

CÓMO ELIMINAR LOS XENOBIÓTICOS, DILEMA PARA EL METABOLISMO

Lia Celina Méndez-Rodríguez* y Sergio Ticul Álvarez-Castañeda

Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. (CIBNOR). La Paz, Baja California Sur, México. lmendez04@cibnor.mx (LCM-R), sticul@cibnor.mx (STA-C).

*Autor de correspondencia.

Un contaminante puede causar graves síntomas en la salud de una especie mientras que en otra no represente ningún peligro. Esta respuesta diferencial entre especies de mamíferos se debe a que en cada organismo se llevan a cabo diferentes reacciones químicas para facilitar la eliminación de las sustancias que no le son necesarias, y se conoce como biotransformación.

Los contaminantes que se encuentran en el ambiente, tienen la capacidad de ingresar a los organismos de formas diversas como son la ingesta, el contacto dérmico y la inhalación. Las sustancias que no se encuentran en un organismo de manera natural, se denominan xenobióticos. En la actualidad las distintas actividades antropogénicas han incrementado la cantidad y distribución de contaminantes, y su efecto alcanza de manera indirecta a la vida silvestre, particularmente a las diferentes especies de mamíferos.

Entre los compuestos químicos orgánicos generados por el ser humano se encuentran las dioxinas, que son productos secundarios de los procesos de combustión o impurezas de la síntesis de plásticos, fungicidas y herbicidas. Éstos incluyen sustancias químicas estructuralmente relacionadas, entre las que destacan las dibenzoparadioxinas policloradas (PCDD; subproductos en la fabricación de algunos organocloruros y de la incineración de sustancias que contienen cloro, entre otras) y los dibenzofuranos policlorados (PCDF; productos secundarios indeseables de ciertos procesos en la producción de otras sustancias químicas). Las dioxinas se consideraron especialmente importantes en las décadas de 1970 y 1980, debido a la incineración mal controlada de residuos urbanos, incendios accidentales en los vertederos y la quema de desechos en terrenos baldíos y campos agrícolas.



Incendio en Baja California Sur, México (2016). El humo negro tiende a tener más dioxinas. Fotografía: Sergio Ticul Álvarez-Castañeda.

En países con una gran biodiversidad, se sigue teniendo la práctica de quemar los vertederos de desecho urbano de manera intencional, liberando al ambiente muchas dioxinas que son asimiladas por la fauna de la proximidad. Aunque ya exista opción de utilizar incineradores modernos y tecnificados, que no emiten dioxinas al garantizar una temperatura de incineración alta (superior a 1000 °C), un tiempo de combustión prolongado y la filtración eficaz de los gases de combustión.

La 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxina (TCDD) es la dioxina mejor estudiada y es la que se utiliza para comparar la toxicidad de las demás. La exposición a la TCDD se ha asociado con efectos adversos a nivel endocrino, reproductivo en ambos géneros, sobre el desarrollo e incluso cáncer. Su toxicidad varía de manera importante para las distintas especies de mamíferos debido a las rutas metabólicas que tiene cada una para transformar un mismo metabolito. Al utilizar como parámetro la dosis letal media, LD₅₀, que es la dosis a la cual se produce la mortandad del 50 % de una población, se ha observado que el cobayo (*Cavia porcellus*) es el mamífero más susceptible. Su LD₅₀ de TCDD es de aproximadamente de 1 a 2 µg/kg. Esta dosis letal media contrasta, por ejemplo, con la de los hámsteres (*Cricetus cricetus*), que toleran hasta mil veces más que la de los cobayos. Las diferencias entre las especies a veces se basan en las afinidades de unión química en el contaminante y en los sitios activos de los compuestos que participan en su metabolismo.

Comparación entre las dosis letales medias (LD₅₀) de la dioxina 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD; µg de dioxina /kg peso individuo) entre diferentes especies de mamíferos

Mamífero	LD ₅₀ en µg/kg
Cobayo	2
Mono Rhesus	70
Conejo	115
Ratón	100-300
Hámster	3,000
Rata Han/Wistar (Kuopio)	>10,000

Tabla modificada de Tuomisto (2019); Schwetz et al. (1993).

Muchos de los xenobióticos son compuestos orgánicos no solubles en agua, lo que dificulta su desplazamiento a través del organismo y en particular su eliminación. Su excreción es necesaria como la de cualquier sustancia extraña en el organismo. El primer paso para realizarla es la biotransformación de los contaminantes químicos liposolubles (solubles en grasas) a metabolitos hidrosolubles (solubles en agua). Así, al ser sustancias solubles en agua, su tránsito es más sencillo por el organismo y pueden ser eliminados por las diferentes vías. Las dioxinas por su presentación química son generalmente bioacumulativas, se metabolizan lentamente en procesos que dependen de la especie. La tasa de eliminación varía incluso entre individuos dependiendo de la edad, alimentación y estado de salud, puede llevar años y existe la posibilidad de no poder eliminarlas completamente del organismo, aún sin considerar que puede haber una fuente constante de estos contaminantes.

Los procesos de biotransformación de los xenobióticos se dividen en dos fases. En la fase I se lleva a cabo la modificación de la estructura química de la molécula por medio

modificación de la estructura química de la molécula por medio de la introducción de grupos funcionales como son hidroxilo, amino y carboxilo para aumentar la solubilidad de la molécula en agua. En los organismos, las principales responsables de catalizar las reacciones de esta fase son las enzimas mono oxigenasas del citocromo P450, también conocido como "sistema oxidasa de función mixta". Estas enzimas catalizan la oxidación y facilitan el metabolismo de una gran cantidad de sustancias, como dioxinas con compuestos endógenos. Existe una gran diversidad de formas de las proteínas o isoenzimas del citocromo P450, el complejo depende del organismo que las contiene, lo que resulta en una diferenciación en el proceso de biotransformación intra e interespecífica. Aunque las enzimas del citocromo P450 evolucionaron como la principal defensa contra los xenobióticos, en este proceso también son responsables de la activación de estos compuestos a intermediarios más reactivos, lo cual también varía de una especie a otra. Es decir, al modificar la estructura química del agente también puede ser perjudicial para el individuo ya que el cambio afecta su actividad farmacológica y en consecuencia su toxicidad. El proceso de pasar una sustancia inerte a una activa toxicológicamente es conocido como bioactivación. El ejemplo más connotado es el del caso de las sustancias denominadas procarcinogénicas (que pueden producir cáncer), es decir, una sustancia contaminante externa puede ser de baja toxicidad para un organismo, pero durante el proceso metabólico para poder excretarla se bioactiva y convierte en una sustancia procarcinogénica. El mismo organismo crea su propia intoxicación.

En la fase II se llevan a cabo reacciones metabólicas de síntesis, por lo tanto, requieren de un gasto energético para la formación de nuevos enlaces químicos. Estas también se denominan reacciones de conjugación, en las que se agregan moléculas endógenas (presentes en el organismo de cada animal) a los compuestos xenobióticos. Durante este proceso son importantes los grupos funcionales que ya eran propios de la molécula del xenobiótico o que le fueron agregados durante la fase I. El propósito final es obtener moléculas polares, hidrosolubles, con propiedades que faciliten su excreción del cuerpo. Un ejemplo es el metabolismo de los fenoles, la formación de grupos hidroxilo fenólicos se han registrado como producto de la degradación de la dioxina. Los fenoles simples se metabolizan mediante conjugación con sulfato y ácido glucurónico, pero se sabe que algunas especies de mamíferos no pueden realizar del todo estas conjugaciones. Ejemplo de estos son el gato doméstico (*Felis silvestris catus*) y otros miembros de los felinos, como el león (*Panthera leo*), la civeta (*Civettictis* sp.) y la jineta (*Genetta genetta*). Estos felinos realizan durante la fase II una conjugación con sulfatos, mediante la cual pueden eliminar aproximadamente el 95 % de los fenoles en 24 horas; sin embargo, hay un pequeño número de compuestos con grupos fenólicos de los que únicamente pueden eliminar el 70 % en 24 horas.

El cerdo (*Sus scrofa domestica*), contrario a los felinos, tiene una conjugación defectuosa al utilizar sulfato para metabolizar fenoles, los cuales los conjuga con ácido glucurónico. Estos patrones de conjugación no son para todos los fenoles, por ejemplo, los gatos conjugan fenolftaleína principalmente con ácido glucurónico en lugar de sulfato. A nivel metabólico parece que los cerdos son capaces de distinguir entre compuestos tóxicos que son muy similares estructuralmente, como son los compuestos 1-naftol y 2-naftol. En los cerdos, el 2-naftol es excretado casi completamente utilizando como conjugado al ácido glucurónico, en contraste con el 1-naftol que una tercera parte es eliminado utilizando grupos sulfato.

Diferentes grupos de mamíferos entre los que se incluyen las ratas (*Rattus* sp.), hurones (*Mustela* sp.) y conejos (*Sylvilagus* sp.), utilizan en la misma proporción la conjugación por sulfato y ácido glucurónico para eliminar los fenoles del cuerpo. Entre los primates, en particular en los monos Rhesus (*Macaca mulatta*), los fenoles se metabolizan principalmente por conjugación con sulfatos y de manera menos exitosa con ácido glucurónico (65 % vs 35 %). En contraste el mono ardilla (*Saimiri sciureus*) metaboliza los fenoles principalmente por conjugación

con el ácido glucurónico eliminando aproximadamente el 70% y de manera menos eficiente utiliza la conjugación con sulfatos para eliminar el 10% de los fenoles. Finalmente, en la mayoría de los grupos de mamíferos se ha observado que los xenobióticos son eliminados conjugados con ácido glucurónico principalmente por el sistema excretor por medio de la filtración como moléculas hidrosolubles a través del riñón.

Comparación entre distintas especies de mamíferos, de la preferencia de utilizar entre ácido glucurónico y sulfatos en el proceso de biotransformación para la excreción de fenoles.

Especie	Porcentaje de excreción en 24 horas (%)	
	Conjugados	
	Con Ácido Glucurónico	Con Sulfato
Gato	1 %	95 %
Cerdo	94 %	6 %
Rata	44 %	55 %
Mono Rhesus	35 %	65 %
Mono ardilla	70 %	10 %
Mono de cola de rata	65 %	14 %
Cobayo	78 %	17 %
Hurón	41 %	32 %
Conejo	46 %	45 %

Tabla modificada de: Valle-Vega y Lucas-Florentino (2000) y Williams (1978).

En la toxicología el estudio de las sustancias xenobióticas es indispensable, sobre todo en la fauna silvestre, dada su acción diferencial entre los grupos, especies y poblaciones. Un mismo compuesto que puede causar distintos niveles de toxicidad de una especie a otra o entre grupos de individuos de una misma especie, incluyendo también que para ciertas especies puede ser procarcinogénico. La diferencia de toxicidad se relaciona directamente con los procesos propios de biotransformación del metabolismo del individuo, información que es utilizada en toxicología comparativa para buscar el mejor modelo cuando se necesita extrapolar los resultados de una especie a otra, incluido el ser humano.

El grado de afectación a la salud a causa de los xenobióticos es distinta entre las especies de mamíferos, principalmente por la metabolización diferencial entre los procesos de biotransformación que realizan los organismos para eliminar las sustancias tóxicas del cuerpo.

LITERATURA CONSULTADA

- Kogevinas, M., y G. Janer. 2000. Dioxinas y salud. Medicina clínica 115:740-748.
- Poiger, H., y C. Schlatter. 1979. Biological degradation of TCDD in rats. Nature 281:706-707.
- Schwetz, B. A., et al. 1973. Toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxins. Environmental health perspectives 5:87-99.
- Tuomisto, J. 2019. Dioxins and dioxin-like compounds: toxicity in humans and animals, sources, and behaviour in the environment. Wikijournal of Medicine 6:1-26.
- Valle-Vega, P., y B. Lucas-Florentino. 2000. Toxicología de alimentos. Centro Nacional de Salud Ambiental. Distrito Federal, México.
- Watanabe, M. X., et al. 2010. Dioxin like and perfluorinated compounds in pigs in an Indian open waste dumping site: toxicokinetics and effects on hepatic cytochrome P450 and blood plasma hormones. Environmental Toxicology and Chemistry 29:1551-1560.
- Williams, R. T. 1978. Species variations in the pathways of drug metabolism. Environmental Health Perspectives 22:133-138.

Sometido: 25/may/2024.

Revisado: 10/jun/2024.

Aceptado: 12/jun/2024.

Publicado: 13/jun/2024.

Editor asociado: Dra. Tania A. Gutiérrez-García.