucuronil-transferasa y glutatión-transferasa.<sup>12</sup>

Dado que existen múltiples formas de citocromo P-450, existen también diversos mecanismos de regulación de su expresión. La regulación del CYP1A1 es la más conocida (Fig. 4.3.1). En este caso, la inducción ocurre por un incremento en la transcripción de su gen. El CYP1A1 metaboliza una gran cantidad de hidrocarburos policíclicos aromáticos, los cuales actúan previa fijación a un receptor AH (por *aryl hidrocarbón*) que es el activador transcripcional del gen CYP1A1. Existe una diferencia genética en la inducibilidad de este citocromo por una diferencia estructural en el receptor AH. Se ha asociado este polimorfismo a la susceptibilidad carcinógena frente a estos hidrocarburos.<sup>12</sup>

#### 4. Inhibición e Inducción Enzimática

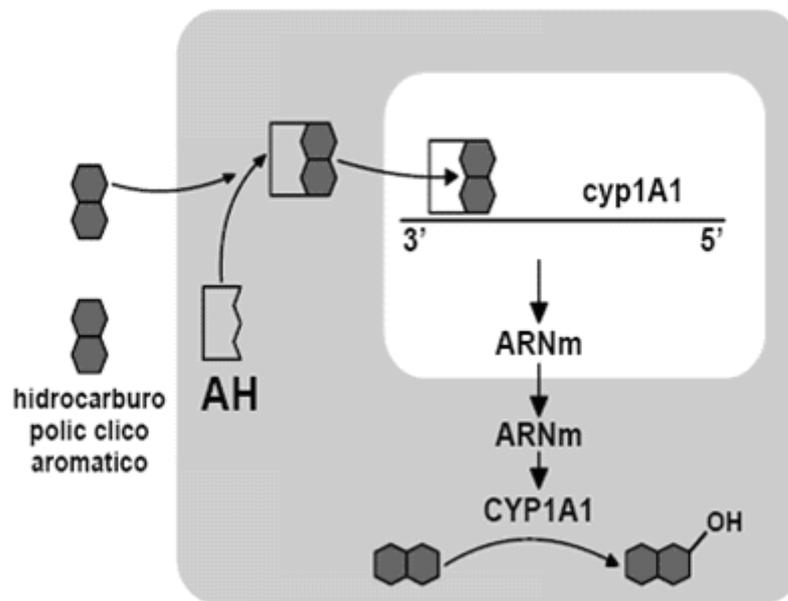


Fig. 4.3.1. Mecanismo de inducción de CYP1A1. <<Imagen de Arriaga, M. Contaminación ambiental, 15 (1):49-53>>

Entre los mecanismos involucrados en la inducción podemos mencionar el aumento de:

- La transcripción del DNA.
- La velocidad de Procesamiento del RNA.
- La Estabilización del mRNA.
- La Estabilización de la proteína. <sup>14</sup>

Si el metabolito de un fármaco es inactivo, la inducción enzimática produce una disminución en la intensidad y/o duración del fármaco cuyo metabolismo es inducido. Se puede llegar a producir la tolerancia farmacocinética (barbitúricos). Si el metabolito es la forma activa terapéutica del fármaco, la inducción enzimática provocará un aumento de dicha actividad, y si el metabolito produce un efecto tóxico, se aumentará la toxicidad. <sup>14</sup>

Las sustancias que causa la inducción, por lo tanto, pueden afectar el ritmo de sus propios metabolismos o la tasa de biotransformación de algunas otras sustancias, o ambos.

A continuación algunos sustratos, inductores e inhibidores de las principales enzimas P-450 de los microsomas hepáticos humanos que participan en la biotransformación de los xenobióticos:

## 5. Biotoxicación

Cuadro 4.3.1. Sustratos, inductores e inhibidores. Se muestran algunos ejemplos de diferentes sustratos, inductores e inhibidores para algunas isoenzimas. <<Adaptado de Arriaga, M. Contaminación ambiental, 15 (1):49-53>>

<b>Isoenzimas</b>	<b>Sustratos</b>	<b>Inductores</b>	<b>Inhibidores</b>
<b>CYP1A2</b>	Cafeína, clozapina, teofilina.	Omeprazol, rifampicina, tabaco.	Cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina.
<b>CYP2C9</b>	Amitriptilina, imipramina, diclofenac, ibuprofeno, fenitoína, tolbutamida.	Rifampicina.	Amiodarona, cimetidina, cotrimoxazol, fluconazol, metronidazol, fluvastatina, fenilbutazona.
<b>CYP2C19</b>	Diazepam, omeprazol	Rifampicina.	Fluoxetina, omeprazol.
<b>CYP2D6</b>	Amitriptilina, clomipramina, codeína, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propranolol, timolol.	No es inducible.	Amiodarona, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina.
<b>CYP2E1</b>	Alcohol, paracetamol, isoniazida.	Alcohol, isoniazida.	Disulfiram.
<b>CYP3A4</b>	Alprazolam, diazepam, midazolam, astemizol, terfenadina, cisapride, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipina,	Carbamazepina, corticoides, fenobarbital, fenitoína, rifampicina.	Cimetidina, omeprazol, eritromicina, diltiazem, quinidina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, fluoxetina, ritonavir, saquinavir, indinavir.

## 5. BIOTOXIFICACIÓN

La ruta enzimática que un xenobiótico sigue en su metabolismo es muy específica. Sustancias con el mismo tipo de estructuras no tienen por qué pasar por la misma vía. Los organismos contienen un número de sistemas enzimáticos capaces de biotransformar xenobióticos, al igual que metabolizan los compuestos endógenos para convertirlos en moléculas más hidrosolubles, que son fácilmente excretables. 15

## 5. Biotoxicificación

Las biotransformaciones pueden inducir considerables cambios en la actividad biológica de compuestos. Si esta actividad decrece, el proceso se denomina de bioinactivación (detoxificación) y si aumenta se denomina bioactivación (activación). Así pues, los efectos tóxicos de los compuestos exógenos, frecuentemente no provienen de los compuestos padre sino de los metabolitos reactivos formados a partir de ellos dentro de las células. Estas biotransformaciones de compuestos relativamente inertes a metabolitos muy reactivos con una toxicidad mayor que la de los compuestos originales se denomina activación metabólica, bioactivación o biotoxicificación (Fig. 5.1).<sup>15</sup>

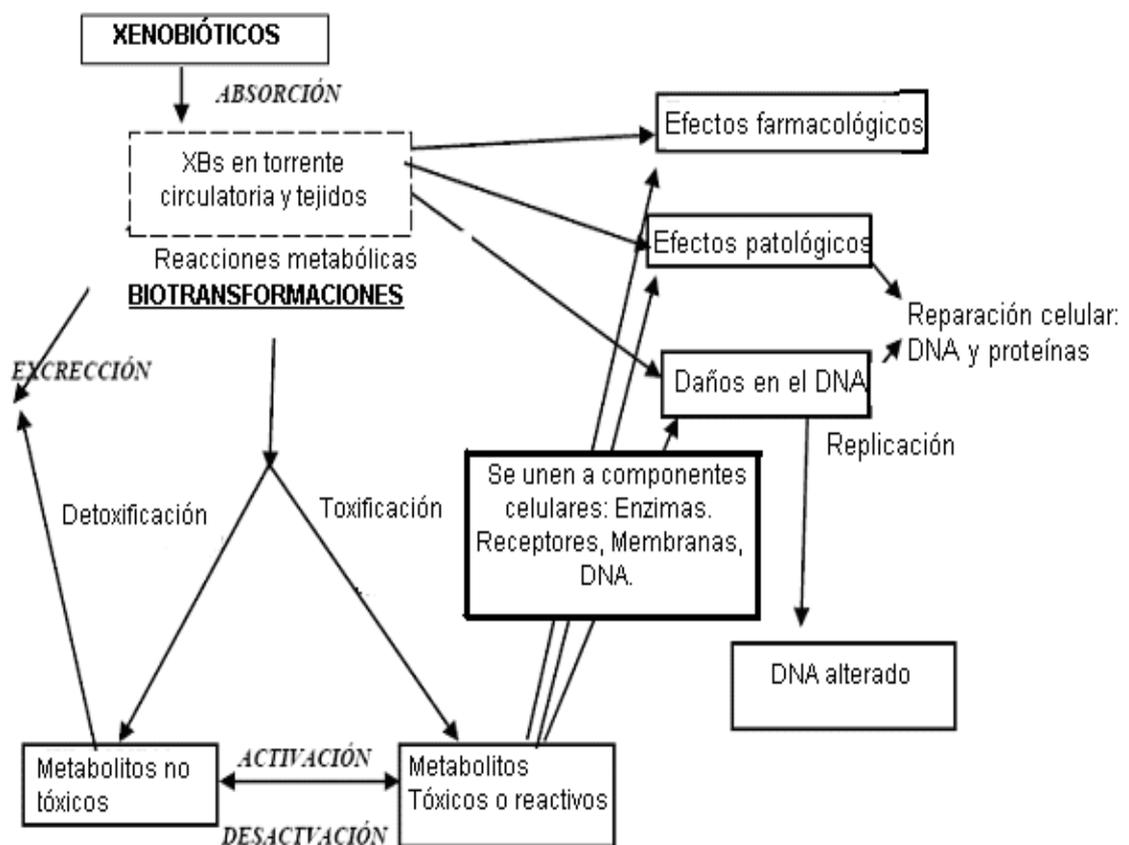
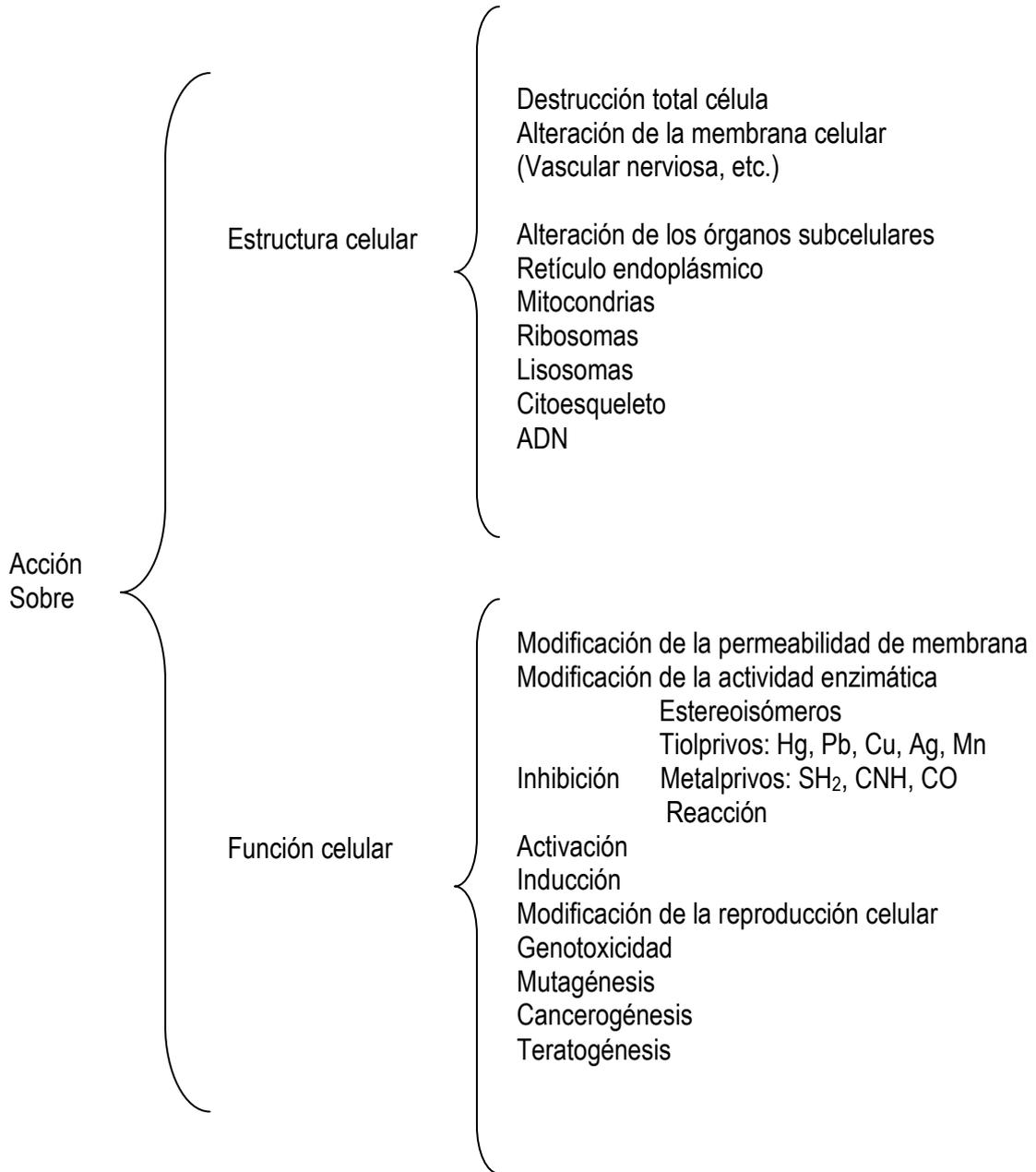


Fig. 5.1. Bioactivación y detoxificación. <<Adaptado de Repetto Manuel, México, 1997>>

La mayoría de los biotoxicadores son producidas por las enzimas de la Fase I, aunque algunas de las enzimas de la Fase II también pueden bioactivar algunos xenobióticos.<sup>11</sup>

Los mecanismos de toxicidad son variados (cuadro 5.1) y actuando en diversos sitios de acción:

## 5. Biotoxicación



Cuadro 5.1. Mecanismos de toxicidad. <<Adatado de Repetto Manuel, México, 1997>>

En la comprensión de los tipos de procesos por los cuales las sustancias tóxicas del organismo ocasionan un daño, es importante comprender el concepto de los receptores. Un receptor es una entidad que interactúa con una sustancia tóxica para producir algún tipo de efecto tóxico.<sup>7</sup> En el contexto de las interacciones tóxico-receptor, la sustancia que interactúa con un receptor se llama ligando (Fig. 5.2). Los ligandos son normalmente pequeñas moléculas. Pueden ser endógenos, tales como las moléculas de hormonas, pero en los debates de la toxicidad se

## 5. Biotoxicación

considera normalmente como materiales xenobióticos. La función de un receptor depende de su alta especificidad para determinados ligandos. Esto a menudo estereoquímicamente implica la adecuación entre un ligando y un receptor. <sup>15</sup>

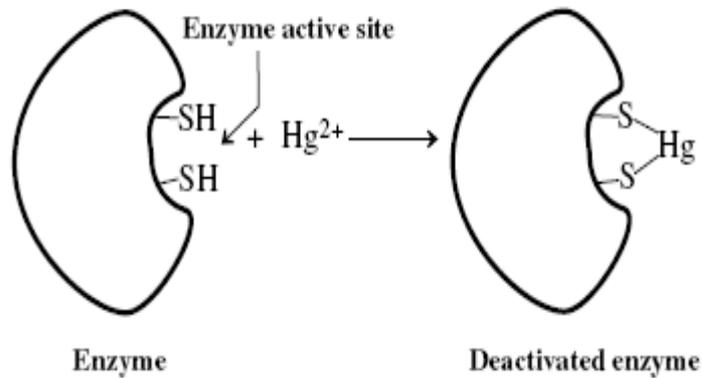


Fig. 5.2. Unión de un metal pesado con una enzima activa. Generalmente son los receptores son macromoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos, o fosfolípidos de las membranas celulares, en el interior o en la superficie de las células.

<<Imagen tomada de Manahan E. Stanley, Washinton, D.C., 2003>>

Los mecanismos de toxicidad están dados por:

a) Afectación de la estructura celular: pueden consistir en la alteración de las estructuras proteicas que conducen a la destrucción total de la célula o solamente de la membrana celular lo que originara la salida de su contenido, aquí se puede lesionar estructuras u órganos subcelulares como el retículo endoplásmico, ribosomas, mitocondrias, lisosomas.<sup>7</sup>

La integridad celular no solo se ve afectada por procesos destructivos sino también por la absorción de xenobióticos o metabolitos que modifiquen la arquitectura, composición química o características fisicoquímicas de la célula.<sup>7</sup>

Se utilizan dos términos para designar la muerte celular: apoptosis y necrosis (Fig.5.3); la primera se usa en situaciones patológicas y la segunda para el recambio celular fisiológico que elimina las células dañadas, precancerosas; pero se ha visto que la apoptosis puede inducirse también en xenobióticos. La necrosis es un fenómeno pasivo (el tóxico altera las estructuras o funciones celulares y se producen vesículas, hinchazón y estallido celular, cuyo estallido afecta a las vecinas lo que provoca una respuesta inflamatoria), la apoptosis es un fenómeno activo que se supone la activación de determinados genes (genes de muerte) cuya expresión da a

## 5. Biotoxicación

lugar a la síntesis de varias proteínas que pueden actuar bien como reguladores de la transcripción y frenando la proliferación celular o bien como activadores de enzimas proteolíticas que alteran o fragmentan proteínas y ADN (cuadro 5.2 y 5.3). 7

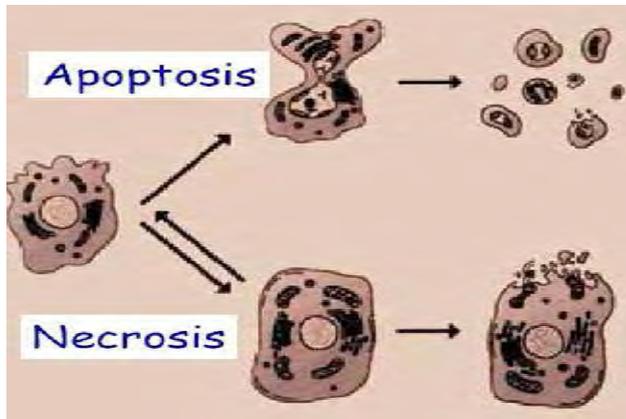


Fig. 5.3. Apoptosis y necrosis

<<Imagen obtenida de

<http://d.scribd.com/docs/2mpbs7etqgtrwroefv6.pdf>

Cuadro 5.2. Diferencia entre apoptosis y necrosis <<Repetto Manuel, México, 1997>>

Variable	Apoptosis	Necrosis
Origen	Programación genética	Accidental
Especificad celular	Si	No
Proceso	Activo	Pasivo
Tamaño celular	Disminuye. Condensación núcleo	Aumenta
Membrana plasmática	Se conserva, aparecen vesículas	Se desintegra
Orgánulos	Se conservan	Se desintegra
Cromatina	Se agrega a membrana	Flocula
ADN	Fragmentos a nucleosomas*	Rotura al azar
Cuerpos apoptóticos**	Se forman	No; lisis total

\*Oligonucleosomas, por endonucleasas

\*\*Son trozos de cromatina rodeados de membrana.

Cuadro 5.3. Características de la apoptosis y necrosis

<<Adaptado de <http://d.scribd.com/docs/2mpbs7etqgtrwroefv6.pdf>>>

Apoptosis/Necrosis	Características
	Proceso fisiológico o patológico
	Altamente regulado

## 5. Biotoxificación

<p style="text-align: center;">Apoptosis</p>	<p>Activa síntesis de proteínas y RNA</p> <p>Condensación de la cromatina y fragmentación del DNA</p> <p>La membrana plasmática permanece intacta hasta el final: formación de cuerpos apoptóticos</p> <p>Eliminación por heterofagia</p> <p>No sale contenido celular al exterior</p> <p>No produce inflamación</p> <p>Participan enzimas celulares que causan cambios bioquímicos y morfológicos muy característicos</p> <p>No existe hinchamiento mitocondrial, aunque la mitocondria juega un papel activo.</p>
<p style="text-align: center;">Necrosis</p>	<p>Accidental</p> <p>Siempre patológica</p> <p>No regulada</p> <p>La membrana plasmática se destruye tempranamente</p> <p>Salida del contenido celular</p> <p>Inflamación</p> <p>Cambios bioquímicos y morfológicos: hinchamiento del citoplasma (oncosis) e hinchamiento mitocondrial.</p>

b) Alteraciones de la función Celular: Se resume en tres partes 1) modificaciones de la permeabilidad de la membrana donde se afecta la entrada y salida de nutrientes, fármacos y excretas además como se afectan los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , y  $\text{Ca}^{2+}$ . 2) modificación de la actividad enzimática, que se da por la afectación de una enzima o sistema enzimático, procesos respiratorios, energéticos, catabólicos, etc.<sup>7</sup> Aquí principalmente tenemos a moléculas orgánicas que por su estereoisomería bloquean los lugares activos de la enzima; elementos metálicos que bloquean los grupos tioles enzimáticos llamados tiolprivos (inactivan enzimas importantes en la respiración celular como deshidrogenasas) y las sustancias que reaccionan con los elementos metálicos (metalprivos) que inactivan a los citocromos respiratorios y ala superóxido dismutasa y glutatión reductasa.<sup>7</sup> 3) modificaciones en la reproducción: en mitosis (como la colchicina), en material genético donde tenemos alteraciones transmisibles a la

## 5. Biotoxicación

---

---

descendencia si se afecta el ADN (mutagénesis, teratogénesis) y alteraciones no transmisibles a la descendencia si se afecta el ADN (cancerogénesis).<sup>7</sup>

Por otro lado tenemos los mecanismos de acción mediados por receptores que son siempre de carácter específico y los mecanismos no mediados por receptores que a su vez pueden ser: a) Acciones específicas basadas en interacción con moléculas pequeñas e iones con formación de quelatos; b) reemplazo o sustitución de constituyentes celulares por xenobióticos; c) suplantación de metabolitos por antimetabolitos. <sup>7</sup>

Dentro de los mecanismos no mediados por receptores también tenemos acciones inespecíficas: a) alteración de la permeabilidad de membrana, b) alteraciones irreversibles, que son acciones destructivas de carácter cáustico (desnaturalización de proteínas y lípidos celulares) u oxidante por formación de combinaciones químicas estables del tóxico con moléculas constituyentes de la membrana o componentes subcelulares; estas alteraciones estructurales pueden conducir a funciones defectuosas o a la muerte celular (necrosis). <sup>7</sup> Según se sabe hasta el momento, se producen por alguno de los siguientes procesos:

1. Causticación, (que supone la desnaturalización de proteínas y lípidos celulares).<sup>7</sup>
2. Uniones con reactivos electrofílicos (alquilación, arilación), producidos en reacciones radicarias, en procesos de oxidación-reducción (conocidos como de estrés oxidativo), liberación de grupos reactivos, por ejemplo, por transtiolación, etc. Los agentes más importante son: radicales libres y peróxidos, reactivos de óxido nítrico y tioles reactivos.<sup>7</sup>
3. Alteración de la homeostasis del calcio y consecuentes activaciones enzimáticas.<sup>7</sup>

Un aspecto crítico de la química toxicológica es la que se refiere a la bioquímica de los mecanismos y reacciones de los compuestos xenobióticos y sus metabolitos para interactuar con las biomoléculas y así causar un efecto tóxico.<sup>15</sup>

Estos agentes generalmente se dividen en las siguientes cuatro categorías:

- (1) Especies electrofílicas: que son de carga positiva o parcial positiva, por tanto, una tendencia a que los electrones ricos en átomos y grupos funcionales, en particular, N,

## 5. Biotoxicación

---

---

O y S, que abundan en los ácidos nucleicos y proteínas, sean afectados por sustancias tóxicas.<sup>15</sup>

- (2) Especie nucleófila: que están cargados negativamente y de manera parcial. Aquí se incluyen agentes como el CO, formada metabólicamente por la pérdida de halógenos y la oxidación de dihalometano o compuestos de cianuro, CN<sup>-</sup>.<sup>15</sup>
- (3) Reacciones redox: Estas implican reactivos que logran reacciones de oxido-reducción, como lo son los nitritos que llevan a cabo este tipo de reacción. <sup>15</sup>
- (4) Radicales libres: son neutrales o especies iónicas que tienen un par de electrones. Los radicales libres incluyen por ejemplo al radical anión superóxido, producido por la adición de un electrón a un oxígeno O<sub>2</sub>, y el radical hidroxilo, producida por la división homolítica de la molécula de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y así producir lípidos peroxidados que pueden formar radicales libres lipídicos que peroxidan a su vez otros, o reducir los lípidos peroxidados por la enzima glutatiónperoxidasa, glutatión, glutatiónreductasa, NADPH y G-6-P-deshidrogenasa, a alcoholes grasos. Estas especies pueden reaccionar con las moléculas más grandes para generar otras especies de radicales libres. En síntesis, podemos distinguir cuatro fases en los mecanismos radicalarios: 1) formación de radicales libres; 2) estrés oxidativo; 3) formación de metabolitos electrofílicos y 4) alteración de la homeostasis del calcio y activaciones enzimáticas destructoras. <sup>15</sup>

El gran número de los efectos nocivos que pueden resultar de las reacciones químico-biológicas ha sido clasificado en la literatura por sistemas, por tipo de respuesta tóxica y por sus efectos directos e indirectos de las sustancias químicas.<sup>7</sup>

La mayoría de las bioactivaciones se producen con las reacciones de fase I donde los derivados más polares suelen ser más reactivos. La toxicidad de un xenobiótico, o sea la capacidad de producir un daño, es una propiedad intrínseca de la sustancia, que depende de su estructura química. La caracterización de los efectos tóxicos o dañinos es esencial en la evaluación del riesgo de cualquier sustancia. La valoración de las manifestaciones del daño permite estimar los efectos adversos y sugerir acciones terapéuticas. Cuando se ensaya la toxicidad de un xenobiótico, se valoran el órgano crítico y el efecto crítico con el fin de evaluar

## 5. Biotoxicación

---

---

los riesgos y determinar parámetros de interés, cómo: “concentraciones límite recomendadas”.<sup>15</sup>

Las rutas de Bioactivación son las siguientes:

1. El tejido blanco contiene las enzimas para bioactivar el xenobiótico y es el sitio activo para la especie tóxica. El ejemplo clásico de esta ruta es la bioactivación del tetracloruro de carbono vía la deshalogenación por el P-450 del hígado, produciendo el radical libre triclorometilo, el cual reacciona con proteínas y lípidos del hígado.<sup>10</sup>

2. Un tejido no blanco bioactiva al xenobiótico, el cual experimenta otra bioactivación en el tejido blanco. Ejemplo, el benceno es oxidado a fenol por los P-450 del hígado y este compuesto se transporta hasta la médula ósea donde se transforma en hidroquinol, un diol que causa daño en la médula ósea.<sup>10</sup>

3. Un tejido no-blanco bioactiva el xenobiótico, el cual tiene sus efectos en el tejido blanco. Ejemplo: el hexano se transforma en 2,5-hexanodiona por la acción del P-450 y la alcohol deshidrogenasa del hígado. Este metabolito produce ligaduras cruzadas en los neurofilamentos causando daño en nervios periféricos.<sup>10</sup>

Los xenobióticos pueden modificar su toxicidad por diferentes interacciones entre los efectos cruzados de varios agentes. La toxicidad de una sustancia puede verse incrementada o disminuida por la exposición simultánea o consecutiva con otra sustancia, es decir puede haber efectos sinérgicos y antagónicos.<sup>14</sup>

Las principales clases de xenobióticos son fármacos, carcinógenos químicos, insecticidas, toxinas microbianas, sustancias propias del metabolismo secundario de plantas, y muchos otros compuestos que ingresan al ambiente de una forma u otra, y finalmente penetran al organismo para generar alteraciones ya sean metabólicas o genéticas que ponen en peligro nuestra vida.<sup>11</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6. BIOTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS

#### 6.1 GLUCÓSIDOS CIANOGENICOS (AMIGDALINA)

Los glucósidos son derivados de azúcares que hidrolizan fácilmente produciendo ácido cianhídrico. En la naturaleza se encuentran más de 100 especies que contienen glucósidos cianogénicos.<sup>16</sup> El material biológico al ser macerado o dañado puede liberar cianuro por acción enzimática ( $\beta$ -glucosidasa).<sup>16</sup> Los glucósidos cianogénicos tienen como estructura general (Fig. 6.1.1):

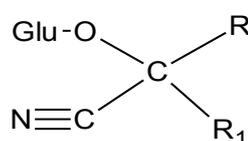


Fig. 6.1.1. Estructura general de los glucósidos cianogénicos. Es decir, un grupo nitrilo unido a un carbono que tiene unido a su vez un azúcar mediante un enlace glucosídico y dos grupos distintos que varían dependiendo de cual sea el glucósido. <<Bjarnholt N., phytochemistry, 2008>>

El cianuro en cantidad de trazas, está ampliamente distribuido en las plantas, en donde se encuentra principalmente en forma de glucósido, hay algunas plantas que pueden acumular una alta concentración de este tipo de compuestos, como por ejemplo, en la almendra amarga (*Prunus amigdalus*) se encuentra un alto contenido de amigdalina, que fue el primer glucósido cianogénico descubierto y aislándose en 1830.<sup>11</sup> La amigdalina que se encuentra en el interior de las semillas de muchas de las especies de la familia de las rosáceas, como, el ciruelo (*Prunus domestica*), el cerezo (*Prunus avium*), el melocotonero (*Prunus persica*), el peral (*Pyrus communis*), el manzano (*Malus domestica*), etc. (Fig. 6.1.2). Su degradación produce ácido cianhídrico, por lo que este glucósido no es tóxico por sí mismo sino hasta que se degrada a ácido cianhídrico.<sup>16</sup>

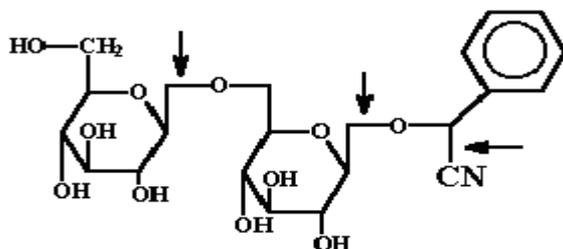


Fig. 6.1.2. Estructura de la amigdalina.

<<Bjarnholt N., phytochemistry, 2008>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.1.1. USOS

La amigdalina se utilizó durante un breve tiempo en el tratamiento del cáncer (con el nombre de Laetrile), pero debido a que produjo bastantes muertes, tardó poco en ilegalizarse en Estados Unidos y actualmente sólo circula por el mercado negro o en países en los que aún sea legal este medicamento. Las almendras amargas se han utilizado como aromatizantes en pastelería, siempre en dosis pequeñas.<sup>17</sup> El aceite esencial de almendras amargas, además de utilizarlo en perfumería, se ha utilizado por su valor antiespasmódico del aparato digestivo, así como en casos de hipertensión, catarrros etc. Debido al peligro que encierra su utilización es mejor no utilizarla en medicina casera.<sup>11</sup>

### 6.1.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** por lo general es muy rápida (segundos para la vía respiratoria y 30 minutos aproximadamente para la vía digestiva) y por lo tanto los efectos del cianuro se hacen patentes en pocos minutos, a excepción de aquellos casos en los que la intoxicación se produce por compuestos precursores del cianuro, como lo son los glucósidos cianogénicos (vía oral). En este último caso tras la absorción de dichos compuestos, estos deben metabolizarse hacia cianuro por lo que la clínica aparecerá con unas horas de retraso.<sup>18</sup>

**Distribución:** Tras la absorción el volumen de distribución del cianuro es de 1.5 L/kg produciéndose dicha distribución en unos minutos. El transporte se realiza en un 60% unido a proteínas plasmáticas, una pequeña parte en hematíes y el resto de forma libre.<sup>18</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>18</sup>

**Eliminación:** Se realiza en un 80% en forma de tiocianato, en cuya producción intervienen varias enzimas, sobretodo la rodanasa, y, además, se requiere un compuesto donador de grupo sulfato, como es el tiosulfato. Una vez transformado en tiocianato en el hígado, este es eliminado vía renal. El resto del cianuro se excreta vía renal y pulmonar unido a cianocobalamina y cisteína.<sup>18</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.1.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

La biosíntesis de los glucósidos cianogénicos ha sido ampliamente estudiada, observándose que derivan de aminoácidos, los precursores de los glucósidos de importancia en alimentos son los siguientes: L-tirosina precursor de durrina; L-fenilalanina de prunasina; L-valina de linamarina y L-isoleucina precursor de lotaustralina.<sup>17</sup>

La biosíntesis de los glucósidos cianogénicos esta catalizada por dos citocromos P-450 y un UDPG-glucosil transferasa (UGT).<sup>16</sup> El primer citocromo P-450 es el CYP79A1 el cual cataliza múltiples conversiones de tirosina en el correspondiente Z-oxima. Esta a su vez se metaboliza por un segundo citocromo P450: CYP71E1, para formar el correspondiente  $\alpha$ -hidroxinitrilo y por medio de una hidroxinitrilasa formar un aldehído o cetona y un ácido cianhídrico (HCN) o ser finalmente glucosilado por UGT85B1 (Fig. 6.1.3.1).<sup>17</sup>

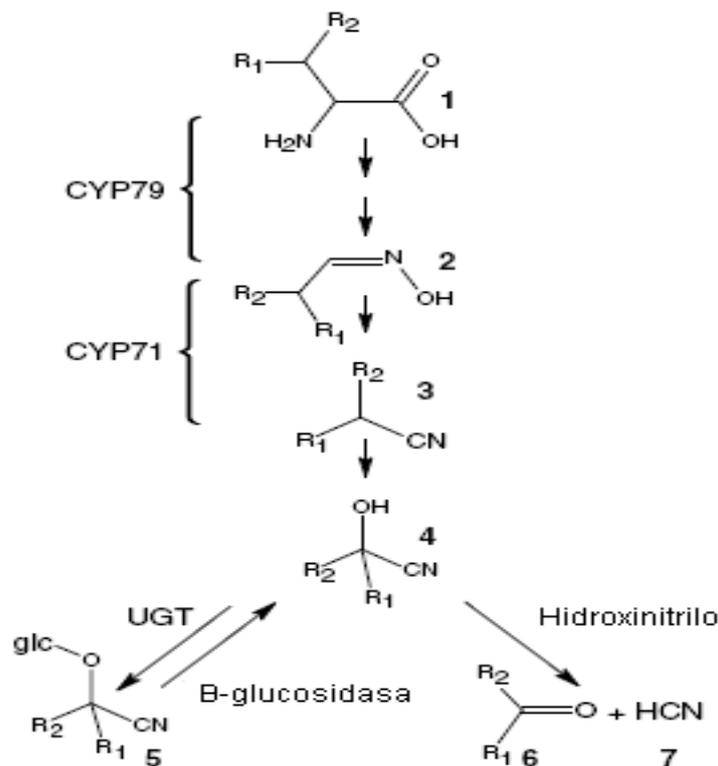


Fig. 6.1.3.1 Biosíntesis y bioactivación de glucósidos cianogénicos. Biosíntesis: El citocromo P450: CYP79, convierte el aminoácido precursor (1) en la correspondiente oxima (2) Posteriormente, CYP71 cataliza una reacción, donde convierte a 2 en un nitrilo (3) y en un  $\alpha$ -hidroxinitrilo (4), que es, en última instancia glucosilado por un UGT. Bioactivación: Los glucósidos cianogénicos son hidrolizados por  $\beta$ -glucosidasas específicas y la inestabilidad de un hidroxinitrilo (4) disocia espontánea o mediada por hidroxinitrilasas a liberación aldehído o cetona (6) y HCN (7). <<Bjarnholt N., phytochemistry, 2008>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

Los glucósidos cianogénicos no son tóxicos por sí mismos deben hidrolizarse por acción de una  $\beta$ -glucosidasa y liberar el cianuro de hidrógeno (HCN), que es capaz de inhibir la respiración celular (Fig. 6.1.2.2).<sup>18</sup> El mecanismo del HCN es el de inhibición del uso de oxígeno en la mitocondria, causando hipoxia celular y consecuente déficit de ATP. La sangre, al estar hiperoxigenada (porque no libera oxígeno), adquiere una coloración rojiza intensa.<sup>18</sup>

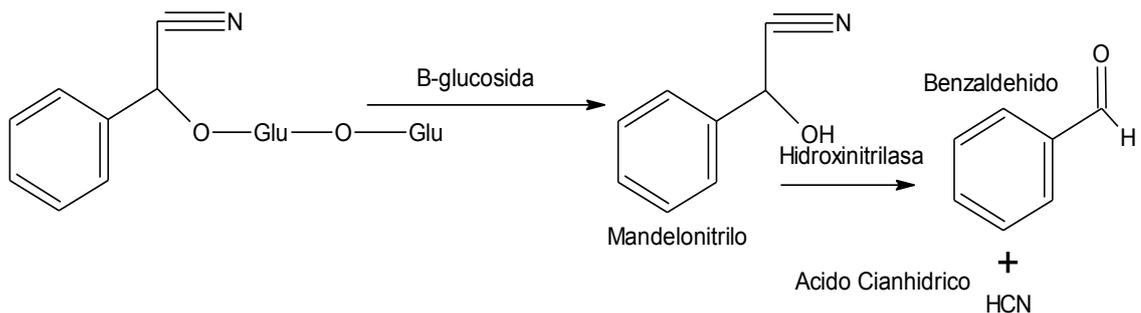


Fig. 6.1.2.2 Mecanismo de biotoxicación de la Amigdalina. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

### 6.1.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La  $DL_{50}$  del HCN administrado oralmente es: 0.5-3.5 mg/Kg causa problemas de anoxia citotóxica.<sup>18</sup>

Los primeros síntomas por el consumo de glucósidos cianogénicos son cefalea, vértigo, ansiedad, disnea, taquicardia e hipertensión, náuseas, vómitos, todos ellos síntomas muy inespecíficos. Si se ingiere en pequeñas cantidades, queda transformado en azufre por la acción de la enzima rodanasa. En caso de intoxicaciones más graves el cuadro evoluciona apareciendo disminución del nivel de conciencia, convulsiones, trismus y opistótonos y a nivel cardiovascular edema agudo de pulmón, arritmias, bradicardia e hipotensión. Los órganos más afectados son el SNC y el sistema cardiovascular.<sup>18</sup>

Una manera de diagnosticar su presencia en el cuerpo es comprobando la respiración que presenta un significativo olor a almendra o el color azulado de los labios y mucosas del organismo.<sup>18</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.1.5. TRATAMIENTO

Se pueden contrarrestar los efectos tóxicos mediante la administración de antídotos como son:

- Tiosulfato sódico
- Nitrito de amilo
- Vitamina B<sub>12</sub> (hidroxicobalamina)

Que fijan el cianuro (CN<sup>-</sup>) obteniéndose un producto que es fácilmente excretado por orina.

Al administrar nitrilo de amilo la metahemoglobina formada trata de competir con la citocromo oxidasa por su unión con el cianuro, extrayéndolo de la célula, de esta manera es llevado al hígado donde se une al tiosulfato para la producción de tiocianato que es eliminado por el riñón.<sup>18</sup>

Tras la administración del antídoto hay que administrar tiosulfato sódico como donador de grupos sulfuros que faciliten la conversión del cianuro en tiocianato a nivel hepático por la rodanasa. La hidroxicobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) se ha estudiado como antídoto del cianuro, al tener mayor afinidad por él. Al unirse la vitamina B<sub>12</sub> con el cianuro se forma cianocobalamina que es eliminada vía renal. La ventaja de esta sobre los nitratos es que carece de efectos adversos, no produce metahemoglobinemia ni hipotensión, por lo que puede administrarse de forma segura en pacientes críticos.<sup>18</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.2 NITRITOS Y NITRATOS

Los nitritos son sales o ésteres del ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ). En los nitritos inorgánicos se encuentra el anión nitrato ( $\text{NO}_2$ ). En la naturaleza los nitritos se forman por oxidación biológica de las aminas y del amoníaco o por reducción del nitrato en condiciones anaeróbicas.<sup>16</sup> El nitrato está presente de forma natural en el medio ambiente como consecuencia del ciclo del nitrógeno, que puede ser alterado por diversas actividades agrícolas e industriales. Entre éstas cabe destacar la utilización de fertilizantes nitrogenados en la agricultura o los vertidos orgánicos de origen doméstico e industrial no sometidos a tratamientos adecuados de depuración.<sup>19</sup> El nitrato está ampliamente distribuido en los alimentos, siendo las principales fuentes de exposición los vegetales y el agua de bebida. El nitrato es reducido a nitrito, durante su procesado y almacenamiento, como en el propio organismo (en la saliva y el tracto gastrointestinal). Se estima que un 5% del nitrato ingerido se transforma en nitrito endógenamente, lo que supone la fracción mayoritaria de la exposición global a este compuesto. Las principales vías de ingestión de nitrato y nitrito y sus posibles efectos tóxicos se representan en la Fig. 6.2.1.

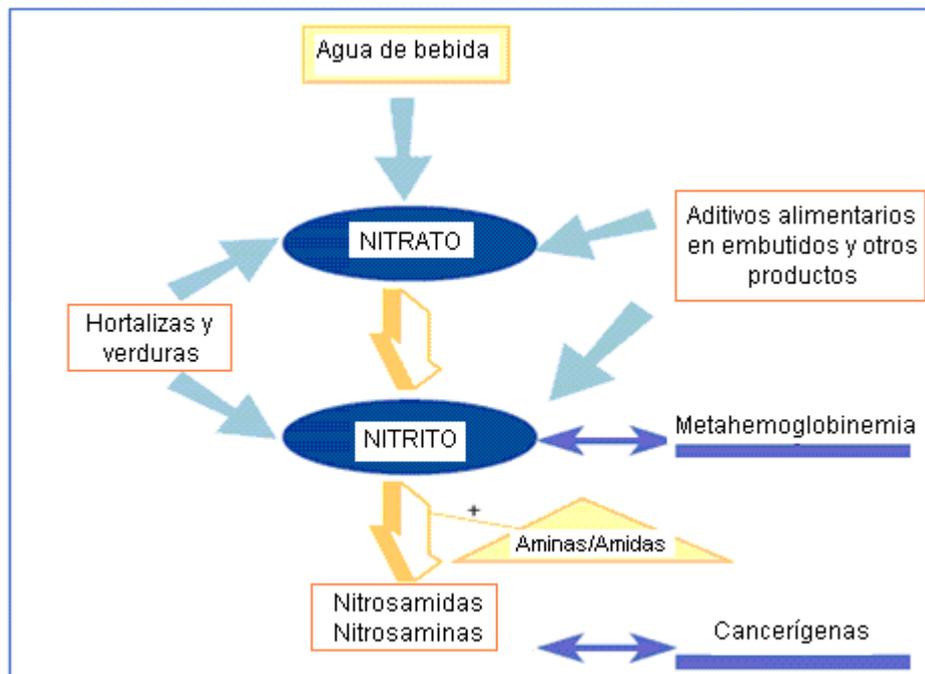


Fig.6.2.1. Vías de ingestión de nitrato y nitrito y sus posibles efectos tóxicos. Se estima que el 80% del cáncer humano es causado por factores ambientales asociados con los alimentos, el agua y el aire. Además de los hábitos dietéticos y el estilo de vida. Se atribuye a la alta ingesta de  $\text{NO}_2$  y  $\text{NO}_3$  cáncer gástrico basado en estudios clínicos y epidemiológicos. <<Amr N. Journal of food composition, 2001>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.2.1. USOS

Los nitratos, particularmente el potásico (salitre), se han utilizado desde la época romana en el curado de los productos cárnicos. Probablemente su efecto se producía también con la sal utilizada desde al menos 3 000 años antes, que, procedente en muchos casos de desiertos salinos, solía estar impurificada con nitratos. El efecto del curado, en el que participa también la sal y las especias es conseguir la conservación de la carne evitando su alteración y mejorando el color.<sup>22</sup> También se utilizan los nitratos en ciertos tipos de queso (Gouda y Mimolette), para evitar un hinchamiento excesivo durante su maduración. Este defecto está causado por un microorganismo emparentado con el causante del botulismo, pero inofensivo para la salud. No obstante, este tratamiento se usa poco, ya que el suero de queso queda enriquecido en nitratos y es muy difícilmente utilizable para obtener subproductos, además de altamente contaminante para el medio ambiente.<sup>22</sup> El principal uso del nitrato es como fertilizante. También se usa en la fabricación de nitritos, óxido nitroso, explosivos, pirotecnias, fósforos, aditivo alimentario, en la síntesis de diazoicos, en la industria textil y fotográfica.<sup>22</sup>

### 6.2.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El nitrato ingerido se absorbe rápidamente en el intestino delgado y se distribuye en el organismo, el nitrato llega al intestino grueso a través de la sangre y ahí se convierte rápidamente (en parte por los microorganismos fecales) en nitrito. Los nitritos se absorben por difusión a través de la mucosa gástrica y la pared intestinal.<sup>12</sup>

**Distribución:** Después de la absorción tanto nitritos como nitratos se distribuyen con rapidez a todos los tejidos por la unión de proteínas plasmáticas. En ratas se ha demostrado que los nitritos atraviesan la barrera placentaria.<sup>12</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>12</sup>

**Eliminación:** En el hígado los nitratos se convierten rápidamente en metabolitos desnitrogenados y nitritos inorgánicos, los cuales son excretados con la orina. Así, entre el 60% y el 70% de la dosis ingerida de nitratos se excreta con la orina durante las primeras 24 horas. Cerca del 25% se excreta en la saliva.<sup>12</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.2.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

En un individuo sano los nitratos y nitritos son rápidamente absorbidos por el tracto gastrointestinal. La acción microbiana que se produce tanto en el ambiente como en el tubo digestivo, produce la reducción del nitrato a nitrito (Fig. 6.2.3.1) <sup>23</sup>.

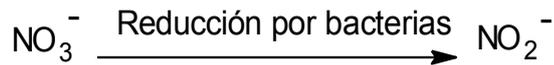


Fig. 6.2.3.1. Reducción del nitrato. Para que se lleve a cabo la reducción requiere la presencia de las bacterias adecuadas, principalmente micrococcos y lactobacilos. <<Raken M., España, 2003>>

La toxicidad propia del nitrito está relacionada con su poder oxidante. El nitrito oxida el  $\text{Fe}^{2+}$  de la hemoglobina a  $\text{Fe}^{3+}$  formando una metahemoglobina (Fig. 6.2.3.2). A causa de la carga positiva adicional, la sexta posición del hierro ya no queda disponible para fijar el oxígeno molecular en forma reversible sino que es ocupado por agua u otros aniones. <sup>23</sup>

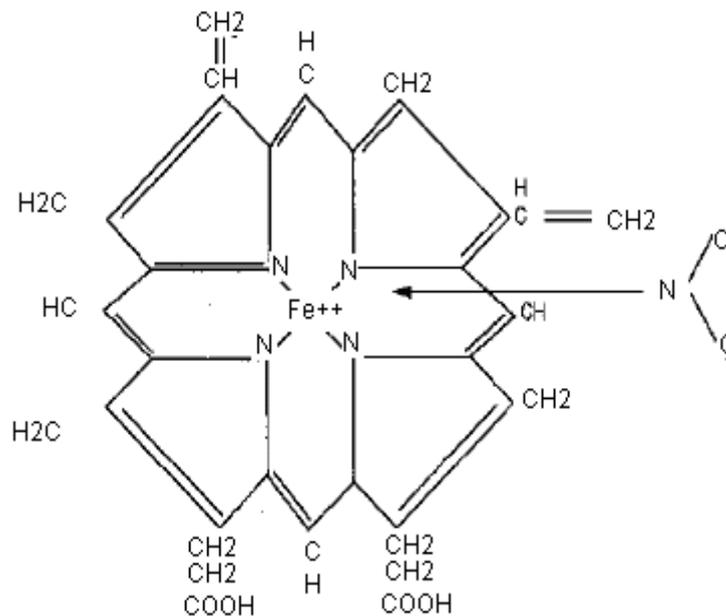


Fig. 6.2.3.2. Formación de metahemoglobina. Una vez en la sangre el nitrito, reacciona con el ión ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) de la desoxihemoglobina, formando metahemoglobina en la cual el hierro se encuentra en estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), por lo que es incapaz de transportar el oxígeno. <<Raken M., España, 2003>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

También los nitritos a su vez forman óxidos de nitrógeno que se combinan a través de la formación del ácido nitroso que se produce por el ácido gástrico y el medio acuoso lo que lleva a la formación de agentes alquilantes los cuales son potentes carcinógenos (Fig. 6.2.3.3).<sup>23</sup>

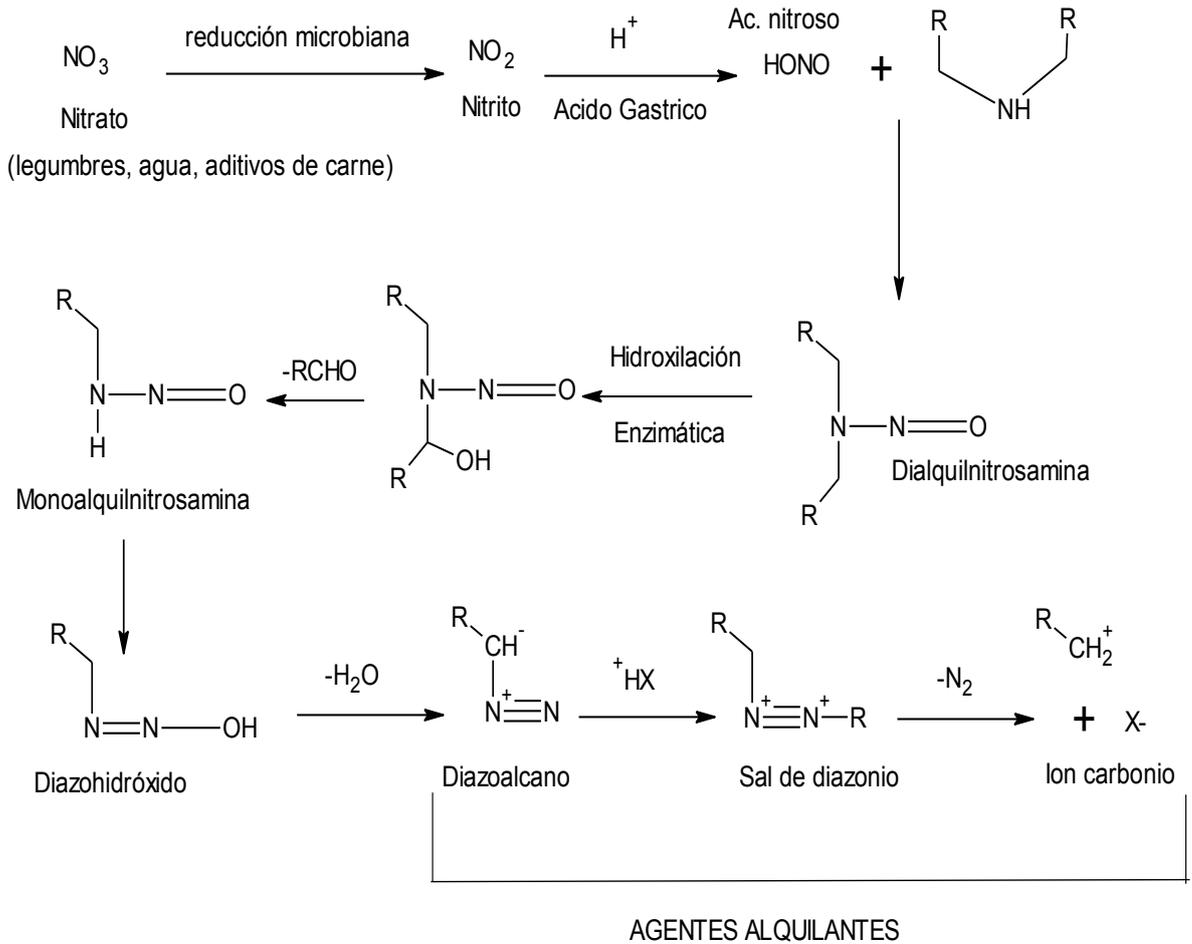


Fig. 6.2.3.3. Biotoxicación de nitratos y nitritos. Se produce una reducción del nitrato a nitrito y este a su vez forma ácido nitroso para dar posteriormente una nitrosamina y formar los agentes alquilantes, que son altamente cancerígenos. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.2.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> para el nitrito es de 85-180 mg/ kg causando primordialmente la metahemoglobinemia.

24

La toxicidad propia del nitrito está relacionada con su poder oxidante produciendo una hipoxia a nivel de los tejidos. El organismo humano es, en los adultos, capaz de luchar contra esta agresión ya que está equipado de un sistema enzimático apto para efectuar la reacción inversa y transformar la metahemoglobina en hemoglobina reducida. Por el contrario el organismo del niño no posee este sistema enzimático y los riesgos de intoxicaciones graves son mayores. Los signos de la metahemoglobinemia son la cianosis central del tronco y extremidades, signos y síntomas de hipoxia como depresión del SNC (dolor de cabeza, mareo, fatiga, debilidad, letargia), disnea. En altas dosis, el nitrito es un fuerte vasodilatador, a causa de su acción relajante sobre el músculo liso vascular, por lo que puede causar hipotensión y shock.<sup>24</sup>

### 6.2.5. TRATAMIENTO

Se utiliza un medicamento llamado azul de metileno para tratar a las personas con metahemoglobinemia severa.<sup>24</sup>

El ácido ascórbico también se puede utilizar para reducir el nivel de metahemoglobina.<sup>24</sup>

Los tratamientos alternativos abarcan oxigenoterapia hiperbárica y exanguinotransfusiones.<sup>24</sup>

En la mayoría de los casos de metahemoglobinemia adquirida no se requiere tratamiento, aparte de evitar el químico que causó el problema. El tratamiento, como una transfusión de sangre, se puede necesitar en casos severos.<sup>24</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.3 NITROSAMINAS

Las nitrosaminas están ligadas al problema de los nitritos y nitratos, pero de una forma más indirecta. El ión nitrito es uno de los compuestos necesarios para su síntesis; el otro compuesto necesario es una amina. El problema surge del hecho de que estos dos compuestos pueden ser ingeridos por el hombre, ya que se encuentran en ciertos alimentos.<sup>25</sup> Las nitrosaminas se encuentran en diversos alimentos como la carne ahumada, jamón cocido, salchichón, chorizo, salami y otros embutidos por su capacidad para inhibir el crecimiento de la bacteria *Clostridium botulinum*, causante del botulismo; además los encontramos en cosméticos y en la mayoría de los productos de goma.<sup>26</sup>

Las nitrosaminas son aminas que contienen un grupo funcional nitroso (-N-N=O), son estables, sólo se descomponen lentamente por la acción de la luz o en soluciones acuosas ácidas, además de ser termolábiles.<sup>27</sup> Estos compuestos se forman cuando un nitrógeno y un oxígeno de un compuesto "nitrosante" se unen al nitrógeno del grupo amino de un compuesto amínico.<sup>26</sup> Las nitrosaminas se forman también *in vivo* durante el metabolismo de los alimentos que contienen nitratos o nitritos (se forman, *in situ*, durante el metabolismo de los alimentos o bebidas que contienen nitratos o nitritos). Cabe aclarar que los nitratos se reducen a nitritos y luego a nitrosaminas. La reacción química para formar las nitrosaminas se acelera al freír los alimentos.<sup>25</sup>

#### 6.3.1. USOS

En el laboratorio las nitrosaminas se han empleado como disolventes selectivos, indicadores de polimerizaciones, y en prácticas de química orgánica (nitrosación de aminas secundarias).<sup>28</sup> Además se usan indirectamente como aditivos debido a que principalmente provienen de la reacción de ácidos con nitritos y aminas tanto secundarias como terciarias y compuestos de amonio cuaternario.<sup>29</sup> (véase sección 6.2.1 usos de nitritos y nitratos).

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.3.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** Las nitrosaminas se absorben a través de la piel, aunque con menor rapidez y en un porcentaje más bajo que por el tracto gastrointestinal (particularmente el intestino), y muy poco en el estómago. La vejiga también es muy permeable al paso de las nitrosaminas.<sup>29</sup>

**Distribución:** La nitrosaminas se distribuyen por el torrente circulatorio. De la sangre desaparecen prácticamente a las ocho horas. No se bioacumulan.<sup>29</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>29</sup>

**Eliminación:** Se excretan antes de las 24 horas, en forma de metabolitos y aductos, fundamentalmente por la orina, aunque se ha indicado su presencia en la leche humana y en la heces en pequeñísimas concentraciones.<sup>29</sup>

### 6.3.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

Los compuestos N-nitroso, incluyendo las nitrosaminas y las nitrosamidas, son formados mediante un proceso denominado N-nitrosación. Este proceso se lleva a cabo en el estómago de los seres humanos en la presencia de nitritos. (Las nitrosaminas son de mayor interés potencial debido a que, después del procesamiento de los alimentos son mucho más estables que las nitrosamidas). Los nitritos pueden ser introducidos en el estómago a través del consumo de alimentos que los contienen, y también como resultado de la reducción de nitratos a nitritos.<sup>25</sup>

Las nitrosaminas sufren biotransformación en el organismo (Figura 6.3.3.1). La principal vía para la activación metabólica es la acción de las enzimas microsomales hepáticas vinculadas a la acción del citocromo P-450 que determinan un metabolismo oxidativo. Otros órganos y células de diferentes especies animales, incluyendo al hombre, son capaces de llevar a cabo la biotransformación (tráquea, pulmón, esófago, colon, vejiga y mucosa bucal). Los productos de la oxidación involucran una  $\alpha$  hidroxilación y al final son fundamentalmente: formaldehído, dióxido de carbono, alcoholes, nitrógeno y bases nitrogenadas del ADN alquiladas.<sup>29</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

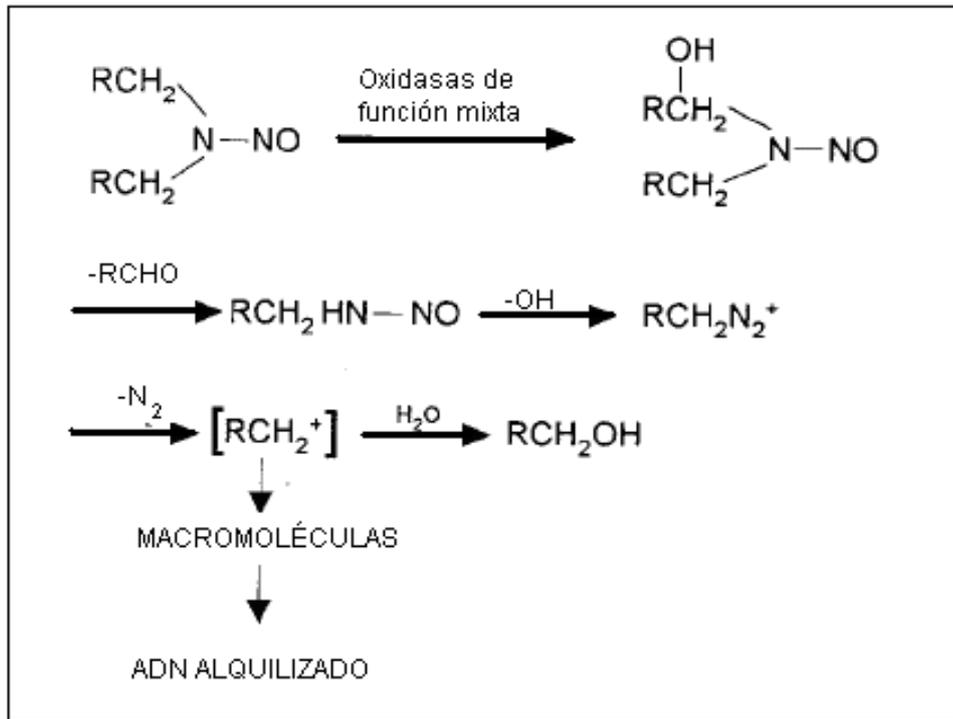


Fig. 6.3.3.1. Metabolismo oxidativo de las nitrosaminas. La activación metabólica de las nitrosaminas juega un papel determinante en sus efectos biológicos y para la salud; en cambio, las nitrosamidas no se transforman por vía enzimática y reaccionan directamente con la molécula de ADN dando lugar a aductos en por lo menos doce posiciones con grupos alquilo. <<Imagen obtenida de <http://bvsde.per.paho.org/bvsacd/eco/030492/030492-06.pdf>>>

El pH ácido del estómago favorece la formación de las nitrosaminas, la cual depende también de la concentración de las aminas nitrosables y del cuadro de la concentración de nitrito. La cinética de la reacción es de segundo orden para el nitrito, mientras que la biosíntesis de las nitrosaminas obedece a una cinética de primer orden.<sup>29</sup> Los compuestos N-nitroso muestran diferente especificidad en la alquilación del ADN. Los productos de la biotoxicación de las nitrosaminas son metabolitos activos que se descomponen en iones alquil carbonio o diazonio que son agentes alquilantes.<sup>27</sup> Las nitrosaminas se hidrolizan sin la participación de enzimas y alquilan todos los tejidos en que penetran. Los sitios de alquilación de las bases nitrogenadas más relacionadas con el proceso de carcinogénesis son O y N guanidinas (Fig 6.3.3.2).<sup>27</sup>

La formación de nitrosaminas se produce mayoritariamente a partir de la dimetilamina (DMA), seguida de la trimetilamina (TMA), estas pueden reaccionar con el nitrito para producir dimetilnitrosamina (DMN), que es la nitrosamina más común.<sup>25</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

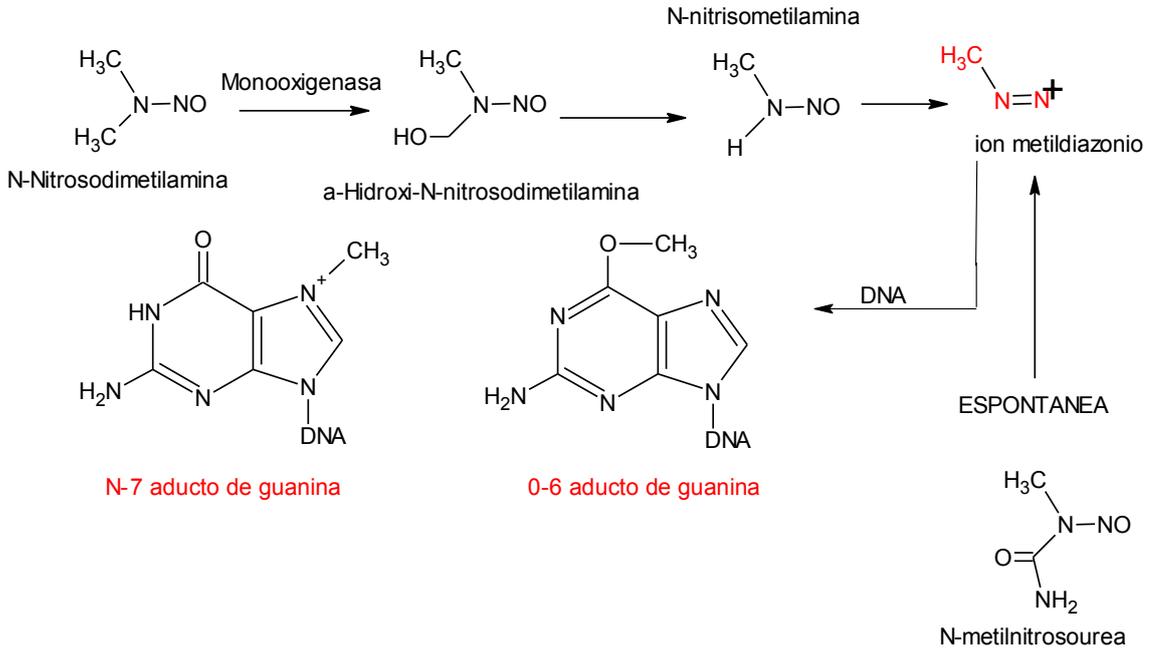


Fig. 6.3.3.2. Biotoxicación de las nitrosaminas. El ADN puede metilarse a partir de las nitrosaminas formadas en el estómago para que éstas a su vez formen el ión metilcarbonio, capaz de metilar ADN, ARN y proteínas. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

### 6.3.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

Dosis de sólo 0.1 mg/Kg de peso corporal puede provocar en el ganado vacuno efectos hepatotóxicos graves. En ratas la  $DL_{50}$  para la DMN es de 27-49 mg/Kg de peso corporal.<sup>24</sup>

La mayoría de los compuestos N-nitroso de interés en toxicología alimentaria son carcinógenos en humanos. Las nitrosaminas generadas ejercen sus efectos carcinógenos mediante este poder alquilante: la unión de los grupos alquilo (incluso los metilo, de pequeño tamaño) es suficiente para interferir en el apareamiento de las bases en la doble hélice de ADN. Este daño conlleva mutaciones y, con éstas, una probabilidad mayor de carcinogénesis.<sup>25</sup>

## **6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación**

---

---

Las nitrosaminas en una intoxicación aguda causan necrosis hepática en animales y humanos, oclusión fibrosa de las venas y hemorragia pleural y peritoneal en animales. La intoxicación crónica produce fibrosis hepática, proliferación de conductos biliares, hiperplasia hepática. En general las nitrosaminas son mutágenos y carcinógenos en roedores y producen cáncer en hígado, tracto respiratorio, riñón, vejiga urinaria, esófago, estómago, páncreas. Afectan los sistemas nerviosos periféricos y centrales, los órganos del tracto gastrointestinal y como para sus efectos no requieren activación metabólica desarrollan tumores en los sitios de aplicación o contacto inicial. <sup>25</sup>

### **6.3.5. TRATAMIENTO**

La formación de nitrosaminas se puede reducir mediante el uso de agentes reductores como el ascorbato sódico y otros antioxidantes, que se ha demostrado que inhiben la formación de DMN.<sup>24</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.4 MICOTOXINAS (AFLATOXINA B1)

Son compuestos originados por el metabolito de hongos verdaderos (Eumicetos) llamándose micotoxinas y al trastorno de la enfermedad se le conoce como micotoxicosis.<sup>30</sup> La producción de toxinas en granos requiere que estos sean contaminados por el hongo bajo las condiciones adecuadas de humedad. Las micotoxinas pertenecen a diferentes grupos de compuestos orgánicos, en general son termoestables y no son volátiles, su efecto tóxico puede ser agudo en el caso de ingerir una dosis alta o bien crónico.<sup>30</sup>

La palabra aflatoxina (AF) se utiliza para designar a una serie de compuestos fluorescentes del tipo de las furanocumarinas, siendo la aflatoxina  $\beta_1$  la más tóxica de las al menos 13 diferentes tipos de aflatoxinas producidas en la naturaleza (Fig. 6.4.2). Las aflatoxinas son metabolitos producidos por *Aspergillus flavus* o especies afines como *A. Parasiticus* (Fig. 6.4.1).<sup>30</sup>

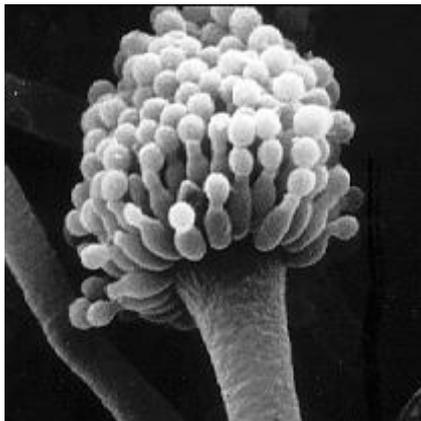


Fig. 6.4.1. *Aspergillus*. Las Aflatoxinas son metabolitos secundarios producidos por algunas de las especies de *Aspergillus* que crecen en productos alimenticios, y que por su consumo pueden afectar el metabolismo de casi todos los seres vivos, incluyendo los humanos y los animales.

<<Imagen obtenida de <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Aspergillus.gif>>>

El primer caso relacionado a las aflatoxinas fue descubierto al principio de la década de los años sesenta, al observarse que varios pavos morían presentando lesiones de hígado. El compuesto responsable fue aislado de una pasta brasileña de cacahuate, la cual fue usada como parte del alimento para estos animales.<sup>30</sup>

Los productos agrícolas pueden llegar a contaminarse con aflatoxinas y algunos productos donde podemos encontrar este tipo de contaminación son el maíz, maní, girasol, almendras, nueces, legumbres, frutas (higos), etc.<sup>30</sup> Las aflatoxinas también se encuentran en leche, queso, semilla de algodón, higos, especias, y una variedad de otros alimentos.

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

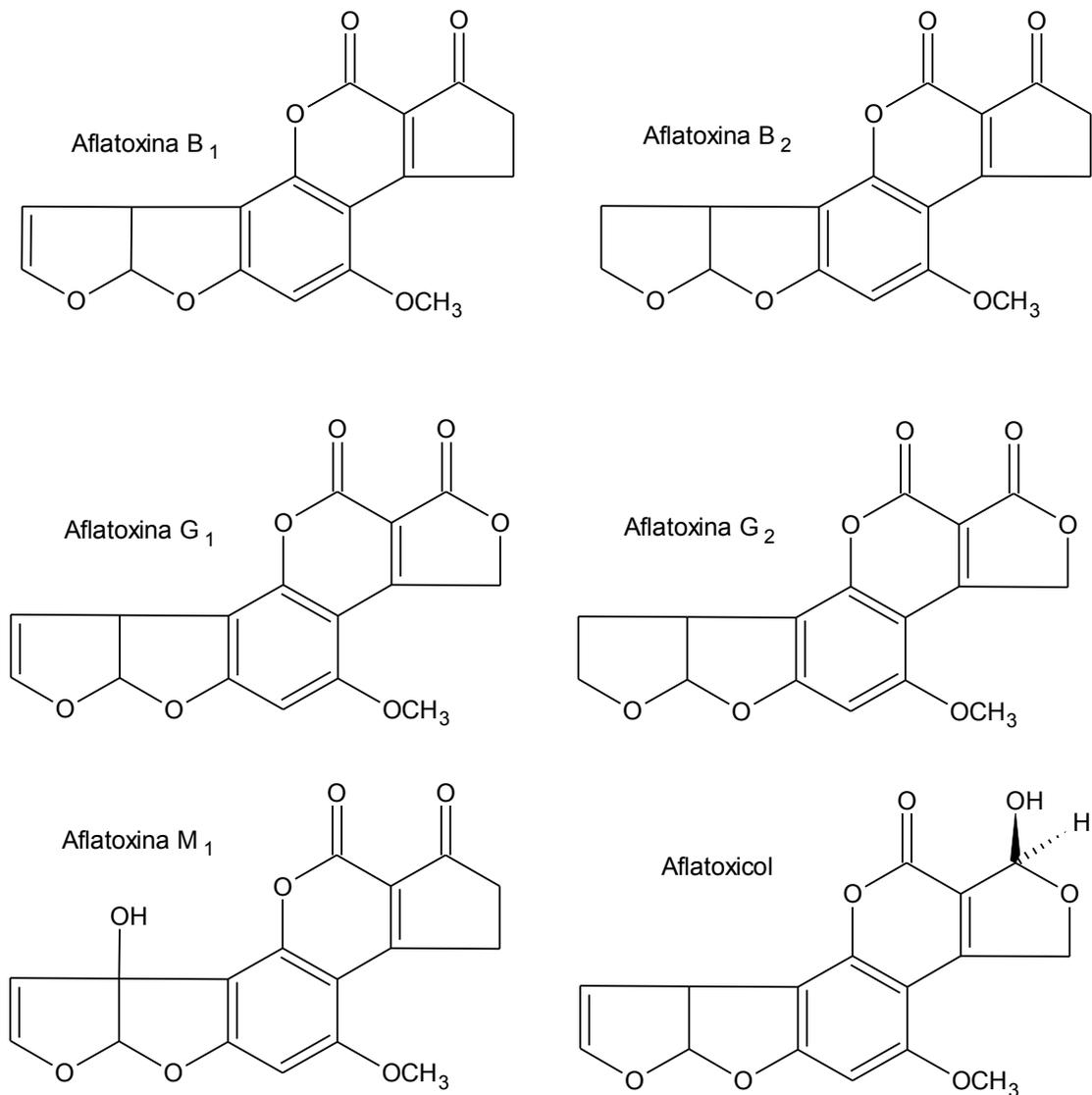


Fig. 6.4.2 Aflatoxinas. Las aflatoxinas más comunes son las B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>. <<Valle Vega Pedro, México 1986 >>

### 6.4.1. USOS

No existen usos comerciales o médicos para esta micotoxina. Pero cabe mencionar que las aflatoxinas son de gran interés para la industria de la alimentación animal. Una exposición a niveles no deseables de aflatoxinas puede resultar en problemas de alimentación, pérdida de peso y posibilidad de muerte rápida. La FDA considera la aflatoxina un contaminante inevitable del alimento.<sup>31</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.4.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** La aflatoxina B1 es absorbida en el intestino delgado.<sup>31</sup>

**Distribución:** La aflatoxina B1 se distribuye a través del torrente sanguíneo y por medio de la unión con proteínas plasmáticas hasta el hígado. <sup>31</sup>

**Biotransformación:** En hígado por el retículo endoplasmático. <sup>31</sup>

**Eliminación:** La aflatoxina B1 se excreta por medio de la orina. <sup>31</sup>

### 6.4.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

La aflatoxina B1 entra por la célula y es metabolizada por el retículo endoplasmático para ser hidroxilada y metabolizarse en varios compuestos tales como las aflatoxinas P<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, Q<sub>1</sub>, principalmente (Fig. 6.4.3.2). También dan a lugar a la formación de la aflatoxina B<sub>1</sub>-epóxido; este compuesto puede ser detoxificado por la acción de una transferasa inducible para dar un conjugado con el glutatión en su forma tiólica (GSH), alternativamente el epóxido también presenta afinidad por diversas macromoléculas como los ácidos nucleicos y proteínas a las que se unen covalentemente. El aducto de ADN formado es aflatoxina B<sub>1</sub>-guanina. La unión del epóxido a las proteínas es responsable de la toxicidad y origina la eliminación de un aducto, aflatoxina B<sub>1</sub>-lisina, que se emplea como biomarcador en suero (Fig. 6.4.3.1). <sup>31</sup>

En resumen, la biosíntesis de las aflatoxinas presenta dos etapas:

- Común a las sustancias líquénicas, se inicia con la formación de malonil-CoA a partir de acetato que conduce a la aparición de hexanoil-CoA y acaba en una antraquinona decacetoídica.<sup>30</sup>
- El precursor de la antraquinona (hexanoil-CoA) evoluciona en una secuencia de compuestos determinada que en parte también la tienen ciertos líquenes: ácido

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

norsolínic (NOR), averantina (AVN), hidroxiaverantina (HAVN), averufina (AVF) versicanal (VAL), aflatoxina B1 entre otros.<sup>30</sup>

La molécula AFB1-8,9 epóxido es la responsable de la actividad carcinogénica y mutagénica de la aflatoxina B1. Debido a su unión con el N7-de la guanina del ADN y la inducción de una carga positiva en el imidazol, lo cual da lugar a un derivado de anillo abierto: la formamidopirimidina, que es importante ya que inicia tumores que dan a lugar a una mutación de G→T en la tercera base del codón 249 del gen.<sup>30</sup>

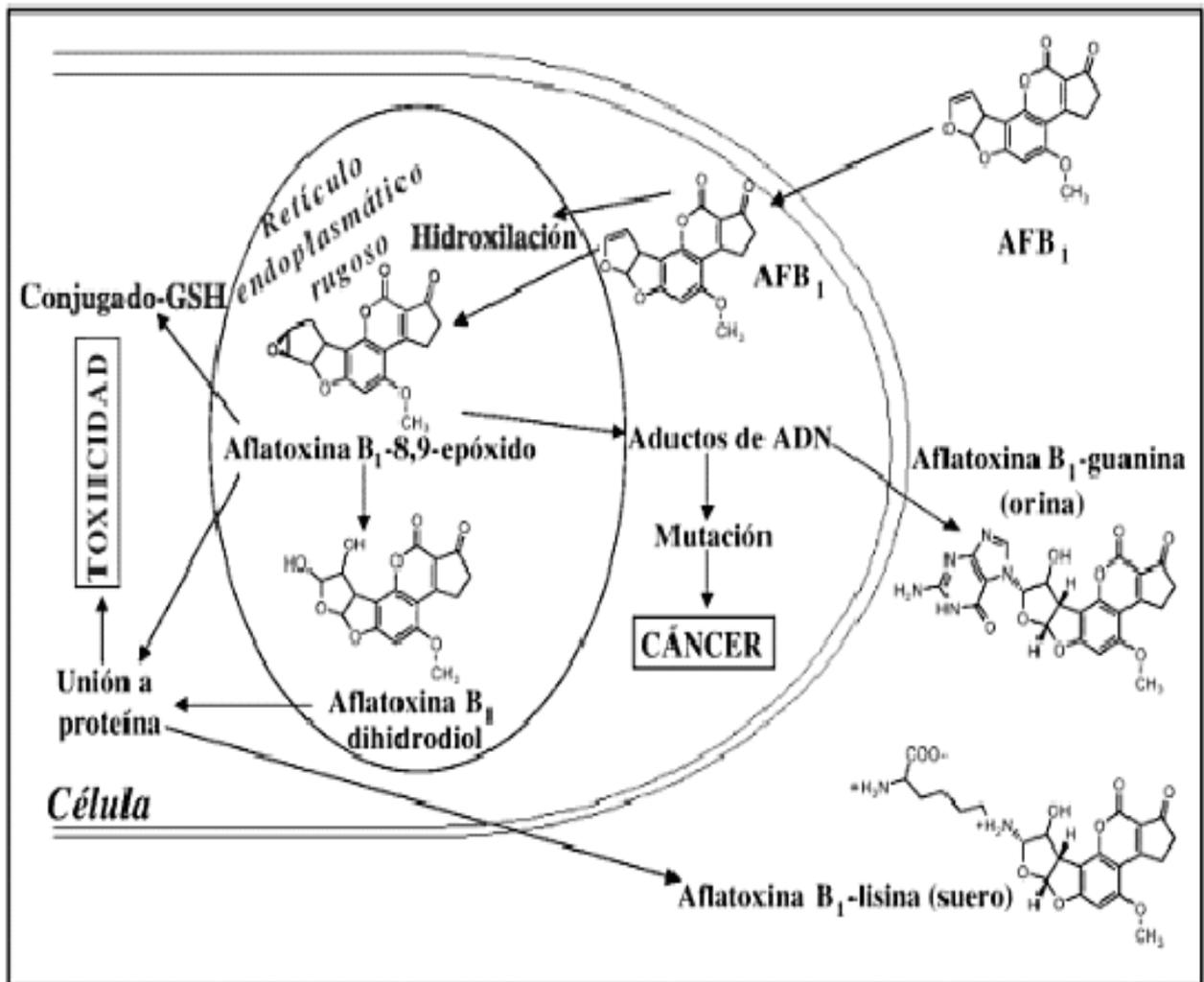


Fig. 6.4.3.1. Mecanismo de biotoxicación de la aflatoxina B1. Para que la acción tóxica de la aflatoxina ocurra es necesario que ésta tenga un cambio metabólico, el cual ocurre cuando la aflatoxina B1 llega al hígado. Dicho cambio ocurre en la función microsomal citocromo P-450 y participa el O<sub>2</sub> y las enzimas dependientes del NADPH localizadas en el retículo endoplásmico de las células. <<Soriano J., España, 2007>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

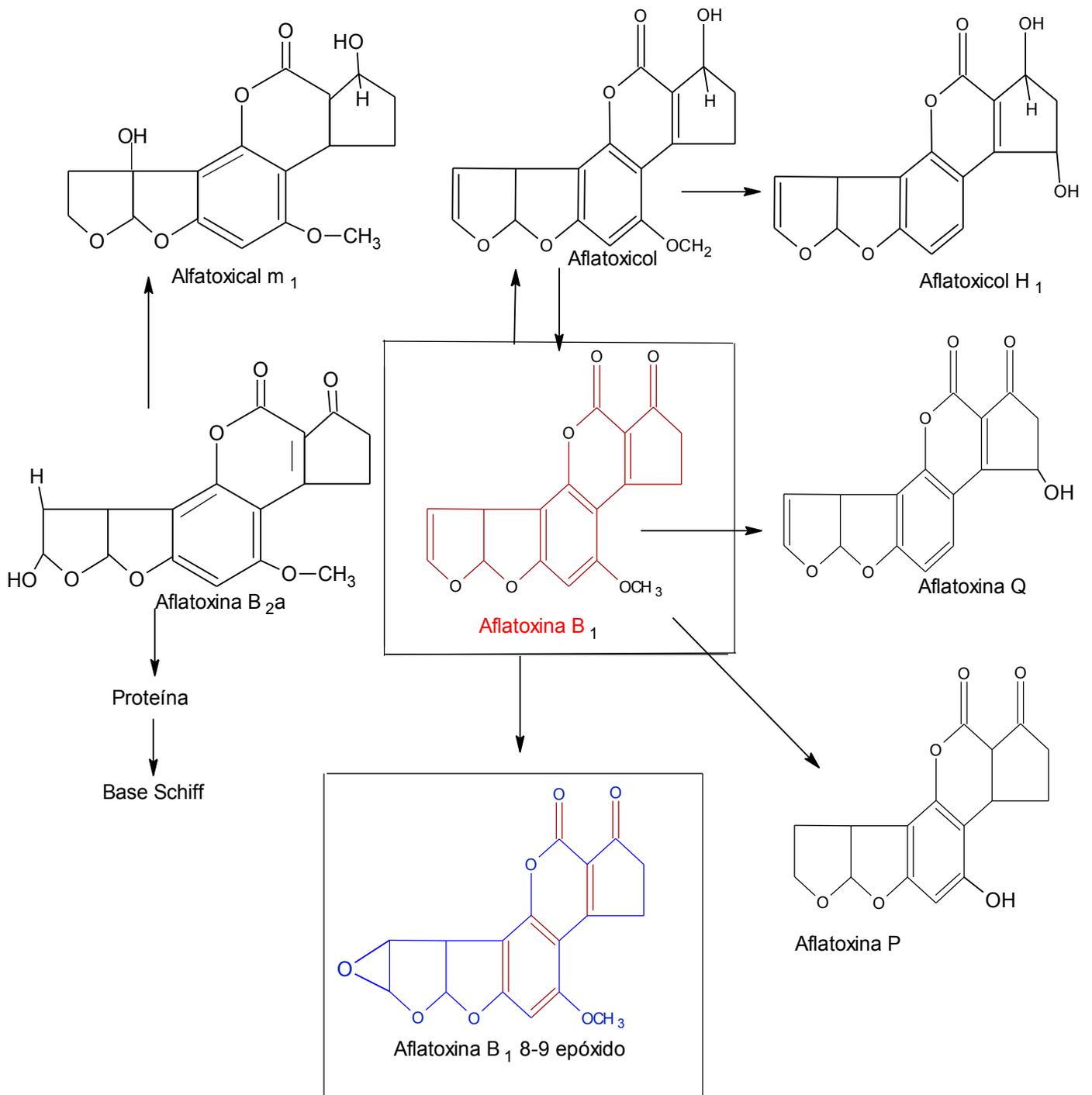


Fig. 6.4.3.2. Formación de diferentes tipos de aflatoxinas. En el retículo endoplasmático se producen diferentes tipos de aflatoxinas además de aflatoxina B<sub>1</sub>-8-9-epóxido <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.4.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> de la aflatoxina B<sub>1</sub> en ratas es de 5.50-17-90 mg/Kg, en perros la DL<sub>50</sub> es de 0.5-1 mg/Kg de peso corporal.<sup>31</sup>

La aflatoxina β<sub>1</sub> es un hepatocarcinógeno potente conocido, aunque también puede dañar otros órganos como el riñón y el intestino delgado.<sup>31</sup>

En la especie humana, las aflatoxinas son probablemente responsables de múltiples episodios de intoxicaciones masivas, con producción de hepatitis aguda, en distintas zonas de la India, Sudeste Asiático y África tropical y ecuatorial, y un factor de agravamiento de enfermedades producidas por la malnutrición, como el kwashiorkor (malnutrición proteica en niños). También son responsables muy probablemente, combinadas con otros factores, de la elevada tasa de cáncer hepático observado en algunas de esas zonas. Desde 1988, la OMS considera a la aflatoxina B<sub>1</sub> como un carcinógeno para el hombre.<sup>30</sup>

El grado de toxicidad y carcinogenicidad de las aflatoxinas sigue el orden <sup>30</sup>:

$$B_1 > G_1 > B_2 > G_2 >$$

Las lesiones observadas después de una intoxicación aguda incluyen degeneración grasa y necrosis del parénquima hepático, fibrosis y proliferación de conductos biliares. La sintomatología se caracteriza por el decaimiento, falta de apetito, ataxia, ictericia, convulsiones y producir la muerte. Entre otros síntomas clínicos tenemos en caso de una toxicidad aguda, muerte súbita signos de depresión, disnea, tos, anorexia, descargas nasales, anemia, heces sanguinolentas y posibles convulsiones. Toxicidad subaguda. Se desarrolla hipoprotinemia, hematomas, enteritis, hemorragias. Toxicidad crónica. Disminución gradual de la eficiencia alimentaria, productividad y ganancia de peso, piel arrugada, anemia, abdomen aumentado, íteró ligero, depresión y anorexia. Pueden ocurrir abortos.<sup>31</sup>

### 6.4.5 TRATAMIENTO

Se pueden realizar tratamientos de destoxicación basados en principios físicos tales como extracción con disolventes, uso de adsorbentes, inactivación con calor y por radiación. Además también se pueden usar métodos químicos como amoniación que es el principal método usado en la descontaminación de aflatoxinas en el maíz y la nixtamalización principalmente. Todo ello para reducir los metabolitos tóxicos de las aflatoxinas.<sup>31</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.5. TIOGLUCÓSIDOS

Los tioglucósidos (Fig. 6.5.1) son un grupo de compuestos nitrogenados derivados de aminoácidos que, al igual que los glucósidos cianogenéticos, pueden ser degradados enzimáticamente, dándose la circunstancia de que la enzima mirosinasa se presenta en la propia planta y su acción produce la hidrólisis del enlace glicosídico.<sup>32</sup> Diferentes glucósidos del tipo glucosinalato (tioglucósido) son promotores del bocio. Su acción se debe a que inhiben la disponibilidad del  $I_2$  para la glándula tiroides causando hipertiroidismo.<sup>33</sup> Estos compuestos se encuentran en plantas crucíferas y especialmente en sus semillas (mostaza, col, berza, nabo, etc.), además se encuentra en once familias de dicotiledóneas, pero principalmente en crucíferas y en una tercera parte en el género Brassica (mostazas y coles, hortalizas). Se han identificado unos 60 glucosinatos distintos en no menos de 300 plantas incluidas en esta familia.<sup>18</sup>

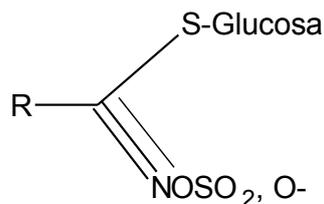


Fig. 6.5.1. Formula general de los glucosinatos. <<Valle Vega Pedro, México, 2000>>

#### 6.5.1. USOS

Los glucosinatos son los responsables del sabor picante de especias como la mostaza o los rábanos picantes.<sup>34</sup> El aceite de mostaza es una especie de antibiótico de amplio espectro, actúa sobre el metabolismo de los microorganismos impidiendo su normal desarrollo. Tradicionalmente el rábano rústicano (picante), los berros y la lechuga capuchina se han empleado en el tratamiento de heridas e infecciones urinarias. Se ha calculado que la ingesta de 10 a 20 g de rábano picante al día puede acabar con infecciones bacterianas o micóticas (hongos); así como también que el consumo de 10 a 40 g de hojas de berros o de capuchina puede combatir con éxito la cistitis. El consumo de estos aceites penetrantes y picantes no debe exagerarse, ya que su exceso puede irritar el estómago y los intestinos.<sup>18</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.5.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** Los glucosinolatos son sustancias liposolubles que se absorben principalmente en el intestino delgado.<sup>35</sup>

**Distribución:** Los glucosinolatos se distribuyen a través del torrente sanguíneo y por medio de la unión con proteínas plasmáticas.<sup>35</sup>

**Biotransformación:** En hígado y riñón.<sup>35</sup>

**Eliminación:** Los glucosinolatos se eliminan de forma prácticamente inalterada por las vías urinarias y respiratorias. Este es el motivo por el que los aceites aromáticos de las raíces y hojas picantes de las plantas citadas son efectivos en las inflamaciones de la vejiga urinaria y contra la tos.<sup>35</sup>

### 6.5.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

Los glucosinolatos constituyen un mecanismo de defensa para la planta. Los glucosinolatos son inocuos, pero cuando la planta está siendo devorada por un animal o digerida por un rumiante las enzimas mirosinasas (que están en idioblastos especializados, ricos en proteínas llamados células de mirosina que se encuentran en el tejido parenquimático, de tal manera que se encuentran separadas de los glucosinolatos hasta que se produce daño tisular o autólisis, generado durante el proceso de molienda<sup>33</sup>) entra en contacto con los glucosinolatos y por medio de una hidrólisis genera glucosa, ácido sulfúrico y compuestos volátiles como <sup>35</sup>:

- Isotiocianatos: irritan las mucosas. Si se han ingerido previamente, tienen efectos antitiroideos.
- Oxazolidin-2-tionas: inhibe el crecimiento y provoca bocio.
- Nitrilos: inhiben el crecimiento y provocan lesiones en hígado y riñón.
- Tiocianatos: efectos antitiroideos.<sup>35</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

Mediante una hidrólisis ácida se libera una molécula de ácido sulfúrico, la cual es altamente irritante para mucosas, membranas y tejidos en general (Fig. 6.5.3.1).<sup>30</sup>

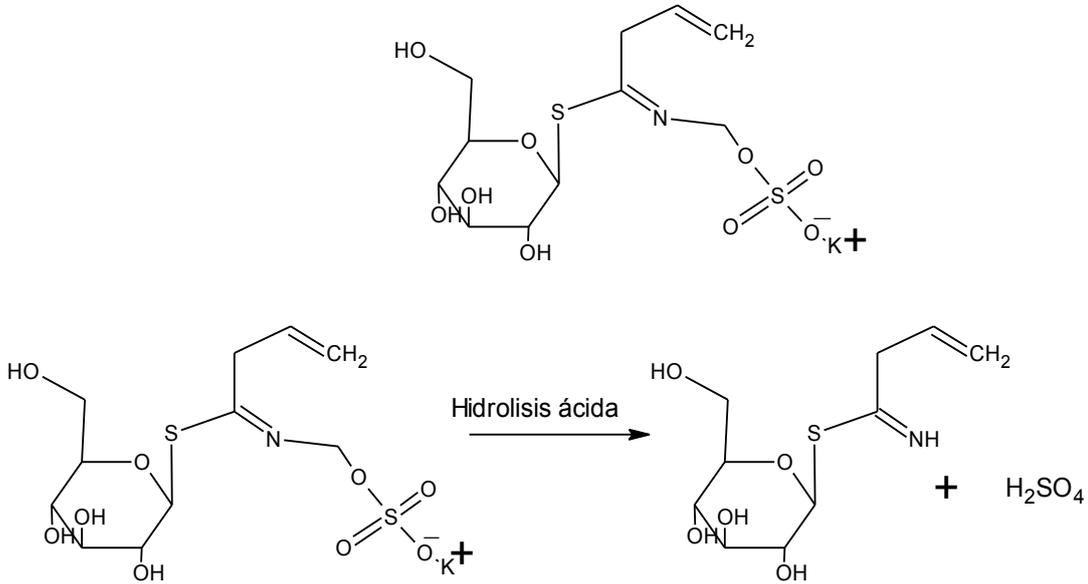


Fig. 6.5.3.1 Hidrólisis ácida del glucosinolato. Con una primera hidrólisis se forma ácido sulfúrico

<<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

Mediante una sucesiva hidrólisis se libera una molécula de cianuro, la cual puede entrar en la cadena respiratoria e intervenir en la respiración celular, inhibiendo la cadena respiratoria (Fig. 6.5.3.2).<sup>30</sup>

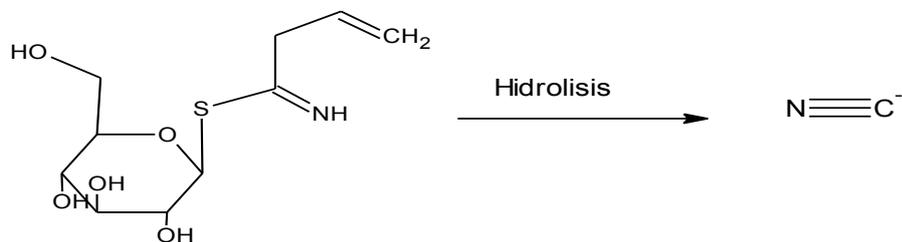


Fig. 6.5.3.2. Inhibición en la cadena respiratoria por glucosinolatos. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

Cuando se parte de glucosinolatos cuyo R es un indol, los isotiocianatos que se forman son inestables y evolucionan hasta formar indoles. El mecanismo general de los glucosinolatos es (Fig. 6.5.3.3):

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

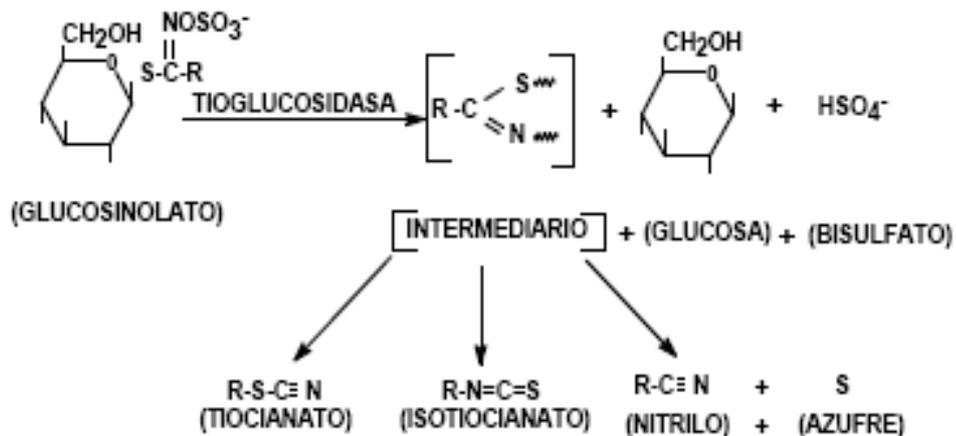


Fig. 6.5.3.3 Biotoxicación de los glucosinolatos. Representación de la hidrólisis de las glucosinolatos

hasta dar lugar a productos tóxicos <<Valle Vega Pedro, México, 2000>>

### 6.5.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACION

La DL<sub>50</sub> en ratones es de 16 400 mg/Kg de peso corporal.<sup>18</sup>

Los glucosinolatos son tóxicos, causando gastroenteritis aguda, salivación e irritación de la boca, disminuyendo los niveles de glutatión en sangre y reduciendo la ingestión voluntaria. Asimismo, la aplicación sobre la piel durante largo tiempo puede provocar ulceraciones de difícil cicatrización.<sup>30</sup>

Estos compuestos son tóxicos para insectos y en algunos mamíferos pueden inducir hipotiroidismo, formación de bocio, debido a la actividad antitiroidea de los isotiocianatos. Igualmente pueden inducir abortos.<sup>30</sup>

### 6.5.5. TRATAMIENTO

La toxicidad de los glucosinolatos se puede reducir por medio de: tratamiento por calor húmedo o extracción de tioglucósidos con agua caliente, bases o acetona.<sup>30</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.6 CICLIMATO

La fórmula del ciclamato se corresponde con el ácido ciclohexisulfamílico y sus sales (Fig.6.6.1). El ciclamato posee un ciclohexano el cual es hidrófobo, repeliendo el agua, aunque esto se compensa por la capacidad de los grupos  $-\text{OSO}_2-$  y  $-\text{NH}$  de formar puentes de hidrogeno, con lo que al final la molécula es soluble.<sup>36</sup> Es 30-35 veces más dulce que el azúcar de caña. Su síntesis es por sulfonación de ciclohexilamina con ácido clorosulfónico.<sup>23</sup>

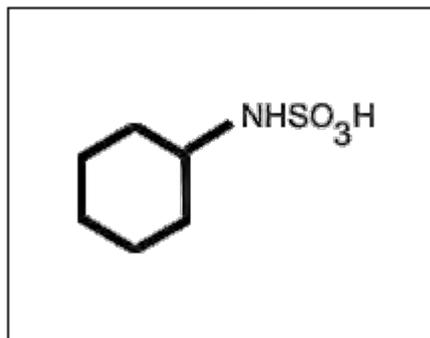


Fig. 6.6.1 Fórmula del ciclamato de sodio. <<<Valle Vega Pedro, México, 2000>>

#### 6.6.1. USOS

El ciclamato es un edulcorante no calórico descubierto en 1937, que ha sido considerado hasta cincuenta veces más dulce que otros endulzantes bajos en calorías. A partir de 1970, ante la sospecha de que podía actuar como cancerígeno, se ha prohibido su uso como aditivo alimentario en muchos países, entre ellos Estados Unidos, Japón e Inglaterra. El ciclamato es denominado en la industria alimenticia con las siglas E 952. Su forma más común de aplicación es la sal sódica o cálcica cuyo poder edulcorante es menor que el de la sacarina. Las condiciones de aplicación ofrecen un amplio margen de estabilidad al pH y la temperatura y una solubilidad igual a la de la sacarina lo que permite su utilización sin problemas en bebidas carbónicas. También se puede utilizar en yogures edulcorados y como edulcorante de mesa.<sup>23</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

El ciclamato tiene un amplio abanico de aplicaciones en alimentos y bebidas, particularmente en combinación con otros edulcorantes bajos en calorías. Se usa normalmente en las siguientes categorías<sup>23</sup>:

- edulcorantes de mesa
- bebidas instantáneas
- confituras y mermeladas
- bebidas refrescantes
- postres y gelatinas
- productos farmacéuticos
- frutas en conserva
- bebidas para deportistas
- batidos
- té frío
- productos lácteos
- etc.

### 6.6.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El ciclamato se absorbe parcialmente en el intestino (principalmente en el área baja del intestino).<sup>37</sup>

**Distribución:** El ciclamato se distribuye a través del torrente sanguíneo.<sup>37</sup>

**Biotransformación:** Por medio de una pequeña proporción en el intestino, por acción de la flora intestinal.<sup>37</sup>

**Eliminación:** El ciclamato se excreta prácticamente inalterado por riñones.<sup>37</sup>

### 6.6.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

Se han realizado varios estudios acerca de la metabolización del ciclamato a ciclohexilamina, donde se ha observado que aproximadamente el 20% de la población son capaces de biotransformar el ciclamato esto debido a variabilidades idiosincráticas del individuo en donde tienen la capacidad por medio de una pequeña proporción en el intestino, por acción de la flora intestinal metabolizar el ciclamato a ciclohexilamina (Fig. 6.6.3.1).<sup>37</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

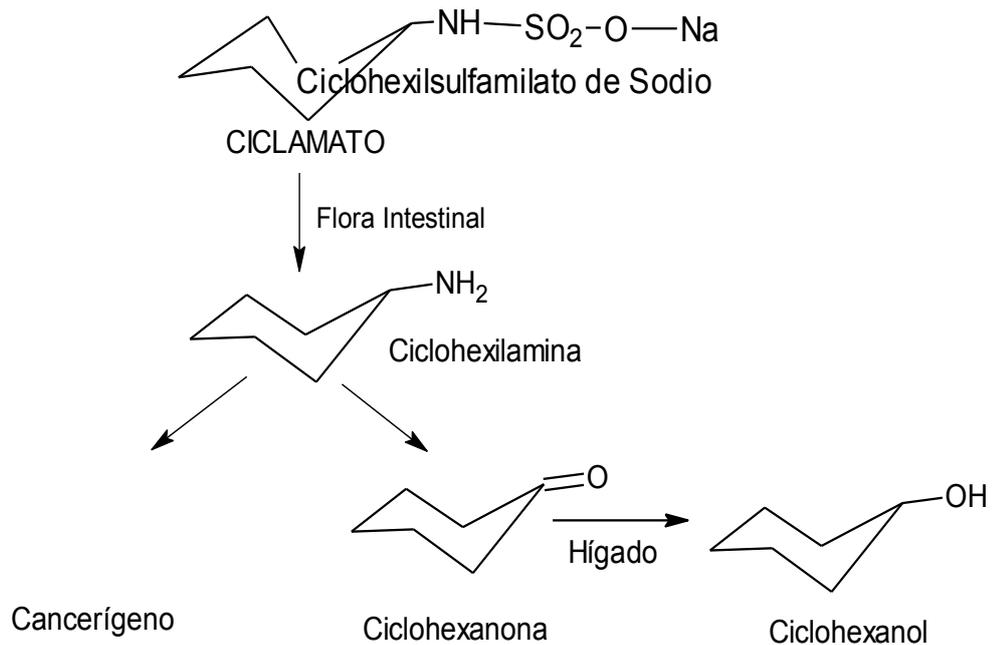


Fig. 6.6.3.1. Biotoxicación del ciclamato. Los productos de la degradación de ciclamatos causan daño en cromosomas, deformaciones en fetos, además de cierta acción simpaticomética, libera catecolaminas en las terminaciones simpáticas, por lo cual quedo prohibido su uso. <<Valle Vega Pedro, México 1986, >>

### 6.6.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACION

La  $DL_{50}$  del ciclamato es de 15-16 g/Kg en ratas y administrado por vía oral.<sup>38</sup>

El efecto cancerígeno no sería debido al propio ciclamato, sino a un producto derivado de él, la ciclohexilamina. El organismo humano no es capaz de transformar el ciclamato en este derivado, pero sí la flora bacteriana presente en el intestino.<sup>37</sup> El grado de transformación depende mucho de los individuos, variando pues también la magnitud del posible riesgo. Todos los datos acerca de los efectos negativos del ciclamato se han obtenido a partir de experimentos en animales utilizando dosis muchísimo mayores que las ingeridas por un consumidor habitual de bebidas bajas en calorías, por lo que la extrapolación no es fácil, y de hecho no existe un acuerdo general acerca de la seguridad o no del ciclamato. Desde su prohibición en Estados Unidos, la principal compañía fabricante ha presentado a las entidades gubernamentales varias solicitudes para que esta prohibición fuera retirada, en base a los

## **6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación**

---

---

resultados de múltiples experimentos posteriores a su prohibición en los que no se demostraba que fuese cancerígeno.<sup>37</sup> Esta sustancia tiene mayores riesgos potenciales en el caso de los niños, a los que están destinados muchos productos que la contienen, ya que en ellos la dosis por unidad de peso es evidentemente mayor, al ser ellos más pequeños.<sup>37</sup>

### **6.6.5. TRATAMIENTO**

En caso de ingesta no existe tratamiento. El riesgo ocasionado por el consumo de este aditivo en caso de existir, es sin duda sumamente pequeño, pero existen otros edulcorantes alternativos cuyos riesgos son menores como lo son los edulcorantes naturales.

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.7 BENZO-a-PIRENO

La familia de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) es un grupo de hidrocarburos que consisten en moléculas que contienen dos o más anillos aromáticos de 6 carbonos fusionados. La mayoría de los PAHs contienen habitualmente anillos de benceno fusionados aunque hay que tener en cuenta la existencia de PAHs basados en estas estructuras que contienen grupos alquilo.<sup>39</sup> Existen más de 100 grupos de PAHs diferentes. Los PAHs se consideran compuestos orgánicos persistentes, por lo que pueden permanecer en el medioambiente durante largos periodos de tiempo sin alterar sus propiedades tóxicas.<sup>40</sup>

La solubilidad en agua decrece según aumenta su peso molecular y el tamaño de la molécula, con el consiguiente aumento del carácter lipofílico. La persistencia en el medio también aumenta con el tamaño. Existen una gran variedad de fuentes de estos hidrocarburos. Las principales fuentes antropogénicas de mayor contribución son los procesos industriales, la incineración y las plantas de generación eléctrica. Los combustibles fósiles también los contienen.<sup>41</sup>

El benzo- $\alpha$ -pireno es un hidrocarburo policíclico aromático potencialmente carcinógeno y que contienen algunos alimentos, como las carnes y el pescado. El benzo- $\alpha$ -pireno pertenece a una clase de hidrocarburos aromáticos y que comparten una estructura química básica, el anillo de benceno. Son compuestos poco solubles en agua por tener propiedades hidrofóbicas consistentes en 2 o más anillos bencénicos, ya sea en forma simple o múltiple, formando cadenas o racimos.<sup>40</sup>

#### 6.7.1. USOS

Los PAHs son componentes naturales de materias primas orgánicas por lo que se usan en la mayoría de los productos, especialmente de petróleos crudos; generados por pirólisis de materia orgánica, están presentes en todo el medio ambiente y se puede estar expuesto a estas sustancias en el hogar, en el aire libre o en el lugar de trabajo. Algunos ejemplos del contenido de benzo- $\alpha$ -pireno en diferentes productos son el carbón, el alquitrán, en los

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

productos de madera tratados con creosota, en cereales, granos, harina, pan, vegetales, frutas, carne, alimentos procesados o escabechados y en la leche de vaca o leche humana contaminadas.<sup>41</sup>

Se han encontrado PAHs en las plantas de producción de coque, de betún y asfalto, en los lugares donde se realiza la gasificación del carbón, en ahumadores, en plantas de producción de aluminio y en instalaciones para la aplicación de alquitrán. Los trabajadores pueden estar expuestos a los PAHs a través de la inhalación de los gases de los tubos de escape de los motores y por utilizar productos que contienen PAHs provenientes de diferentes industrias como la minería, la refinación del petróleo, la metalistería, la producción de compuestos químicos, el transporte y la industria eléctrica, en el humo del cigarrillo, los gases de los tubos de escape de los vehículos, en los incendios forestales, los incendios agrícolas, la quema de madera en las casas, la incineración de desechos industriales y municipales y los sitios de desechos peligrosos.<sup>41</sup>

### 6.7.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El benzo- $\alpha$ -pireno es absorbido después de la ingestión, inhalación y del contacto cutáneo, absorbiéndose a través de la piel, pulmones o por medio de tejidos del cuerpo que contienen grasa, además de ser absorbidos por el tracto gastrointestinal.<sup>41</sup>

**Distribución:** El benzo- $\alpha$ -pireno se distribuye a través del torrente sanguíneo y la linfa, almacenándose principalmente en riñones, hígado y tejidos grasos como el pecho. En el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios se acumulan en menor cantidad.<sup>41</sup>

**Biotransformación:** En riñón, hígado.<sup>41</sup>

**Eliminación:** El benzo- $\alpha$ -pireno se excreta por riñones a través de la orina y heces, además los metabolitos no conjugados que se excretan en la bilis pueden hidrolizarse por la acción de las enzimas de la flora intestinal y reabsorberse.<sup>41</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.7.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

En la fórmula del benzo- $\alpha$ -pireno (Fig. 6.7.3.1) se aprecia una zona cóncava que ha recibido el nombre de Región L y otra parte de la molécula con los anillo dispuestos en línea recta (Región K); en cada una de ellas hay diferente densidad electrónica que influye en su reactividad.<sup>42</sup>

Cuando el benzo- $\alpha$ -pireno es oxidado por las oxidasas de función mixta (MFO), dependientes del citocromo P-450, y concretamente por la benzopireno-3-monooxigenasa y una arilhidrocarburo hidroxilasa (AHH), se forman epóxidos, de éstos, los situados en la Región L son los más electrofílicos y reaccionan con grupos nucleofílicos biológicos presentes en proteínas, ácidos nucleicos, etc., lo que origina necrosis, mutaciones, cáncer y malformaciones (teratogénesis).<sup>42</sup>

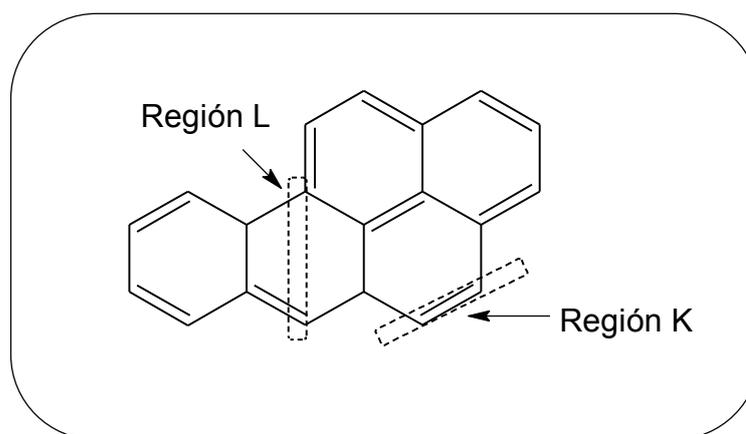


Fig. 6.7.3.1. Fórmula del benzo- $\alpha$ -pireno. La región L es conocida también como bahía y la Región K como no bahía. <<Repetto, M., España, 1997>>

Los epóxidos pueden ser hidratados por las enzimas epoxihidrolasas (EH) a dihidroles, que aún son susceptibles de oxidación por intervención de las MFO que forman un nuevo epóxido en otro lugar de la molécula. Los dioles en general, al ser más hidrosolubles, resultan menos tóxicos que los epóxidos, pero cuando estos se epoxidan forman el 7,8-dihidrodiol-9,10-epóxidobenzopireno que es un fuerte cancerígeno y mutágeno (Fig. 6.7.3.2).<sup>42</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

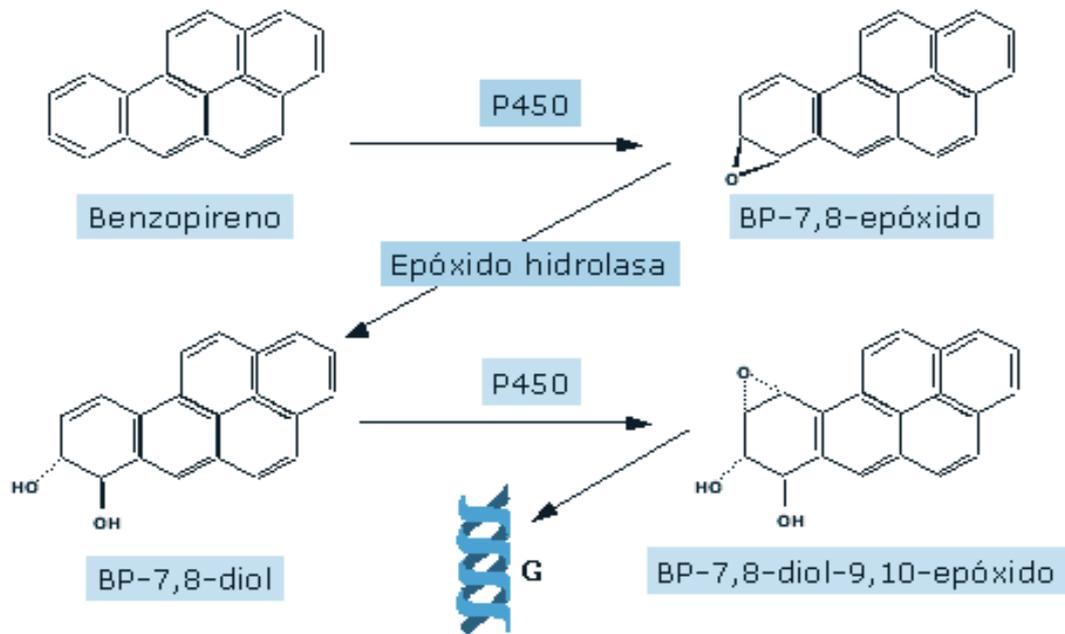


Fig. 6.7.3.2 Biotoxicación del benzo- $\alpha$ -pireno. El benzo- $\alpha$ -pireno actúa formando aductos sobre determinadas bases nitrogenadas del ADN e induciendo la aparición de mutaciones. <<Imagen tomada de <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c2.html>>>

### 6.7.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La  $DL_{50}$  del benzo- $\alpha$ -pireno (oral) para adultos es de 5 000- 15 000 mg/ Kg de peso corporal y para niños es de 2 000 mg/ Kg de peso corporal.<sup>39</sup>

La toxicidad del benzo- $\alpha$ -pireno radica en que son compuestos que son inhalados y llegan al tejido pulmonar donde sufre reacciones de biotoxicación y es en ese tejido donde produce el daño, siendo el 7,8-diol-9,10 epóxido de benzo- $\alpha$ -pireno un agente mutagénico y cancerígeno. En este caso el metabolito reactivo queda unido covalentemente a macromoléculas como el ADN o la hemoglobina. En este caso se produce una alteración mutagénica la cual, a su vez, desencadena un proceso carcinogénico. El benzo- $\alpha$ -pireno presente en el humo del tabaco o en el humo de alimentos asados forma un epóxido reactivo electrófilo que forma aductos en el ADN (Fig. 6.7.4.1). Estos aductos introducen mutaciones que inician un proceso neoplásico.<sup>42</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

Con respecto a los efectos a corto plazo, el consumo de benzo- $\alpha$ -pireno puede producir gastroenteritis, diarrea o dolor de estómago (lo que ocurriría al tomar una gota de gasolina sobre una rebanada de pan).<sup>42</sup>



Fig. 6.7.4.1. Humo de alimentos asados. Cuando el asado se hace con carbón de madera sobre el que cae la grasa la cantidad de benzo- $\alpha$ -pireno es mayor que cuando se utilizan fuegos verticales y con barbacoas eléctricas. <<Imagen obtenida de canales.laverdad.es/.../fotos/barbacoa130904.jpg>>

### 6.7.5. TRATAMIENTO

Los hidrocarburos varían en su habilidad de ser degradados, los derrames de estos en el agua tienden a formar láminas en la superficie en donde el viento y el oleaje crean microscópicas emulsiones. Esto permite que los microorganismos predominantemente bacterias (pseudomonas, corinebacterias y micobacterias), algunas levaduras y hasta algas verdes tengan una mayor superficie de contacto con la partícula, facilitando el acceso a la misma y permitiendo su degradación. El agua se ve afectada por la disponibilidad de nutrientes debido a que estos generalmente se encuentran en bajas concentraciones, por lo que generalmente tras un derrame se adiciona fósforo y nitrógeno como forma de estimular el crecimiento de los microorganismos que potencialmente degradarán el hidrocarburo. En el caso de que el derrame sea en el suelo el proceso es diferente, la oxidación es llevada a cabo por hongos y bacterias y el movimiento del hidrocarburo es más vertical, además el proceso de humificación tiende a atrapar el residuo haciéndolo más persistente. En este caso el factor limitante no está en la disponibilidad de nutrientes sino que la disponibilidad de oxígeno es baja, por lo que se debe airear el suelo o agregar peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) para mejorar el proceso.<sup>41</sup>

En el caso de ingestión por el hombre se recomienda el carbón activado por su poder de adsorción.<sup>41</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.8 HEPTACLORO

El heptacloro es una sustancia sólida, blanca y cristalina de ligero olor alcanforado. La principal acción tóxica la ejerce sobre el sistema nervioso interfiriendo con el flujo de iones a través de las membranas de las células nerviosas, aumentando de esta forma la irritabilidad de las neuronas, siendo además inductores enzimáticos. El epóxido de heptacloro también es un polvo blanco. Las bacterias y los animales degradan al heptacloro a epóxido de heptacloro. Es más probable encontrar epóxido de heptacloro que heptacloro en el ambiente.<sup>43</sup>

La exposición al heptacloro puede ocurrir:

- Comiendo pescado, productos lácteos y carnes grasosas de animales expuestos al heptacloro a través de sus alimentos.
- La leche materna de mujeres expuestas a cantidades altas de heptacloro puede exponer a bebés que lactan.
- Tomando agua, respirando aire o tocando tierra en sitios de desechos que contienen estas sustancias.

#### 6.8.1. USOS

El heptacloro es un pesticida usado principalmente para matar insectos (mosquitos vectores del paludismo), hormigas, saltamontes y termitas del suelo, tanto en áreas cultivadas y como tratamiento al suelo y a las semillas.<sup>43</sup>

El heptacloro se usó extensamente en el pasado como plaguicida en viviendas, edificios y en cosechas de alimentos. Estos usos terminaron en el año 1988. Actualmente sólo puede usarse para el control de hormigas en transformadores bajo tierra.<sup>43</sup> El heptacloro es un insecticida dérmico persistente con alguna acción fumigante. Fue utilizado ampliamente desde 1953 hasta 1974 como tratamiento de suelos y semillas para proteger maíz, granos y sorgo de las plagas. También se le usó para el control de hormigas, gusanos de la mosca, gorgojo, termitas, y gusano de alambre en suelos cultivados y no cultivados.<sup>43</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.8.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El heptacloro puede ingresar al organismo a través de los sistemas digestivo, respiratorio o por la piel. El heptacloro se absorbe por vía gastrointestinal.<sup>44</sup>

**Distribución:** El heptacloro se distribuye por torrente sanguíneo, cuando ocurre una exposición súbita la sangre se satura rápidamente debido al proceso de filtración que efectúa el glomérulo, para luego ser reabsorbido por el túbulo renal (debido a su membrana liposoluble). Como consecuencia de esta saturación, el heptacloro se acumula en los tejidos grasos.<sup>44</sup>

**Biotransformación:** En hígado por acción de enzimas microsomales.<sup>44</sup>

**Eliminación:** El heptacloro se excreta por vía renal en orina y heces.<sup>44</sup>

### 6.8.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El metabolismo del heptacloro se lleva a cabo lentamente en el hígado por acción de enzimas microsomales a través de mecanismos de oxidación (epoxidación) y conjugación, transformando así las moléculas liposolubles en hidrosolubles que sí pueden ser eliminadas por el riñón (Fig. 6.8.3.1). El heptacloro se epoxida para producir un epóxido de heptacloro, el cual en un paso posterior se convierte en un derivado deshidrogenado del 1-exo-hidroxi-2,3-exoepoxiclordano.<sup>45</sup>

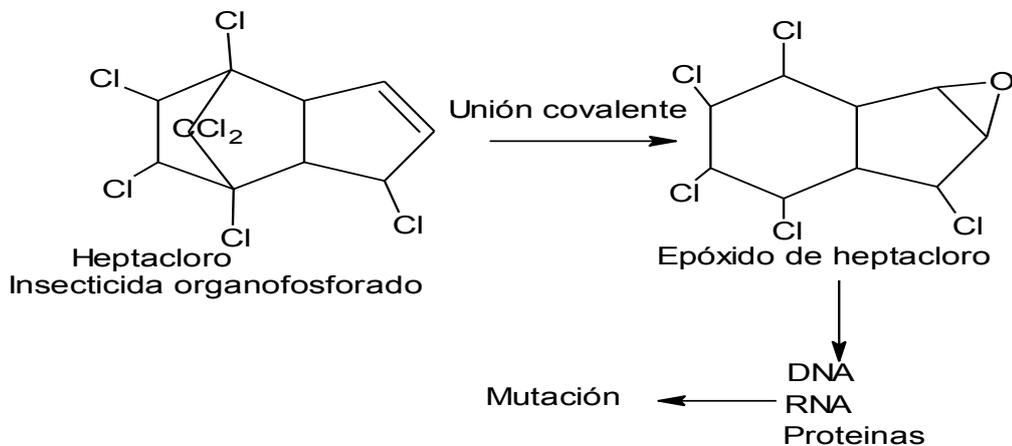


Fig. 6.8.3.1. Biotoxicación del Heptacloro. El epóxido de heptacloro es un potente carcinógeno. <<Ladrón,

J; V. Moya, España, 1995>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.8.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> en humanos del heptacloro es de 65 mg/Kg.<sup>44</sup>

El heptacloro es altamente tóxico para los humanos y causa hiperexcitación del sistema nervioso central y daños al hígado. Estudios retrospectivos en trabajadores y rociadores de heptacloro han demostrado significantes incrementos de muertes por enfermedades cerebro vascular. Su blanco de la acción es el Sistema Nervioso Central generando malestar, cefalea, náusea, vómito, mareo, excitación, temblores, convulsiones recurrentes, depresión del sistema respiratorio y nervioso central y coma. El contacto con la piel o los ojos puede producir irritación y quemadura. Pueden presentarse náuseas, vómito, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas y necrosis hepática, y en raras ocasiones hipertemia (hiperactividad de las células musculares). La exposición prolongada al heptacloro, puede dar lugar a excitación del Sistema Nervioso Central, contracciones musculares violentas y pérdida del conocimiento) y anomalías en el electroencefalograma. También se han descrito cefalea, somnolencia, visión borrosa, nistagmo (movimiento incontrolado de los ojos), daño hepático y movimientos musculares involuntarios.<sup>44</sup> Se ha asociado con infertilidad y desarrollo inadecuado de camadas en animales de experimentación (es fetotóxico, embriotóxico y puede alterar la espermatogénesis dando lugar a defectos de nacimiento como la formación anormal de ciertos huesos). En el caso de intoxicación de una mujer embarazada, el feto se ve también afectado, ya que atraviesa la barrera placentaria.<sup>44</sup>

El heptacloro es potencialmente de muy alta toxicidad para especies de peces de agua templada que de agua fría. Es también altamente tóxico para los invertebrados de agua dulce y las aves. El heptacloro y el epóxido de heptacloro se acumulan en los tejidos de peces y ganado. Su toxicidad es extrema en peces, moderada en crustáceos y ligera en aves. <sup>44</sup>

### 6.8.5. TRATAMIENTO

Provocar vomito en caso de ingestión y tratarse con carbón activado y agua.<sup>44</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.9 ALDRÍN

El aldrín es un compuesto cíclico, llamándose así porque proviene de los dienos. Estos compuestos poseen cloro, razón por la cual también se les considera como organoclorados.<sup>46</sup>

El aldrín y el dieldrín son insecticidas con estructura química similar. Cuando estos entran al medio ambiente:

- Luz solar y las bacterias transforman el aldrín a dieldrín.
- Se adhieren firmemente al suelo y se evaporan al aire.
- El dieldrín en el suelo y el agua se degrada muy lentamente.<sup>47</sup>

El dieldrín es el compuesto activo del aldrín ya que este no es tóxico a los insectos hasta que se oxida y forma el compuesto activo (dieldrín).<sup>47</sup>

El aldrín y el dieldrín puros son polvos blancos, mientras que los compuestos de calidad técnica son polvos de color canela. El aldrín y el dieldrín se evaporan lentamente al aire. El aldrín se evapora más rápidamente que el dieldrín. Ambos compuestos huelen levemente a sustancia química.<sup>47</sup>

#### 6.9.1. USOS

El aldrín y el dieldrín se tratan juntas porque el Aldrín se transforma en Dieldrín cuando entra al ambiente o a su cuerpo. El Aldrín no es tóxico a los insectos, hasta que lo oxidan los insectos a la forma dieldrín que es el compuesto activo. Se puede encontrar aldrín y dieldrín en el suelo, el agua o en viviendas donde se usaron estos compuestos para matar termitas. También puede encontrar Aldrín y Dieldrín en plantas y en animales que se encuentran cerca de sitios de desechos peligrosos. Actualmente el aldrín no es utilizado. Desde los 1950s hasta 1970, Aldrín y Dieldrín se usaron extensamente como insecticidas en cosechas tales como maíz y algodón. El Departamento de Agricultura de EE.UU. canceló todos los usos del aldrín y el dieldrín en 1970. Sin embargo, en 1972 la EPA aprobó el uso de Aldrín y de Dieldrín para matar termitas. Su uso para controlar termitas continuó hasta 1987. En 1987, el fabricante canceló voluntariamente el registro del uso para controlar termitas.<sup>47</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

En el pasado, el aldrín y el dieldrín entraron al ambiente cuando los agricultores usaron estos compuestos como plaguicidas en cosechas y cuando los exterminadores los usaron para matar termitas. La exposición al aldrín y al dieldrín ocurre cuando se consumen alimentos contaminados con cualquiera de estas sustancias. Los alimentos contaminados incluyen a pescados o mariscos que habitan lagos o arroyos contaminados, tubérculos comestibles, productos lácteos y carnes. La exposición al aldrín y al dieldrín también ocurre cuando usted toma agua, respira aire o entra en contacto con suelo contaminado en sitios de desechos peligrosos. En el pasado, fue común que los trabajadores que usaban estas sustancias para matar insectos tuvieran contacto con la piel o que respiraran aldrín o dieldrín.<sup>47</sup>

### 6.9.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El aldrín se puede entrar al organismo a través de los pulmones, piel o por ingestión absorbiéndose en tracto gastrointestinal.<sup>47</sup>

**Distribución:** El aldrín se distribuye por torrente sanguíneo, además se redistribuye por vía linfática, facilitando el almacenamiento en tejido graso.<sup>47</sup>

**Biotransformación:** En hígado y en pulmones.<sup>47</sup>

**Eliminación:** La principal forma de eliminación es por las heces (vía biliar) y una pequeña proporción se elimina por vía urinaria.<sup>47</sup>

### 6.9.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El Aldrín se transforma en dieldrín en el hígado y los pulmones, y el metabolito (sustancia que participa en el metabolismo-cambios químicos que ocurren en la célula y el organismo para producir energía y materiales básicos necesarios para importantes procesos vitales-) resultante se redistribuye vía linfática, facilitando su almacenamiento en tejido graso (Fig. 6.9.3.1). El aldrín y el dieldrín tienen la característica de estimular el sistema nervioso central (SNC) causando hiperexcitación y convulsiones generalizadas. Ambos en un experimentos realizado *in Vitro*, utilizando membranas de cerebro de rata y por vía intravenosa de aldrín a ratas han

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

demostrado que el dieldrín inhibe el flujo de cloro regulado por el ácido gamma amino butírico (GABA).<sup>46</sup>

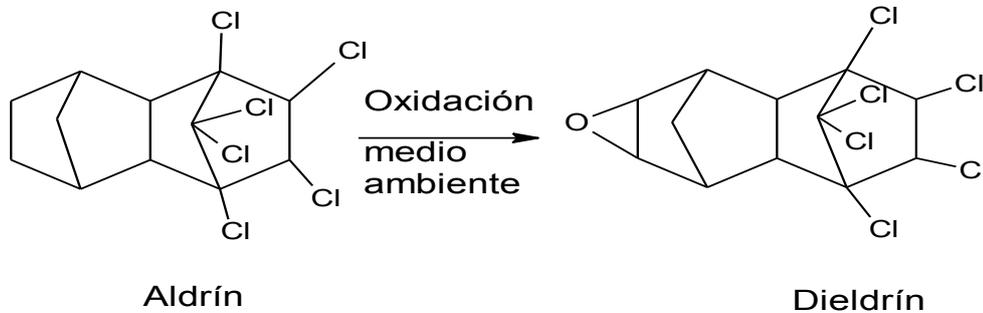


Fig. 6.9.3.1. Aldrín y Dieldrín. El mecanismo de acción se lleva a cabo por de las enzimas microsomales, a través de mecanismos de oxidación. <<Valle Vega Pedro, México 1986>>

### 6.9.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> en ratas del aldrín es de 45-60 mg/Kg.<sup>48</sup>

Personas que han ingerido intencionalmente o accidentalmente cantidades grandes de aldrín han sufrido convulsiones y algunas muertes. Algunos síntomas por el contacto moderado de este xenobiótico son vómitos, mareas, irritabilidad y movimientos musculares sin control. Efectos sobre la salud también pueden ocurrir después de un período de exposición prolongado a cantidades menores porque estas sustancias químicas se acumulan en el cuerpo. Algunos trabajadores expuestos por largo tiempo a niveles moderados en el aire experimentaron dolores de cabeza, mareo, irritabilidad, vómitos y movimientos musculares sin control.<sup>47</sup> Una exposición prolongada (como la ocupacional) puede dar lugar a excitación del Sistema Nervioso Central, convulsiones tónico-clónicas (que comprometen todo el cuerpo, e implican rigidez muscular, contracciones musculares violentas y pérdida del conocimiento), anormalidades en el electroencefalograma, cefalea, somnolencia, visión borrosa, nistagmo (movimiento incontrolado de los ojos) y movimientos musculares involuntarios.<sup>47</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.9.5. TRATAMIENTO

Se deberá vigilar la respiración además de administrar oxígeno húmedo de 4 - 6 L / min., si hay depresión respiratoria, mantener el intercambio gaseoso mediante ventilación pulmonar asistida. En los casos que se presente depresión cardiorrespiratoria deben realizarse inmediatamente las maniobras de resucitación, monitoreo de funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria). También se usa el carbón activado en dosis de 1g/Kg de peso corporal. Cuando se administra carbón activado, éste debe ir asociado al uso de catárticos (si el paciente no presenta diarrea) tales como el Cuando se administra carbón activado, éste debe ir asociado al uso de catárticos (si el paciente no presenta diarrea). Las dosis de los más conocidos son el sulfato de magnesio o de sodio, sorbitol y manitol.<sup>11</sup>

Otra medida que se puede utiliza es la colestiramina, a dosis de 4 gramos cuatro veces al día, antes de las comidas y al acostarse, ya que acelera la excreción biliar y fecal de los compuestos de más lenta eliminación.<sup>49</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.10 PARATIÓN

El paratión se describe como un líquido de color amarillo pálido a café oscuro con un olor a ajo.<sup>50</sup>

Químicamente es un éster del ácido fosfórico (Fig. 6.10.1). Estos compuestos deben su carácter pesticida y recalcitrante principalmente al enlace fósforo-éster. Este éster ha sido usado mundialmente como alternativa para el DDT y otros pesticidas orgánicos clorados. Lamentablemente este pesticida presenta el inconveniente que no se degrada rápidamente en aguas naturales. A 20 °C y pH 7.4 el paratión tiene una vida media hidrolítica de 180 días y su metabolito tóxico, paraoxón, tiene una vida media similar de 144 días.<sup>50</sup>

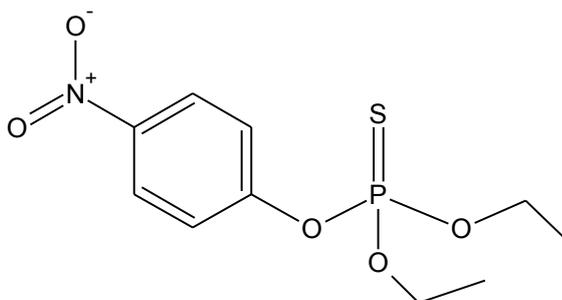


Fig. 6.10.1. Estructura del paratión. <<Imagen obtenida de [www.estrucplan.com.ar/.../Image9.jpg](http://www.estrucplan.com.ar/.../Image9.jpg)>>

#### 6.10.1. USOS

El paratión es un insecticida de amplio espectro que actúa como veneno por contacto, ingesta o inhalación. Su uso contra los insectos picadores y succionadores está muy difundido en la agricultura y en el cultivo de frutas y verduras. También se aplica en la lucha contra ácaros, coleópteros y orugas. Normalmente se aplica en forma de spray (emulsión: 500 g/l; aceite: 10%). También han sido utilizados como antiparasitarios sistémicos y dérmicos y en medicina humana en el tratamiento del glaucoma y la miastenia gravis.<sup>51</sup>

El paratión fue excluido de la lista de sustancias activas autorizadas para el uso en productos de protección de plantas en 1970 bajo la Ley para protección de plantas contra plagas y pestes.

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

Esta prohibida la producción, uso y comercialización de todos los productos de protección de plantas que contengan Paratión de acuerdo a la lista anual adoptada de ingredientes activos prohibidos para el uso en productos de protección de plantas bajo el Acta de Protección de Plantas desde 2003. El paratión es el único plaguicida respecto del cual el EPA de los Estados Unidos ha recibido informes sobre casos de fallecimiento de trabajadores que habían entrado en campos tratados o llevaban ropa contaminada a pesar de haber sido lavada. <sup>51</sup>

### 6.10.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El paratión entra con facilidad al organismo por vía respiratoria, vía cutánea y el aparato digestivo absorbiéndose fácilmente a través de piel y por conducto del aparato gastrointestinal.<sup>52</sup>

**Distribución:** El paratión se distribuye por torrente sanguíneo. Al alcanzar al torrente sanguíneo una parte del paratión se oxida y se transforma en paraoxón el cual es más tóxico que el paratión.<sup>52</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>52</sup>

**Eliminación:** Se elimina por vía renal a través de la orina.<sup>52</sup>

### 6.10.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El paratión se oxida en el organismo de las mamíferos formando paraoxón, que es una sustancia muy tóxica y se hidroliza formando nitrofenol y fosfato dietil. El mecanismo de activación consiste principalmente en reacciones de oxidación catalizadas por oxidasas microsómicas, dependientes del NADPH (hígado) por medio de las cuales el compuesto original se transforma en otro más tóxico.<sup>52</sup>

El paratión es un organotiofosfato, cuya neurotoxicidad radica en la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE). La afinidad de la enzima por el paraoxon (metabolito) es muy

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

superior que la mantiene por el precursor (Fig. 6.10.3.1). La reacción de oxidación que transforma al tóxico es un compuesto más hidrosoluble y más fácilmente excretable, le convierte también en un compuesto mas produciéndose así la bioactivación. El paraoxon, no obstante, puede ser hidrolizado y como consecuencia pierde su efecto tóxico sobre la AChE.<sup>52</sup>

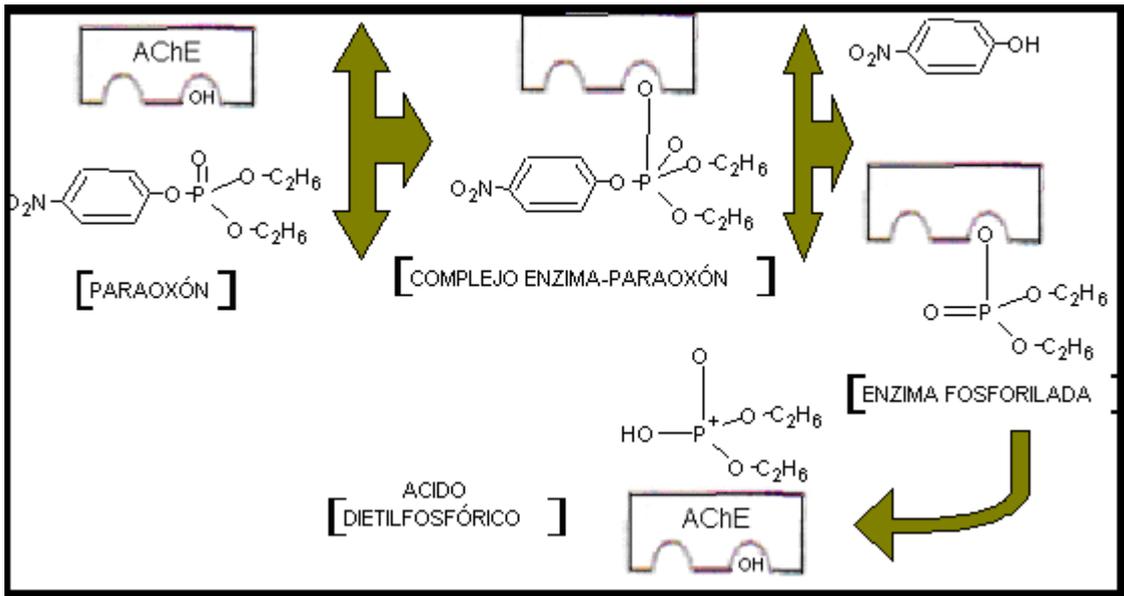


Fig. 6.10.3.1. Acción del paraoxón. El Paratión es convertido en el ambiente y en el cuerpo a Paraoxón, un potente inactivador de la acetilcolinesterasa, una enzima responsable para la terminación de la acción transmisora de acetilcolina en unión a las terminaciones del nervio colinérgico con sus órganos efectores o sitios post sinápticos. <<Jeyaratham J., Maroni M., Toxicology, 91(1994):17>>

Los compuestos fosforados orgánicos son ésteres que se transforman a través de las esterasas orgánicas A y B. Las esterasas de tipo A dan lugar por hidrólisis a productos tóxicamente inactivos y excretables (Fig. 6.10.3.2). Las B-esterasas, entre las que se cuentan las colinesterasas, reaccionan con los compuestos organofosforados fosforilándose y quedando inhibidas irreversiblemente.<sup>53</sup> De este hecho se derivan la mayor parte de sus efectos tóxicos. Éstos se ven aumentados o reducidos en función de las vías metabólicas iniciales: el paratión, por el contrario, cambia su S por un O transformándose en paraoxón, unas 10 veces más tóxico, reacción que tiene lugar con especial intensidad en la pared intestinal.<sup>52</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

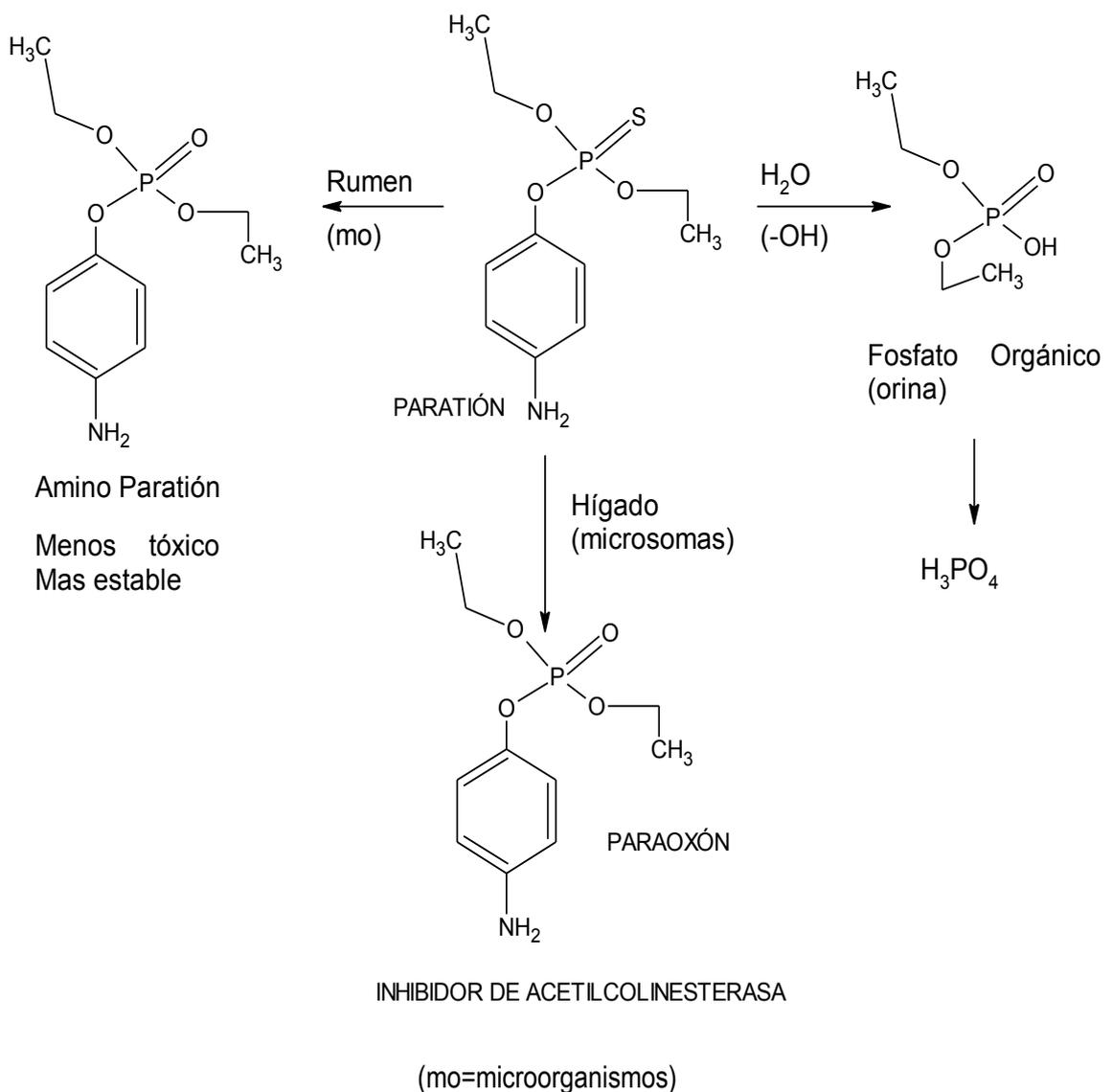


Fig. 6.10.3.2. Biotoxicación del Paratión. El paraoxón es sustrato de O-deetilación catalizada por el sistema mono-oxigenasa microsomial con producción de etanol, acetaldehído o acetato según diversas especies animales. En el hombre el paraoxón se metaboliza a paranitrofenol hidrosoluble que se excreta por orina.

<<Valle Vega Pedro, México 1986>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.10.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

El paratión es sumamente tóxico y extremadamente peligroso. En seres humanos tiene una DL<sub>50</sub> de 3-4 mg/kg de peso corporal.<sup>52</sup>

El Paratión es convertido en el ambiente y en el cuerpo a Paraoxón, un potente inactivador de la acetilcolinesterasa, una enzima responsable para la terminación de la acción transmisora de acetilcolina en unión a las terminaciones del nervio colinérgico con sus órganos efectores o sitios post sinápticos. Sus principales efectos adversos ocurren en el sistema nervioso central, periférico y neurovegetativo. Además de afectar a todos los nervio que tienen acetilcolina, el paratión también provoca daño en el hígado, en el riñón y estimula la secreción de insulina por el páncreas.<sup>52</sup>

Los signos y síntomas de envenenamiento aparecen al cabo de un período de latencia y pueden seguir aumentando después de haber cesado la exposición. Los signos y síntomas pueden incluir sensación de agotamiento, cefalea, visión borrosa, debilidad y confusión. Puede haber vómitos, dolores abdominales y sudoración y salivación excesivas. Las pupilas se contraen. Se puede experimentar dificultad para respirar a causa de la congestión de los pulmones y la debilidad de los músculos respiratorios. Se han notificado arritmias e insuficiencia cardíaca. En casos de envenenamiento grave se observan espasmos musculares, inconsciencia y convulsiones. Puede haber una interrupción de la respiración, seguida de la muerte.<sup>52</sup>

### 6.10.5. TRATAMIENTO

Como antídoto se utiliza la atropina con el fin de antagonizar los efectos muscarínicos de la acetil-colina. Se administra por vía parenteral a dosis de 1 mg cada 5-10 minutos hasta conseguir atropinización. Es útil comprobar la aparición de midriasis.<sup>52</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.11 MALATIÓN

El malatión (Fig. 6.11.1) fue obtenido en 1955, es bastante liposoluble por lo que se reabsorbe con rapidez en el organismo humano y se metabolizan con rapidez tanto en insectos como en vertebrados. Los peces no pueden destoxificar el malatión, por lo que mueren con el uso excesivo de esta sustancia.<sup>11</sup> El malatión es rápidamente hidrolizado a un pH superior a 7.0 o menor de 5.0 pero es estable en una solución buffer a pH 5.26. Es incompatible con pesticidas alcalinos y es corrosivo para el hierro.<sup>54</sup>

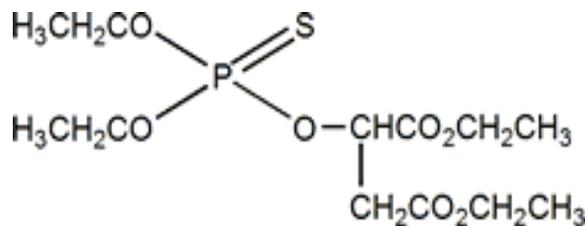


Fig. 6.11.1. Estructura del Malatión.

<<Imagen obtenida de [www2.uah.es/.../imagenes/malation.gif](http://www2.uah.es/.../imagenes/malation.gif)>>

El malatión entra al ambiente principalmente cuando se rocía sobre cosechas agrícolas. Este no se adhiere al suelo y es degradado rápidamente por bacterias en el suelo. En el agua, el malatión es degradado por la acción del agua y de bacterias en el agua, mientras que en el aire es degradado por la luz solar.<sup>55</sup>

#### 6.11.1. USOS

El malatión se usa en el hogar como un insecticida eficaz contra la mayoría de los insectos y se han usado para controlar moscas comunes, cucarachas y mosquitos entre otros. También es usado para el control de la malaria como un insecticida residual, aplicado en las paredes y tejados. Es recomendado contra las pulgas resistentes al DDT en las madrigueras de los roedores. El malatión se usa para matar insectos en cosechas agrícolas y en jardines, para tratar piojos en la cabeza de seres humanos y pulgas en animales domésticos.<sup>56</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.11.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El malatión entra al organismo por vía respiratoria, vía cutánea siendo absorbido en el intestino.<sup>52</sup>

**Distribución:** El malatión se distribuye por torrente sanguíneo.<sup>52</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>52</sup>

**Eliminación:** En el cuerpo de los animales el malatión se degrada dentro de las 24 horas y es eliminado por vía urinaria.<sup>52</sup>

### 6.11.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

Los organismos tienen diferente capacidad biotransformadora. El insecticida organofosforado malatión es biotransformado de diferente forma en insectos que en mamíferos. El malatión se convierte en inhibidor de la AChE después de la oxidación en una reacción catalizada por las monooxigenasas del citocromo P450. Se cree que el metabolismo diferencial es la base de una menor sensibilidad de los mamíferos al malatión (Fig. 6.11.3.1).<sup>56</sup>

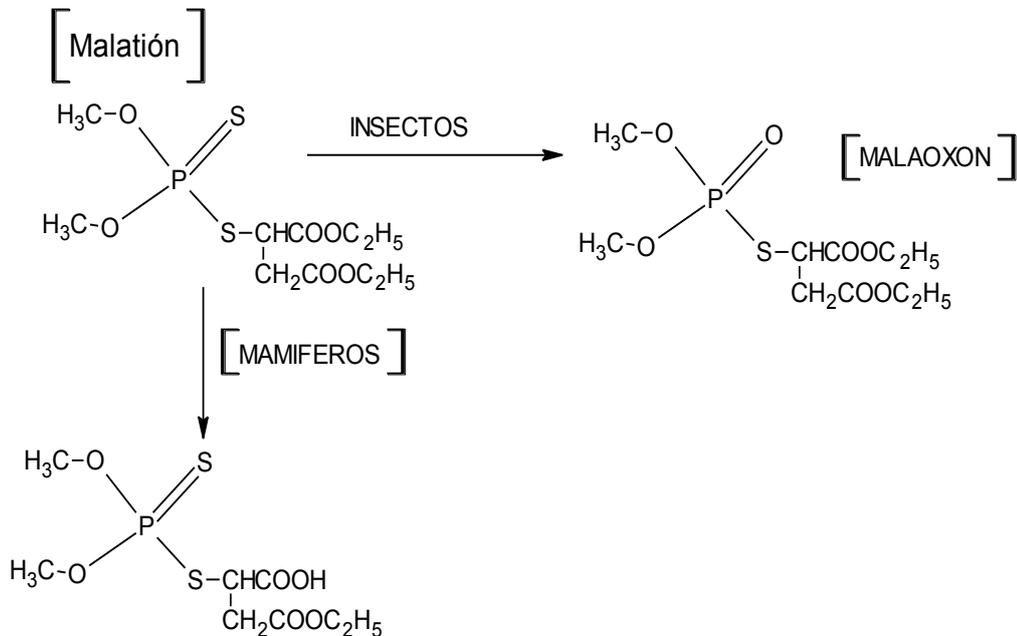


Fig. 6.11.3.1 Biotransformación del malatión en distintos organismos vivos.

<<Imagen adaptada de <http://www.atsdr.gov/es>>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

La activación del malatión se da por medio de una desulfuración oxidativa (Fig. 6.11.3.2), donde el metabolismo oxidativo sustituye al azufre ( $P=S$ ) por el oxígeno que es más electronegativo ( $P=S \rightarrow P=O$ ).<sup>52</sup> La velocidad de hidrólisis de la enzima fosforilada es generalmente tan lento que probablemente la AChE será degradada y sustituida por una enzima nueva sintetizada antes de que tenga lugar la liberación del fosfato. La sustitución de la AChE puede darse con un tiempo de vida medio de 10-30 días por lo que exposiciones repetidas a dosis subtóxicas de organofosfatos puede producir una respuesta acumulativa.<sup>55</sup>

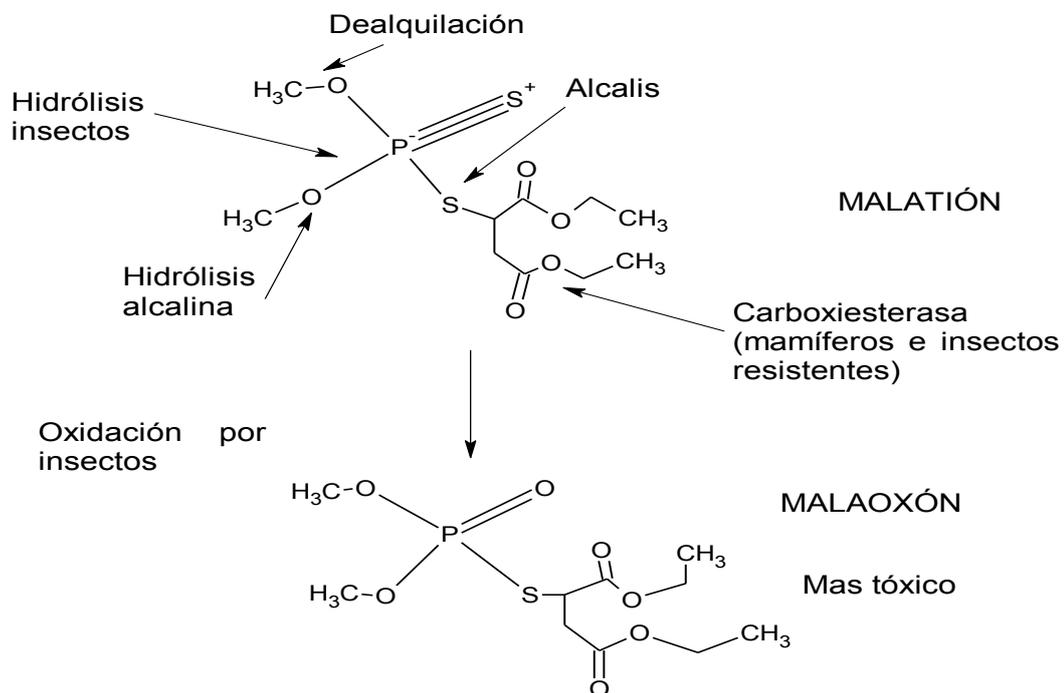


Fig. 6.11.3.2. Biotransformación del Malatión <<Valle Vega Pedro, México 1986>>

### 6.11.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

El malatión tiene una  $DL_{50}$  (oral) en ratas 2 000 mg/kg de peso corporal.<sup>57</sup>

Los organofosforados tienen efectos letales en vertebrados e invertebrados por inhibición de la acetilcolinesterasa, asociándose convulsiones, actividad parasimpática excesiva, defecación, micción, contracción de la pupila, disminución de latidos, hipotensión y finalmente muerte por fallo respiratorio.<sup>55</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

El malatión interfiere con el funcionamiento normal de los nervios y del cerebro. La exposición a niveles muy altos de malatión en el aire, agua o los alimentos por un período breve puede causar dificultad para respirar, opresión del pecho, vómitos, calambres, diarrea, sudor excesivo, mareo y muerte.<sup>55</sup> Además estudios demuestran que el malatión tiene efectos genotóxicos atribuidos a su metabolito malaoxón, causando daños a nivel cromosómico así como mutaciones a linfocitos T.<sup>55</sup>

### 6.11.5. TRATAMIENTO

Administrar carbón activado junto con un catártico. Como catártico puede emplearse sulfato de magnesio de sodio. En caso de una intoxicación grave se utiliza atropina u oximas, donde el objetivo de la atropina es el de antagonizar los efectos producidos por la excesiva concentración de acetil colina, controlando las manifestaciones muscarínicas. Se recomienda administrar oximas tipo Pralidoxima y Obidoxima que son sustancias reactivadoras de las colinesterasas. El empleo de la pralidoxima junto con la atropina puede reducir la cantidad de atropina requerida en la intoxicación.<sup>54</sup>

Además antioxidantes como la vitamina C y la Vitamina E funcionan protegiendo contra los daños producidos por el malaoxón.<sup>53</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.12 PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas (Fig.6.12.1). Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor. Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos o gotas de administración oral. En la actualidad es uno de los analgésicos más utilizados al ser bastante seguro y no interactuar con la gran mayoría de los medicamentos.<sup>58</sup>

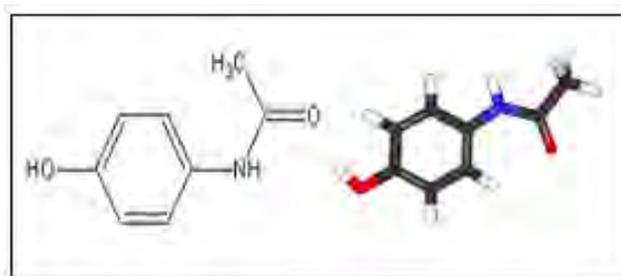


Fig. 6.12.1. Paracetamol. <<Imagen obtenida de <http://es.wikipedia.org/wiki/Acetaminof%C3%A9n>>>

#### 6.12.1. USOS

Se usa principalmente en casos de dolor (medio y moderado) y en casos de fiebre (uso principalmente pediátrico); no tiene efectos antirreumáticos. Es útil cuando está contraindicado el uso de salicilatos, también en dolor: De cabeza, migraña, migraña tensional, dolor del sistema músculo esquelético y articulaciones (osteoartritis). Fiebre: En todas las fiebres y febrículas. En enfermedades virales (varicela, influenza). Se prefiere sobre la aspirina en uso pediátrico y en adolescentes (menos de 12 años), ya que los salicilatos están asociados al síndrome de Reyé.<sup>58</sup>

#### 6.12.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** Luego de ser ingerido el acetaminofén, se absorbe en forma rápida y casi completa en el tubo gastrointestinal.<sup>59</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

**Distribución:** Se distribuye en casi todos los líquidos corporales. Su concentración plasmática llega a un máximo en 30 a 60 minutos y su vida media es aproximadamente de 2 horas. Es variable su unión a proteínas plasmáticas aproximadamente a dosis tóxicas es del 20 al 50%.<sup>59</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>59</sup>

**Eliminación:** En dosis terapéuticas, en orina, es posible identificar el 90 a 100% del fármaco en las primeras 24 horas, luego de su conjugación hepática con ácido glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%), es eliminado principalmente por metabolización hepática.<sup>59</sup>

### 5.12.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El balance entre la formación de metabolitos reactivos en la fase I y su desactivación en la fase II, es crítica en la génesis de numerosos efectos tóxicos y carcinogénicos. Así, un malfuncionamiento de esta fase II o el agotamiento de cofactores para la conjugación, es un aspecto decisivo en la hepatotoxicidad de productos como el paracetamol, en los que la toxicidad se encuentra mediada por la interacción de metabolitos reactivos resultantes de una bioactivación de fase I con determinadas proteínas hepáticas.<sup>42</sup>

El paracetamol se metaboliza y bioactiva hasta formar un metabolito electrófilo (N-acetilbenzoquinoneimina). El paracetamol es metabolizado a compuestos inactivos por combinación con sulfato y glucuronida, siendo una pequeña parte metabolizada por el sistema del citocromo P-450. Éste oxida al paracetamol para producir un intermedio muy reactivo, la imina N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). En condiciones normales, la NAPQI se neutraliza por acción del glutatión. En episodios de toxicidad por paracetamol, las vías metabólicas del sulfato y la glucuronida se saturan y mayor cantidad paracetamol se desvía al sistema del citocromo P-450 donde se produce NAPQI. Consecuentemente, los suministros hepatocelulares de glutatión se agotan y el NAPQI puede reaccionar libremente con las membranas celulares, causando amplios daños y muerte de muchos hepatocitos, dando como resultado necrosis hepática aguda.<sup>60</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

Al ingerir dosis grandes de paracetamol el citocromo P-450 (CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A) generan cantidades del NAPQI capaces de agotar las reservas hepáticas de glutatión. Este metabolito ejerce su toxicidad al unirse de forma covalente a macromoléculas y produciendo radicales libres, desarrollando necrosis hepática en tan solo 12 horas. En mucha menor medida, el mismo proceso puede ocurrir en el riñón y contribuir a nefrotoxicidad (Fig. 6.12.3.1).<sup>61</sup>

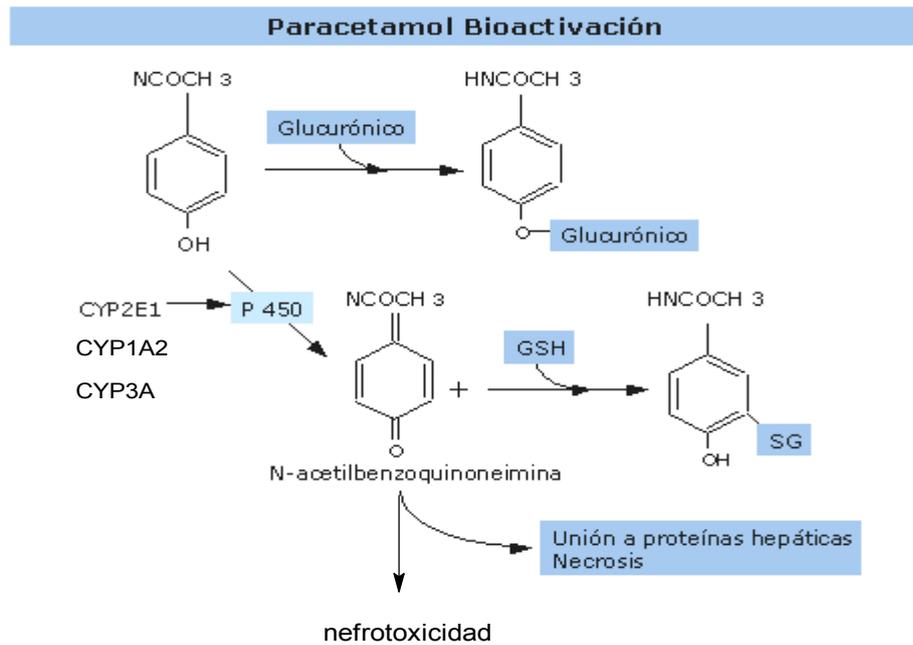


Fig. 6.12.3.1. Biotoxicación del paracetamol. En condiciones normales el paracetamol es glucuronizado y sulfatado en el hígado en un 90% y luego eliminado por vía urinaria. Del 10% restante, la mitad es excretada directamente por los riñones y la otra mitad es metabolizada por el citocromo P450. Las subfamilias CYP2E1, 1A1 y 3A de este citocromo transforman al paracetamol en N-acetil-p-benzoquinonemina (NAPQI), un metabolito intermedio altamente reactivo y electrofílico. El metabolismo por los CYPs conduce a la formación de NAPQI, cuando la formación de este es baja, el NAPQI se puede conjugar con el glutatión (GSH) para dar un metabolito no tóxico, sin embargo cuando se forma el NAPQI de manera excesiva no se conjuga con el glutatión y reacciona con componentes celulares del hígado e incluso del riñón produciendo lesiones celulares.<sup>59</sup> <<Imagen tomada de <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c2.html>>>

### 6.12.3. TOXICIDAD

El paracetamol tiene una  $DL_{50}$  en adultos de 10g/Kg de peso corporal y en niños de 150 mg/Kg de peso corporal.<sup>61</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

El NAPQI formado en la metabolización del paracetamol es capaz de unirse covalentemente a macromoléculas del hepatocito, produciendo stress oxidativo y necrosis hepatocelular, así como nefrotoxicidad. NAPQI es conjugado rápidamente con glutatión, formando cisteína y mercaptano, que no son tóxicos. Cuando hay una sobredosis de paracetamol, las otras vías se saturan y una proporción mayor del medicamento va a la vía del citocromo. Cuando las reservas de glutatión se depletan en un 70%, NAPQI comienza a acumularse produciendo el daño.<sup>62</sup>

La sintomatología en sus diferentes etapas es:

**Etapa I (primeras 24 h):** Puede haber náuseas, vómitos, letargia, aunque puede ser completamente asintomático.<sup>61</sup>

**Etapa II (24 a 72 h):** Comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en hipocondro derecho, con hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis. <sup>61</sup>

**Etapa III (72 a 96 h):** Se llega al máximo de elevación de transaminasas, llegando en ocasiones a exceder de 10.000 IU/mL. Clínicamente puede haber ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El 25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda. <sup>61</sup>

**Etapa IV (4 días a 2 semanas):** Los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial. Los cambios histológicos afectan preferentemente a la zona III (centrolobulillar), que es la de mayor concentración de CYP2E1. <sup>61</sup>

### 6.12.5. TRATAMIENTO

Uso de carbón activado durante la primera hora de una intoxicación en dosis de 1g/Kg de peso corporal.<sup>61</sup>

Hacer uso de N acetil cisteína, con el objetivo de mantener las concentraciones hepáticas de glutatión, siendo que el N acetil cisteína es un precursor del glutatión, reduce la severidad de la necrosis hepática por conjugación directa y/o reducción de la NAPQI. La N acetil cisteína se administra en dosis orales de 140 mg/Kg seguida de 17 dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas por vía oral.<sup>61</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.13 FUROSEMIDA

El origen del grupo de compuestos químicos, al cual pertenece el fármaco Furosemida, surge a partir de la extracción de la anilina del alquitrán de la hulla. A mediados del siglo XVII, el químico alemán Johann Joachim Becher (1635 - 1682), fue el primero en destilar la hulla, obteniendo, un gas de hulla o de alumbrado. A fines del siglo XIX, un médico Alemán Judío, llamado Paúl Ehrlich, comienza a investigar para descubrir un fármaco que se comporte como “la bala mágica”, es decir una sustancia capaz de matar al organismo invasor y de respetar la vida del enfermo. Y comenzó a utilizar el concepto de toxicidad selectiva, entonces empezó a buscar una sustancia que tenga afinidad por los microbios, el haptóforo, a la que le uniremos una cadena lateral tóxica, el toxóforo, que una vez fijado matará al agente causal de la infección.<sup>11</sup>

La furosemida es un diurético de asa que produce un comienzo rápido comparativamente potente y de corta duración de la diuresis (Fig. 6.13.1). Como los demás diuréticos de asa, la furosemida actúa interfiriendo en el mecanismo de intercambio de iones de sodio, potasio y cloro en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. También posee capacidad inhibitoria de la actividad de la anhidrasa carbónica.<sup>63</sup>

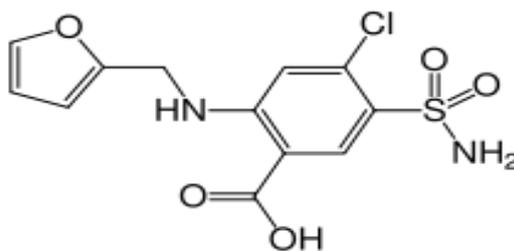


Fig. 6.13.1. Estructuras de la Furosemida

<<Imagen tomada de <http://es.wikipedia.org/wiki/Furosemida>>>

#### 6.13.1. USOS

La furosemida, como diurético de asa, se administra principalmente para las siguientes indicaciones:

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

- Edema asociado a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, insuficiencia renal, síndrome nefrótico.
- Hipertensión.
- En edema cerebral o agudo de pulmón, cuando se requiere una diuresis rápida (por vía parenteral).
- A veces se usa en el tratamiento de hipercalcemia severa, apoyada por una adecuada rehidratación.<sup>63</sup>

Durante la década de 1970, se descubrió accidentalmente que la furosemida reducía la aparición de hemorragias nasales de los caballos durante las carreras. Después de varios ensayos clínicos, se aprobó su uso generalizado en las competiciones.<sup>63</sup>

### 6.13.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** La Furosemida es un ácido débil por lo que se absorbe muy bien por todas las vías (en el estómago e intestino o las vías parenterales). La absorción es rápida, tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente un 60 %, la potencia es prácticamente igual por vía bucal o intravenosa.<sup>63</sup>

**Distribución:** La furosemida se distribuye por todos los órganos, Se encuentra unida extensamente a proteínas plasmáticas, tiene una vida media aproximada de 1.5 hrs. <sup>63</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>63</sup>

**Eliminación:** La furosemida se acumula sólo en el hígado, donde se excreta por la bilis. Es metabolizada en baja medida. La sustancia invariada es eliminada con la orina, un metabolito (4-cloro-5-ácido-sulfamoil-antralínico), el cual apenas tiene acción diurética y es de toxicidad extremadamente baja. De esta manera la furosemida no compromete al hígado y puede ser aplicada también en caso de anomalías de la función hepática. La excreción renal se efectúa por filtración glomerular y secreción en los túbulos proximales.<sup>63</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

### 6.13.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

La furosemida ejerce su efecto diurético inhibiendo la resorción del sodio y del cloro en la porción ascendente del asa de Henle. Estos efectos aumentan la excreción renal de sodio, cloruros y agua, resultando una notable diuresis. Adicionalmente, la furosemida aumenta la excreción de potasio, hidrógeno, calcio, magnesio, bicarbonato, amonio y fosfatos. In vitro, la furosemida inhibe la anhidrasa carbónica pudiendo ser este efecto el responsable de la eliminación del bicarbonato.<sup>64</sup> La furosemida puede ser acetilada en el nitrógeno que soporta al grupo metilfuranil y volver a este metabolito menos soluble en el agua y puede provocar cristalización en los túmulos renales causando necrosis tubular (Fig. 6.13.3.1).<sup>63</sup> Este metabolito resultante puede ser acetilado de nuevo en el grupo amino del otro extremo de la molécula y causar los mismos daños o simplemente la furosemida es acetilada únicamente en el grupo amino de la sección de la sulfonamida y en el mismo caso este se vuelve un compuesto insoluble, produciendo los mismos daños. Además también la furosemida puede epoxidarse por el cit. P-450 y formar un epóxido de furosemida el cual es hepatotóxico debido a su unión a macroproteínas.<sup>63</sup>

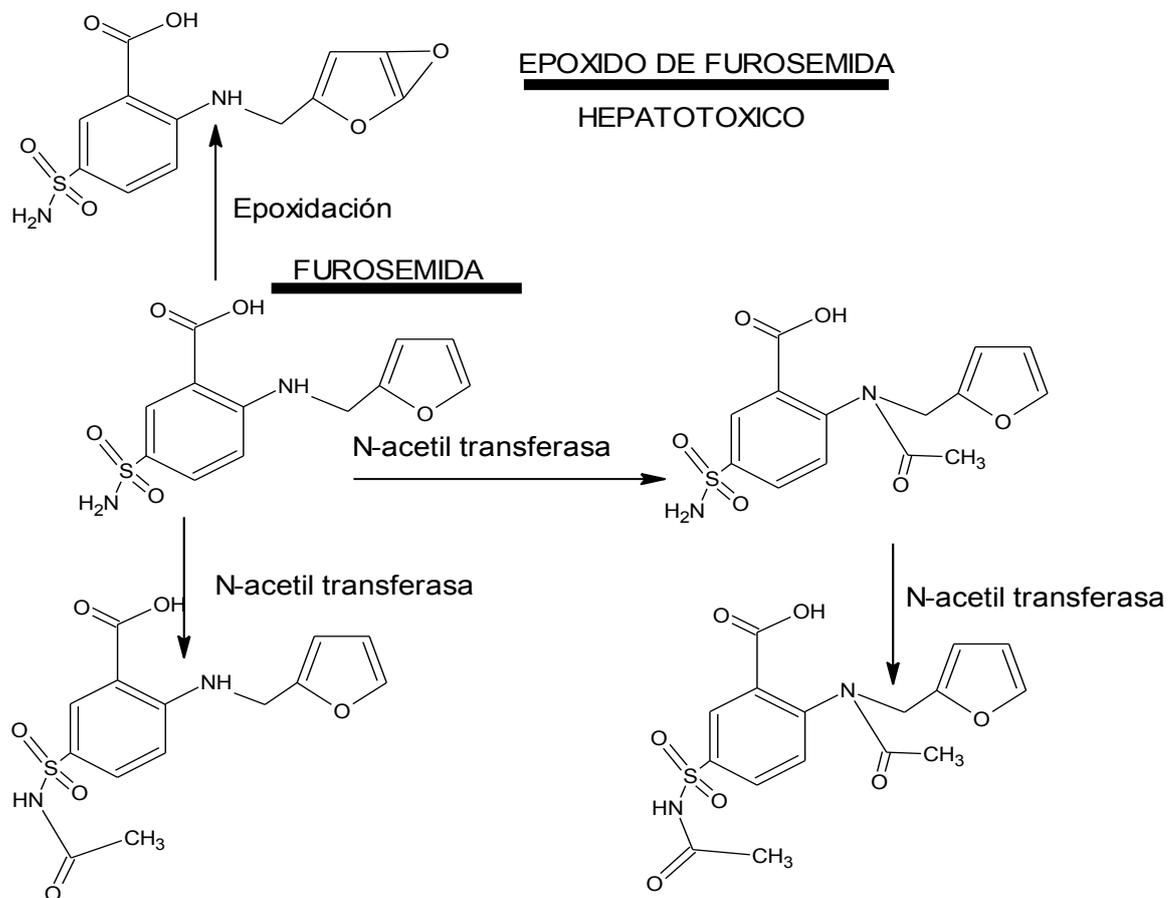


Fig. 6.13.3.1. Biotoxicación de la furosemida. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.13.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La furosemida tiene una DL<sub>50</sub> en ratones de 1.050 mg/Kg de peso corporal y en ratas de 4.6 mg/Kg de peso corporal.<sup>64</sup>

Entre los efectos secundarios más frecuentes que pueden presentarse con la administración de furosemida están calambres musculares, mareos, dificultades auditivas en adultos mayores (presbiacusia por ototoxicidad), debilidad, confusión, malestar estomacal, vómitos, visión borrosa, cefalea, agitación y estreñimiento.<sup>64</sup> Cuando la furosemida puede producir ototoxicidad manifestada por tinnitus y pérdida de audición transitoria o permanente. Esta ototoxicidad aumenta proporcionalmente a la velocidad de infusión cuando esta pasa de 4 mg/min a 25 mg/min o más. Se recomienda no sobrepasar en ningún caso una infusión superior a los 4 mg/min. La ototoxicidad se ha observado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con otros fármacos ototóxicos o en los pacientes con insuficiencia renal grave. La furosemida puede producir una intolerancia a la glucosa con hiperglucemia y glucosuria. Se han publicado casos en los que furosemida fue un agente precipitante de la diabetes.<sup>64</sup> También se presentan los siguientes síntomas:

SNC. Tinnitus, vértigo, pérdida de audición, parestesias.

Cardiovascular. Hipotensión ortostática

Genitourinario. Espasmos de vejiga

Gastrointestinal. Pancreatitis, náuseas, vómitos, diarrea

Hematológico. Trombo y neutropenia, anemia aplásica

Metabólico. Hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, alcalosis hipoclorémica

Dermatológico. Prurito, fotosensibilidad.

### 6.13.4. TRATAMIENTO

La amilorida, espironolactona y triamterene pueden contrarrestar la hipocaliemia producida por la furosemida. La fenitoina reduce la biodisponibilidad de la furosemida e interfiere con la respuesta clínica.<sup>64</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.14 TETRACLORURO DE CARBONO

El  $\text{CCl}_4$  (tetracloruro de carbono-Fig. 6.14.1) es un disolvente orgánico ampliamente usado en muchos procesos industriales así como procedimiento de síntesis en investigación o como disolvente orgánico.<sup>60</sup>

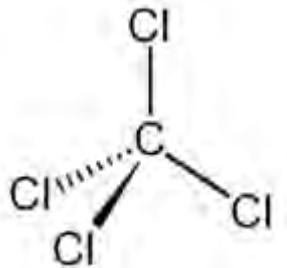


Fig. 6.14.1. Estructura del tetracloruro de carbono

<<Imagen tomada de [http://es.wikipedia.org/wiki/Tetracloruro\\_de\\_carbono](http://es.wikipedia.org/wiki/Tetracloruro_de_carbono)>>

El tetracloruro de carbono es una sustancia manufacturada que no ocurre naturalmente. Es un líquido transparente de olor dulce que puede ser detectado a bajos niveles. Se llama también cloruro de carbono, tetraclorometano, perclorometano, tetracloroetano o benciformo.<sup>60</sup>

#### 6.14.1. USOS

El tetracloruro de carbono se encuentra con más frecuencia en forma de gas incoloro. No es inflamable y no se disuelve en agua muy fácilmente. Anteriormente se utilizó en la producción de líquido refrigerante y propulsor de aerosoles, como plaguicida, como agente para limpiar y desgrasar, en extinguidores de fuego y para remover manchas. Debido a sus efectos perjudiciales, estos usos están prohibidos y solamente se usa en ciertas aplicaciones industriales.<sup>28</sup>

El tetracloruro de carbono se usa como:

- a) Disolvente en la extracción de aceites, grasas y ceras.
- b) Industria del caucho y cuero.
- c) Industria química, de pinturas y artes gráficas.
- d) Limpieza en seco e industria farmacéutica (antihelmíntico, desengrasante capilar).<sup>28</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.13.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** La absorción se realiza en orden preferente, por vía respiratoria, digestiva y cutánea. Se absorbe en un 30% el tóxico inhalado.<sup>65</sup>

**Distribución:** Se distribuye en el torrente sanguíneo, hígado y riñones (tiene gran afinidad por las grasas).<sup>65</sup>

**Biotransformación:** En hígado y en riñón.<sup>65</sup>

**Eliminación:** El tetracloruro de carbono se elimina por vía respiratoria, renal y enteral.<sup>65</sup>

### 6.14.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El mecanismo biotransformador fundamental es la deshalogenación oxidativa, o con menos frecuencia reductora. La presencia de cloro en la molécula induce la formación de radicales libres ( $\text{CCl}_3$ ) que ejercen efecto citotóxico directo por la formación de aductos con biomoléculas. El riñón concentra en su parénquima tanto en  $\text{CCl}_4$  como sus radicales libres, favoreciendo la nefropatía, la cual es una constante en estos casos (Fig. 6.14.3.1). Se excreta sin modificación la fracción no biotransformada por vía respiratoria y renal.<sup>65</sup> El daño que produce lo hace a nivel de membranas celulares a donde llega después de ser aislado y distribuido de diferentes maneras, donde dentro de la célula el sistema monooxigenasa dependiente de Citocromo P-450 forma un radical libre que reacciona con el oxígeno molecular dando otra especie altamente reactiva, que reacciona con los dobles enlaces de los lípidos celulares de membrana formando un radical libre del lípido altamente reactivo que forma hidroperóxidos que inician una reacción en cadena con los demás lípidos, los hidroperóxidos se descomponen en más radicales y la reacción termina cuando los radicales comienzan a reaccionar entre sí formando compuestos estables.<sup>65</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

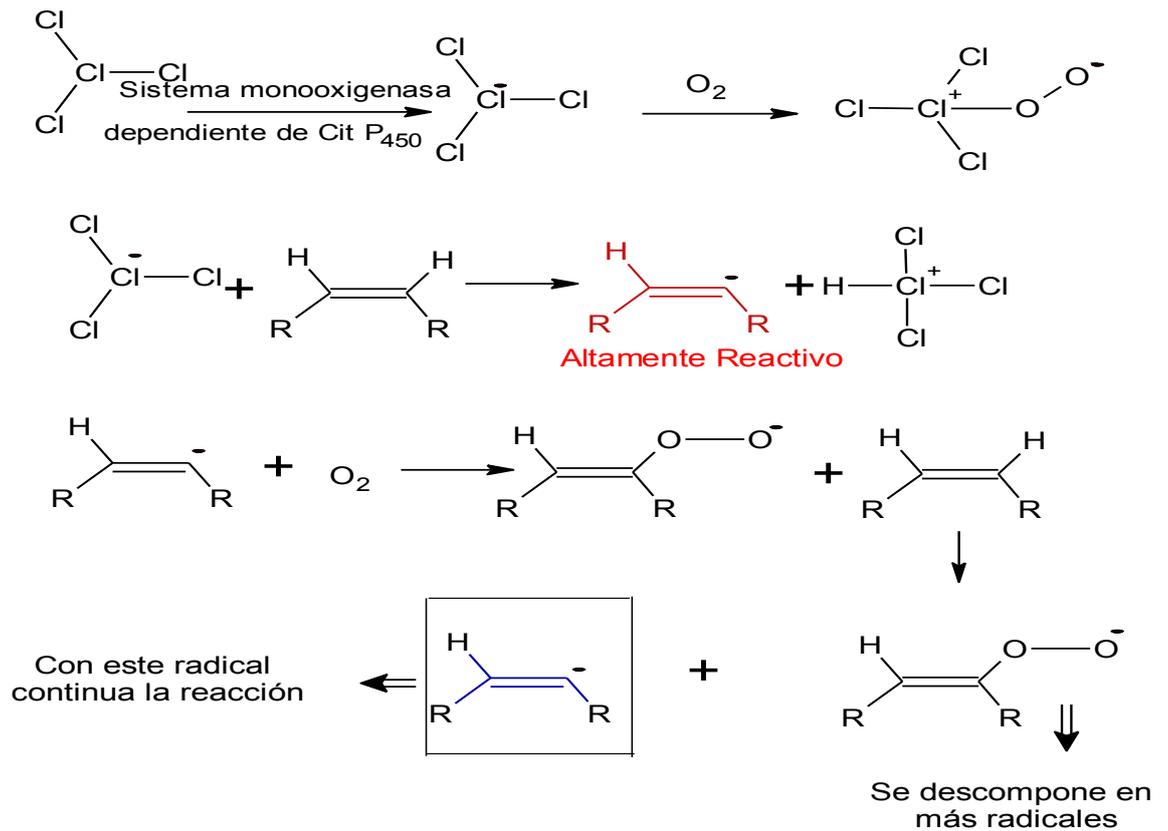


Fig. 6.14.3.1. Biotoxicación del  $\text{CCl}_4$ . Ocurre en Hígado y en Riñón. El mecanismo biotransformador fundamental es la dehalogenación oxidativa, o con menos frecuencia reductora. La presencia de cloro en la molécula induce la formación de radicales libres ( $\text{CCl}_3$ ) que ejercen efecto citotóxico directo por la formación de aductos con biomoléculas. El riñón concentra en su parénquima tanto el Tetracloruro de carbono como sus radicales libres, favoreciendo la nefropatía, la cual es una constante en estos casos. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

### 6.14.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

El  $\text{CCl}_4$  tiene una  $\text{DL}_{50}$  en ratas de 2350 mg/Kg de peso corporal.<sup>65</sup>

La exposición a altos niveles de tetracloruro de carbono puede causar daño del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. Estos efectos pueden ocurrir después de ingerir o respirar tetracloruro de carbono, o posiblemente a través de contacto con la piel. El hígado es especialmente sensible al tetracloruro de carbono porque lo dilata y las células son dañadas o destruidas. Los riñones también sufren daño causando acumulación de desperdicios en la sangre. Si la exposición es a bajas cantidades y breve, el hígado y los riñones pueden reparar

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

las células dañadas y volver a funcionar normalmente. Si la exposición es muy alta, el sistema nervioso, incluso el cerebro, es afectado. Las personas expuestas pueden sentirse intoxicadas y sufrir dolores de cabeza, mareo, somnolencia, náusea y vómitos. Estos efectos pueden desaparecer si la exposición cesa, pero en casos graves, pueden llevar a coma y aun la muerte. Los estudios en seres humanos no han podido determinar si el tetracloruro de carbono puede producir cáncer porque generalmente ha habido exposición simultánea a otras sustancias químicas. Ratonos que respiraron tetracloruro de carbono también desarrollaron tumores de la glándula adrenal. El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) ha determinado que es razonable predecir que el tetracloruro de carbono es carcinogénico.<sup>65</sup> No se han estudiado los efectos del tetracloruro de carbono en niños, pero es probable que sean similares a los observados en adultos expuestos a esta sustancia. No sabemos si los niños difieren de los adultos en su susceptibilidad al tetracloruro de carbono.<sup>65</sup> Hay algunos estudios que sugieren que la exposición de mujeres al tetracloruro de carbono a través del agua potable puede estar relacionada con ciertos defectos de nacimiento. Los estudios en animales demostraron que el tetracloruro de carbono puede producir la muerte temprana del feto, pero no se observaron defectos de nacimiento. Un estudio de leche humana en un tubo de ensayo sugiere que es posible que el tetracloruro de carbono pase desde la sangre de la madre a la leche materna, aunque no hay evidencia directa de que esto sucede.<sup>65</sup>

### 6.14.5. TRATAMIENTO

El tratamiento es principalmente de soporte. La primera medida, llevada a cabo en el lugar de la exposición es retirar al paciente del ambiente contaminado para interrumpir la inhalación de los vapores. Si la intoxicación ha sido por vía digestiva, se realiza lavado gástrico en las primeras horas tras la ingestión.<sup>66</sup>

Estudios realizados en animales han sugerido que el oxígeno hiperbárico puede incrementar la supervivencia después de la administración intragástrica de tetracloruro de carbono. De igual manera, otros autores han propuesto el uso de N-acetilcisteína para ligar los metabolitos tóxicos y para suplir la fuente de formación de glutatión (de forma similar a como actúa en la intoxicación por paracetamol); o el uso de 16, 16-dimetil prostaglandina E<sub>2</sub> para bloquear la acumulación de lípidos intracelulares.<sup>66</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.15 BROMOBENCENO

Los bromobencenos son un grupo de halogenobencenos formados por la reacción de sustitución electrofílica aromática de uno o algunos átomos de hidrógeno del benceno por uno o algunos átomos de bromo (Fig.6.15.1).<sup>67</sup>

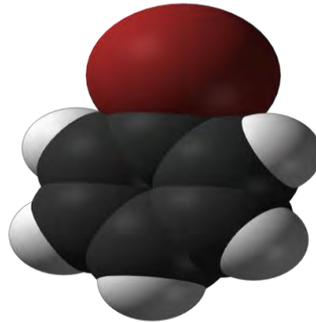


Fig. 6.15.1. Bromobenceno. <<Imagen tomada de <http://es.wikipedia.org/wiki/Bromobenceno>>>

#### 6.15.1. USOS

El bromobenceno es un líquido incoloro con un olor agradable. Se lo usa como solvente en la producción de otras sustancias químicas y como aditivo de aceite para motores.<sup>67</sup>

#### 6.15.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El bromobenceno se absorbe por inhalación o por ingestión en el tracto gastrointestinal, es ligeramente irritante para la piel y mucosas.<sup>67</sup>

**Distribución:** Se distribuye en el torrente sanguíneo, se integra al tejido adiposo, pasa a la médula ósea donde produce su acción tóxica crónica. <sup>67</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>67</sup>

**Eliminación:** El 20% se elimina sin modificar por vía respiratoria, la fracción biotransformada (80%) se elimina por vía renal, y aparece en forma de fenol, sulfo y glucuroconjugados; se cree que el 85% del bromobenceno puede ser excretado en las primeras 24 horas. <sup>67</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.15.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

Inicialmente puede concentrarse el bromobenceno en los tejidos adiposos. Las concentraciones de bromobenceno pueden ser 300 veces mayor en los tejidos adiposos en una exposición de 3 horas. El bromobenceno que se cree que es relativamente inerte, requiere de una activación metabólica para expresar la toxicidad al hígado y al riñón. Se cree que la toxicidad hepática es el resultado de la activación del bromobenceno donde se forma un epóxido por medio del citocromo P-450.<sup>67</sup>

Los epóxidos son principalmente detoxificados por glutatión transferasa y epóxido hidratasa. La participación de glutatión transferasa explica en parte la disminución del glutatión en los niveles observados tras la exposición a bromobenceno.<sup>67</sup>

El bromobenceno es oxidado por las MFO y origina dos epóxidos situados, respectivamente entre los carbonos 2-3 y 3-4; el primero, aunque se une a hemoglobina y a restos de cisteína, se transforma fácilmente en o-bromofenol, poco tóxico, que se excreta por vía renal. Sin embargo, el 3,4-epóxido es más reactivo y puede seguir tres caminos (Fig. 6.15.3.1):

- a) minoritariamente puede originar p-bromofenol
- b) por su gran reactividad se une covalentemente a proteínas titulares, preferentemente a restos de histidina y otros produciendo necrosis.
- c) la epoxidohidrolasa lo transforma en 3,4-dihidrodiol; tanto éste como el epóxido pueden conjugarse con el glutatión, donde el conjugado libera tioles reactivos nefrotóxicos.<sup>67</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

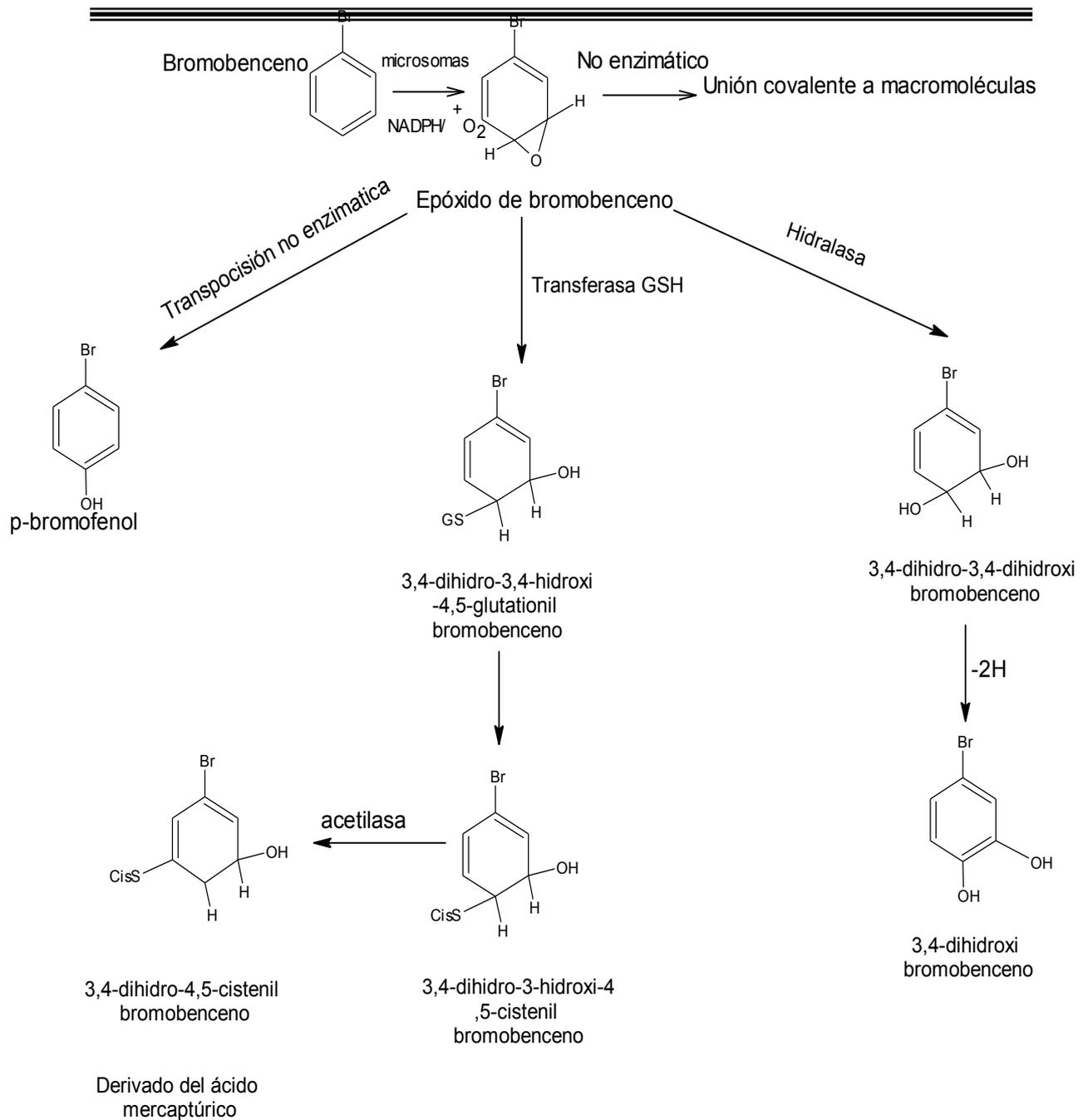


Fig. 6.15.3.1. Biotoxicación del bromobenceno. El primer paso de biotransformación es la hidroxilación para producir principalmente Fenol y secundariamente polifenoles, con la cual se genera como intermediario un Epóxido altamente más reactivo y Tras-muconaldehido. Todos estos metabolitos son más tóxicos que el Benceno (activación tóxica). Luego el siguiente paso es la Sulfo o Glucuroconjugación. <<Ladrón, J; V. Moya, España, 1995>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.15.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> (oral) del bromobenceno en ratas es de 2910 mg/Kg.<sup>42</sup>

Es posible que los siguientes efectos agudos (de corta duración) en la salud ocurran inmediatamente o poco tiempo después de haberse expuesto al bromobenceno:

- El bromobenceno puede irritar la piel y los ojos.
- Respirar el bromobenceno puede irritar la nariz y la garganta, y causar tos y respiración con silbido.
- La exposición al bromobenceno puede causar mareos, sensación de pérdida del sentido y desmayo.<sup>42</sup>

Tanto en exposición aguda como crónica se produce nefropatía y hepatopatía atribuido al potente efecto precipitante de proteínas que tienen las elevadas concentraciones tisulares de fenol, a la formación de aductos (Epóxidos-ADN) y peroxidación de la membrana. Traduciéndose todo lo anterior con alta frecuencia en esteatosis hepática y renal, y en Glomerulonefritis rápidamente progresiva.<sup>42</sup>

El Benceno se considera potencialmente abortivo y teratogénico por sus propiedades mutágenas. La exposición al bromobenceno puede dañar el hígado y los riñones, así como se cree que puede causar cáncer.<sup>42</sup>

### 6.15.5. TRATAMIENTO

Administrar carbón activado junto con un catártico. No hay un tratamiento o antídoto específico.<sup>42</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.16 ETILENGLICOL

El etilenglicol (1,2-etanodiol, glicol de etileno, 1,2-dioxietano, glicol) es un compuesto químico que pertenece al grupo de los glicoles (Fig. 6.16.1). El etilenglicol es un líquido transparente, incoloro, ligeramente espeso como el almíbar. A temperatura ambiente es poco volátil, pero puede existir en el aire en forma de vapor, el etilenglicol es inodoro pero tiene un sabor dulce.<sup>42</sup>

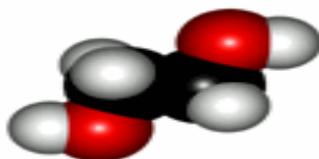


Fig. 6.16.1. Estructura del Etilenglicol.

<<Imagen tomada de [http://www.uam.es/.../docencia\\_red/qo/l6/image02.gif](http://www.uam.es/.../docencia_red/qo/l6/image02.gif)>>

#### 6.16.1. USOS

Se utiliza como anticongelante en los circuitos de refrigeración de motores combustión interna, como difusor de calor, para fabricar compuestos de poliéster, y como disolventes en la industria de pinturas y plásticos. El etilenglicol es también un ingrediente en líquidos para revelar fotografías, fluidos para frenos hidráulicos y en tinturas usadas en almohadillas para estampar, bolígrafos, y talleres de imprenta.<sup>68</sup>

La fuente principal de etilenglicol en el ambiente es el agua de escorrentía en aeropuertos donde se usa en agentes anticongelantes para aviones y pistas de aterrizaje. El etilenglicol también puede entrar al ambiente cuando se desechan productos que lo contienen.<sup>69</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.16.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** Se absorbe eficazmente a través del tracto digestivo, su absorción respiratoria se ve dificultada por su acción irritante a ese nivel y su absorción dérmica es escasa.<sup>70</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>70</sup>

**Distribución:** Tiene una distribución amplia en los tejidos. En los niveles sanguíneos alcanza su pico máximo de 1 a 4 horas después de la ingestión.<sup>70</sup>

**Eliminación:** Se elimina en un 50% de forma inalterada en las primeras 24 horas a través de riñón y pulmones.<sup>70</sup>

### 6.16.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El etilenglicol es oxidado por las mismas enzimas que transforman el etanol y metanol (ADH, MAOS y Catalasas), formándose ácido glicólico (acidosis metabólica) y ácido oxálico (metabolito final). El ácido oxálico tiene gran afinidad por el calcio. El metabolismo resultante en el primer paso es el glicolaldehído (con actividad osmótica, si bien no causa acidosis). La conversión ocurre por efecto de la alcohol deshidrogenasa y en el segundo paso el glicolato o ácido glucólico provoca acidosis, pero no tiene actividad osmótica de consideración. Durante esta conversión también se produce lactato. Otro producto intermedio con importancia clínica es el oxalato, que causa lesiones hísticas extensas en los riñones donde se combina con el calcio para formar cristales de oxalato de calcio, que inducen daño tubular renal; los cristales de oxalato también producen daño en órganos como cerebro, hígado, vasos y pericardio, además de hipocalcemia (Fig. 6.16.3.1).<sup>70</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

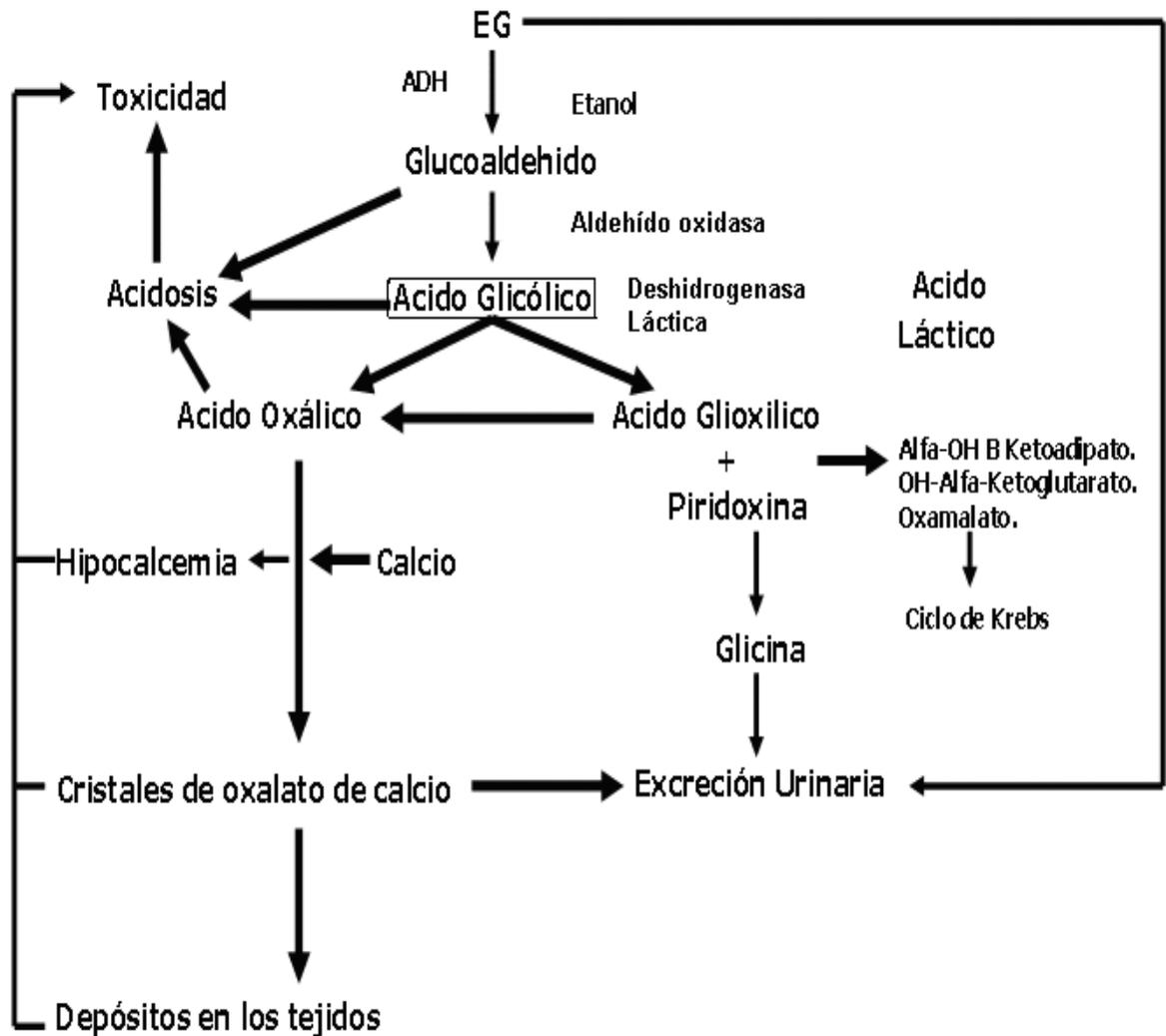


Fig. 6.16.3.1. Biotoxicación del etilenglicol. La metabolización hepática se inicia a partir de la ADH con la formación de glucoaldehído, donde a su vez este se metaboliza en ácido glicólico y ácido glioxílico. El glucoaldehído, el ácido glicólico y el glioxílico, para su formación requieren de la reducción de  $\text{NAD}^+$  a  $\text{NADH}$ , a la vez que inhiben el ciclo de Krebs, y se forma el ácido láctico, que contribuye a aumentar la acidosis metabólica. El fosfato de piridoxal actúa como cofactor en la conversión del ácido glioxílico a glicina, que no es tóxica; por otro lado el pirofosfato de tiamina es cofactor en la conversión de ácido glioxílico en otro compuesto no tóxico: 1 alfa-OH- $\beta$ -cetoadipato y OH- $\alpha$ -cetoglutarato. La deficiencia de fosfato de piridoxal o tiamina derivaría el metabolismo del etilenglicol a la producción de metabolitos tóxicos (ácido glicólico y glioxílico). El ácido glioxílico, por su parte también se metaboliza en ácidos fórmicos y oxálicos. <<Adaptado de Toxicología clínica, España, 2004. >>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.16.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> del etilenglicol es de 1.4 ml/Kg de peso corporal. <sup>70</sup>

La toxicidad habitual pasa por tres etapas: a nivel del sistema nervioso central, a nivel cardiovascular y a nivel renal. No todos los casos de etilenglicol transcurren por las tres fases.

<sup>70</sup>

**Sistema Nervioso Central:** Se presenta de 1 a 12 horas. Los síntomas son ataxia, nistagmo, coma, convulsiones mioclónicas, y focales o generalizadas. También es probable que se desarrolle edema cerebral. Con herniación cerebral. Además, puede haber náusea, vómito y dolor abdominal. <sup>70</sup>

**Cardiovascular:** Ocurre de 12 a 72 horas después de la ingestión. Se presenta hipertensión arterial leve, taquicardia, taquipnea e hipotermia. En las intoxicaciones significativas puede haber edema pulmonar, neumonitis e insuficiencia cardíaca congestiva. <sup>70</sup>

**Renal:** Ocurre de 24 a 72 horas después de la ingestión. Hay insuficiencia renal oligúrica. Si el tratamiento no es adecuado, la insuficiencia renal puede llegar a ser permanente. <sup>70</sup>

### 6.16.5. TRATAMIENTO

Suministrar polivitamínicos (administración de 100 mg/día de tiamina y 200 mg/día de piridoxina) ya que actuarán antidóticamente, al aumentar la degradación del ácido glioxílico. <sup>70</sup>

Suministrar gluconato o cloruro cálcico, y sulfato magnésico ( $\text{Ca}^{++} < 0,60 \text{ mmol/l}$ ) si el paciente presenta manifestaciones atribuibles a estos trastornos electrolíticos. El aporte de bicarbonato puede disminuir el  $\text{Ca}^{++}$  así como de corregir la acidosis metabólica. Las convulsiones pueden ser tratadas además con benzodiazepinas. <sup>70</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.17 METANOL

El compuesto químico metanol, también conocido como alcohol metílico o alcohol de madera, es el alcohol más sencillo. La estructura química del metanol es muy similar a la del agua, con la diferencia de que el ángulo del enlace C-O-H en el metanol ( $108.9^\circ$ ) es un poco mayor que en el agua ( $104.5^\circ$ ), porque el grupo metilo es mucho mayor que un átomo de hidrógeno (Fig. 6.17.1.).<sup>71</sup>

En condiciones normales es un líquido incoloro, de escasa viscosidad y de olor y sabor frutal penetrante, miscible en agua y con la mayoría de los solventes orgánicos, muy tóxico e inflamable. El olor es detectable a partir de los 2 ppm.<sup>71</sup>

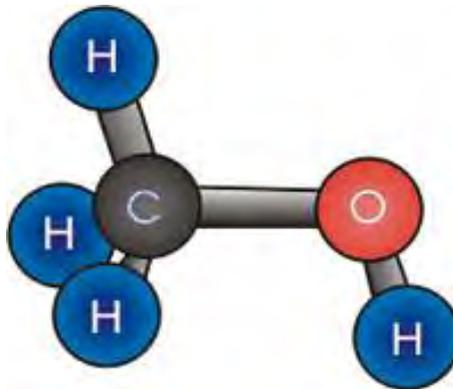


Fig. 6.17.1. Estructura del metanol.

<<Imagen tomada de [http://es.wikipedia.org/wiki/Alcohol\\_met%C3%ADlico](http://es.wikipedia.org/wiki/Alcohol_met%C3%ADlico)>>

#### 6.17.1. USOS

Es el componente principal del destilado en seco de la madera y es uno de los solventes más universales que encuentra aplicación tanto en el campo industrial como en los productos de uso doméstico.<sup>70</sup>

Entre sus usos está el de disolvente, antiséptico y reactivo de síntesis química, líquido para fotocopias, se utiliza para degradar soluciones de alcohol etílico. El metanol es un disolvente industrial y se emplea como materia prima en la fabricación de formaldehído. El metanol también se emplea como anticongelante en vehículos, combustible de bombonas de camping-gas, disolvente de tintas, tintes, resinas y adhesivos.<sup>70</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.17.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El metanol se absorbe bien a nivel gastrointestinal. <sup>70</sup>

**Distribución:** Tiene una distribución amplia en los tejidos. Difunde bien a todos los compartimientos corporales al igual que el etanol. <sup>70</sup>

**Biotransformación:** En hígado. <sup>70</sup>

**Eliminación:** Su alta hidrosolubilidad, como su volatilidad hace que sea eliminado fácilmente tanto por vía renal como por vía respiratoria. <sup>70</sup>

### 6.17.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El metanol es irritante local de la piel o mucosas con las que se pone en contacto, además de disolver el manto graso ácido cutáneo. Puede favorecer los procesos alérgicos tanto cutáneos como en vías respiratorias. En el S.N.C. su acción es depresora. <sup>70</sup>

El metanol se metaboliza con una deshidrogenación por las mismas enzimas encargadas de metabolizar al Etanol (Alcohol deshidrogenasa), transformándose en Formaldehído y luego en Ácido fórmico los cuales son más tóxicos que el mismo Metanol (Fig. 6.17.3.1). El metanol sigue la misma vía metabólica del etanol y la afinidad de la alcohol deshidrogenasa es 20 veces mayor por este último. Por la acción de la alcohol deshidrogenasa el metanol es metabolizado en el hígado a formaldehído que a su vez es metabolizado a ácido fórmico por acción de la aldehído deshidrogenasa. El ácido fórmico es el responsable de la acidosis metabólica. <sup>60</sup>

El **formaldehído** por ser menos liposoluble que el metanol, tiende a acumularse en el globo ocular y L.C.R. (ricos en agua). Se une a los grupos amino de las proteínas, alterando sus funciones o precipitándoles. En el pulmón debido al carácter gaseoso y a la alta hidrosolubilidad que tiene el formaldehído, puede alcanzar altas concentraciones que generan distress respiratorio severo que generalmente son la causa de muerte en intoxicaciones graves. <sup>59</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

El **ácido fórmico** muy hidrosoluble y prácticamente insoluble en las grasas. Su carácter ácido le confiere sus propiedades tóxicas. Las lesiones tisulares, incluyendo la neuropatía óptica, es producto de la precipitación de las proteínas debido a la intensa acidosis metabólica propia de este cuadro.<sup>59</sup>

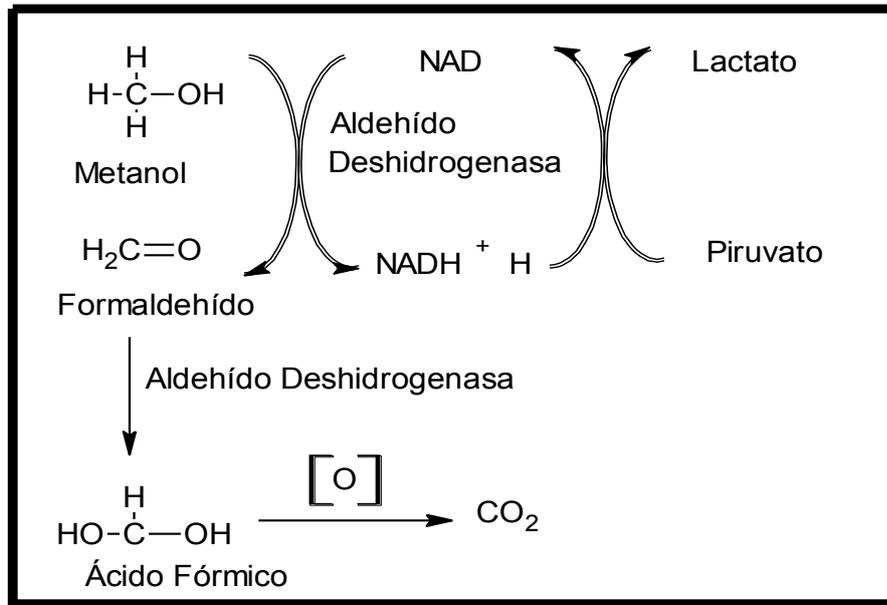


Fig. 6.17.3.1. Metabolismo del metanol. La mayor parte del metanol (90-95%) es metabolizado a nivel hepático por acción de la ADH, ya que se produce formaldehído que rápidamente es oxidado a ácido fórmico. La producción de ácido fórmico es responsable de la acidosis metabólica con aumento del anión gap (hueco aniónico) y puede llegar a alcanzar un pH urinario de 5. El ácido fórmico inhibe a la citocromo oxidasa lo que afecta la respiración mitocondrial y reduce la concentración de glutatión. Esto también da lugar a la síntesis de lactato causando estrés oxidativo en la retina. El ácido fórmico acaba siendo oxidado a anhídrido carbónico gracias a una vía folato dependiente. <<Adaptado de Tibrell John A., New York., 2000>>

La degradación del metanol en sus metabolitos tóxicos (formaldehído y ácido fórmico) principalmente tienen sus efectos tóxicos en la retina, en donde la energía lumínica y el oxígeno desempeña un papel fundamental en la aceleración de la isoenzima de la alcohol deshidrogenasa que en este caso convierte el retinol en retinal.<sup>72</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

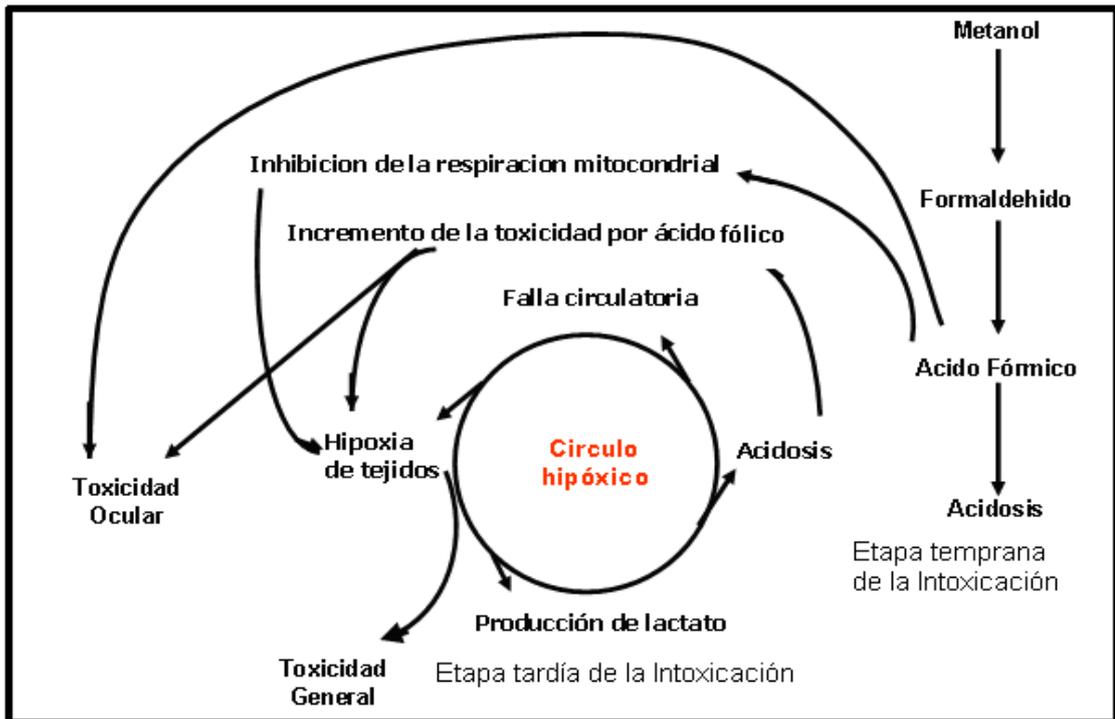


Fig. 6.17.3.2. Biotoxicación y toxicidad del Metanol. El principal responsable de la toxicidad del metanol es la acumulación del ácido fórmico. La enzima alcohol deshidrogenada oxida al metanol en formaldehído, que posteriormente, es oxidado a ácido fórmico. Sin embargo en estadios avanzados de la intoxicación puede aparecer el lactato, principalmente como consecuencia de la inhibición de la respiración mitocondrial por el ácido fórmico y por hipoxia tisular, lo cual exacerba la acidosis metabólica. << Tomado de Jacobsen D, Mc Martin K. USA., 2005 >>

### 6.17.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> del metanol por vía oral es de 1g/Kg de peso corporal.<sup>70</sup>

La intoxicación por metanol se caracteriza por el desarrollo de tres estadios progresivos (Fig. 6.12.3.2):

1. El primer estadio se presenta con una mínima depresión del S.N.C., debilidad, sensación vertiginosa, náuseas.<sup>72</sup>
2. Tras un periodo de latencia, se entra a una segunda fase que coincide con el desarrollo de la acidosis metabólica, y que se caracteriza por vómitos, dolor abdominal, desorientación y alteraciones visuales (fotofobia, visión borrosa, midriasis bilateral arreactiva a la luz y ceguera ocasional). El responsable de la lesión ocular es el ácido

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

fórmico, que produciría una abolición de la glucólisis retiniana y un bloqueo de la acción de la alcohol deshidrogenasa encargada de reducir el retineno a vitamina A. <sup>72</sup>

3. En la tercera fase en una relación directa con el grado de la acidosis metabólica alcanzada, se produce lesión neuronal y la necrosis en la retina y los ganglios basales encefálicos. En esta fase existe hipotensión, delirio, coma profundo. El desarrollo de la apnea y convulsiones aparecen en la etapa final. Esta etapa puede desencadenar la muerte del paciente.<sup>72</sup>

### 6.17.5. TRATAMIENTO

La hemodiálisis es el tratamiento más simple y eficaz para ayudar a la eliminación del metanol así como el de sus metabolitos. Hay que tener en cuenta que el ácido fórmico es muy neurotóxico, que sus lesiones son irreversibles, y que la diálisis tiene no sólo capacidad extractiva de metanol sino también de ácido fórmico, al tiempo que contribuye a normalizar la homeostasis.<sup>73</sup>

Dado que el metanol es poco tóxico y que la gravedad de la intoxicación deriva de su metabolización, a través de la ADH, hacia el ácido fórmico, es preciso con frecuencia “inhibir” esta enzima, para lo cual hay dos opciones: administrar etanol (alcohol etílico) como competidor del metanol frente a la ADH, o un inhibidor específico de la ADH que es el fomepizol. En el momento actual, de las dos opciones se considera prioritaria al fomepizol. El etanol es la segunda opción, cuando no está disponible el fomepizol.<sup>73</sup> Otro inhibidor de la ADH es el 4-metilpirazol. Además la administración de folatos ejerce una acción protectora, estimulando la transformación del ácido fórmico en CO<sub>2</sub>.<sup>74</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.18 ETANOL

El compuesto químico etanol es un alcohol que se presenta como un líquido incoloro e inflamable con un punto de ebullición de 78 °C. Al mezclarse con agua en cualquier proporción, da una mezcla azeotrópica. Su fórmula química es  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$  (Fig.6.18.1). Se obtiene fundamentalmente por fermentación anaerobia de los hidratos de carbono.<sup>75</sup>

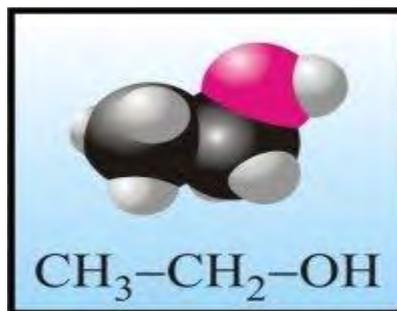


Fig. 6.18.1. Estructura del etanol.

<<Imagen tomada de <http://www.motordehidrogeno.net/.../imagenes/Etanol.jpg>>>

#### 6.18.1. USOS

Además de usarse con fines culinarios (Bebida alcohólica), el etanol se utiliza ampliamente en muchos sectores industriales y en el sector farmacéutico, como principio activo o excipiente de algunos medicamentos y cosméticos (en la elaboración de ambientadores y perfumes). Es un buen disolvente, y puede utilizarse como anticongelante.<sup>76</sup> La industria lo utiliza como compuesto de partida en la síntesis de diversos productos, como el acetato de etilo (un disolvente para pegamentos, pinturas, etc.), el éter dietílico, etc.<sup>75</sup>

Además se emplea como combustible industrial y doméstico. En el uso doméstico, se emplea el alcohol de quemar. Éste además contiene compuestos como la piridina o el metanol u otras sustancias denominadas desnaturalizantes, que impiden su uso como alimento, ya que el alcohol para consumo suele llevar impuestos especiales.<sup>75</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

En Brasil se añade etanol a la gasolina para bajar la importación de petróleo, dando lugar a la alconafita. Este país es uno de los principales productores (con 18 mil millones de litros anuales), con esto reducen un 40 % de sus importaciones de crudo. Esta última aplicación se extiende también cada vez más en otros países para cumplir con el protocolo de Kyoto. Estudios del Departamento de Energía de Estados Unidos dicen que el uso en automóviles reduce la producción de gases de invernadero en un 85%. En países como México existe la política del ejecutivo federal de apoyar los proyectos para la producción integral de etanol y reducir la importación de gasolinas que ya alcanza el 60 %.<sup>73</sup>

### 6.18.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El etanol se absorbe rápidamente en el estómago y, fundamentalmente en el intestino delgado.<sup>76</sup>

**Distribución:** El etanol se distribuye rápidamente a todos los fluidos y órganos del cuerpo.<sup>76</sup>

**Biotransformación:** En hígado.<sup>76</sup>

**Eliminación:** Es eliminado por los riñones o a través de los pulmones lo que permite su determinación tanto en orina como en el aire respirado.<sup>76</sup>

### 6.18.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

El etanol se oxida en el hígado alterando la relación  $NAD^+ / NADH$ . El hígado es responsable principal de las dos primeras etapas del catabolismo del etanol (Fig. 6.18.3.1).<sup>77</sup> En el interior de la célula hepática, el alcohol sufre dos procesos oxidativos, mediante los cuales pasa, primero a acetaldehído y posteriormente a acetato, que se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A. El primer paso oxidativo se produce fundamentalmente en el citoplasma y está catalizado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), la cual también se encuentra en el estómago y a ella se debe que cuando el alcohol es ingerido en bajas dosis no entre en la circulación sistémica. Las consecuencias de la oxidación del alcohol son la producción de acetaldehído y un desequilibrio redox, ya que se produce gran cantidad de nicotinamida

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

adenina dinucleótido reducida (NADH) a partir de la nicotinamida adenina dinucleótido oxidada (NAD), que actúa como coenzima aceptando hidrogeniones. El segundo paso oxidativo consiste en la formación de acetato, a partir del acetaldehído, acción catalizada por una acetaldehído deshidrogenasa, con el concurso también de NAD que se reduce a NADH y que todavía contribuye más al desequilibrio redox.<sup>73</sup>

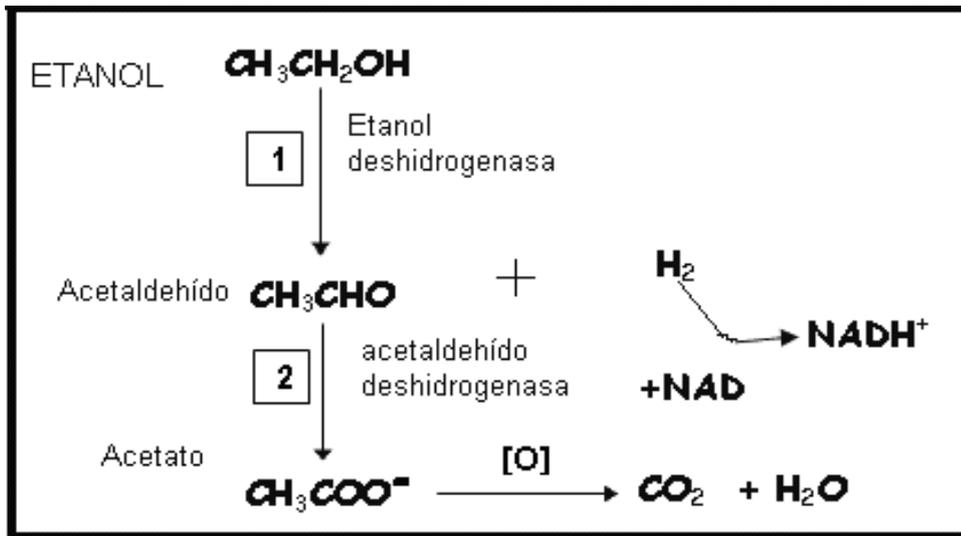


Fig. 6.18.3.1. Biotoxicación del etanol. En el primer paso (1) es catalizado por alcohol deshidrogenasa se da en citosol y genera NADH, mientras que el segundo paso (2), catalizado por aldehído deshidrogenasa también produce NADH pero se produce en la matriz mitocondrial. El hígado debe eliminar el NADH producido en estas reacciones a través de la única vía que dispone: la cadena mitocondrial de transferencia de electrones. <<Ariëns E.J., México, 1981>>

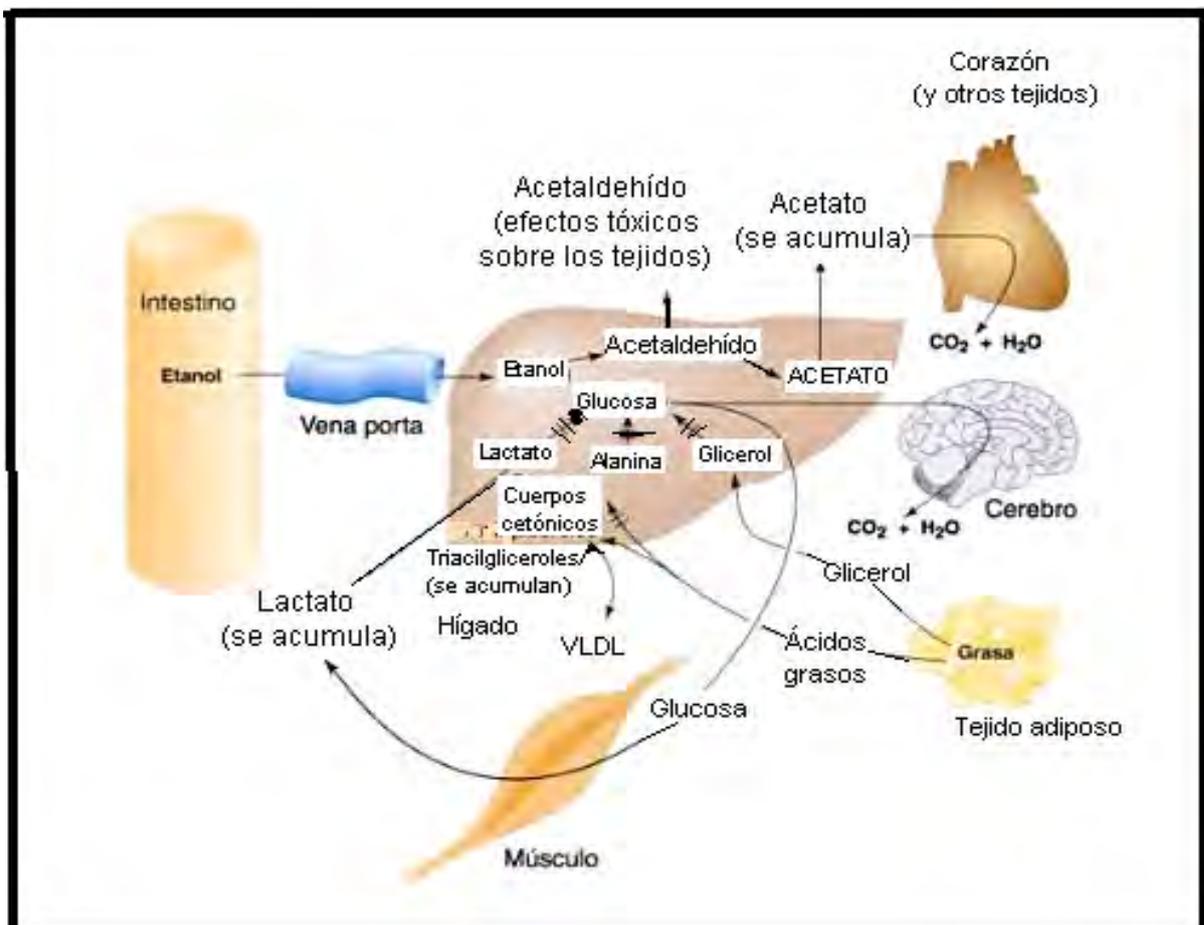
En una menor proporción, el etanol se oxida en los microsomas a través de una vía metabólica específica denominada sistema oxidativo microsomal para el etanol (MEOS) donde interviene el CYP2E1.<sup>78</sup> Esta oxidación tiene lugar en el interior del retículo endoplasmático liso en el hígado. Dado que la metabolización de los fármacos tiene lugar en los microsomas, cuando el sistema MEOS este metabolizando alcohol habrá interferencia en el metabolismo de los fármacos lo que explicaría las interacciones alcohol-fármacos.<sup>73</sup>

La tercera vía de metabolización del etanol es la de la catalasa: se trata de una ruta metabólica muy minoritaria, localizada en los peroxisomas, donde interviene la enzima peroxisomal catalasa.<sup>78</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

En la glándula pituitaria, el etanol inhibe la producción de una hormona que regula el flujo de orina, ocasionando un aumento de esta, lo que provoca deshidratación. En el estómago, estimula la obtención de ácido. Al pasar por el organismo ocasiona la dilatación de los vasos sanguíneos, lo que produce rubor en la piel y una sensación de calor al moverse la sangre por los capilares bajo la superficie de la misma. El resultado no es un calentamiento del cuerpo, sino el incremento en la pérdida de calor en la superficie.<sup>76</sup>

La ingesta de etanol, incluso en cantidades pequeñas, genera demasiado NADH. Muchas enzimas que están implicadas en la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos, son sensibles a inhibición por producto del NADH. Así pues, durante el metabolismo del alcohol, estas rutas están inhibidas (Fig.6.18.3.2) y la hipoglucemia en ayuno y la acumulación de triacilglicerol hepáticos (hígado graso) son consecuencias de la ingesta de alcohol. La célula que normalmente reduce el piruvato a glucosa ahora lo convierte en lactato. El lactato puede acumularse como resultado de la inhibición de la gluconeogénesis láctica pero raramente produce una acidosis metabólica clara.<sup>77</sup>



## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

Fig.6.18.3.2. Ingestión de etanol. Las mitocondrias hepáticas poseen una capacidad limitada de oxidar acetato a CO<sub>2</sub> ya que la activación del acetato a acetilcoenzima A requiere GTP (guanosín trifosfato), el cual es producido en la reacción de la succinilcoenzima A sintetasa. El ciclo de los ácidos tricarboxílicos (TCA) y por consiguiente la síntesis de GTP están inhibidos por los niveles elevados de NADH que se producen durante la oxidación del etanol. Una gran parte del acetato formado a partir del etanol pasa del hígado a la sangre. Prácticamente cualquier célula con mitocondrias puede oxidarlo a CO<sub>2</sub> a través del ciclo de los TCA. El acetaldehído, intermediario en la formación del acetato a partir del etanol, también puede escapar del hígado. El acetaldehído es un compuesto reactivo que forma rápidamente enlaces covalentes con grupos funcionales de compuestos de gran importancia biológica. Se han observado enlaces de este tipo con proteínas en la sangre y tejidos de animales y humanos que beben alcohol. <<Devlin, T., España, 2004>>

### 6.18.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> (oral) del etanol es de 10.6 g/Kg de peso corporal.<sup>76</sup>

El etanol puede afectar al sistema nervioso central, provocando estados de euforia, desinhibición, mareos, somnolencia, confusión, alucinaciones (como lo sean ver doble o que todo se mueve de forma espontánea). Al mismo tiempo, baja los reflejos. Con concentraciones más altas ralentiza los movimientos, impide la coordinación correcta de los miembros, pérdida temporal de la visión, etc. En ciertos casos se produce un incremento en la irritabilidad del sujeto intoxicado como también en la agresividad; en otra cierta cantidad de individuos se ve afectada la zona que controla los impulsos, volviéndose impulsivamente descontrolados y frenéticos. Finalmente, conduce al coma y puede provocar la muerte.<sup>73</sup> La resistencia al alcohol parece aumentar en las personas adultas, de mayor peso y de menor altura, mientras que los niños son especialmente vulnerables. Se han comunicado casos de bebés que murieron por intoxicación debida a la inhalación de vapores de etanol tras haberles aplicado trapos impregnados de alcohol. La ingesta en niños puede conducir a un retardo mental agravado o a un subdesarrollo físico y mental. También se han realizado estudios que demuestran que si las madres ingerían alcohol durante el embarazo, sus hijos podían ser más propensos a tener el síndrome de alcohólico fetal.<sup>72</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.18.5. TRATAMIENTO

En casos leves, tan sólo se requiere el control de los signos vitales; en casos moderados, el paciente se someterá a un tratamiento sintomático el cual consiste en una dieta absoluta, mantenimiento de las funciones cardiovasculares y respiratorias, así como la administración de suero fisiológico o glucosa 5% con una previa administración de 100 mg de tiamina a fin de prevenir encefalopatía. En caso de acidosis metabólica se administrará bicarbonato.<sup>73</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.19 SAFROL

Safrol es un líquido aceitoso incoloro o ligeramente amarillento. El safrol pertenece al grupo de los derivados de los propenilbencenos, existe en forma natural en los aceites de especias y plantas. Se encuentra en el sasafrás, *Sassafras albidum*, o *Sassafras officinale*, un árbol de la familia de las Lauráceas donde se extrae de la raíz, la corteza o el fruto de estas; o es sintetizado a partir de metilendioxi compuestos. También se encuentra safrol en la nuez moscada (alrededor de 2 mg de safrol por gramo), en el aceite de anís, aceite de alcanfor, en aceite esencial de la canela y en la pimienta negra. Junto con el safrol aparecen también cantidades generalmente menores de isosafrol y de otros alquilbencenos.<sup>79</sup>

#### 6.19.1. USOS

Hasta la década de 1960 este aceite esencial se utilizaba como aromatizante en algunas bebidas sin alcohol (zarzaparrilla). El safrol se ha utilizado durante décadas en perfumes y medicamentos. Su principal aplicación industrial fue la conversión a isosafrol, un precursor de un colorante llamado heliotropina y la vainillina. En la década de 1990 el safrol junto con el isosafrol aparece como producto de importación prohibida, debido a su aplicación como un precursor en la síntesis de metanfetaminas psicoactivas prohibidas. En los Estados Unidos se utilizó ampliamente como aditivo alimentario en la raíz de cerveza, té de sasafrás, y otros bienes comunes, pero fue prohibida por la Food and Drug Administration (FDA) después de que su carcinogenicidad fue descubierta en ratas. Hoy en día el safrol también es prohibido en el uso del jabón y de los perfumes.<sup>79</sup>

#### 6.19.2. TOXICOCINÉTICA

**Absorción:** El safrol se absorbe por vía gastrointestinal.<sup>80</sup>

**Biotransformación:** El safrol se metaboliza en hígado.<sup>80</sup>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

**Distribución:** El safrol se distribuye unido a proteínas plasmáticas.<sup>80</sup>

**Eliminación:** Es eliminado por orina.<sup>80</sup>

### 6.19.3. MECANISMO DE BIOTOXIFICACIÓN

La activación del safrol ocurre por medio de dos rutas enzimáticas la primera esta mediada por el citocromo P-450 (CYP2E1) donde el grupo alil del safrol es hidroxilado en la posición 1, dándose el 1-hidroxisafrol el cual es un fuerte mutágeno causando diversos tumores, además en menor cantidad también se produce safrol-2,3-epóxido que también se produce por medio del citocromo P-450. Por otra parte el 1-hidroxisafrol es conjugado por una sulfotransferasa para formar un inestable ácido de éster el cual se une covalentemente al ADN (Fig. 6.19.3.1).<sup>81</sup> El safrol es metabolizado por vía hepática a 1-hidroxisafrol y es excretado en orina en forma de glucuronido o de sulfato. El 1-hidroxisafrol es considerado como un metabolito carcinogénico del safrol. El epóxido safrol-2,3-epóxido es también un carcinógeno.<sup>81</sup>

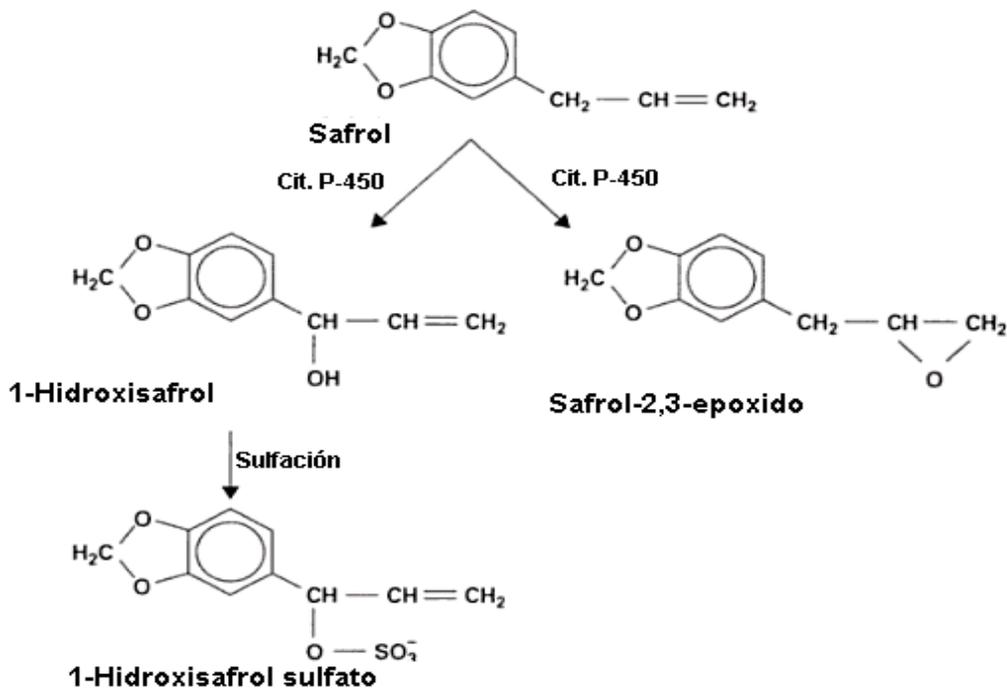


Fig. 6.19.3.1. Mecanismo de biotoxicación del safrol. La activación del safrol produce metabolitos carcinogénicos formando aductos con ADN hepático. <<DeVries, J., EE.UU., 1996>>

## 6. Xenobióticos y Sus Mecanismos De Biotoxicación

---

---

### 6.19.4. TOXICIDAD Y SINTOMATOLOGÍA POR INTOXICACIÓN

La DL<sub>50</sub> (oral) en ratas del safrol es de 1,950 mg/Kg de peso corporal.<sup>82</sup>

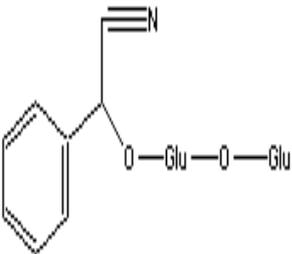
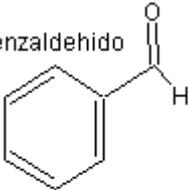
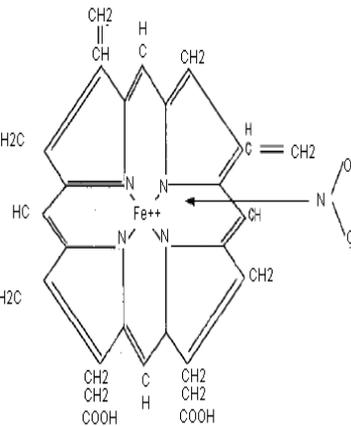
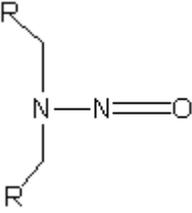
Safrol es un carcinógeno débil en ratas.<sup>81</sup> Se metaboliza principalmente por los citocromos P-450. El uso de té de hierbas de sazafrán puede dar lugar a una gran dosis de safrol. El uso de safrol en los alimentos ha sido prohibido debido a los riesgos carcinógenos y hepatotóxicos. Los síntomas mas frecuentes por una intoxicación son depresión, ataxia y diarrea.<sup>81</sup>

### 6.19.5. TRATAMIENTO

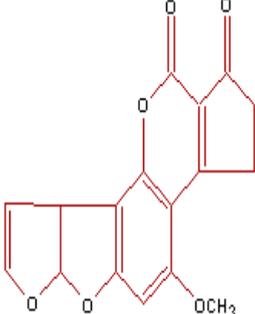
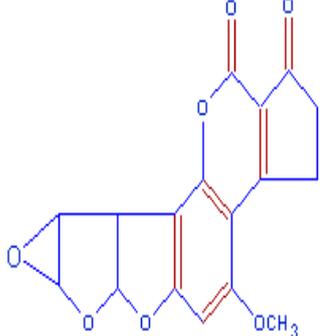
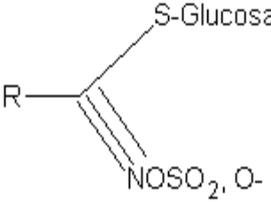
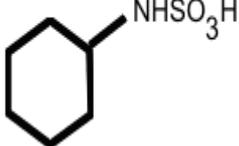
La intoxicación por safrol se trata con carbón activado y por medio de un tratamiento sintomático el cual consiste en una dieta absoluta, mantenimiento de las funciones cardiovasculares y respiratorias, así como la administración de suero fisiológico o glucosa 5%.<sup>73</sup>

## 7. Síntesis De La Biotoxificación De Xenobióticos

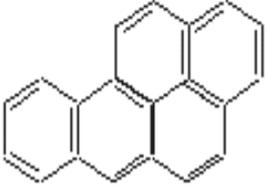
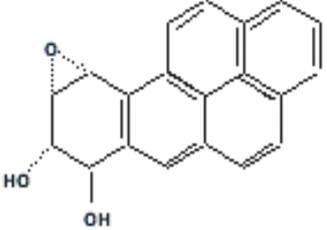
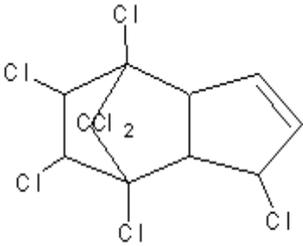
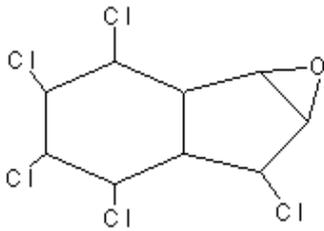
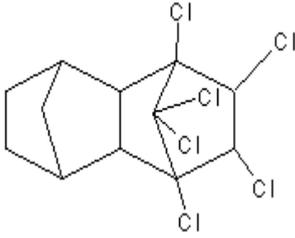
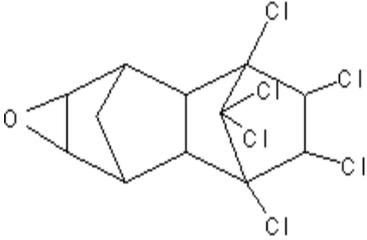
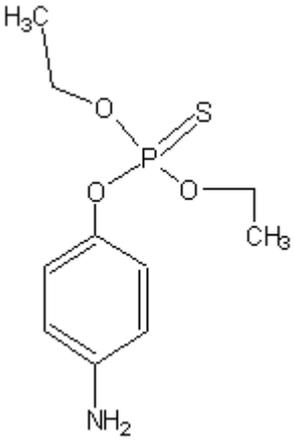
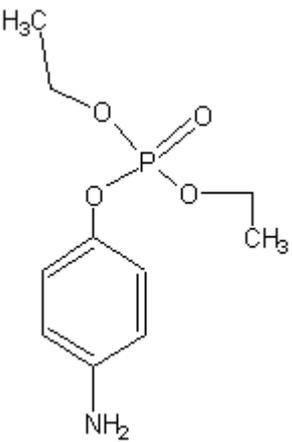
### 7. SÍNTESIS DE LA BIOTOXIFICACIÓN DE XENOBIÓTICOS

XENOBIÓTICO	VÍA DE ACTIVACIÓN /ÓRGANO	METABOLITO TÓXICO	DAÑO
<p>Amigdalina</p> 	<p>Hígado</p> <p>1. Vía citocromo P-450 (CYP79A1, CYP71E1) y por medio de un UDPG-glucosil transferasa (UGT85B1)</p> <p>2. hidroxilación por <math>\beta</math>-glucosidasas</p>	<p>Benzaldehido</p>  <p>+ HCN Acido Cianhidrico</p>	<p>Intoxicación por cianuro: El mecanismo del HCN es el de inhibición del uso de oxígeno en la mitocondria, causando hipoxia celular y consecuente déficit de ATP.</p>
<p>Nitritos y Nitratos</p> 	<p>Hígado</p> <p>Reducción por medio de bacterias principalmente micrococos y lactobacilos</p>	<p>Nitrito</p> 	<p>El nitrito, reacciona con el ión ferroso (<math>Fe^{2+}</math>) de la desoxihemoglobina, formando metahemoglobina en la cual el hierro se encuentra en estado férrico (<math>Fe^{3+}</math>), por lo que es incapaz de transportar el oxígeno.</p>
<p>Nitrosaminas</p> 	<p>Hígado</p> <p>La principal vía para la activación metabólica es la acción de las enzimas microsomaes hepáticas vinculadas a la acción del citocromo P-450 que determinan un metabolismo oxidativo.</p>	<p>Ión metilcarbonio</p> <p><math>[RCH_2^+]</math></p> <p>↓</p> <p>MACROMOLÉCULAS</p> <p>↓</p> <p>ADN ALQUILIZADO</p>	<p>El ADN puede metilarse a partir de las nitrosaminas formadas en el estómago para que éstas a su vez formen el ión metilcarbonio, capaz de metilar ADN, ARN y proteínas, provocando carcinogénesis</p>

## 7. Síntesis De La Biotoxificación De Xenobióticos

<p>Aflatoxina <math>\beta_1</math></p> 	<p>Hígado: retículo endoplasmático</p> <p>La activación ocurre en la función microsomal citocromo P-450 y participa el <math>O_2</math> y las enzimas dependientes del NADPH llevando a cabo una hidroxilación en el retículo endoplásmico de las células</p>	<p>Aflatoxina <math>\beta_1</math> -8,9-epóxido</p> 	<p>La molécula AFB1-8,9 epóxido es carcinogénica y mutagénica. Debido a su unión con el N7- de la guanina del ADN y la inducción de una carga positiva en el imidazol iniciando tumores y una mutación de G <math>\rightarrow</math> T en la tercera base del codón 249 del gen.</p>
<p>Tioglucósidos</p> 	<p>Hígado, Riñón</p> <p>Hidrólisis por tioglucosidas</p>	<p>Acido sulfúrico</p> $HSO_4^-$ <p>R-S-C<math>\equiv</math>N TIOCIANATO</p> <p>R-N=C=S ISOTIOCIANATO</p> <p>R-C<math>\equiv</math>N + S NITRILO + AZUFRE</p>	<p>Por medio de una hidrólisis se genera glucosa, ácido sulfúrico y compuestos volátiles como Isotiocianatos: irritan las mucosas. Oxazolidin-2-tionas: inhibe el crecimiento y provoca bocio. Tiocianatos: efectos antitiroideos.</p>
<p>Ciclamato</p> 	<p>La metabolización ciclohexilamina, es debido a variabilidades idiosincráticas del individuo por medio de una pequeña proporción en el intestino, por acción de la flora intestinal.</p>	<p>Ciclohexilamina</p> 	<p>Los productos de la degradación de ciclamatos causan daño en cromosomas, deformaciones en fetos, además de cierta acción simpaticomética liberando catecolaminas en las terminaciones simpáticas. Es un carcinógeno.</p>

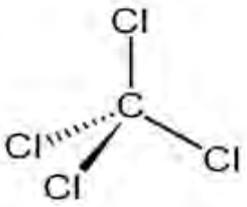
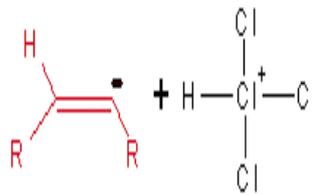
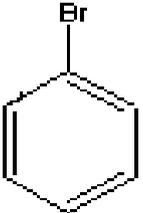
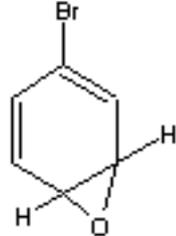
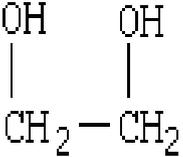
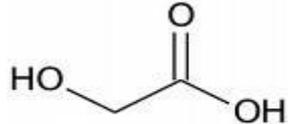
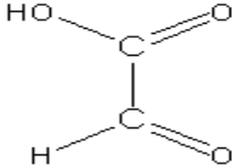
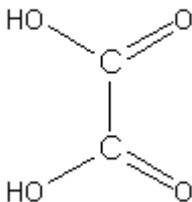
## 7. Síntesis De La Biotoxificación De Xenobióticos

<p>Benzo-a-pireno</p> 	<p>Hígado, Riñón</p> <p>Oxidación por loxidasas de función mixta (MFO), dependientes del cit. P-450, (benzopireno-3-monooxigenasa) y una AHH, se forman epóxidos.</p>	<p>7,8-dihidrodiol-9,10-epóxidobenzopireno</p> 	<p>El epóxido del benzo-<math>\alpha</math>-pireno actúa formando aductos sobre determinadas bases nitrogenadas del ADN e induciendo la aparición de mutaciones y a su vez desencadenando un proceso carcinogénico.</p>
<p>Heptacloro</p> 	<p>Hígado (enzimas microsomales).</p> <p>mecanismos de oxidación (epoxidación) y conjugación</p>	<p>Epóxido de heptacloro</p> 	<p>El epóxido de heptacloro es un potente carcinógeno. Uniéndose covalentemente a ADN, ARN y proteínas.</p>
<p>Aldrín</p> 	<p>Hígado y pulmones</p> <p>Oxidación</p>	<p>Dieldrín</p> 	<p>Inhibe el flujo de cloro regulado por el ácido gamma amino butírico. Se une a macromoléculas.</p>
<p>Paratión</p> 	<p>Hígado</p> <p>La activación consiste principalmente en reacciones de oxidación catalizadas por oxidasas microsómicas, dependientes del NADPH</p>	<p>Paraoxón</p> 	<p>Inhibición de la acetilcolinesterasa lo que provoca nefrotoxicidad. Las B-esterasas, entre las que se cuentan las colinesterasas, reaccionan con los compuestos organofosforados fosforándose y quedando inhibidas irreversiblemente.</p>

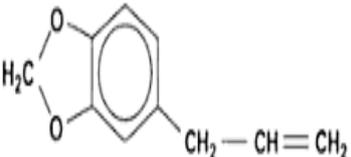
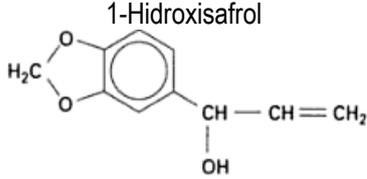
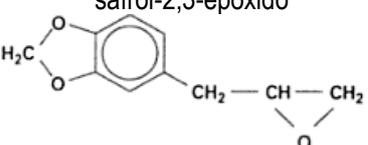
## 7. Síntesis De La Biotoxicación De Xenobióticos

<p style="text-align: center;"><b>Malatión</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Hígado</b></p> <p>oxidación (desulfuración oxidativa) catalizada por las monooxigenasas del citocromo P450</p>	<p style="text-align: center;"><b>Malaoxón</b></p>	<p>Inhibición de la acetilcolinesterasa lo que provoca nefrotoxicidad.</p> <p>Causa daños a nivel cromosómico así como mutaciones a linfocitos T</p>
<p style="text-align: center;"><b>Paracetamol</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Hígado</b></p> <p>Oxidación por el sistema del <u>citocromo P-450:</u></p> <p>CYP2E1 CYP1A2 CYP3A</p>	<p style="text-align: center;"><b>N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI)</b></p>	<p>Cuando los suministros hepatocelulares de glutación se agotan y el NAPQI reacciona con las <u>membranas celulares</u>, causando amplios daños y muerte de muchos hepatocitos, dando como resultado <u>necrosis</u> hepática aguda</p>
<p style="text-align: center;"><b>Furosemida</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Hígado</b></p> <p>Acetilación por medio de una N-acetil transferasa</p> <p>Epoxidación (Citocromo P- 450)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Epóxido de furosemida</b></p> <p>5[(acetilamino)sulfonil]-2-[acetil(2-furilmetil)amino] ácido benzoico</p>	<p>Hepatotoxicidad</p> <p>Cristalización en los túmulos renales causando necrosis tubular.</p>

## 7. Síntesis De La Biotoxicación De Xenobióticos

<p>Tetracloruro de Carbono</p> 	<p>Hígado, Riñón</p> <p>Vía de sistema monooxigenasa dependiente de Citocromo P-450 y por Radicales libres</p>	<p>Radical libre y CCl<sub>3</sub></p> 	<p>La presencia de cloro en la molécula induce la formación de radicales libres (CCl<sub>3</sub>) que ejercen efecto citotóxico directo por la formación de aductos con biomoléculas. El riñón concentra en su parénquima favoreciendo la nefropatía.</p>
<p>Bromobenceno</p> 	<p>Hígado, Riñón</p> <p>Epoxidación por medio de Citocromo P-450 (oxidado por las MFO)</p>	<p>Epóxido de bromobenceno</p> 	<p>el 3,4-epóxido con una epoxidohidrolasa se transforma en 3,4-dihidrodiol; tanto éste como el epóxido pueden conjugarse con el glutatión, donde el conjugado libera tioles reactivos nefrotóxico Fformación de aductos (Epóxidos-A.D.N.) y peroxidación de la membrana</p>
<p>Etilenglicol</p> 	<p>Hígado</p> <p>Oxidación por MAOS, ADH y Catalasas</p>	<p>ácido glicólico</p>  <p>ácido glioxílico</p>  <p>Ácido oxálico</p> 	<p>El ácido glicólico produce acidosis metabólica. El glucoaldehído, el ácido glicólico y el glioxílico, inhiben el ciclo de krebs, y se forma el ácido láctico, que contribuye a aumentar la acidosis El oxalato inducen daño tubular renal; los cristales de oxalato también producen daño en órganos como cerebro, hígado, vasos y pericardio, además de hipocalcemia.</p>

## 7. Síntesis De La Biotoxificación De Xenobióticos

<p>Metanol</p> $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	<p>Hígado</p> <p>El metanol se metaboliza por deshidrogenación por las mismas enzimas encargadas de metabolizar al Etanol (Alcohol deshidrogenasa)</p>	<p>Formaldehído</p> $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ <p>Ácido Fórmico</p> $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{HO}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	<p>El formaldehído se une a los grupos amino de las proteínas, alterando sus funciones y generan distress respiratorio (muerte). El ácido fórmico es responsable de la acidosis metabólica, inhibe a la citocromo oxidasa lo que afecta la respiración mitocondrial y reduce la concentración de glutatión. Esto también da lugar a la síntesis de lactato causando estrés oxidativo en la retina.</p>
<p>Etanol</p> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	<p>Hígado</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se oxida alterando la relación <math>\text{NAD}^+ / \text{NADH}</math>. Mediada por ADH.</li> <li>vía sistema oxidativo microsomal para el etanol (MEOS) donde interviene el CYP2E1</li> <li>Catalasas</li> </ol>	<p>Acetaldehído</p> $\text{CH}_3\text{CHO}$ <p>Acetato</p> $\text{CH}_3\text{COO}^-$	<p>Hipoglucemia en ayuno y la acumulación de triacilglicerol hepáticos (hígado graso). El acetaldehído es un compuesto reactivo que forma rápidamente enlaces covalentes con grupos funcionales de compuestos de gran importancia biológica.</p> <p>Hepatotoxicidad.</p>
<p>Safrol</p> 	<p>Hígado</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oxidación por citocromo P-450.</li> <li>Hidroxilación por citocromo P-450 (CYP2E1).</li> </ol>	<p>1-Hidroxisafrol</p>  <p>safrol-2,3-epóxido</p> 	<p>Unión a ADN, ARN y proteínas.</p> <p>Carcinógenos</p>

## 8. Discusión

---

---

### 8. DISCUSION

A lo largo del presente texto se mencionan diversos compuestos los cuales producen metabolitos tóxicos, la gran mayoría de estos, son agentes carcinogénicos y mutagénicos que causan principalmente efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos debido a una activación metabólica la cual produce compuestos con mayor toxicidad que la del xenobiótico original.

Pero... ¿Que es lo que causa la toxicidad de los xenobióticos?

Como sabemos los organismos vivos se encuentran expuestos a diferentes sustancias por distintos medios como el ambiente, alimentos, medicamentos, productos caseros e industriales; que al entrar al organismo son biotransformados para su destoxificación pero hay veces en que este proceso conlleva a una biotoxificación por la acción de distintas reacciones catalizadas principalmente por enzimas del Cit. P-450 generando metabolitos tóxicos o con una toxicidad mayor, ocasionando distintos grados de toxicación, lo cual dependerá de varios factores tales como la cantidad absorbida del xenobiótico, metabolización del compuesto, naturaleza y magnitud del efecto, además de los factores individuales e idiosincrásicos, así como lo son las características constitucionales relacionadas con la edad y el sexo; los estados patológicos preexistentes o un deterioro de la función de un órgano; los hábitos alimentarios, el hábito de fumar, el consumo de alcohol y el empleo de fármacos, factores físicos, así como situaciones concomitantes de ejercicio físico o tensión psicológica, y las exposiciones profesionales y/o ambientales.

Con lo anterior nos podemos hacer otra pregunta: ¿Por qué se da la toxicidad de un compuesto?....

La toxicidad de un compuesto como se ha mencionado anteriormente depende de su metabolización en el organismo en la cual hay un cambio estructural en la molécula, el que le proporcionara propiedades diferentes, produciendo un metabolito tóxico. Por ejemplo todos los xenobióticos tratados en la presente obra adquieren un poder tóxico o lo incrementan variando ya sea parcial o completamente su estructura química. Como lo son a aquellas sustancias que al metabolizarse producen epóxidos los cuales son: el Benzo-a-pireno, Aflatoxina B1,

## 8. Discusión

---

---

Heptacloro, Aldrín, Furosemida, Bromobenceno y Safrol. Todos ellos producen su respectivo epóxido por medio de reacciones de epoxidación a causas de sus diferentes rutas enzimáticas y metabólicas que se ya se han estudiado anteriormente. La epoxidación transcurre en un solo paso, siendo una reacción concertada que mantiene la disposición relativa de los sustituyentes del doble enlace, donde un átomo de oxígeno es transferido al doble enlace, dando lo que es un epóxido los cuales son éteres cíclicos que contienen un anillo de tres átomos. Este anillo posee ángulos de enlace de  $60^\circ$  y debido a su gran tensión tienen una elevada reactividad.<sup>85</sup> Los epóxidos son responsables de la toxicidad de los xenobióticos mencionados anteriormente, esto debido a que son altamente electrofilicos; es decir, que son compuestos que aceptan un par de electrones de un nucleófilo en una reacción de formación de un enlace polar, por lo que estos tienen gran afinidad a grupos amino ( $\text{NH}_2$ ) de proteínas y macroproteínas produciendo efectos carcinogénicos y mutagénicos.<sup>85</sup>

La teoría actual de la carcinogénesis se sostiene en que el inicio del crecimiento canceroso se debe a cambios químicos en el DNA, el material genético del núcleo celular. Por ejemplo inicialmente era difícil de ver cómo los hidrocarburos aromáticos, que son poco reactivos podrían provocar los cambios que se requerirían en el DNA. A principios de los años 50 se empezaron a proponer sus metabolitos (Un metabolito es el producto de una o varias transformaciones químicas realizadas por la célula sobre un compuesto ingerido).<sup>85</sup> En cuyo caso su metabolito principal es la formación del respectivo epóxido, donde las oxidaciones como está, tienen un fin muy importante en el organismo normal; hacer que los compuestos extraños sean más hidrosolubles y por tanto excretables en orina, pero las bases orgánicas son componentes fundamentales del DNA y estas son de naturaleza aromática plana y como consecuencia los epóxidos se adaptan entre bases adyacentes de la hélice del DNA. El grupo epóxido, debido a su inherente tensión de anillo, es un potente agente alquilante reaccionando con los grupos nucleófilos del DNA de manera irreversible alterando sus funciones.<sup>85</sup>

Así como el Benzo-a-pireno también la Aflatoxina B1, Heptacloro, Aldrín, Furosemida, Bromobenceno y Safrol forman sus respectivos epóxidos desencadenando carcinogénesis y mutaciones, lo que los hace altamente perjudiciales para la salud del organismo.

## 8. Discusión

---

---

En caso de la amigdalina su metabolito tóxico es ácido cianhídrico (HCN). A nivel celular, el cianuro es un tóxico que produce inhibición enzimática de numerosos sistemas, actuando como tóxico a través de la inhibición del complejo citocromo oxidasa por la alta afinidad que tiene al  $Fe^{+++}$ , y por ende bloqueando la cadena transportadora de electrones del sistema central del proceso de respiración celular. Por lo tanto, es un tóxico anoxiante, que produce hipoxia tisular multiórgánica, muerte celular por inhibición de la respiración celular y arterialización de la sangre venosa por acumulación del oxígeno no utilizado. El cianuro al estar cargado negativamente, afecta el traspaso de electrones por medio de canales, creando un ambiente positivo dentro de la célula. Esto genera una gran cantidad de cargas que generan suficiente energía como para que el AMP (Adenosín Mono Phosphato) cíclico se pueda convertir en ADP (Adenosín Di Phosphato), creando una sobreestimulación en varios procesos.<sup>86</sup>

También están los Tioglucósidos que al metabolizarse forman isotiocianatos, tiocianatos, nitritos así como ácido sulfúrico los cuales son responsables de la toxicidad. El ácido sulfúrico actúa sobre todo sobre los centros metálicos de las enzimas, bloqueándolas e impidiendo de esta manera su funcionamiento. Además el ión sulfuro se combina con la hemoglobina del mismo modo que el oxígeno precipitando la asfixia del organismo.<sup>86</sup>

El ciclamato es un edulcorante que por medio de su metabolito tóxico que es la ciclohexilamina causa daño a nivel cromosómico, siendo teratogénico, mutagénico y carcinogénico. Este xenobiótico en particular es un ejemplo de cómo los factores individuales e idiosincráticos son de gran importancia en la bioactivación de compuestos, ya que a que el ciclamato para que produce su metabolito tóxico debido a variaciones idiosincráticas del individuo por medio de una pequeña parte del intestino; estudios han demostrado que no todos los individuos tienen la capacidad de metabolizar el ciclamato a ciclohexilamina (tóxico) y esto solo lo puede realizar una pequeña población.<sup>37</sup>

Por otro lado tenemos dentro de la zona alimenticia los conservadores como lo son los nitratos, nitritos y nitrosaminas, los cuales están sumamente ligados debido el nitrato se reduce a nitritos y estos llevan a la formación de metahemoglobina la cual es incapaz de transportar oxígeno debido a la transferencia de un electrón del  $NO_2^-$  a la desoxihemoglobina ligandose de manera irreversible a esta (enlace covalente); pero además de por acción del Cit. P-450 y otras

## 8. Discusión

---

---

enzimas se pueden producir nitrosaminas las cuales forman como metabolito tóxico el ión metilcarbonio el cual es capaz de metilar el DNA, ARN y proteínas debido a que es un potente alquilante, es decir en un compuesto químico que se encuentra cargado positivamente (deficiente en electrones) el cual puede formar enlaces covalentes con las molécula biológicas que tenga una porción de su estructura con carga negativa como lo son el DNA, ARN y las proteínas.<sup>87</sup> De igual forma el metabolito tóxico del etanol que es el acetaldehído, este es de 10 a 30 veces mas tóxico que el etanol, la toxicidad del acetaldehído se debe, a su capacidad de formar aductos con diversas moléculas, principalmente con proteínas, resultando en la producción de anticuerpos, inactivación de diferentes macromoléculas e inhibición en la reparación del DNA; donde el enlace covalente entre estas macroproteínas se le conoce como aductos, ocasionando efectos mutagénicos y carcinogénicos, en general estos agentes alquilantes reaccionan con guanina, añadiendo un grupo alquil en la N7 de esta base purina. Además, puede afectar a la síntesis y secreción de proteínas, desencadenar la formación de cataratas en el cristalino, promover la peroxidación lipídica a través de su unión al glutatión reducido e inducir alteraciones morfológicas y funcionales en las mitocondrias, reduciendo su capacidad respiratoria. Por otra parte, el acetaldehído provoca la liberación de catecolaminas en las células cromafines de la médula adrenal y en las terminaciones sinápticas, así como la liberación de histamina, bradiquinina y prostaglandinas en diferentes tipos celulares. De forma que, cuando los niveles de acetaldehído se ven especialmente incrementados, aumenta la presencia de estas aminas vasoactivas en el plasma, desencadenando una sintomatología de origen alérgico, conocida con el nombre genérico de rojez facial o “flushing”, y caracterizada por un aumento de la temperatura dérmica, vasodilatación periférica y eritema cutáneo, aceleración del ritmo cardíaco, mareos, cefaleas, nauseas, vómitos ocasionales, hipotensión y broncoconstricción.<sup>86</sup>

El formaldehído es un producto de la oxidación del metanol, este debido a su alta reactividad sufre un gran numero de transformaciones biológicas como la hidratación, la reacción con el hidrogeno activo de los tioles, el cianuro de hidrogeno y el fenol. La toxicidad del formaldehído en la célula se debe a que reacciona con proteínas produciendo entrecruzamiento entre las cadenas peptídicas, o de estas con los grupos amino del DNA. Mientras que el acido fórmico que es otro producto de la metabolización del metanol el cual inhibe la citocromo oxidasa, interfiriendo así directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria así como

## 8. Discusión

---

---

de la inhibición de la función mitocondrial en la retina y aumenta el estrés oxidativo. Teniendo en cuenta que la lesión mitocondrial crónica conlleva una insuficiencia de Adenosín Trifosfato (ATP) y que el transporte axoplásmico de las mitocondrias es un proceso altamente dependiente de energía, llega a producirse una disfunción mitocondrial (reducción de ATP), afectando el transporte axoplásmico de mitocondrias - más reducción de ATP-, que finalmente provoca la consiguiente muerte neuronal. La insuficiencia mitocondrial puede lesionar a cualquier célula del organismo. Sin embargo, todas las mitocondrias de las neuronas se forman en el soma y deben ser transportadas a los nódulos de Ranvier y a la terminación sináptica por transporte axoplásmico (muchas de las sustancias requeridas en el axón y dendritas son sintetizadas en el cuerpo neuronal y deben ser transportados a estos lugares. La función de transporte de moléculas desde el soma al axón y viceversa se denomina *transporte axonal* o *axoplásmico*). Al estar afectada la fosforilación oxidativa se bloquea el transporte axoplásmico. Así, se comprometen más las fibras más largas, las más finas, las de disparo más frecuente, y aquellas con poca mielina o sin mielina, que son metabólicamente más ineficientes. Esto finalmente lleva a la interrupción completa del sistema de transporte, dando lugar a la disfunción y muerte celular. Las fibras nerviosas que reúnen estas características corresponden a las del haz papilomacular (área de la retina situada entre los márgenes superior e inferior del disco óptico en el centro de la macula) del nervio óptico, así como los nervios periféricos largos y sensitivos, pudiendo contribuir así a la aparición de la neuropatía óptica y periférica.<sup>88</sup>

El etilenglicol por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa pasa a glicolaldehído, y es metabolizado a ácidos glicólico, glioxílico y oxálico. Estos ácidos, sumados al exceso de ácido láctico, son responsables de la acidosis metabólica. El oxalato rápidamente precipita con calcio a cristales de oxalato de calcio insolubles. La lesión tisular es causada por la amplia disposición de cristales de oxalatos y los efectos tóxicos de los ácidos glicólico y glioxílico.<sup>86</sup>

En el sector industrial se usa el tetracloruro de carbono este al metabolizarse produce un radical libre  $\text{CCl}_3\cdot$ , este metabolito puede combinarse con el oxígeno molecular produciendo un producto muy reactivo:  $\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$  radical, el cual es capaz de interactuar con proteínas y DNA, además este metabolito también produce daño por medio de la peroxidación de lípidos, donde el radical se une con el ácido graso, en este caso sería la cola de un fosfolípido en el cual se encuentra lípido insaturado, en donde un radical OH se une a este para formar agua y un

## 8. Discusión

---

---

radical del lípido, ósea cambia la estructura de nuestra capa alterando la permeabilidad. En este paso el radical lipídico es muy inestable se une con oxígeno molecular, de tal modo creando de tal modo creando un radical ácido peroxy-lipídico que es otra especie inestable que reacciona con otra cola del fosfolípido (lípido insaturado). Como consecuencia genera otro radical lipídico, generando una secuencia en cadena a esto se le llama estrés oxidativo, en el cual es la producción fuera de control de radicales libres.<sup>51</sup>

En el caso de los insecticidas organofosforados como lo son el paratión y el malatión que al metabolizarse producen los metabolitos tóxicos: paraoxón y malaoxón respectivamente, los cuales son ésteres del ácido fosfórico y sus homólogos y son inhibidores de acetilcolinesterasa y pueden causar daños a nivel cromosómico, por sus propiedades alquilantes del DNA al cambiar en su estructura el P=S a P=O.

El consumo de paracetamol es una de las principales causas relacionadas con la morbilidad y mortalidad de xenobióticos en los seres humanos, produciendo necrosis hepática después de una sola dosis tóxica. Debido a que este al metabolizarse produce NAPQI, que es tóxico cuando los suministros hepatocelulares de glutatión son agotados entonces el NAPQI se une a membranas celulares, causando la muerte de los hepatocitos.<sup>84</sup>

También se han observado intoxicaciones masivas en varios países del mundo, como India y Kenia, donde en la India se dice que al menos 400 personas fueron afectadas por el consumo de maíz infectado con aflatoxinas, matando a 104 personas; en Kenia 12 personas también murieron por consumo elevado de aflatoxinas. En otro reporte en el sureste de Asia, se habla de una epidemia de 19 casos de pacientes que después de consumir arroz con pastas, se volvieron ictericos y enfermaron en cuestión de horas, 17 de ellos presentaron sintomatología de hepatitis; en total 14 murieron por falla hepática y 7 presentaron falla renal. De 10 biopsias hepáticas, todas fueron encontradas con aflatoxinas en altas concentraciones, lo mismo que en 21 de las 38 muestras de otros órganos. Y esto no solo repercute en el hombre sino que el efecto de esto es a cualquier organismo vivo, siguiendo con el mismo caso de aflatoxinas tal como aves de corral, truchas, ratones y conejos, que sufrieron de aflatoxicosis aguda clínica después del consumo de productos que contenían aflatoxinas.

## 8. Discusión

---

---

El conocimiento de los mecanismos de biotoxicación de diversos xenobióticos son en su mayor parte desconocidos, donde los xenobióticos pueden ser metabolizados a reactivos intermediarios a pesar de la variedad de rutas enzimáticas. Para que un compuesto químico se considere un riesgo debe existir exposición real o potencial al mismo. Así la toxicología trata el entendimiento de la interacción de los agentes químicos o físicos con los organismos vivos para producir la toxicidad, y la comprensión de estos mecanismos de biotoxicación ayuda a la prevención de una toxicación, a diseñar sustancias químicas más deseables; y con este conocimiento además se obtiene una base de terapia en los casos de sobreexposición, así como el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades humanas y muchas veces permite comprender mejor procesos biológicos fundamentales. También ayuda a recomendar líneas de acción para limpiar o corregir lugares contaminados.

## 9. Conclusiones

---

---

### 9. CONCLUSIONES

- Se logro el conocimiento de la biotoxicación por medio de una recopilación bibliohemerográfica y electrónica, dándose a conocer aquellos efectos nocivos de algunos xenobióticos que se encuentran en el medio ambiente y a los que están expuestos diversos organismos vivos, con ello distinguiendo la importancia del tener información, conocimiento y conciencia sobre la seriedad y severidad de los efectos de los nocivos de estas sustancias extrañas a las que se puede estar expuesto voluntaria e involuntariamente originándose efectos desde los mas moderados hasta carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos y llegando a la muerte del organismo vivo.
- Se logro la identificación de 19 xenobióticos que por metabolización producen metabolitos tóxicos.
- Se logro el conocimiento de los efectos nocivos que causan algunos xenobióticos debido a su exposición ya fuese leve, moderada, grave o letal.
- Se logro el conocimiento de la reacciones de biotoxicación, con ello informando sobre los patrones de metabolización (metabolitos mayoritarios, metabolitos tóxicos, velocidad y grado de metabolización, parámetros cinéticos).

## 10. Referencias

---

---

### 10. REFERENCIAS

1. Loomis, T. (1996). *Fundamentos De Toxicología*. Barcelona, España: Editorial Acribia. (pp. 40-100).
2. Ariëns, E. (1981). *Introducción a la Toxicología General*. (2º ed.). D.F., México: Editorial Diana. (pp. 60-200).
3. Curtis, K., Watkins III, J. (2005). *Casarett & Doull: Fundamentos de Toxicología*. D.F., México: Editorial McGraw Hill Interamericana. (cap. 2-7).
4. Bello, J., López, C. (2001). *Fundamentos de ciencia toxicología*. Barcelona, España: Editorial Díaz santos. (cap. 2, 3).
5. *Farmacocinética*. Recuperado el 16 de diciembre de 2008, de <http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec12.htm>
6. *Farmacocinética*. Recuperado el 20 de diciembre de 2008, de [http://html.rincondelvago.com/farmacocinetica\\_1.html](http://html.rincondelvago.com/farmacocinetica_1.html)
7. Repetto, M. (1981). *Toxicología Fundamental*. Barcelona, España: Editorial Científico-Médica. (pp. 33-163).
8. *Proceso de biotransformación*. Recuperado el 14 de diciembre de 2008, de [www.cepis.org.pe/eswww/fulltext/toxicolo/toxico/2biotransf.pdf](http://www.cepis.org.pe/eswww/fulltext/toxicolo/toxico/2biotransf.pdf)
9. Koolman, J., Kaus-Heinrich, R. (s.f). *Bioquímica: texto y atlas*. Barcelona, España: Editorial panamericana. (pp. 316- 400).
10. Castell, J. *Capítulo 3: el metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos*. Recuperado el 1 de diciembre de 2008, de [http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo\\_de\\_farmacos.pdf](http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_farmacos.pdf)
11. *Chemistry of Drugs & poisons*. (2003). New York, EE.UU. (pp. 170- 199). Recuperado el 5 de noviembre de 2008, de [www.quedelibros.com/libro/52803/Chemistry-of-Drugs-and-Poisons.html](http://www.quedelibros.com/libro/52803/Chemistry-of-Drugs-and-Poisons.html)
12. Wexler, P. (2006). *Encyclopedia of toxicology*. (2º ed., Vol.1, pp. 1-794). EE.UU.: Elsevier.
13. Departamento de Medicina Legal, Toxicología y Psiquiatría (Universidad de Granada). *Toxicología básica o fundamental*. Recuperado el 26 de diciembre de 2008, de [http://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/t4\\_2.htm](http://www.ugr.es/~ajerez/proyecto/t4_2.htm)

## 10. Referencias

---

---

14. Arriaga, M., Flores, R., García, E., Rivera, R., Espinosa, J.J. (1999). Activación metabólica del citrato de clomifeno por la fracción S9 proveniente de las ratas tratadas con diferentes inductores del citocromo P450 (CYP). *Contaminación Ambiental*. 15 (1): 49-53.
15. Manahan E., S. (2003). *Toxicological chemistry and biochemistry*. (3. ed.). New York, EE.UU.: Lewis Publishers. (pp. 94- 400).
16. Bjarnholt, N., Lindberg, B., (2008). Hydroxynitrile glucosides. *Phytochemistry*. 69(1):1947-1961.
17. Bjarnholt, N., Rook, F., Jaddik, M., Cornett, C., Jørgensen, C., Osen, C., Jarozewski, J., Bak, S., Lindberg, B., (2008). Diversification of an ancient theme: hydroxynitrile glucosides. *Phytochemistry*. 69(1): 1507-1516.
18. Villar, D., Ortiz, J., (2006). *Plantas tóxicas de interés veterinario. Casos clínicos*. (8ª ed.). Barcelona, España: Masson-Elsevier (pp. 134, 135, 208,210).
19. Arm, A., Hadidi, N., (2001). Effect of cultivar and harvests date on nitrate (NO<sub>3</sub>) and nitrite (NO<sub>2</sub>) content of selected vegetables grow under open field and greenhouse conditions in Jordan. *Journal of food composition and analysis*. 14:59-67.
20. Bilal, S., Riaz, M., Zafar, M., (2001). Simultaneous determination of nitrite an nitrate by normal phase ion-pair liquid chromatography. *Talanta*. 55:789-797.
21. Hsu, J., Arcot, J., Lee, A., (2009). Nitrate and nitrite quantification from cured meal and vegetables and their estimated dietary intake in Australians. *Food Chemistry*. 115(1): 334-339.
22. Valle Vega, P. (2000). *Toxicología de alimentos*. D.F., México: Instituto nacional de salud pública. Centro nacional de salud ambiental. (pp. 10-20).
23. Cubero, N., Monferrer, A., Villalta, J., (2002). *Aditivos alimentarios*. Barcelona, España: Mundi-prensa libros. (pp. 240, 204).
24. Ranken, M., (2003). *Manual de industrias de la carne*. Madrid, España: IRAGRA, S.A. (pp. 60-70).
25. Hernández, M., Sastre, A., (1999). *Tratado de nutrición*. Barcelona, España: Díaz de Santos. (pp. 530-600).
26. Drabik-Markiewicz, G., Van de Maagdenberg, K., De Mey, E., Deprez, S. Kowalska, T., Paelinck, H., (2009). Role of proline and hydroxypriline in N-nitrosamine formation during heating in cure meat. *Meat Science*. 81: 479-486.

## 10. Referencias

---

---

27. Boysen, G., Pachkowschi, B., Nakumura, J., Swenberg, J., (2009). The formation and biological significance of N7-guanine adducts. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and environmental Mutagenesis*.
28. Cervero, I., Arcos, P., González, R., (1998). *Los recursos sanitarios líquidos. Barcelona, España: Principado de Asturias/ consejería de recursos sociales.* (p. 102).
29. Valverde, J., Pérez, J., (2001). Manual de toxicología medioambiental forense. Barcelona, España: centro de estudios Ramón Areces, S.A. (p. 143).
30. Valle Vega, P. (1986). *Toxicología de alimentos.* D.F., México: Editorial Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. (pp. 5-50)
31. Soriano, J., (2007). *Micotoxinas en alimentos.* Barcelona, España: Díaz de santos. (pp. 148-155, 170-180).
32. PalVig, A., Rampal, G., Singh, T., Arora, S., (2009). Bio-protective effects of glucosinolates. *Food Science and Technology*.
33. Zenk, M., Juenger, M., (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry*. 68: 2757-2772.
34. Jusefsson, E., (1990). Distribución of thioglucosides in different parts of Brassica plants. *Phytochemistry*. 6: 1617-1627.
35. Soriano, J., (2006). *Nutrición básica humana.* Barcelona, España: PUV. 8pp. 271-280)
36. Requena, A., Balibrea, T., (2002). *Triadas. Nuevas lecturas en ciencia y tecnología.* Barcelona, España: Netbiblo. (p. 36).
37. Renwick, A., Thompson, J., Shaughness, O., Walter, E., (2002). The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration. *Toxicology and applied pharmacology*. 196: 367-380.
38. Badui, s., (1993). *Química de alimentos.* D.F., México: Alambra Mexicana editorial S.A. de C.V. (p. 485).
39. Ballantyne, B., Marrs, T., Tore, S. (2000). *General and applied toxicology.* . (2º ed., Vol.2, pp. 1-800). Washington, EE.UU.: Grove's dictionaries INC. (p. 341).
40. Bataller, R. (2004). *Toxicología clínica.* Barcelona, España: Universitat de valencia. (pp. 34-50).

## 10. Referencias

---

---

41. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, ATSDR. (2007). *Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP)*. Atlanta, EE.UU.: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Servicio de Salud Pública. (Original en ingles, 1995). Recuperado el 13 de febrero de 2008, de [http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs69.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs69.pdf)
42. Repetto, M. (1997). *Toxicología Fundamental*. (3ª ed.). Barcelona, España: Editorial Científico-Médica. (pp. 50-70).
43. Jiménez, E., Jiménez, B., (2002). *La contaminación ambiental en México*. D.F., México: Limusa/Noruega. (p. 99).
44. Fenoglia, C., Grosso, A., Boncompagni, E., Gandini, C., Milanesi, G., Barni, S., (2009). Exposure to heptachlor: Evaluation of the effects on the larval and adult epidermis of rana Kh esculenta. *Toxicology*. 91: 151-160.
45. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, ATSDR. (2007). *Reseña Toxicológica del Heptacloro y Epóxido de Heptacloro*. Atlanta, EE.UU.: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Servicio de Salud Pública. (Original en ingles, 1995). Recuperado el 13 de febrero de 2008, de [http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs69.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs69.pdf)
46. Concon, J. (1988). *Food toxicology (in two parts), Part A: principles an concepts*. New York, EE.UU.: MARCEL DEKKER, INC. (161-163).
47. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, ATSDR. (2007). *Aldrín y dieldrín*. Atlanta, EE.UU.: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Servicio de Salud Pública. (Original en ingles, 2002). Recuperado el 13 de febrero de 2008, de [http://www.udec.cl/matpel/toxfaq\\_espanol/ALDRINYDIELDRIN.pdf](http://www.udec.cl/matpel/toxfaq_espanol/ALDRINYDIELDRIN.pdf)
48. Duran, V. (2007). Plaguicidas a paso lento. *Ciencia & Trabajo*. 9(26). Recuperado el 10 de diciembre de 2008, de [www.cienciaytrabajo.cl](http://www.cienciaytrabajo.cl).
49. Gilbert, S. (2004). *A small dose of toxicology. The health effects of common chemicals*. Washington, EE.UU.: CRCPRESS. (pp. 221- 250).
50. Timbrel, J. (2002). *Introduction to toxicology*. (3ª ed.) New York, EE.UU.: Taylor & Francis. (pp. 73- 190).
51. Murray, R., Granner, D., Mayes, P., Rodwell, V. (2003). *Harper's Illustrated biochemistry*. (26ª ed.). New York, EE.UU.: Lange Medical Books/McGraw-Hill. (pp. 219- 231).

## 10. Referencias

---

---

52. Jokanović, M., (2001). Biotransformation of organophosphorus compounds. *Toxicology*. 166: 139-160.
53. Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S. (1974). *Principles of drug action: the basics of pharmacology*. (2° ed.). New York, EE.UU.: John Wiley & Sons, INC. (pp. 400-628).
54. Hernández, J. (1985). *Efectos tóxicos en algunos mamíferos de los insectos más empleados en México*. Tesis de maestría no publicada. México: Universidad Nacional Autónoma de México. (pp. 5- 50).
55. Blasiak, J., Starikowska, D., (2001). Genotoxicity of malaoxon: Induction of oxidized and methylated bases and protective effect of  $\alpha$ -tocopherol. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 71: 88-96.
56. Gokce, F., Kalender, S., Durak, D., Demir, F., Kalender, Y., (2009). Malathion-Induced testicular toxicity in male rats and protective effect of vitamins C and E. *Food and Chemical Toxicology*.
57. Lasram, M., Berrahal, A., Elj, N., Semi, S., Kamoun, A., El-Fazaa, S., Gharbi, N., (2009). Metabolic disorders of acute exposure to malathion in adult wistar rats. *Journal of Hazardous Materials*. 163: 1052-1055.
58. Dreisbach, R. (1984). *Manual de toxicología clínica, Prevención, Diagnostico y Tratamiento*. D.F., México: Editorial El manual Moderno S.A de C.V. (pp. 160- 180).
59. Piola, J., (2003). Guía práctica para el monitoreo de fármacos y drogas de abuso. Barcelona, España: Universidad Nacional del litoral. (p. 52).
60. Rozo, R., Alvarado, J., (2003). *Toxicología. Prácticas & procedimientos. Guías de práctica clínica*. (Vol. 2, tomo IV). Barcelona, España: Pontificia Universidad Javeriana. ( pp. 40-100).
61. Villoria, C., (2004). *Dolor crónico*. (Vol. 4). Barcelona, España: Aran ediciones. (p. 159-165).
62. Mazer, M., Perrone, J., (2008). Acetaminophen-Induced nephrotoxicity. Pathophysiology clinical manifestations and management. *Journal of Medical Toxicology*. 4(1): 2-6.
63. Katzung, B., Trevor, A., Carsolio, M. (2000). *Farmacología: Autoevaluación y repaso*. D.F., México: El manual moderno. (pp. 647- 666).
64. Linder, E. (1995). *Toxicología de alimentos*. (2° ed.). Barcelona, España: Editorial Acribia S.A. (pp. 14-50).

## 10. Referencias

---

---

65. Calabuig, G., Villanueva, E., (2005). *Medicina legal y toxicológica*. Barcelona, España: Elsevier. (p. 883).
66. Yun, J., Kim, C., Bae, I., Park, Y., Cheng, J., Lim, K., Kang, K., (2009). Determination of the key innate genes related to individual variation in carbon tetrachloride- induced hepatotoxicity using a pre-biopsy procedure. *Toxicology and Applied Pharmacology*.
67. Heijne, W., Slitt, A., VanBladeren, P. Groten, J., D.Klaassen, C., Stierum, R., VanOmenen, B., (2004). Bromobenzene-induced hepatotoxicity at the transcriptome level. *Toxicological Sciences*. 79: 411-422.
68. Snell, K., Mullock, B. (1987). *Biochemical Toxicology, a practical approach*. Oxford, EE.UU: Editorial Irlpress. (p. 163).
69. Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Moore, P. (2004). *Farmacología*. (5ª ed.). Madrid, España: Editorial Elsevier. (pp. 605- 635).
70. Bataller, R., Balaguer, J., (2004). *Toxicología clínica*. Barcelona, España: Universitat de valencia. (pp. 64, 65, 66).
71. Rodicio, J., Herrera, J., (1993). *Tratado de nefrología*. (2ª ed.) Barcelona, España: Norma. (p. 317).
72. Díaz, J., Staff, W., Fernández, T. (2004). *770 preguntas y respuestas: determinaciones bioquímicas: utilidad y valoración clínica*. Barcelona, España: Masson. (pp. 474-476, 481).
73. Lauwers, R., (1994). *Toxicología industrial e intoxicaciones profesionales*. Barcelona, España: Masson. (pp. 301-310).
74. Harris, R., (2008). *Manual de toxicología para médicos*. Barcelona, España: Elsevier-Masson. (pp. 122-131).
75. Velasco, A., (1988). *Compendio de psiconeurofarmacología*. Barcelona, España: Díaz de santos. (p. 285).
76. McMurry, J., (2006). *Química orgánica*. (6ª ed.). D.F., México: Thomson. (pp. 624, 625).
77. Devlin, T., (2004). *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. (4ª ed.) Barcelona, España: Reverté, S.A. (pp. 895-898).
78. Campbel, P., Smith, A., Peters, T., (2007). *Bioquímica y biología molecular en la era posgenómica. Bioquímica ilustrada*. (5ª ed.). Barcelona, España: Elsevier. (p. 98).

## 10. Referencias

---

---

79. Fugh-Berman, A., (2003). *The 5-minute herb and dietary supplement consult*. New York, EE.UU.: Williams & Wilkins. (p. 475).
80. Shier, T., Mend, D., (1990). *Handbook of toxicology*. New York, EE.UU.: CPC Press. (p. 390).
81. Chung, Y., Chen, C., Wu, C., Chan, S., Chi, C., Lui, T., (2008). Safrole DNA adduct in hepatocellular carcinoma associated with betel quid chewing. *Toxicology Letters*. 183: 21-27.
82. DeVries, J., (1996). *Food safety and toxicity*. New York, EE.UU.: CRC Press. (pp. 128, 129).
83. E. Peña, C., E. Carter, D., Ayala-Fierro, F. (2001). *Toxicología Ambiental: Evaluación de riesgos y Restauración ambiental*. Arizona, EE.UU.: Southwest Hazardous Waste Program. (pp. 48-52).
84. Williams, D., (2006). Toxicophores: Investigations in drugs safety. *Toxicology*. 226: 1-11
85. Stermitz W., (1998). *Química orgánica*. Barcelona, España: Reverté. (pp. 574-576).
86. Deranko, M., Hollinger, M., (2002). *Handbook of toxicology*. New York, EE.UU.: CRC Press. (pp. 200- 285).
87. Tenorio, F., Valle, L., Pastedo, G. (2005). Validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de metabolitos estables de óxido nítrico en fluidos biológicos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 36 (1): 31-41.
88. González, A. (2003). Toxicidad por metanol y sus efectos sobre las vías visuales. Instituto de neurología y neurocirugía. Recuperado el 13 de agosto de 2009, de [http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_3373.pdf](http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3373.pdf).