

TOXICOCINÉTICA

NITRATOS Y NITRITOS.

Absorción, distribución y eliminación:

No se tiene aún un conocimiento cabal del metabolismo del nitrato que permita disponer de un modelo farmacocinético completo. ya que no se ha estudiado a profundidad su metabolismo en el hombre y los resultados obtenidos de experimentos con animales no resultan fidedignos al ser extrapolados a los humanos.

De los nitratos ingeridos, una fracción es absorbida mediante transporte activo en la parte superior del intestino delgado y otra puede ser biotransformada por la microflora en el conducto gastrointestinal. Los nitritos se absorben por difusión a través de la mucosa gástrica y la pared intestinal.

Un factor importante es el hecho de que el nitrato puede ser fácilmente convertido *in vivo* en nitrito como resultado de la reducción bacteriana. Las bacterias en la saliva reducen el 5% del nitrato ingerido a nitrito, lo cual contribuye sustancialmente a la ingestión de este último.

El 25 % de los nitratos absorbidos es parcialmente reciclado a nivel de las glándulas salivares, las que concentran el ion nitrato a partir del plasma. El nitrato excretado en la saliva humana puede ser reducido a nitrito en la boca.

Se ha comprobado que la exposición a altos niveles de nitratos da lugar a aumentos considerables en la concentración salivar de nitrito. Sin embargo, las variaciones entre individuos suelen ser notorias, lo que puede deberse a diferencias en la microflora oral y a los diversos componentes de la dieta. La concentración máxima de nitritos en saliva depende principalmente de la ingestión de nitratos, siempre que ésta sea hasta 100 mg por día; por encima de esta cantidad el incremento es relativamente pequeño.

La transformación de nitratos a nitritos se efectúa por la acción de una enzima, la nitrato reductasa, que está presente en las plantas (como parte integrante de su metabolismo) y en las bacterias, pero totalmente ausente en los tejidos animales. Estas bacterias están justamente presentes en la flora de la cavidad bucal, con pH comprendido entre 6 y 6,4, favorable a la reacción. En el resto del tubo digestivo esta reducción a nitritos sólo es posible cuando coexisten condiciones patológicas tales como aclorhidria gástrica o algunas enteritis graves que ocasionan el desarrollo de una flora nitrogenada muy activa. En función de los organismos presentes, el pH y los nutrientes disponibles (oligoelementos e hidratos de carbono), se puede formar y absorber nitritos, óxidos de nitrógeno, hidroxilamina y amoníaco.

La medición de la tasa de desaparición de una dosis oral de 150 µg de nitrito de sodio administrada a ratones, indicó que el compuesto se absorbía rápidamente y que el alimento en el estómago tenía escaso efecto en la absorción. Los resultados en animales con ligadura gastroduodenal indicaron que la absorción tenía lugar sobre todo en la mucosa gástrica. Estudios en ratas alimentadas con una dieta rica en nitritos sustentaron las observaciones anteriores en ratones. Los experimentos con alimentos que contenían rojo de fenol mostraron que la disminución de las cantidades de nitrito del contenido gástrico, especialmente en la parte glandular, que se produce dentro de las cinco horas de administrado el alimento, era significativamente mayor que la debida a la eliminación fecal directa. Esto se atribuyó a la descomposición y otras reacciones catalizadas por ácido del nitrito, y a la absorción directa en el estómago.

Se ha reportado que ambos iones son completamente absorbidos en los 10 minutos posteriores a la administración de 10 a 100 mg/kg a ratones. Similares resultados fueron obtenidos con la administración de nitratos a ratas.

Los nitratos y nitritos son rápidamente distribuidos a través de los tejidos. Una rápida y homogénea distribución del nitrato fue observada en ratas entre 45 y 60 minutos después de ser administrado por sonda. En esta especie los nitritos atraviesan la barrera placentaria. No existen evidencias que demuestren que los nitratos o los nitritos se bioacumulen en algún tejido.

Los nitratos no son directamente biotransformados a otros compuestos en humanos.

El nitrito absorbido reacciona con la hemoglobina (Hb^{2+}) para formar metahemoglobina (Hb^{3+}). La metahemoglobina (metaHb) es la hemoglobina cuyo átomo de hierro ha sido oxidado del estado ferroso al férrico, perdiendo la capacidad de fijar el oxígeno necesario para la respiración tisular (Figura 11).

Existen varios mecanismos que contrarrestan la oxidación de la hemoglobina, de ellos el más importante es el enzimático, llevado a cabo por dos enzimas: la más importante, la NADH deshidrogenasa I metahemoglobina reductasa (diaforasa) o enzima de Kiese y la NADH

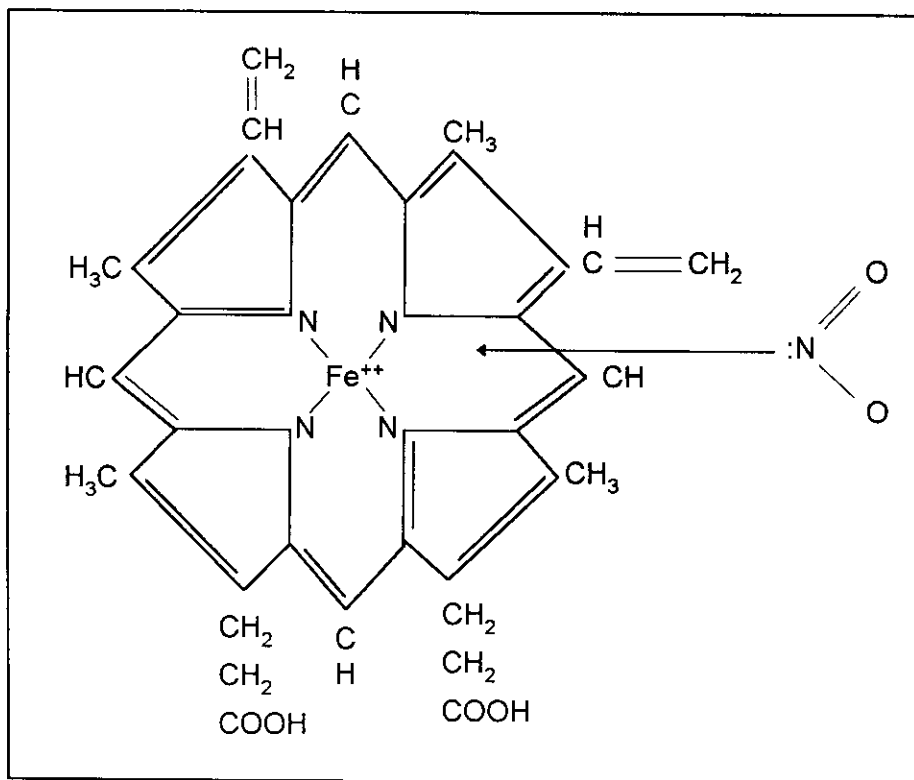
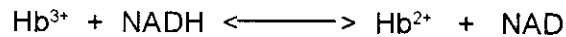


Fig. 11. Acción del nitrito sobre la hemoglobina

deshidrogenasa II, la cual constituye un componente de importancia secundaria. Ambas enzimas requieren la formación de NADH en el ciclo glucolítico.



El mecanismo de reducción no enzimático es realizado por sustancias normalmente presentes en la sangre, como el glutatión y el ácido ascórbico. Este mecanismo resulta importante cuando es excedida la capacidad del mecanismo enzimático.

Los nitratos absorbidos son rápidamente excretados por los riñones. La vida media para el aclaramiento o depuración de nitratos y nitritos es de alrededor de 12 horas. Estudios de balance de nitrógeno indican que del 60 al 70 % del nitrato ingerido es excretado por la orina dentro de las 24 horas.

En un estudio con ratas, entre el 42 y 90% de nitratos administrados por sonda gástrica, se excretó en la orina dentro de las ocho horas de administración. No se detectaron nitritos en la orina ni antes ni después de la administración.

Existen evidencias de que una parte del nitrato es eliminada a través de la leche humana.

La vida biológica media de los nitritos en perros, carneros y ponies Shetland (0,5 a 0,6 horas) es también rápida para ser atribuida solamente a la excreción renal y sugiere que la biotransformación puede ser significativa. Otras vías de eliminación son las heces fecales y el aire exhalado (8 %). Para aproximadamente un 30 % la vía de eliminación no está totalmente dilucidada.

COMPUESTOS DE N-NITROSO.

Absorción, biotransformación y eliminación.

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 por el intestino), y muy poco a través del estómago. La vejiga también es muy permeable al paso de las nitrosaminas.

Tras su absorción, las nitrosaminas se distribuyen por el torrente circulatorio. De la sangre desaparecen prácticamente a las ocho horas.

Los compuestos de N-nitroso no se bioacumulan. Las nitrosaminas sufren biotransformación en el organismo (Figura 12). La vía principal para la activación metabólica es la acción de las enzimas microsomales

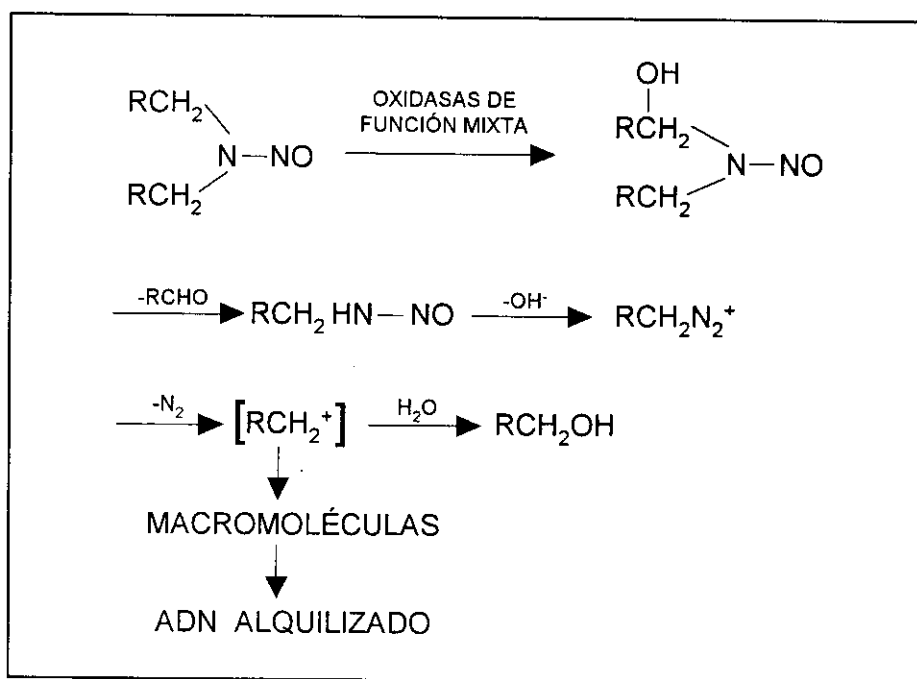


Fig. 12. Metabolismo oxidativo de las nitrosaminas

hepáticas vinculadas a la acción del citocromo P-450 que determinan un metabolismo δ 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 δ oxidación involucran una δ hidroxilación y al final son fundamentalmente: formaldehído, dióxido de carbono, alcoholes, nitrógeno y bases nitrogenadas del ADN alquiladas.

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.

Previa a la δ oxidación se han propuesto varios mecanismos para el metabolismo de los compuestos de N-nitroso que se vinculan a la especificidad de sus efectos biológicos sobre diferentes órganos. Estos mecanismos incluyen la β hidroxilación que ocurre con la NDBA resultando la 4-hidroxi NDBA. A la β hidroxilación puede seguir una dehidrogenación como en el caso de muchas N-nitroso-N-etilnitrosaminas que se transforman en δ -nitrosoaminoaldehídos. Por otra parte, las nitrosaminas volátiles son denitrosadas parcialmente en una relativamente baja magnitud.

La formación *in vivo* de los compuestos de N-nitroso ha sido demostrada en animales tras la administración de sus precursores; indirectamente, mediante la observación de los efectos biológicos adversos correspondientes a los compuestos formados y directamente, mediante la determinación química de éstos. En humanos esto se ha corroborado mediante la medición de la excreción incrementada de nitrosoaminoácidos después de la ingestión de los precursores.

El pH ácido del estómago favorece la formación de las nitrosaminas, la cual depende también de la concentración de las aminas nitrosables y del cuadrado de la concentración de nitrito. La cinética de la reacción es de segundo orden para el nitrito, mientras que la biosíntesis de las nitrosamidas obedece a una cinética de primer orden para este precursor.

Mediante la simulación de las condiciones ácidas del estómago en presencia de nitrito se ha observado la nitrosación de diferentes productos alimenticios y farmacéuticos.

La cantidad y variedad de compuestos nitrosables que ingresan al organismo es enorme, particularmente a través de los alimentos y medicamentos, por lo que la ingestión de nitrito juega un papel determinante en la extensión de la nitrosación. Sin embargo, a partir de la administración intragástrica de nitratos esta es sumamente baja.

Desde edades tempranas, a causa de la ingestión de nitritos y nitratos, puede ocurrir una formación sistemática de compuestos de N-nitroso en el estómago, aunque no necesariamente elevada.

La cantidad de compuestos de N-nitroso formados en el estómago puede ser superior para individuos que presentan aclorhidria, ya que se incrementa la presencia y actividad de la microflora bacteriana que a pH ácido no puede proliferar. Algunas bacterias son productoras de enzimas nitrato reductasas, capaces de reducir cantidades considerables del nitrato ingerido que no sufrió cambios en la boca y con ello provocar una biosíntesis de compuestos de N-nitroso significativamente mayor en el estómago.

Aun con el incremento del nitrito disponible, si el medio gástrico no es ácido, no tiene necesariamente que favorecerse la nitrosación; sin embargo, a pH neutro actúa un mecanismo diferente a la catálisis ácida. La catálisis bacteriana puede ser provocada por bacterias desnitrificantes, como la *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Alcaligenes faecalis* y *Bacillus licheniformis*, y no desnitrificantes, como la *E. coli*, capaces de incrementar la biosíntesis de los compuestos de N-nitroso en el estómago (Figuras 13 y 14). Lo más importante es que el 30% de las cepas bacterianas del estómago aclorhídrico y el 90% de las del tracto urinario infestado, poseen enzimas nitrosantes.

De esta forma, es comprensible que no sólo en el estómago tenga lugar la biosíntesis de los compuestos de N-nitroso. También ocurre en otras localizaciones infestadas por microorganismos, como el tracto urinario (Esquistosomiasis), el hígado, en el cual la infección con el parásito *Opisthorchis viverrini*, incrementa la formación de compuestos de

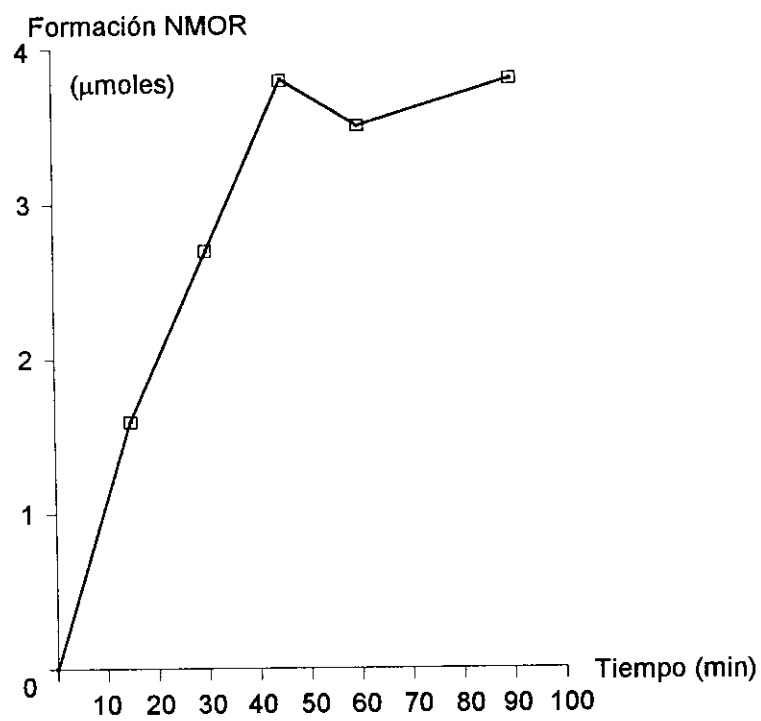


Fig. 13. Actividad nitrosante de la *P. aeruginosa*

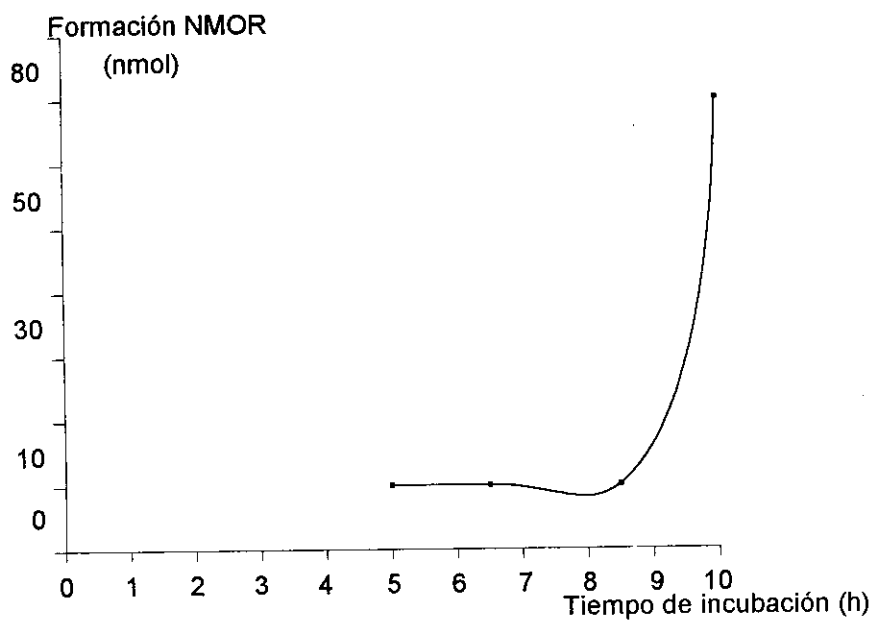


Fig. 14. Actividad nitrosante de la *E. coli* A10

N-nitroso, probablemente catalizada por macrófagos activos, y en la cavidad nasal, donde el virus Epstein-Barr parece jugar un papel importante.

De los diversos agentes reductores que se han ensayado como inhibidores de la nitrosación endógena, el ácido ascórbico es el más efectivo y de mayor aplicación en la práctica.

Es muy difícil decidir si la exposición por la formación endógena de los compuestos de N-nitroso tiene una mayor magnitud que la exposición a los compuestos formados previamente en diversos medios externos, pero se estima que al menos la exposición oral endógena a las nitrosaminas es no menos de diez veces superior a su exposición exógena.

Las nitrosaminas se excretan antes de las 24 horas, en forma de metabolitos y aductos, fundamentalmente por la orina, aunque se ha indicado su presencia en leche humana y en las heces en pequeñísimas concentraciones. Los porcentajes de excreción de la mayoría de los compuestos de N-nitroso *per se* a través de la orina son muy bajos. Los nitrosoaminoácidos que se excretan prácticamente intactos y la NDELA que se excreta casi en un 90 % como tal, constituyen excepciones.