

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 acetyl-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.

CAPÍTULO 6

Eliminación de los tóxicos

6.1 ELIMINACIÓN DE TÓXICOS Y METABOLITOS

Ante la presencia de un tóxico en la sangre el organismo puede actuar según dos posibilidades biológicas:

- Fijación del tóxico de forma insoluble sobre una molécula, en general de naturaleza proteica, presente en la sangre o en los tejidos.
- Eliminación del tóxico mediante su retorno al exterior por alguna de las vías de eliminación de que dispone el organismo.

A través del mecanismo de fijación no se puede hablar en la mayoría de los casos de una verdadera eliminación del tóxico ya que por una parte, la unión que se establece representa en sí una reacción del organismo y por tanto una posibilidad de desencadenar una acción desfavorable y por otro lado, en función de cuál sea la naturaleza de la combinación, la reacción puede ser reversible. Muchas veces esta unión sólo sirve para aumentar el tiempo de permanencia del xenobiótico en el organismo, facilitando su transporte por la sangre y asegurando su distribución a los tejidos, con el consiguiente aumento de las posibilidades de acumulación del mismo en puntos determinados, con lo cual se ralentiza su metabolismo y se dificulta su excreción. Los compuestos orgánicos de carácter liposolubles tienen, en general, tendencia a acumularse en los tejidos grasos, especialmente los hidrocarburos aromáticos y los hidrocarburos alifáticos halogenados, lo cual significa en algunos casos una sustracción parcial de los mismos de la sangre. También algunos metales tienen tendencia a acumularse en distintos tejidos, tal es el caso del plomo que se deposita principalmente en el tejido óseo.

Por otra parte la eliminación de los tóxicos del organismo puede efectuarse con el xenobiótico inalterado o, para facilitarla, puede ser precisa una biotransformación previa del mismo. La mayoría de sustancias tóxicas son eliminadas

en forma de sus metabolitos ya que por su mayor hidrosolubilidad éstos son más fácilmente excretados.

La eliminación de los tóxicos está regulada parcialmente por las mismas propiedades físico-químicas de los xenobióticos comentadas en el caso de la absorción, aunque en sentido contrario, así las propiedades que favorecen la absorción son contrarias a su eliminación y al revés.

6.2 VÍAS DE EXCRECIÓN

Las vías generales seguidas para la eliminación por el organismo de una sustancia extraña y de sus metabolitos son la renal, la biliar y la pulmonar, y también, aunque en proporciones muy inferiores, pueden considerarse otros vehículos de eliminación tales como sudor, saliva, leche, etc.

De todas ellas la más importante es la vía renal. Es por esta vía que tiene lugar la excreción, entre otros, de la mayoría de disolventes industriales aunque como paso previo a su excreción por la orina tengan que transformarse, según distintos procesos de metabolización, en productos más solubles en agua. Algunos compuestos específicos tales como DDT y plomo se excretan mayoritariamente a través del sistema biliar mientras que a través de las vías respiratorias se excretan numerosos gases.

6.3 EXCRECIÓN RENAL, BILIAR Y PULMONAR

6.3.1 Excreción renal

El riñón es un órgano muy eficiente para la eliminación de compuestos tóxicos ya que éstos se excretan por la orina por los mismos mecanismos que el riñón utiliza para eliminar productos procedentes del metabolismo normal del organismo.

La unidad funcional del riñón es el nefrón (Fig. 6.1.) en el que se distinguen tres porciones bien diferenciadas: el elemento vascular que incluye las arteriolas aferente y eferente, el glomérulo y el túbulo renal. Cada una de estas zonas tiene unas funciones específicas que pueden verse afectadas por la presencia de nefrotoxinas. La sangre llega al riñón por la arteriola aferente donde una parte de la misma, del orden del 20 %, es filtrada y la restante abandona el riñón por la arteriola eferente. El glomérulo es una red capilar especialmente desarrollada y porosa, que actúa como filtro selectivo del plasma, donde se filtra del orden de 190 l. por día de sangre a una velocidad de 130 ml/min. El filtrado, a través de las cápsulas de Bowman, pasa al túbulo renal donde tienen lugar los procesos de reabsorción del filtrado y se recupera entre el 98 y el

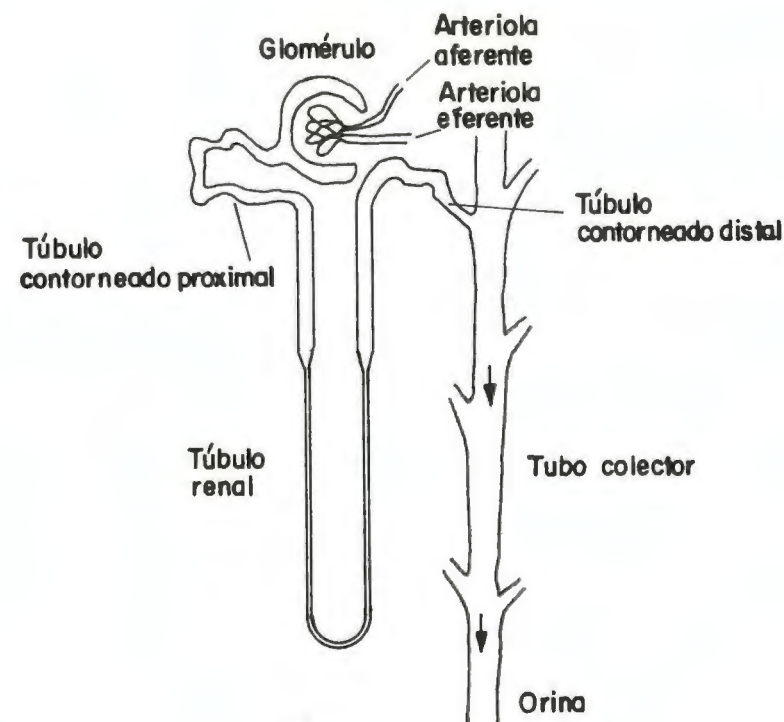


FIGURA 6.1. Diagrama de un nefrón

99 % de las sales y agua presentes y casi todos los azúcares y aminoácidos. A continuación los productos de desecho se eliminan, de forma selectiva, a través del asa de Henle pasando a la red de salida de la orina del riñón.

Los procesos que intervienen en los mecanismos de eliminación permiten diferenciar entre:

- Filtración glomerular
- Transporte tubular pasivo
- Transporte tubular activo

Filtración glomerular. Los riñones reciben alrededor del 25 % del flujo cardíaco y un 20 % va directamente a los glomérulos. Los capilares glomerulares tienen poros amplios (40 Å) y por tanto todos aquellos compuestos presentes en el plasma filtrarán, siempre que su peso molecular no sea excesivamente grande (> 60.000). En general la mayoría de agentes tóxicos son lo suficientemente pequeños para ser filtrados por el glomérulo si no están unidos a una proteína

plasmática, ya que entonces su excesivo tamaño les impide pasar a través de los poros. Consecuentemente el ultrafiltrado del plasma que contiene las sustancias extrañas al organismo o sus metabolitos tendrá aproximadamente la misma concentración de compuestos extraños que la que se encuentra libre en el plasma. Lo que sucede es que al desaparecer por la orina estos compuestos, la forma asociada a la proteína plasmática tenderá a disociarse y se hará factible su filtración.

Transporte tubular pasivo. Una vez el tóxico ha sido filtrado en el glomérulo pasa al túbulo renal. El epitelio tubular, especialmente en la zona distal, se comporta como una membrana lipídica que permite el paso de sustancias liposolubles presentes en el filtrado glomerular en forma no ionizada. Éstas serán reabsorbidas en la circulación sanguínea prolongándose su permanencia en el organismo, mientras que las sustancias polares presentes en la orina tienen pocas posibilidades de ser reabsorbidas y pueden por tanto ser eliminadas por la orina. Ahora bien, la eliminación de ácidos y bases débiles estará muy influida por el pH urinario, ya que cuando la orina sea alcalina el ácido estará disociado y al favorecerse su hidrosolubilidad se eliminará en la orina; por el contrario, en estas condiciones las bases débiles se eliminarán con dificultad al estar poco disociadas y favorecerse su reabsorción. Si la orina es ácida, la situación será a la inversa. Los compuestos tóxicos pueden también ser excretados directamente desde el plasma, a través del túbulo, a la orina por difusión pasiva aunque este mecanismo tiene probablemente una importancia muy limitada puesto que, siendo la orina generalmente ácida, esto sólo afectará a la eliminación de algunas bases orgánicas.

Transporte tubular activo. Hay dos mecanismos de transporte activo localizados en el túbulo proximal; uno para aniones orgánicos (ácidos) y otro para cationes orgánicos (bases). Se eliminarán así sustancias ionizadas lipófilas que pueden ser transportadas contra un gradiente de concentración.

Para medir la capacidad de excreción por vía renal de un tóxico presente en la sangre se usa el concepto de aclaramiento renal que se define como el volumen de plasma «aclorado» por el riñón en una unidad de tiempo. Sin embargo este parámetro no nos indica con qué velocidad la concentración de tóxico en plasma disminuye como consecuencia de su excreción por vía renal. Para ello es preciso conocer su volumen de distribución equivalente que es un parámetro matemático función de la dosis y de la concentración en plasma; evidentemente cuanto mayor es el volumen de distribución menos compuesto está presente en el plasma y por tanto menos está disponible para su eliminación. Esto lleva al concepto de aclaramiento total corporal que es análogo al aclaramiento renal y representa la suma de todos los procesos por los cuales un tóxico se elimina; se acepta conceptualmente que todo el cuerpo actúa como un sistema de eliminación.

Otro parámetro importante relacionado con la eliminación es el de vida media de un xenobiótico en plasma y que se define como el tiempo que tarda en disminuir a la mitad su concentración.

6.3.2 Excreción biliar

Aquellos tóxicos que llegan al sistema gastrointestinal y son absorbidos pasando a la sangre, antes de su distribución general por todo el organismo a través del sistema circulatorio, pasan por el hígado donde pueden sufrir, en su caso, procesos de transformación y de conjugación. Los productos de metabolización pueden excretarse directamente desde las células hepáticas a la bilis y pasar al intestino delgado y ser así eliminados por las heces.

En la excreción biliar los xenobióticos o sus metabolitos no entran en el sistema sanguíneo y no pasan por tanto por el riñón. La transferencia de estos compuestos desde el hígado a la bilis tiene lugar generalmente según procesos de transporte activo, conociéndose al menos cuatro sistemas de transporte para la excreción de sustancias orgánicas en la bilis; una específica para el transporte de ácidos orgánicos, otra para bases, una tercera para compuestos neutros y al menos una cuarta para la excreción de metales.

Los compuestos excretables por vía biliar pueden clasificarse en tres grupos según la relación de concentración de los mismos en la bilis y en el plasma. Clase A: sustancias con una relación próxima a 1.0 que incluyen sodio, potasio, glucosa, mercurio, talio, cesio y cobalto. Clase B: sustancias con una relación de concentración superior a 1, frecuentemente entre 10 y 1000, que incluye plomo, arsénico y manganeso entre otros. Clase C: sustancias con una relación de concentración inferior a 1.0 entre las que se incluyen cinc, hierro, oro y cromo. Los compuestos que se excretan con más facilidades por la vía biliar son los de la Clase B, sin embargo ello no quiere decir que compuestos con baja concentración en la bilis no se excreten también por esta vía como es el caso del mercurio que aunque sea con una muy lenta eliminación sigue esta ruta.

No se conocen con exactitud los mecanismos según los cuales un tóxico se excreta en la bilis o en la orina. Sin embargo puede generalizarse que los compuestos de bajo peso molecular apenas se excretan en la bilis, mientras que los compuestos (o sus conjugados) con pesos moleculares superiores a 325 si se excretan en cantidades apreciables.

Cuando un compuesto se excreta en la bilis y llega al intestino puede ser reabsorbido o eliminado por las heces. Muchos compuestos orgánicos antes de ser excretados en la bilis sufren una biotransformación y dan lugar a metabolitos o conjugados polares. Estos compuestos polares no son lo suficientemente solubles en lípidos como para ser reabsorbidos, sin embargo la microflora intestinal puede hidrolizar algunos glucuronoconjugados y sulfocon-

jugados facilitando su reabsorción con lo cual se presenta una recirculación de sustancias que se conoce como «ciclo enterohepático». Evidentemente todos aquellos tóxicos capaces de seguir esta serie de procesos tienen una muy larga permanencia en el organismo.

6.3.3 Excreción pulmonar

Pueden eliminarse por vía pulmonar todas aquellas sustancias que son gases a la temperatura del organismo y dado que los líquidos están en equilibrio con su fase vapor también podrán eliminarse por esta vía. Es una ruta especialmente importante para algunos disolventes, ya que por sus propiedades físicas algunos pueden ser eliminados en parte o casi en su totalidad en el aire exhalado en la forma original sin sufrir ninguna biotransformación.

La proporción de tóxico eliminado por vía respiratoria es muy variable, estando afectada por los mismos factores que influyen en el proceso de absorción por vía pulmonar pudiendo decirse que todas aquellas causas que favorecían la absorción de un vapor a través de los alveolos pulmonares dificultan su eliminación y viceversa.

No se ha descrito en la excreción de sustancias tóxicas por los pulmones ningún sistema de transporte especializado. La eliminación tiene lugar por mecanismos de difusión simples. La excreción de compuestos volátiles está regulada en función de su liposolubilidad. Aquellos compuestos como el óxido nítrico o el etileno con una baja solubilidad en sangre se excretan rápidamente mientras que aquellos como el cloroformo y muchos gases anestésicos, como el halotano y el metoxifluorano, muy solubles en sangre, se excretan lentamente. Esto se debe principalmente a la fijación de los compuestos liposolubles en tejido adiposo. La velocidad de transferencia de un gas poco soluble en sangre estará limitada por la perfusión mientras que para gases muy solubles estará afectado por la ventilación pulmonar.

El tracto respiratorio puede también secretar compuestos no volátiles, ya que debido a su buena perfusión hay continuamente transporte y distribución de estos compuestos en los pulmones; los compuestos solubles en lípidos pueden pasar a las mucosas con lo que pueden, en parte, excretarse directamente y, en parte, ser ingeridos y pasar al tracto gastrointestinal. Este último camino lo siguen también sustancias de naturaleza particulada (diámetro > 1 μm) que llegan a los pulmones pero no son absorbibles y han de excretarse a través de la mucosa bronquial.

Por otra parte también se excretan por los pulmones a través del aire espirado metabolitos volátiles procedentes de compuestos no volátiles. En general la proporción de tóxico inalterado eliminado por vía pulmonar respecto al total inhalado es muy variable de unos compuestos a otros, dado que existe un equilibrio complejo entre la posibilidad de que un compuesto volátil se eli-

mine en forma inalterada o se metabolice, y aunque es difícil generalizar puede decirse que cuanto más fácil sea su metabolización menos posibilidades tiene de excretarse inalterado por la vía pulmonar.

6.4 OTRAS VÍAS DE EXCRECIÓN

6.4.1 Excreción por la leche

La excreción de compuestos tóxicos a través de la leche presenta una problemática especial como consecuencia del riesgo de paso de los mismos a los lactantes a partir de sus madres. Los agentes tóxicos pueden pasar a la leche por un proceso de difusión simple. Debido a la mayor acidez de la leche respecto al plasma los compuestos básicos se concentran en la leche al contrario que los más ácidos. Además debido al elevado contenido en lípidos de la leche también tienden a concentrarse en ella los xenobióticos liposolubles. Éste es el caso de distintos pesticidas y de sus metabolitos entre los que se incluyen DDT y bifenilos policlorados. También pueden excretarse por la leche aquellos metales como el plomo que presentan una similitud química con el calcio y todos aquellos quelantes capaces de formar uniones con él.

6.4.2 Excreción por el sudor y la saliva

Son rutas de excreción de tóxicos de menor importancia desde el punto de vista cuantitativo aunque posibles en algunos casos. Respecto al sudor existen descritas algunas dermatitis debidas a la excreción de tóxicos por esta vía. En cuanto a los compuestos excretados en la saliva éstos pasan a través del aparato digestivo y pueden sufrir absorciones gastrointestinales o, en caso de no ser absorbidos, excretados por las heces. La secreción de saliva es de 0.5-1.5 l diarios en los humanos y la mayoría es tragada. Este volumen de saliva puede verse afectado por compuestos extraños tales como mercurio, plomo, cobre y arsénico. En general los compuestos de pequeño tamaño molecular pasan fácilmente a la saliva estando el paso regulado por mecanismos de difusión que dependen también de la liposolubilidad y del grado de ionización del xenobiótico.