

CAPÍTULO 5

Transformaciones metabólicas de los tóxicos

5.1 INTRODUCCIÓN

La mayoría de los compuestos químicos al penetrar en el organismo sufren cambios, a veces muy considerables, en su estructura molecular. Estas biotransformaciones son debidas a una serie de reacciones bioquímicas, catalizadas por complejos sistemas enzimáticos de actividad muy específica. El proceso se conoce con el nombre de transformaciones metabólicas y los productos formados con el de metabolitos.

Aunque las reacciones metabólicas pueden considerarse un medio de defensa del organismo ante la agresión de un agente extraño, no siempre conducen a compuestos de menor toxicidad que el xenobiótico original, pero en general los metabolitos son más solubles en los medios acuosos de excreción. Como consecuencia el potencial tóxico en el organismo disminuye y por eso se habla de las reacciones metabólicas como de procesos de biodesintoxicación.

Las enzimas que catalizan estas reacciones se encuentran fundamentalmente en la fracción microsómica de las células del retículo endoplasmático del hígado, de aquí que este órgano sea el principal centro de transformación metabólica. A veces también actúan sistemas no microsómicos localizados en otros tejidos y órganos. Pueden pues distinguirse dos tipos de reacciones metabólicas. Las catalizadas por enzimas microsómicas y las catalizadas por enzimas no microsómicas.

En cuanto a su mecanismo se clasifican en cuatro grandes tipos: Reacción de oxidación, reacción de reducción, reacciones de degradación y reacciones de conjugación.

5.2 REACCIONES DE OXIDACIÓN Y REDUCCIÓN

Las oxidaciones son las principales reacciones bioquímicas que tienen lugar en la vida animal. Procesos de producción de energía, liberación de sustancias extrañas, transferencia de oxígeno e hidrógeno a través de órganos, etc., están ligadas a ellas. Frecuentemente son procesos redox en los que un sustrato se oxida y otro se reduce:



DH_2 = Sustrato en estado reducido (xenobiótico).

D = Molécula oxidada (metabolito).

Las enzimas que catalizan estas reacciones reciben el nombre de oxidasas. Su actuación es compleja, pero se sabe intervienen en procesos de óxido-reducción sobre una hemoproteína que lleva como grupo proteico el citocromo P-450, con el cual el xenobiótico forma previamente un complejo. El sistema enzimático en cuya composición entra la citocromo-c-reductasa, reduce el citocromo p-450 del complejo citocromo-xenobiótico, dejando a éste en libertad, el cual reacciona con el oxígeno para formar el metabolito.

Las oxidasas son frecuentes en el organismos abundando especialmente en la fracción microsómica de las células hepáticas. Se distinguen dos tipos de biooxidaciones. Las catalizadas por enzimas microsómicas y las catalizadas por enzimas no microsómicas.

Entre las oxidaciones catalizadas por enzimas microsómicas encontramos la hidroxilación de hidrocarburos, la formación de epóxidos a partir de alquenos, las N- y S-oxidaciones y las desulfuraciones.

Oxidaciones catalizadas por enzimas no microsómicas son la oxidación de alcoholes y aldehidos, las desaminaciones oxidativas y las reacciones de aromatización de compuestos cíclicos.

5.2.1 Hidroxilación de hidrocarburos

Los hidrocarburos en general se oxidan a los correspondientes alcoholes o fenoles, por la acción de alquil o aril hidroxilasas, presentes en las células hepáticas. Estos procesos no son reversibles y se realizan más fácilmente en los hidrocarburos alifáticos y alicíclicos que en los aromáticos. El ciclohexano pasa a ciclohexanol y ciclohexanodiol en un 80 % a las 2 horas de penetrar en

el organismo. También el benceno se transforma en fenol y polifenoles, aunque más lentamente. Esto parece ser una de las razones de la alta toxicidad del benceno, por su dificultad de eliminación comparada con la de sus compuestos hidroxilados.

Es interesante indicar aquí que la actividad de estas biotransformaciones es paralela a la reactividad química, cosa que no ocurre en general.

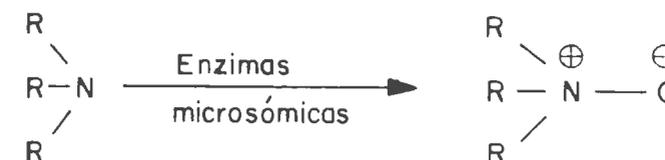
5.2.2 Formación de epóxidos

La oxidación de dobles enlaces para dar los correspondientes epóxidos, es también una reacción catalizada por enzimas microsómicas. Ejemplo interesante es la oxidación del aldrin a dieldrin:

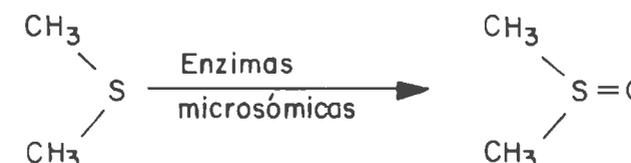


5.2.3 N y S — oxidaciones y desulfuraciones

Las aminas terciarias por la acción de enzimas microsómicas se oxidan a óxidos de aminas, sustancias muy polares y fácilmente eliminables:



Más interés presentan las S-oxidaciones, que conducen a sulfoxidos o sulfonas. Un ejemplo es la oxidación del disolvente industrial dimetilsulfoxido a dimetilsulfona:

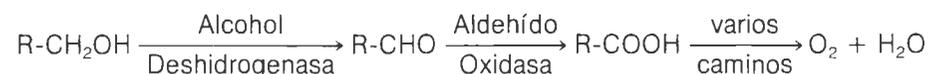


Otras veces el azufre es reemplazado por oxígeno. Esto ocurre principalmente cuando se encuentra unido a un carbono cíclico o al fósforo. Así el tiobarbital pasa a barbital:



5.2.4 Oxidación de alcoholes y aldehídos

Las biotransformaciones de alcoholes y aldehídos están catalizadas por enzimas no microsómicas que presentan diferentes grados de especificidad y velocidad de reacción. La oxidación transcurre en varios pasos, cada uno de ellos es catalizado por un sistema enzimático diferente. Por ejemplo la oxidación de alcoholes primarios tiene lugar de la siguiente forma:



Las alcohol-deshidrogenasas se encuentran fundamentalmente en el citoplasma celular, actúan lentamente y tienen baja especificidad. La misma enzima cataliza la oxidación del metanol, etanol y n-propanol. Por el contrario las aldehído-oxidasa son más específicas y rápidas. La lentitud de las primeras es de gran interés fisiológico pues origina una acumulación de etanol en el organismo con la consiguiente inhibición de reflejos. Se aprovecha esta circunstancia para combatir el alcoholismo, administrando al paciente, drogas que inhiben la acción de las aldehído-oxidasa, lo que da lugar a que se acumule el aldehído que produce en el sujeto náuseas y otras molestias no graves, pero que le inducen a aborrecer el alcohol.

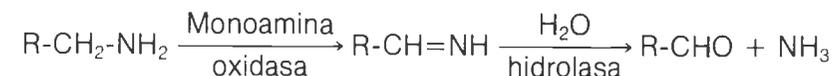
También es interesante mencionar, que la mayor peligrosidad del metanol frente al etanol, no se debe precisamente a su toxicidad. En realidad el metanol es menos tóxico que el etanol (DL_{50} del metanol entre 20-25 g/kg, DL_{50} del etanol entre 10-15 g/kg), pero en los tejidos oculares no se encuentra la enzima específica de oxidación del formaldehído, lo que impide que vaya desapareciendo, con lo que se acumula en las células oculares, ejerciendo sobre ellas su acción corrosiva, hasta llegar a la ceguera.

También la circunstancia de que el mecanismo de oxidación del etanol sea

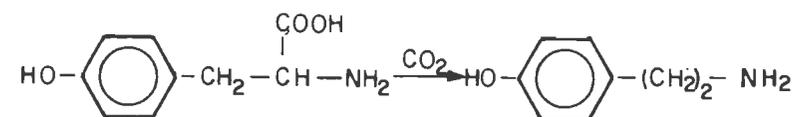
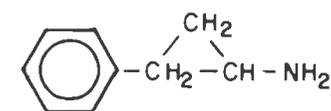
de acción más rápida que la oxidación del metanol a formaldehído, se utiliza para combatir las intoxicaciones agudas por metanol. Para ello se suministran al paciente bebidas alcohólicas de alta graduación y se le mantiene lo más caliente posible. La alcohol-deshidrogenasa actúa en parte oxidando el etanol suministrado. Por otro lado, debido a la mayor tensión de vapor del metanol frente al etanol, la concentración de aquel va disminuyendo por su evaporación durante la respiración. Así se va eliminando el metanol impidiendo que llegue a los órganos visuales. Al sujeto sólo se le produce una acumulación etílica de consecuencias menos graves.

5.2.5 Desaminación oxidativa

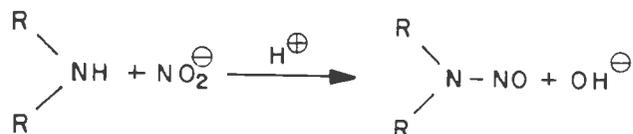
Consiste en la pérdida de amoníaco de las aminas primarias y secundarias por la acción de monoaminaoxidasa, presentes fundamentalmente en las mitocondrias. Como intermedios se forman aldiminas.



Las monoaminooxidasa juegan un importante papel en el sistema nervioso. Numerosas drogas antidepresivas inhiben su acción. Por ejemplo la tranilcipromina (a), (Parnate) interfiere en la oxidación de la tiramina (c), amina formada por decarboxilación bacteriana de la L-tirosina (b) que se encuentra en diversos tejidos. La tirosina forma parte de varios alimentos como el queso. Casos de hipertensión con palpitaciones, vómitos e incluso muerte, han tenido lugar en pacientes a los que se les administraba Parnate y en cuya alimentación entraba el queso.



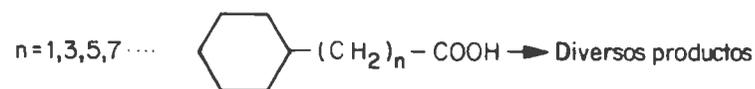
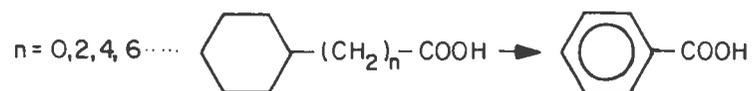
Otras enzimas metabolizan ciertas diaminas muy tóxicas, como la histamina, cadaverina y putrescina, con la pérdida de una molécula de amoníaco. Un caso importante de biotransformación de aminas es la que tiene lugar en el estómago en aminas secundarias en presencia de nitritos, con la formación de nitrosaminas, de potencial actividad carcinogénica:



Las aminas aromáticas sufren generalmente procesos de N-hidroxilación, lo que puede ser la causa de la actividad carcinogénica de muchas de ellas.

5.2.6 Reacciones de aromatización

Las reacciones de aromatización de anillos tienen lugar por enzimas mitocondriales presentes en el hígado y riñón. Interesante reacción de esta clase es la de los ácidos ciclohexancarboxílicos, que según el número de carbonos de la cadena lateral sufren dos tipos de transformaciones:



Igual ocurre con las cetonas que pasan a alcoholes secundarios. Excepción es la acetona que entra directamente en el ciclo metabólico aerobio sin sufrir la bioreducción.

5.2.7 Escisión del enlace disulfuro y otras reducciones

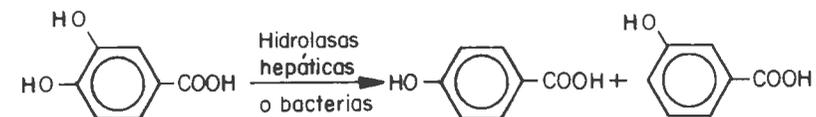
La escisión del enlace disulfuro (-S-S-) para dar los correspondientes tioles, es un proceso de bioreducción. Por ejemplo el disolvente dietildisulfóxido pasa a etilmercaptano:



Los alquenos alifáticos y alicíclicos sufren procesos de captación de hidrógeno dando el correspondiente hidrocarburo saturado. Reducciones importantes de este tipo ocurren en el metabolismo de los terpenos monocíclicos. Debe sin embargo indicarse que los alquenos de pocos átomos de carbono se excretan generalmente inalterados.

5.2.8 Deshidroxilaciones

Las reacciones de hidroxilación ya mencionadas pueden proceder de forma reversible en ciertos compuestos aromáticos. Así los catecoles sustituidos, se reducen por hidrolasas presentes en el hígado o bacterias.



Deshidrogenaciones de este tipo ocurren también en cadenas laterales de compuestos aromáticos y en compuestos alifáticos que llevan el hidroxilo unido al nitrógeno. Por ejemplo los N-hidroxiuretanos pasan a uretanos:

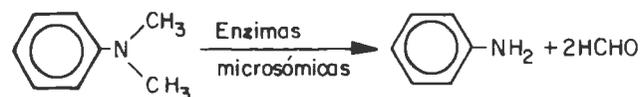


5.3 REACCIONES DE DEGRADACIÓN

Ciertos compuestos sufren degradaciones o escisiones de enlaces antes de su posterior metabolización. Importantes reacciones de esta clase son la hidrólisis de ésteres, amidas y nitrilos y las desalquilaciones. Estas biotransformaciones se catalizan por enzimas microsómicas y no microsómicas.

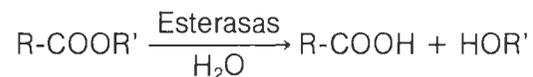
Entre las degradaciones catalizadas por enzimas microsómicas tenemos la hidrólisis de algunos ésteres derivados del ácido ftálico y ciertas amidas, pero las transformaciones más importantes de este tipo son las desalquilaciones.

Los grupos alquílicos unidos al oxígeno, nitrógeno o azufre, son separados por enzimas microsómicas hepáticas para dar los correspondientes fenoles, aminas o tioles. Por ejemplo la p-etoxiacetanilida, pasa a p-acetaminofenol y la dimetilánilina a anilina:



En cuanto a degradaciones catalizadas por enzimas no microsómicas encontramos la hidrólisis de ésteres, amidas, y nitrilos.

La hidrólisis de ésteres a ácidos y alcoholes está catalizada por numerosas enzimas de baja especificidad y muy extendidas, que reciben el nombre de esterasas.



Muchas drogas se degradan por este camino. Por ejemplo: la aspirina en ácido acético y ácido salicílico, la procaína en ácido p-amino benzoico y dietilaminoetanol, ciertos alcaloides, etc.

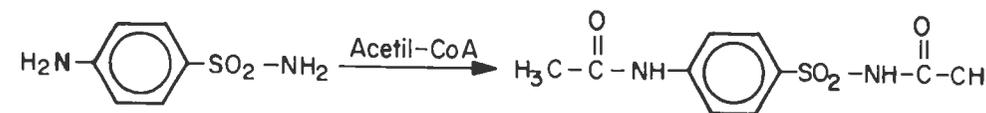
De forma semejante ocurre la hidrólisis de amidas, hidrazidas y nitrilos que conducen también a los correspondientes ácidos y amoniaco.

5.4 REACCIONES DE CONJUGACIÓN

Los metabolitos y a veces los mismos xenobióticos, sufren reacciones de conjugación con determinadas sustancias activas presentes en el organismo y de esta forma se excretan. Estas reacciones son útiles en la eliminación de productos tóxicos, por lo que han de considerarse como reacciones de desintoxicación. Las principales transformaciones de este tipo son: la conjugación acética, la conjugación con aminoácidos, la conjugación con compuestos sulfurados, la conjugación glucurónica y las reacciones de alquilación.

5.4.1 Conjugación acética

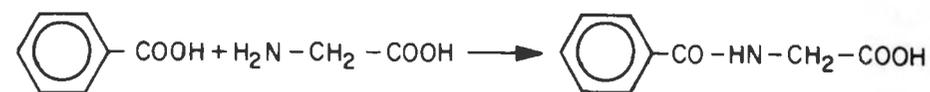
La acetilación de aminas aromáticas y sulfonamidas tiene lugar por la acción de la acetilcoenzima A. La coenzima A es un compuesto de fórmula compleja que lleva el grupo -SH. En la acetilcoenzima A, el H del -SH se encuentra acetilado. Ejemplo de esta reacción es la acetilación de la sulfonilamida:



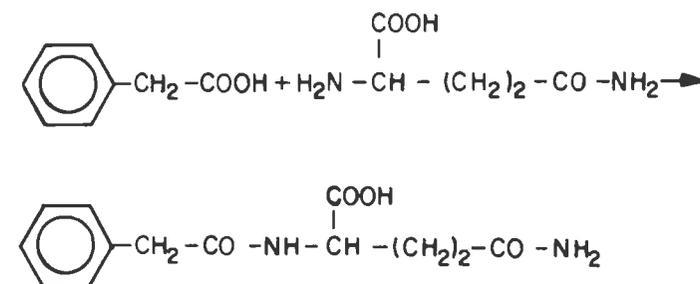
5.4.2 Conjugación con aminoácidos

La conjugación con péptidos que contienen la glicina y glutamina es la reacción metabólica más característica de los ácidos orgánicos en los mamíferos. La conjugación de los ácidos aromáticos con la glicina fue una de las primeras biotransformaciones descubiertas, al aislar Keller en 1842 el ácido hipúrico en la orina de caballos a los que se había administrado ácido benzoico.

El péptido se hidroliza en el hígado dejando en libertad la glicina que reacciona con el ácido bajo la acción de enzimas no microsómicas:



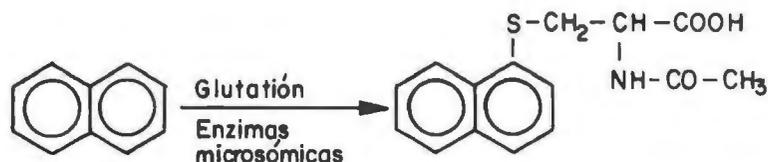
La reacción se ha utilizado como prueba del buen funcionamiento del hígado y no la experimentan los ácidos grasos. Por el contrario determinados ácidos de este tipo se conjugan con la glutamina en los primates, incluido el hombre. Así el ácido fenil-acético y otros derivados de éste, dan la fenilglutamina:



5.4.3 Conjugación con el glutatión y otros compuestos con azufre

El glutatión es un tripéptido formado por cisteína, glutamina y glicina, lleva por consiguiente el grupo -SH de la cisteína. Este compuesto activado, se conjuga con diversas sustancias, fundamentalmente con hidrocarburos aromáticos polinucleares, como el naftaleno, antraceno o fenantreno.

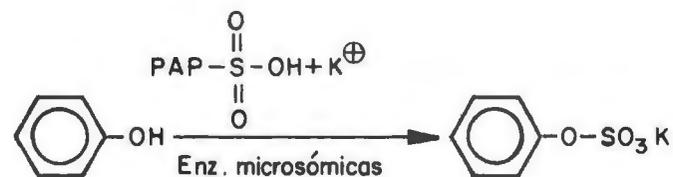
La reacción está catalizada por enzimas microsómicas del hígado, hidrolizándose el glutatión y dejando en libertad la cisteína acetilada:



Otros compuestos con azufre también pueden condensarse con xenobióticos. Así el ión sulfato activado, formando parte del 3'-fosfoadenina-5'-fosfo-

sulfato (PAPS) que lleva el grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{-S-OH} \\ || \\ \text{O} \end{array}$, unido al P del ácido fosfórico, reac-

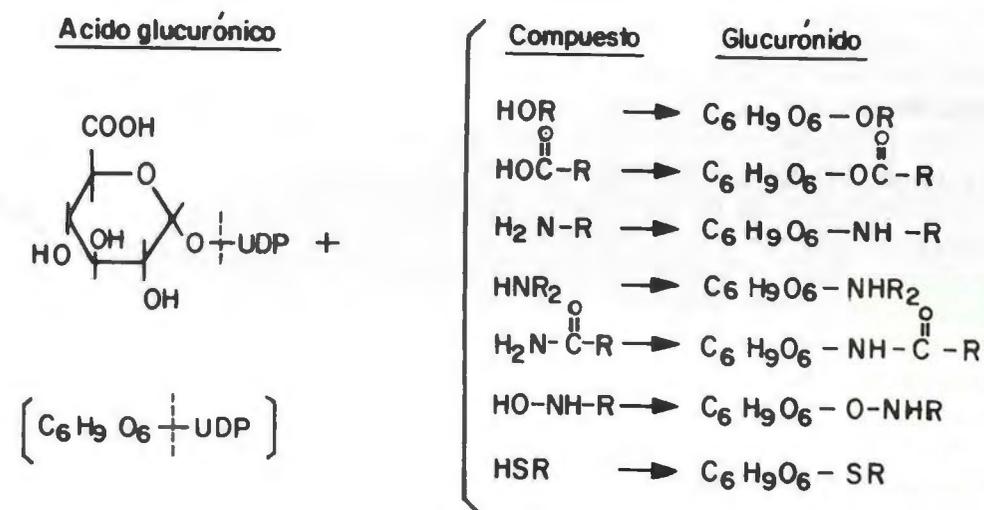
ciona por la acción de enzimas microsómicas con compuestos hidroxilados aromáticos dando ésteres sulfatos. Por ejemplo el fenol pasa a fenilsulfato potásico:



También los tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) reaccionan con los cianuros inorgánicos bajo la acción de la rodanasa, transformándolos en tiocianatos, menos tóxicos y que se eliminan por la saliva.

5.4.4 Conjugación glucurónica

Es la reacción de conjugación más extendido en los mamíferos. El ácido glucurónico, un derivado carboxílico de la glucosa, formado en el curso de su metabolismo intermedio, se encuentra en el organismo como ácido uridin-difosfato-glucosídrico (UDPGA). Por la acción de la HDP-transglucuronidasa, presente en los microsomas hepáticos, reacciona dejando en libertad el ácido, el cual al mismo tiempo se puede conjugar por el -OH del C₁, del anillo azucarado, con compuestos hidroxílicos, ácidos orgánicos, aminas, amidas, hidroxilaminas y tioles, para dar productos muy solubles que reciben en general el nombre de glucurónidos, y que se excretan por la orina.



5.4.5 Reacciones de alquilación

El metilo unido al azufre del aminoácido metionina [$\text{CH}_3\text{-S-(CH}_2)_2\text{CH(NH}_2\text{)-COOH}$], es transferido en el organismo a compuestos con nitrógeno, oxígeno o azufre. El aminoácido se encuentra en la forma activada como una sal de sulfonio (S-adenosilmetionina) que lleva el grupo $\text{CH}_3\text{-S}^\oplus$. Estas reacciones están catalizadas por metiltransferasas, enzimas muy específicas. Como ejemplo tenemos la biotransformación de la piridina en sales de metilpiridinio:



5.5 CONSIDERACIONES GENERALES

La principal propiedad que presentan las biotransformaciones de los tóxicos es su variabilidad. Raramente un compuesto se metaboliza por una sola ruta, incluso dentro de la misma especie. Factores genéticos y ambientales, sexo, edad, estados de nutrición y salud y dosis administrada, tienen influencia, haciendo que la metabolización siga diferentes caminos. Por ejemplo, el fenol puede escretarse de varias formas: conjugado como glucurónido y sulfatos y como fenoles.

Otra propiedad importante es que el metabolito puede ser distinto según la especie. Por ejemplo el ácido p-fenilacético se metaboliza en los primates a fenilacetilglutamina, en los pájaros y reptiles a fenilacetilclorniturato y en los mamíferos inferiores a fenilacetilglicina.

En ocasiones compuestos de la misma serie homologa se metabolizan en diferente proporción de acuerdo con el tamaño de la molécula, así en la serie de los alcoholes secundarios el tanto por ciento metabolizado aumenta con la longitud de la cadena. Por ejemplo el 2-propanol se metaboliza en un 10 %, mientras que el 2-heptanol lo hace en un 55 %.

Otras veces el mismo compuesto se metaboliza en distinta proporción en individuos de la misma especie. Así el ácido acetil-salicílico, da en el hombre distinta proporción de sus productos metabolizados según el pH de la orina.

Finalmente debemos resaltar que pequeñas diferencias en los productos metabolizados por las distintas especies pueden dar lugar a importantes consecuencias. Así la oxidación en diferentes posiciones en los hidrocarburos aromáticos polinucleares puede traer como resultado que el compuesto sea cancerígeno para una determinada especie, mientras que para otra sea completamente inocuo.

Como resumen de todo lo expuesto, podemos decir que no existen actualmente reglas generales para precisar las rutas metabólicas de los tóxicos en las diferentes especies. Relativamente pocos compuestos de los muchos miles que se utilizan y que pueden penetrar en el organismo, se han estudiado hasta la fecha en un número considerable de especies para sacar conclusiones generales. De aquí la dificultad de extrapolar los datos obtenidos en la experimentación animal al hombre. Éstos han de servir sólo como orientativos y usarlos con las máximas precauciones.