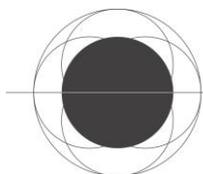




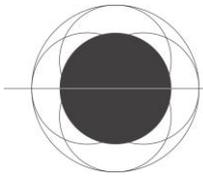
Aspectos fisiopatológicos del hígado y su función emuntorial

2. Fases de detoxificación hepática



Contenido

Introducción	4
Xenobióticos	5
Origen y tipos	5
Variabilidad genética	7
Fase I- Oxidación, reducción e hidrólisis	8
Introducción	8
Enzimas: citocromo P450	8
Reacciones bioquímicas	12
Inductores e inhibidores	14
Metabolitos intermedios	15
Intervenciones	17
Fase II- Conjugación	19
Introducción	19
Glutatación	20
Metilación	22
Sulfatación	29
Acetilación	30
Glucuronidación	31
Aminoconjugación	33
Moduladores	34
Intervenciones	36
Fase III- Eliminación emuntorial	39
Introducción	39
Detoxificación intestinal	40



Detoxificación renal	42
Detoxificación cutánea	43
Crisis curativa de desintoxicación	44
Intervenciones	45
Bibliografía	48

Introducción

Hemos visto las múltiples y esenciales funciones que desempeña el hígado, pero hemos dejado para un capítulo aparte la detoxificación.

Se trata de un proceso complejo donde están implicadas varias fases de transformación que dependen de sustratos, cofactores y antioxidantes.

La influencia de factores humanos externos sobre esta función es clave para mantener un correcto estado de salud o, por el contrario, promover la aparición de patologías cada vez más graves y comunes.

En la actualidad cobra cada vez más importancia el concepto EXPOSOMA (conjunto de exposiciones tóxicas, tanto internas como externas), que nos influye a lo largo de toda la vida.

Xenobióticos

Se trata de sustancias químicas exógenas que son extrañas al organismo o se encuentran en concentraciones mucho más altas de lo habitual. La mayoría han aparecido en el medio ambiente durante los últimos 200 años.

Algunos de estos xenobióticos se encuentran en los vegetales y tienen efectos beneficiosos para los humanos, actuando como antioxidantes, mediante el concepto de hormesis.

Origen y tipos

Metales pesados, endotoxinas intestinales, alérgenos, hormonas, aditivos, conservantes, pesticidas, químicos, cosméticos, disolventes, productos de limpieza, medicación, polución.

Características químicas:

-Lipofílicos: compuestos por cadenas alquílicas, anillos aromáticos, halógenos, ...

-Atraviesan las membranas biológicas con facilidad

-Se excretan a baja velocidad y requieren una transformación previa en metabolitos más hidrosolubles.

-Se acumulan en compartimentos grasos (grasa, hueso).

Se pueden clasificar de varios modos (origen, acción intrínseca, reactividad...), pero el más común es por su naturaleza:

- ❖ Física (calor, radiaciones, gases, ruido)
- ❖ Biológica: residuos orgánicos, compuestos derivados de nuestra microbiota y toxinas producidas por bacterias, virus, hongos, protozoos, materia orgánica, residuos... Éstas últimas se conocen como Biotoxinas y su vía de entrada puede ser:

- Aérea: hongos presentes en ambientes húmedos, bacterias aéreas.
- Oral: consumo de cereales contaminados con hongos (común en el maíz) o animales alimentados con estos cereales.
- ❖ Química:
 - Orgánicos:
 - ◆ Plaguicidas:
 - insecticidas: organoclorados, organofosforados y carbamatos.
 - herbicidas: fenoxiacéticos, GLIFOSATO, TRIAZINAS, derivados de Urea, cresol
 - fungicidas
 - ◆ compuestos industriales:
 - PCB (Bisfenol A, ftalatos): presentes en plásticos, juguetes, biberones, botellas de agua, latas. Actúan sobre el sistema endocrino y participan en mutaciones genéticas.
 - Parabenos y triclosán: presentes en productos cosméticos. Con actividad disruptora endocrina*.
 - Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos: sustancias formadas a partir de la combustión del carbón, petróleo o gasolina.
 - Acrilamidas: compuestos formados por la acción de temperatura altas en productos ricos en carbohidratos. Presentes en galletas, patatas fritas, biscotes, pasteles, café torrefacto, palomitas, cereales de desayuno.
 - Aminas heterocíclicas: formadas por la acción de temperaturas superiores a 100°C en productos ricos en proteínas. Sobre todo, en carne y pescado fritos.
 - Dioxinas: se encuentran en carnes, pescado, huevos, leche, aceites y grasas de mala calidad.

**disruptores endocrinos (xenoestrógenos): sustancias químicas con capacidad de alterar la síntesis, liberación, transporte, metabolismo, actividad o eliminación de las hormonas endógenas. Pueden afectar el desarrollo embrionario.*

- Inorgánicos: nitratos, sulfatos, fosfatos, halógenos, amoníaco, metales pesados, agentes oxidantes, ozono.
 - ◆ Metales pesados: se encuentran en pesticidas, utensilios de cocina en mal estado, cosméticos, latas, amalgamas dentales y humo del tabaco.
 - ◆ Mercurio: presente en pescado de gran tamaño (pez espada, tiburón, atún rojo) y marisco (mejillones, berberechos).

Variabilidad genética

Hay polimorfismos genéticos que afectan a los riesgos específicos que un individuo tiene a desarrollar un problema de salud asociado con la exposición a una sustancia química específica. La respuesta está relacionada con el proceso de detoxificación único de ese individuo.

Diferencias genéticas en la eficacia de la detoxificación pueden hacer que una persona sea hasta 100 veces más susceptible a los efectos de una sustancia dada. Las diferencias genéticas en las vías de detoxificación del glutatión y otras, contribuyen en gran medida, a las enfermedades degenerativas del sistema nervioso.

Factores ligados a la prevención:

-25% factores genéticos

-75% factores ambientales: estilo de vida, alimentación, medio ambiente, estatus socioeconómico, ejercicio físico.

Fase I- Oxidación, reducción e hidrólisis

Introducción

La transformación de los xenobióticos en el hígado tiene por objetivo modificar las moléculas para que sean más hidrosolubles y se puedan eliminar por los intestinos y la orina.

La naturaleza de estos es muy variada, pudiendo tratar de medicamentos, residuos orgánicos, toxinas ambientales o componentes alimentarios.

La capacidad de desintoxicar y eliminar estos compuestos de manera eficiente será clave en la aparición de enfermedades crónicas (cáncer, Parkinson, fibromialgia, disfunción inmune...).

La eficiencia de estas transformaciones es muy sensible al entorno, estilo de vida y singularidad genética de cada individuo.

Enzimas: citocromo P450

En todos los casos de conjugación, el xenobiótico requiere ser capaz de reaccionar con el sustrato, mediante un centro activo o grupo “funcional”.

Esta primera transformación se lleva a cabo por la familia de enzimas del supergen del citocromo P450. La molécula, ya sea un xenobiótico, hormona, colesterol, ácidos biliares o aminos, se vuelve más polar e hidrosoluble.

Esta familia está formada por más de 100 enzimas que se encuentran en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias.

Se expresan en todas las células del organismo, aunque en el lugar donde más se expresan es el hígado y el intestino delgado.

Se trata de hemoproteínas monooxidasas, que contienen hierro, lo que les permite la circulación de electrones para añadir el grupo carboxilo, hidroxilo o amino a la toxina. La región del grupo hemo es el centro catalítico de la enzima, dónde se lleva a cabo la reacción de oxidación, reducción o hidrólisis.

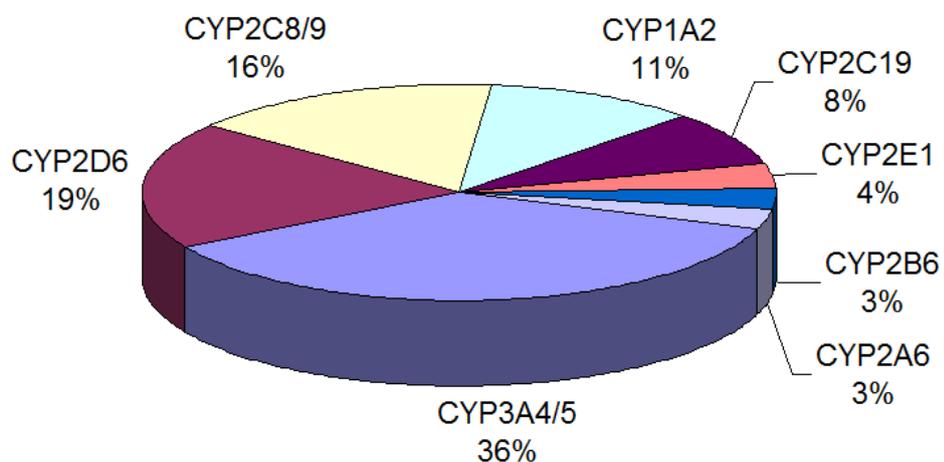
Estas reacciones tienen por objetivo, convertir el producto en:

-menos tóxico y más soluble en agua. Se puede eliminar por los riñones (ej.: cafeína).

-más disponible y reactivo (metabolito activo) que necesita una segunda transformación para poder ser eliminado (la mayoría de las toxinas).

La nomenclatura de los CYP identifica la familia, subfamilia y gen que codifica cada isoenzima.

Hasta el momento, el genoma humano consta de 57 genes CYP450 activos, divididos en 18 familias. Se estima que alrededor del 70% de los CYP450 hepáticos pertenecen a las familias 1, 2 y 3. De éstas, las isoenzimas más abundantes son CYP1A1, CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 y CYP3A4.

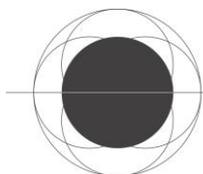


Häggröm, Mikael (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008

Las enzimas de la subfamilia 4A (CYP4A9 y CYP4A11) participan en el metabolismo de sustratos endógenos como ácidos biliares, ácidos grasos, esteroides, prostaglandinas, leucotrienos, ...

Tienen la capacidad de formar dos productos diferentes a partir del mismo sustrato.

Otra característica es la susceptibilidad a ser inducidas o inhibidas. Hecho trascendente en la valoración de las interacciones farmacológicas.



Cuadro 1. Principales enzimas citocromo P450 humanas metabolizadoras de xenobióticos y sus sustratos, inhibidores e inductores

Familia CYP450	Enzima	Sustratos	Inhibidores	Inductores	
CYP1 Subfamilia 1A	1A1	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, benzo(a) pireno, dioxinas halogenadas, estrógenos, ácidos araquidónico y retinóico.	Fluvoxamina, fluoxetina, ciprofloxacina, furafilina, 7-8-benzoflavona, metoxalem.	Ligandos del receptor nuclear Ah, fenitoína, omeprazol, rifampicina, compuestos idólicicos naturales.	
	1A2	7-etoxiresorufina* (sustrato de toda la subfamilia 1A), metoxiresorufina*, nitrosaminas, aflotoxina B1, cafeína*, teofilina, fenacetina (O-demetilación), paracetamol, olanzapina, propranolol.			
	Subfamilia 1B	1B1	Algunos hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas, 17-β estradiol.		
CYP2 Subfamilia 2A	2A6	Cumarina* (3 y 7-hidroxilación), nicotina, metilnitrosamino-1-(3-piridil)-1-butanona (nitrosamina del humo de tabaco), aflotoxina B1.	Dietilditiocarbamato, metoxalem.	Fármacos antiepilépticos	
	Subfamilia 2B	2B6	Pentoxo resorufina*, fenobarbital* Ciclofosfamida (4-hidroxilación), ifosfamida, S-mefenitoína (N-demetilación), 7-bencil-oxiresorufina, algunos barbitúricos, 7-etoxi-4-trifluorometilcumarina, aflotoxina B1, bupropión, diazepam, nitrosaminas, efavirenz, metadona.	Fluoxetina, tiopepa, sertralina, clopidogrel, ticlopidina, cloranfenicol.	Fenobarbital, rifampicina
	Subfamilia 2C	2C8	Tolbutamina* (sustrato de toda la familia 2C), paclitaxel, ácido retinóico, retinol.	Sulfafenazol	Rifampicina, secobarbital, fenitoína
		2C9	Antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ibuprofeno), anticoagulantes (S-warfarina, acenocumarol), sulfonilureas, fenitoína, hidrocarburos aromáticos policíclicos, ácido araquidónico.	Sulfafenazol, ketoconazol, fluconazol, metronidazol, fluvoxamina	
		2C19	S-mefenitoína* (4-hidroxilación), inhibidores de transportadores de protones (omeprazol, lanzoprazol), proguanil (antipalúdico), ciertos barbitúricos, diazepam, propranolol, ciclofosfamida, ifosfamida, imipramina, clopidogrel, algunos herbicidas.	Dietilditiocarbamato, fluvoxamina, ritonavir, sertraline.	Rifampicina
Subfamilia 2D	2D6	Debrisoquina*(antihipertensivo); propranolol, metoprolol, bufuralol, timolol, alprenolol, (β-bloqueadores); nortriptilina, desipramina, clomipramina, amitriptilina, doxepin, imipramina, (antidepresivos); haloperidol, tioridacina, perfenazina, trifluoperidol, clozapina, risperidona (neurolépticos); demetilación de la codeína a morfina, tramadol, oxicodona(opiáceos); dextrometoman (o-demetilación), metoclopramida, tamoxifeno, anfetaminas.	Quinidina, paroxetina, fluoxetina, citalopran, fluvoxamine, sertralina, amiodarona, nefazodona, cimetidina, venlafaxina, haloperidol, tioridacina.		

MSc. Julio César Rodríguez González, DraC. Idania Rodeiro Guerra. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. Revista Cubana de Farmacia. 2014;48(2):495-507

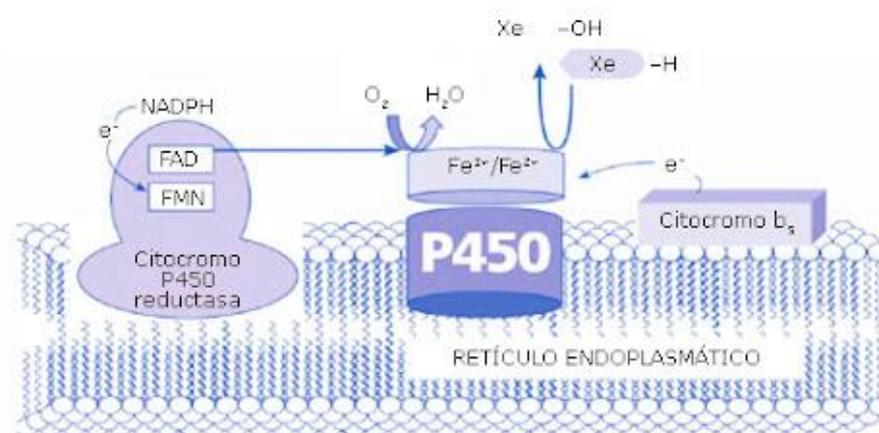
Cuando dos medicamentos utilizan la misma enzima para su transformación, se puede generar una gran carga tóxica por sobrecarga hepática. Siendo ésta una de las principales causas de muerte en USA.

Cuanta más exposición a tóxicos y medicamentos tengamos, más alta es la probabilidad de intoxicación, de acumulación de estrógenos, alteración en la fabricación de bilis...

La expresión y actividad de los P450 son influenciadas por diversos factores como la edad, sexo, raza, dieta, genética, entre otros.

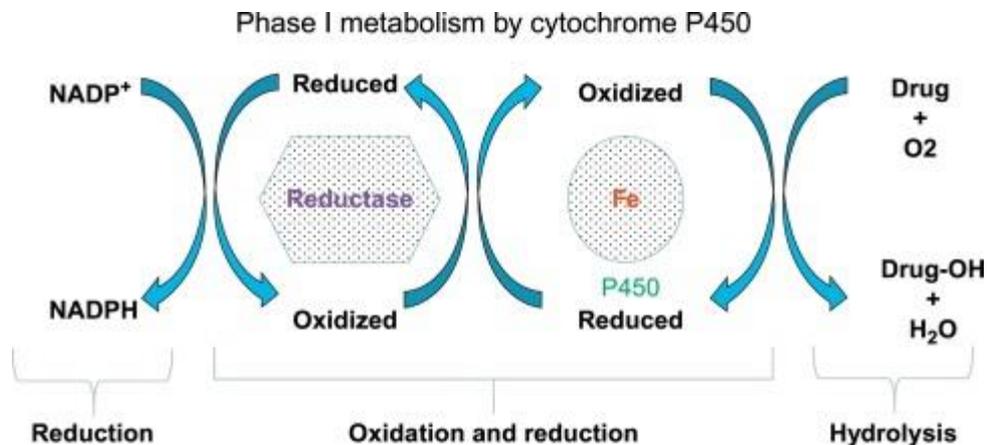
Reacciones bioquímicas

Estas reacciones utilizan oxígeno y NADH, como cofactor, para añadir un grupo reactivo, un radical hidroxilo, en la mayoría de los casos. La inserción de oxígeno en el sustrato puede catalizar reacciones de deshidratación, deshidrogenación, isomerización, dimerización, incluso reducción.



Fuente: Gallego-Fernández A. Generalidades del citocromo P450. Aspectos fundamentales del citocromo P450. Colección Docencia Universitaria. Bandrés Moya, editor, 2011.

Fig. 2. Componentes moleculares de enzimas citocromo P450 de clase II del retículo endoplasmático liso. Traspaso de electrones desde el NADPH al citocromo P450, catalizado por la enzima de membrana NADPH citocromo P450 reductasa.



Advances in Clinical Chemistry. Volume 71, 2015, Pages 77-139

Pero, a su vez, se generan radicales libres y metabolitos intermedios mucho más reactivos. Si no hay una correcta capacidad antioxidante, la acumulación de estos radicales, podrá promover la aparición de enfermedades sistémicas a largo plazo:



<https://4artexeni.org/2019/06/14/estres-oxidativo/>

De manera que es clave:

-protección antioxidante- para evitar el daño en los hepatocitos, mediante carotenos (vit A), ácido ascórbico (vit C), tocoferoles (vit E), selenio, cobre, zinc, manganeso, coenzima Q10, tioles (ajo, cebolla y verduras crucíferas), bioflavonoides (silimarina, catequinas, licopeno, proantocianidinas), ácido α -lipoico (brócoli, espinacas, patata, zanahoria).

-Niveles adecuados de NADH- coenzima que actúa como antioxidante, combustible celular, regulación de la homeostasis del calcio, potencia el sistema inmune y estimula la producción de dopamina, adrenalina y noradrenalina.

Síntomas de carencia de NADH: alteraciones en la piel, dispepsia o diarrea, problemas de concentración, síntomas de toxicidad, trastornos energéticos, fasciculaciones en el párpado.

-Correcta oxigenación- mediante actividad física adecuada.

-coordinación con la fase II de conjugación hepática: Para evitar la acumulación de metabolitos más reactivos que se puedan acumular y originar alteraciones sistémicas (disfunciones cardiovasculares, endocrinas, Parkinson o cáncer).

Inductores e inhibidores

INDUCTORES DE LA FASE I

Inductor- sustancia que activa un sistema.

-Alimentos: Crucíferas, ajo, cebolla, Bioflavonoides cítricos (corteza de naranjas y mandarinas), carotenoides, ácido α -lipoico.

-Plantas: Azafrán, Alcaravea, Semillas de eneldo, tomillo, hipérico.

-Medicamentos: Barbitúricos, Glucocorticoides, anticonvulsivos, Sulfonamidas, Isoniazida, Rifampicina.

-Toxinas ambientales y drogas: Tabaco (también aumenta la actividad de determinadas isoenzimas del CYP450 implicadas en la metabolización de los estrógenos), Alcohol, Dioxinas, Pesticidas, sobrecrecimiento de Candida intestinal.

¡¡Atención!! No se recomienda tomar alimentos inductores de la Fase I en el caso de sufrir Sensibilidad Química Múltiple, ya que la Fase II está ralentizada y provocaría una acumulación de metabolitos intermedios activos y radicales libres.

INHIBIDORES DE LA FASE I

Hay sustancias que inhiben el CYP450, limitando la desactivación de las toxinas y aumentando su acumulación en el organismo.

-Alimentos: Pomelo, consumo excesivo de azúcar, grasas parcialmente hidrogenadas.

-Medicamentos: Benzodiazepinas, antihistamínicos, ketoconazol, eritromicina, esteroides sintéticos, ISRS.

-Factores como la edad y el sedentarismo.

Metabolitos intermedios

*Ejemplo de Reacción de Fase I: SULFOXIDACIÓN

Proceso por el que se metabolizan moléculas sulfuradas de los medicamentos y de los alimentos y se eliminan los sulfitos presentes en aditivos alimentarios y medicamentos.

Esta reacción tiene lugar por la acción de la enzima *Sulfitoxidasa* y los cofactores *Molibdeno* y *Vitamina B2*.

Si tenemos poca cantidad de esta enzima o nos falta algún cofactor, nos aumentará la sensibilidad a medicamentos y alimentos que contienen azufre.

Indicadores de disfunción en la sulfoxidación:

- Intolerancia a sulfitos.
- Reacción asmática después de ingerir aditivos.
- Olor fuerte de la orina después de comer espárragos.

Para mejorar la sulfoxidación, tendremos que asegurar la ingesta de alimentos ricos en Molibdeno (cereales integrales, legumbres, verdura de hoja verde) o podemos suplementarnos con Molibdeno.

*Hidroxilación de los estrógenos

3 CYP se encargan de la transformación de estas hormonas en sus respectivos productos intermedios: 4OH, 2OH y 16OH. Los más abundantes son el 2OH y el 16OH.

Aunque, cabe mencionar que el metabolito 4OH es altamente reactivo, ejerciendo efectos proliferativos celulares. Es muy propenso a formar un derivado con efecto mutagénico en el DNA e incluso potencialmente cancerígeno.

En la práctica clínica, la relación entre 2/16 OH estrona en orina se utiliza como marcador de riesgo estrogénico. Siendo el riesgo más elevado de cáncer de útero y de mama, cuando el cociente es menor (nivel de 16OH más elevado que el 2OH).

Será imprescindible una correcta fase II (metilación) para inactivar y desintoxicar los metabolitos estrogénicos.

*Metabolismo de la cafeína

La cafeína es un compuesto que sólo necesita la reacción de la fase I para ser eliminada por la orina.

En concreto se transforma por el CYP1A2 y puede ser utilizada como indicativo de la efectividad de esta enzima.

En los casos dónde el consumo de cafeína causa mucho efecto, podemos sospechar que esta enzima no es eficaz y la cafeína se metaboliza más lentamente.

Intervenciones

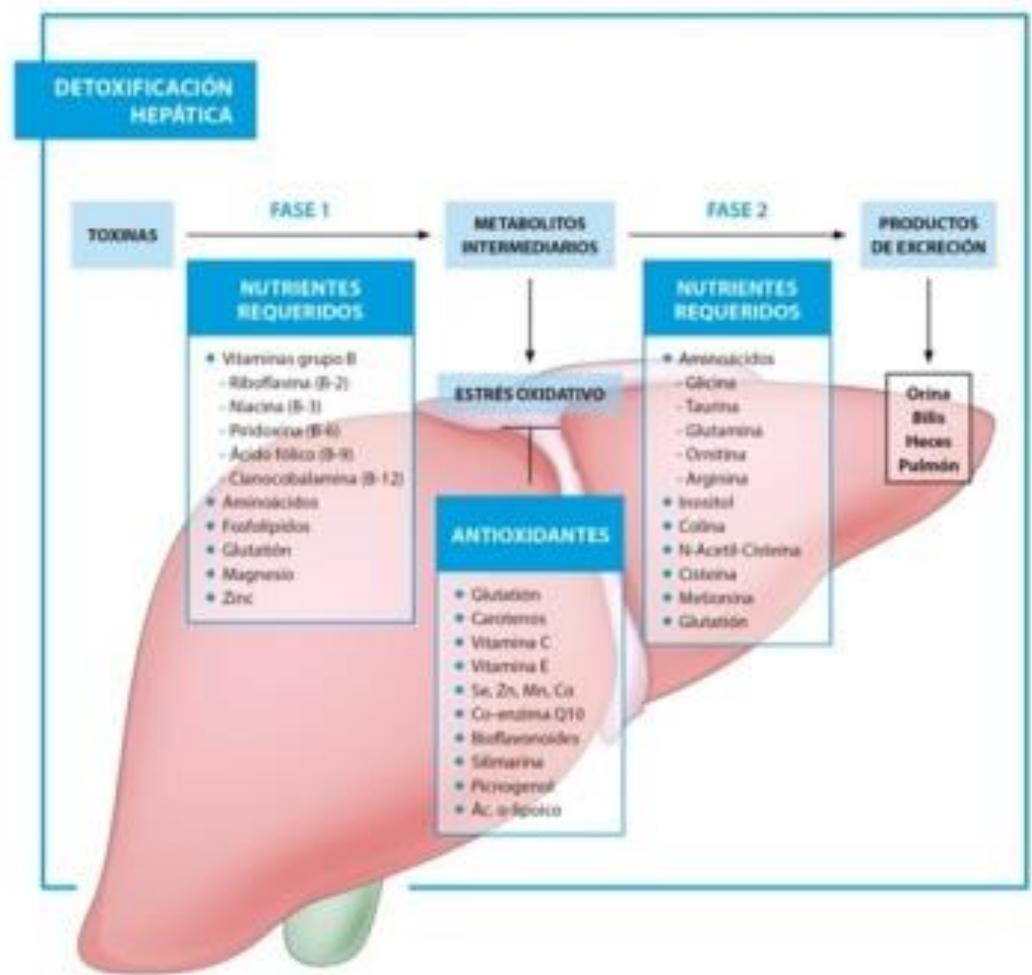
Hemos visto que el mal funcionamiento de la función hepática será causa directa de acumulación de toxinas en el cuerpo y posible aparición de trastornos como:

- Alergia, asma, artritis, diabetes, colesterol alto, obesidad.
- Trastornos digestivos, infecciones de repetición, problemas cardiovasculares.
- Síndrome de fatiga crónica, Sensibilidad química múltiple.
- Ansiedad, depresión, dolor de cabeza, trastornos mentales.

Por lo tanto, es muy recomendable en los casos que exista sintomatología, ¡¡pero también para hacer una buena PREVENCIÓN!!

- 1- Ayuno intermitente: potencia la autofagia (proceso de adaptación del organismo) y la flexibilidad metabólica.
- 2- Actividad física: para garantizar un correcto aporte de oxígeno, es imprescindible actividad suave y moderada) y unos correctos niveles de vitamina C.
- 3- Alimentos que aumentan el Ratio 2/16 de metabolitos estrogénicos: Crucíferas (brócoli, col, coliflor, coles de Bruselas). Omega-3 del pescado azul. Lignanos de las semillas de lino, cereales y legumbres.
- 4- Evitar los alimentos con alto contenido en Histamina: conservas de pescado, marisco, queso curado, pescado ahumado, embutido, soja y derivados.
- 5- Aporte de antioxidantes:
 - Flavonoides: silimarina (cardo mariano), catequinas (té verde), licopeno (tomate), antocianidinas (arándanos, frutos del bosque), polifenoles (uva), cúrcuma.
 - Compuestos sulfurados: ajo, cebolla, crucíferas (brócoli, coliflor, coles).

- Protectores: vitaminas C y E, Selenio, Carotenoides (β -caroteno, astaxantina), ácido α -lipoico (brócoli, espinacas, patata, zanahoria).
- 6- Aporte de cofactores: vitaminas (B1, B2, B3, B5), colina, minerales (magnesio, hierro, zinc y molibdeno).



<https://www.stangest.com/apoyo-terapeutico-enfermedades-hepaticas-perros-gatos-i/>

Fase II- Conjugación

Introducción

Una vez se han hidrolizado las toxinas y se han transformado en metabolitos intermedios, la Fase II hepática se encargará de disminuir la actividad y toxicidad de estos compuestos mediante la combinación con compuestos endógenos.

Estas reacciones de conjugación se realizan por la acción de enzimas Transferasas y serán necesarios:

-sustratos enzimáticos: glutatión, metionina, L-cisteína, N-acetilcisteína, taurina, glicina, L-glutamina y fuentes ricas en sulfato.

-cofactores: Magnesio, Zinc, Molibdeno, Vitaminas B.

-energía metabólica: NADH y glucosa.

-Actividad física: oxígeno.

De esta manera podrán ser eliminados por la orina o las heces.

Las principales reacciones de conjugación son:

-Glutatación (Conjugación con Glutatión).

-Metilación (Conjugación con Metionina).

-Glucuronidación (Conjugación con Ácido glucurónico).

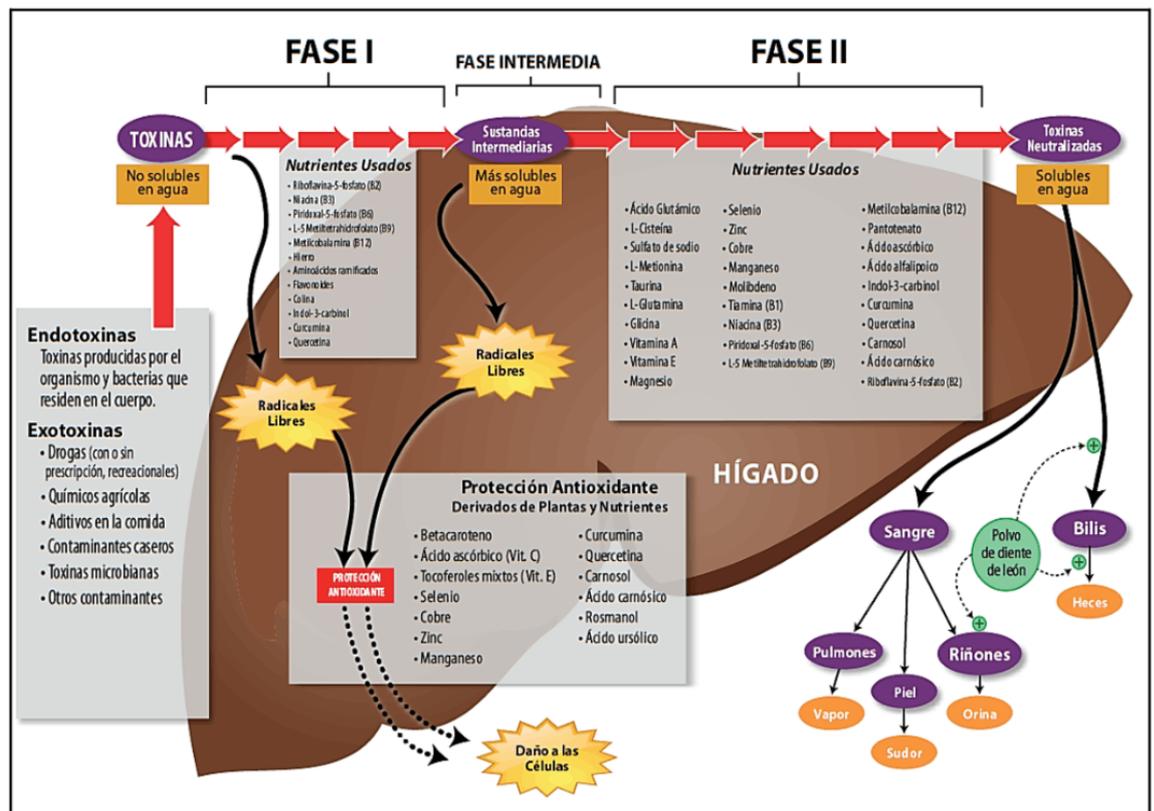
-Sulfatación (Conjugación con Sulfato).

-Acetilación (Conjugación con Acetil).

-Conjugación con Aminoácidos.

Para la mayoría de las toxinas, es habitual que participen varias vías de la Fase II. En condiciones óptimas, habrá una mayor afinidad y eficiencia por

una vía en particular, pero cuando la vía es poco funcional, se toman vías alternativas, que compensen esta disfunción, aunque no sean tan eficaces.



<https://fundanatura.com/como-desintoxicar-tu-cuerpo/>

Glutatación

Es la ruta más importante de la Fase II, ya que desintoxica:

Alcohol, paracetamol, nicotina, insecticidas, carcinógenos, hidrocarburos aromáticos, metales pesados, disolventes, penicilina y tetraciclina.

Una vez conjugados, serán más hidrosolubles y se podrán excretar por los riñones.

Esta reacción está catalizada por la enzima *Glutación-S-transferasa* y conjuga el metabolito con *Glutación* (péptido formado por 3 aminoácidos: Cisteína, Ácido glutámico y Glicina).

El Glutación tiene una gran capacidad antioxidante, protegiendo las células contra radicales libres. También tiene efecto anticancerígeno.

Para llevar a cabo esta reacción, serán necesarios unos niveles adecuados de compuestos sulfurados, como la Metionina y la Cisteína. Estas sustancias son imprescindibles para la síntesis de Glutación.

La molécula de Glutación es de gran tamaño y su absorción intestinal no es fácil. Por eso, será necesario el aporte de precursores como:

-Vitamina C.

-NAC (N-acetilcisteína) o Cisteína.

-Selenio.

-Ácido α -lipoico.

-Glutamina.

Cofactores implicados en el reciclaje del glutación oxidado:

-Vitamina B1 (déficit frecuente en alcohólicos), B2, B6.

-Zinc, Magnesio, Manganeso y Cobre.

Activadores:

-Alimentos ricos en Glutación: espárragos, aguacate, nueces.

-Crucíferas: brócoli, coles de Bruselas, col, berros, mostaza, rábano picante, nabos.

-Alimentos que contienen limoneno: piel de cítricos, aceite de eneldo, aceite de comino de prado.

-Papaya, remolacha roja, sandía, extracto de granada, té verde y cardo mariano.

Inhibidores:

-Niveles bajos de B2, Glutación, Zn, Selenio.

-Morfina.

-Envejecimiento (reduce la capacidad de producción de glutación endógeno).

Síntomas de niveles bajos de Glutación:

-Manchas marrones en la piel (aumento de la oxidación).

-Intolerancia al alcohol.

-Alergia a metales pesados.

-Afectación de mucosas con infección de orina, alergia... (debido a polimorfismo del glutación).

Metilación

Es una reacción esencial en la desintoxicación hepática. Se lleva a cabo añadiendo un grupo metilo (-CH₃) al metabolito y está catalizada por las enzimas *Metil-transferasas*. Será necesario el Magnesio como cofactor.

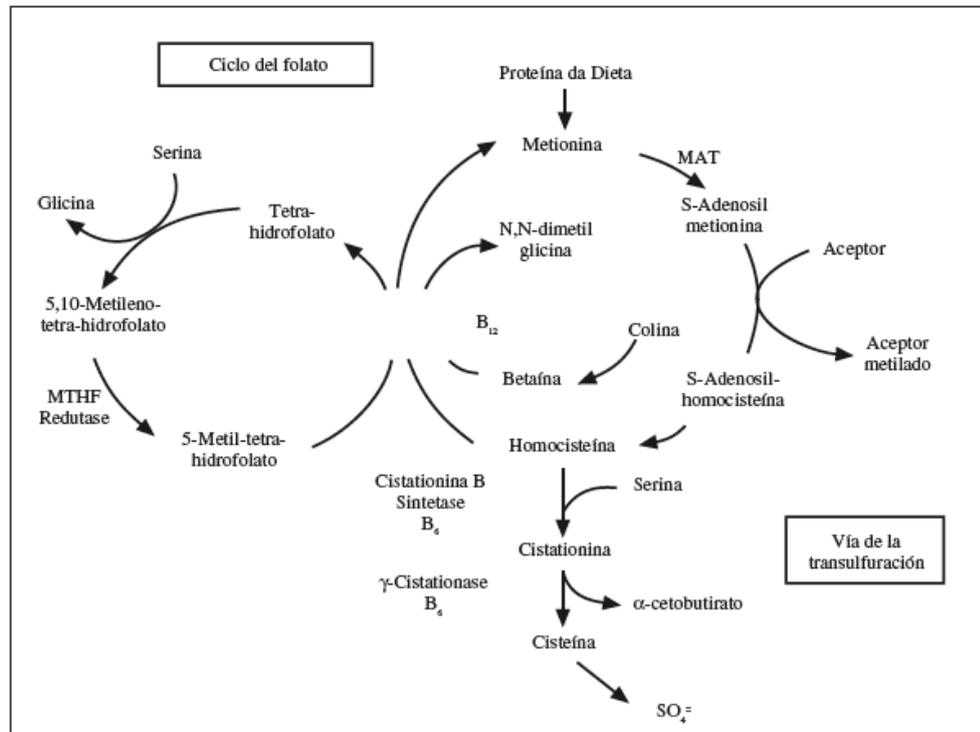


Fig. 1.—Rutas metabólicas de la homocisteína.

SANCHEZ, C. et al. Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. *Nutr. Hosp.*, Madrid, v. 22, n. 6, p. 661-671, dic. 2007.

La mayoría de los grupos metilo utilizados, proceden de la SAME (S-Adenosil-Metionina).

La SAME se forma a partir de Metionina, principalmente. Pero también se necesita Colina, B12 i B9 en forma activa (folato).

Esta conjugación, se encarga, principalmente, de metabolizar:

Dopamina, Histamina, Estrógenos, Adrenalina, Serotonina, Arsénico.

Por lo tanto, si tenemos la vía de la metilación comprometida, se acumularán hormonas del estrés (Dopamina, Adrenalina y Noradrenalina), Histamina y Estrógenos.

Aparecerán síntomas como: Ansiedad, Migraña, Alergias, Estreñimiento...

Existen polimorfismos de la enzima COMT. De manera que, podremos encontrar personas:

-Metiladoras lentas: se caracterizan por ser obsesivos, autoexigentes, perfeccionistas.

-Metiladoras rápidas: se caracterizan por desmotivarse con facilidad, se adaptan a los cambios de planes, tienen tendencia a las adicciones.

ESTRÓGENOS

Las principales funciones de los estrógenos son:

- Mejorar la calidad de los ojos (presión, color...)
- Hidratar la piel.
- Calcificación de los huesos.
- Vasodilatación.

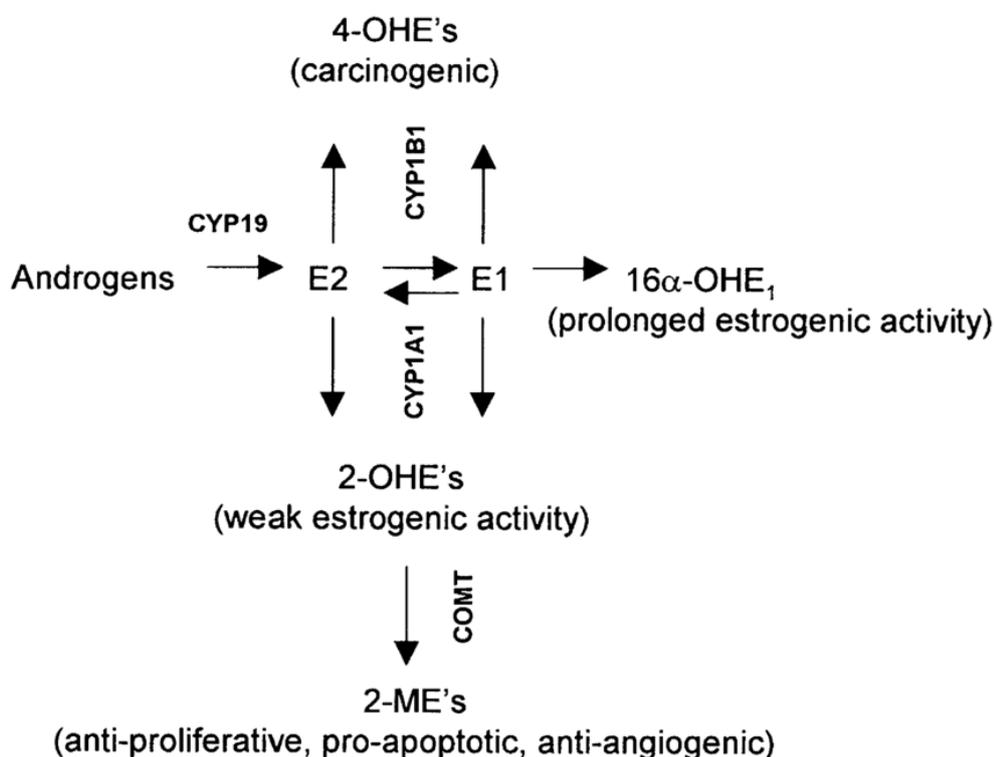
Se metabolizan por 3 vías: Metilación, Sulfatación, Glucuronización. Si cualquiera de estas vías va lenta, se puede producir una acumulación de metabolitos estrogénicos activos o hiperestrogenismo. Y podrán aparecer en:

-Mujeres:

- Síndrome premenstrual, dolor de regla, miomas, endometriosis, mamas fibroquísticas.
- Riesgo de cáncer de útero y mama.
- Dolor de cabeza y migraña. Cansancio, insomnio.
- Dolor articular i muscular, fatiga crónica y fibromialgia.
- Colon irritable y estreñimiento (excepto los días de la regla). Rinitis, sinusitis, alergias primaverales. Eczemas, dermatitis.

-Hombres:

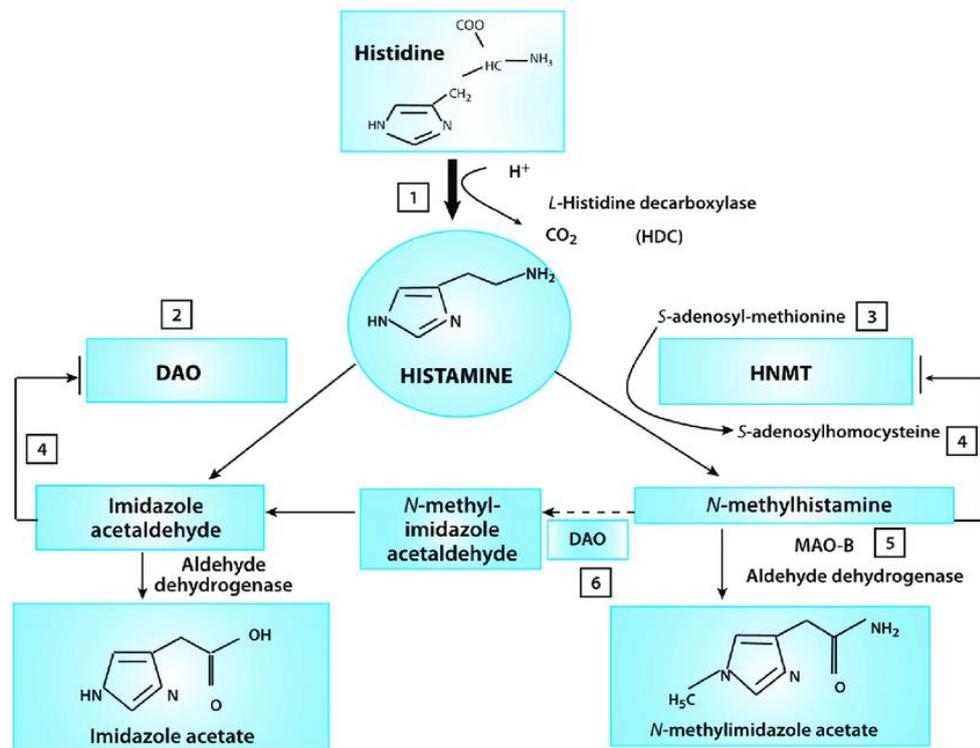
- Exceso de mamas.
- Angustia.
- Caspa, descamación de la piel.
- Varices o varicocele.



Sunyata Smith, Daniel Sepkovic, H. Leon Bradlow, and Karen J. Auborn. 3,3-Diindolylmethane and Genistein Decrease the Adverse Effects of Estrogen in LNCaP and PC-3 Prostate Cancer Cells. January 2009 *Journal of Nutrition* 138(12):2379-85. DOI:10.3945/jn.108.090993

HISTAMINA

Es una sustancia que se libera en situaciones de estrés y provoca vasodilatación. Está relacionada con la susceptibilidad a sufrir migrañas. En el cerebro, principalmente es metabolizada por la enzima N-metiltransferasa (HMT) y en el resto de los órganos por la DAO (diaminooxidasa).



Tatiana V. Tatarinova. *The Impact of MNRI Therapy on the Levels of Neurotransmitters Associated with Inflammatory Processes. February 2020 International Journal of Molecular Sciences 21(4):1358. DOI:10.3390/ijms21041358*

Si existe un polimorfismo enzimático o tenemos una metilación lenta, se acumulará Histamina en el organismo, ya que se metabolizará muy poco.

Los síntomas que pueden aparecer son:

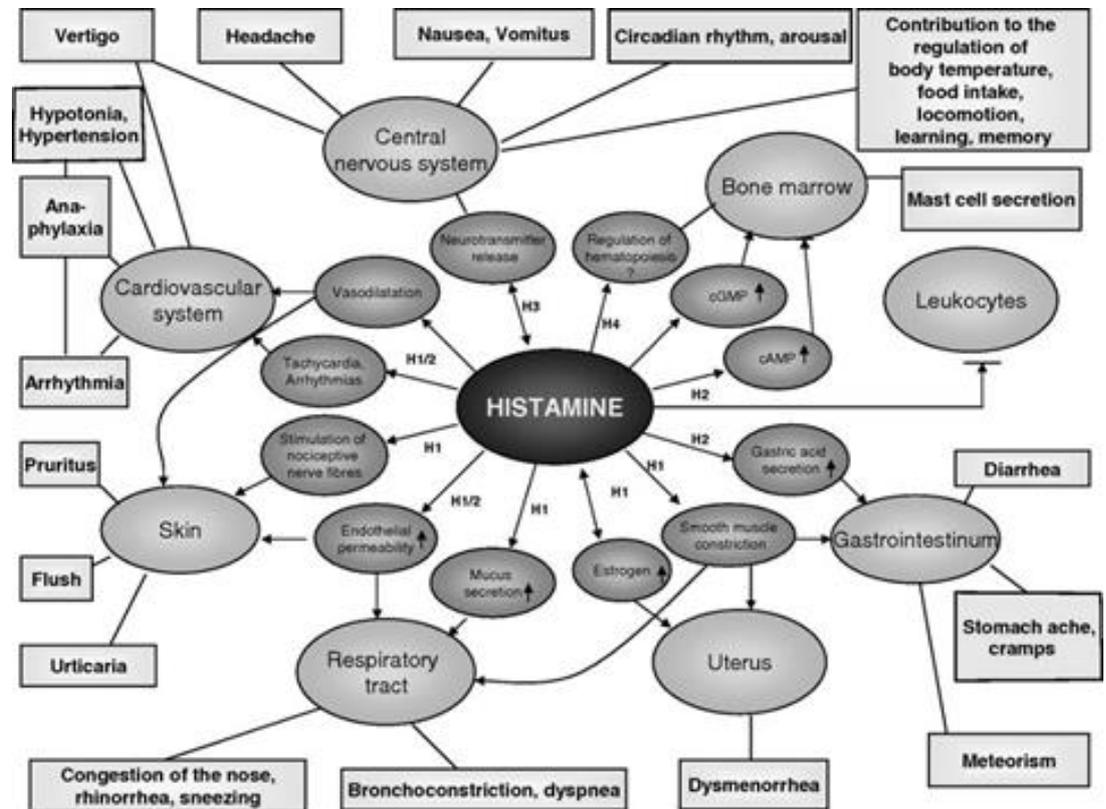
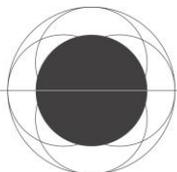


Figure 2: Maintz, L. and Novak, N., 2007. Histamine and histamine intolerance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [online] 85(5), pp.1185-1196. Available at: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/85/5/1185/4633007>>.

En este caso, convendría reducir el consumo de alimentos ricos en Histamina.



GRUPO DE ALIMENTOS	TOMAR CON MENOS FRECUENCIA	EVITAR
CARNES Y AVES	Fiambre de pavo, jamón york y jamón serrano ibérico 1 VEZ POR SEMANA MÁXIMO	Embutidos en general (<u>fuet</u> , chorizo, longaniza, mortadela)
PESCADOS		Pescado azul fresco, congelado o en conserva (salmón, sardinas, atún, emperador) Mariscos Sepia, calamar, pulpo Anchoas Pescados ahumados
HUEVO	Huevo completo 2 VECES POR SEMANA MÁXIMO	
CEREALES Y TUBÉRCULOS		
FRUTAS		Fresa, plátano, aguacate, frutas tropicales (papaya, mango) y cítricos (naranja, mandarina, pomelo, kiwi, limón)
VERDURAS Y HORTALIZAS	Setas y champiñones 2-3 VECES AL MES	Calabaza, calabacín, berenjena, tomate, pepino, col fermentada, espinacas
LACTEOS, DERIVADOS y SUSTITUTOS	Leche, yogures y postres lácteos, quesos frescos, yogures y bebidas vegetales (avena, arroz, soja) TOMAR SÓLO 1 VEZ AL DÍA	Quesos curados y <u>semicurados</u> , mantequilla, nata, crema de leche y salsas a base de lácteos
LEGUMBRES Y FRUTOS SECOS	Lentejas, garbanzos, judías, guisantes, habas, soja TOMAR SÓLO 1 VEZ POR SEMANA	Tofu y <u>tempeh</u> Todos los frutos secos
BEBIDAS	Té verde	Café, té rojo y negro, zumo de naranja y de tomate, bebidas energéticas y bebidas alcohólicas
CONDIMENTOS		Salsa de tomate Salsa de soja Curry <u>Glutamato monosódico</u> Vinagre Mostaza, canela, nuez moscada, vainilla, anís
DULCES y AZÚCARES		Bollería industrial Mermeladas Cacao y chocolate en todas sus formas

<https://www.innoven.es/blog/53-dieta-baja-en-histamina.html>

Sulfatación

Esta vía conjuga los metabolitos con compuestos sulfurados. La reacción se cataliza con *Sulfo-transferasas*. El producto resultante es un Sulfato orgánico ionizado, muy soluble en agua, que se excreta por la orina y, algunas veces, por la bilis.

Por esta vía se metabolizan:

Estrógenos, Andrógenos (testosterona, Androstenediona, DHEA), Cortisol, Hormonas Tiroideas, Neurotransmisores (Adr, NorA, Dop, Ser), Histamina, Cumarina.

Colesterol, ácidos biliares. Paracetamol, Aspartamo y otros aditivos alimentarios. Toxinas procedentes de bacterias intestinales. Toxinas ambientales (Bisfenol A).

Inductores de la sulfatación:

-Alimentación rica en Metionina y Cisteína.

-Evitar niveles excesivos de Molibdeno o vitamina B6 (>100mg/día).

-Consumo en cantidades adecuadas de alimentos ricos en azufre: yema de huevo, pimiento rojo, ajo, cebolla, brócoli y coles de Bruselas.

-Crucíferas (col, coliflor, brócoli), ajo y otras verduras sulfuradas, contienen unos compuestos nombrados Indol-3-carbinol (I3C) y diindolilmetano (DIM) que inducen reacciones enzimáticas que ayudan en la conversión del 17- β -estradiol en formas menos activas.

Cofactores necesarios:

Magnesio, vitamina B6, B9, B12, Molibdeno, MSM, SAME.

Indicadores de sulfatación lenta:

Los fenoles sientan mal (pepino, cebolla, col rizada, soja, guisantes, aceite de oliva, apio, ajo, café, uvas, cítricos, espárragos, pesticidas).

Aumento de catecolaminas (Dopamina, Serotonina).

Acumulación de hormonas sexuales (en mujeres los estrógenos y en hombres los andrógenos).

Enfermedad inflamatoria intestinal, Colon irritable, Malabsorción e hipoclorhídria (gastrina baja), SQM (Sensibilidad Química Múltiple).

Una disfunción de la vía está asociado a enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer).

Acetilación

Vía de eliminación del metabolito por adición de un grupo acetil derivado del Acetil-CoA. Reacción catalizada por la enzima *N-acetiltransferasa*.

La Coenzima A se forma en el organismo a partir de ATP, Cisteína y Ácido Pantoténico (B5). Cuando el CoA lleva un grupo acetil, se denomina Acetil-CoA (grupo que se utilizará para la conjugación).

Es la vía principal de degradación de aminas aromáticas, como la Histamina, Serotonina, PABA, Ácido para-amino-salicílico, Anilina y Procaína.

También se eliminan aminas heterocíclicas (carne y pescado la brasa), hidracinas, isoniacida, sulfonamidas, humo del tabaco, gases de escape de los coches...

Es un metabolismo sensible a la variabilidad genética, donde parece que el 50% de la población es acetiladora lenta. Esto supone un mayor riesgo de sobrecarga tóxica y de cáncer de vejiga.

Nutrientes necesarios:

Cisteína, Metionina.

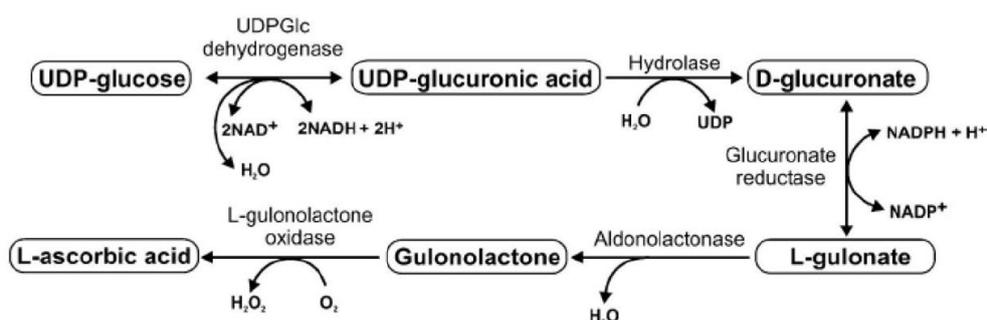
Cofactores:

Ácido pantoténico (B5), Riboflavina (B2), Vitamina C.

Glucuronidación

Combinación del metabolito con Ácido Glucurónico mediante la enzima UDPGT (*UDP glucuronil-transferasa*).

El ácido glucurónico proviene de la transformación de la Glucosa en el hígado con la ayuda del NADP⁺. Esta síntesis se ve comprometida en los alcohólicos.

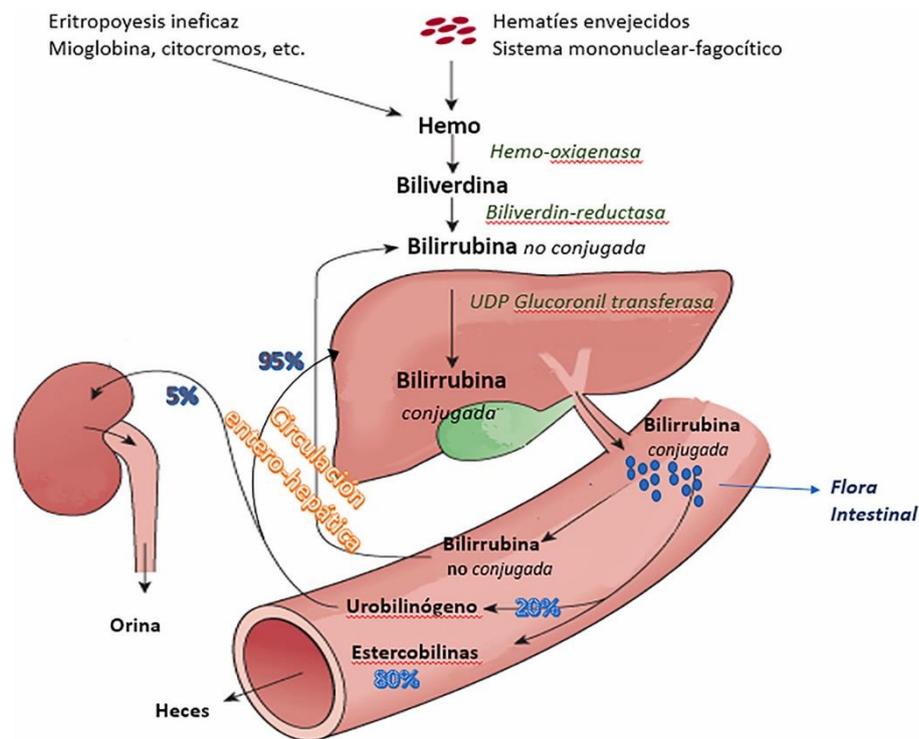


Es una vía de eliminación de toxinas químicas y bacterianas:

Alcoholes, fenoles, enoles, ácido carboxílico, aminas, hidroxiaminas, carbaminas, sulfonamidas y tioles.

El 33% de los fármacos se eliminan por esta ruta: Paracetamol, AINEs, benzodiazepinas. También ácidos biliares, aditivos alimentarios (benzoatos, aspartamo), hormonas sexuales y adrenales (andrógenos, estrógenos, mineralcorticoides y glucocorticoides).

La bilirrubina proveniente de la degradación del grupo Hemo de la hemoglobina, se elimina por glucuronidación.



Guerra-Ruiz, Armando Raúl, Crespo, Javier, López Martínez, Rosa María, Iruzubieta, Paula, Casals Mercadal, Gregori, Lalana Garcés, Marta, Lavin Gomez, Bernardo A. and Morales Ruiz, Manuel. "Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática" *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, vol. , no. , 2021, pp. 20210016. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>

Cuando la enzima UDP glucuronil transferasa se ralentiza, aparece una patología conocida como Síndrome de Gilbert, causando acumulación de los niveles de bilirrubina.

Afecta un 5% de la población y normalmente es asintomática, aunque algunos manifiestan pérdida de hambre, malestar y fatiga (síntomas típicos de una función hepática deteriorada).

Puede haber color amarillento ligero en la piel y en el blanco de los ojos (bilirrubina alta).

Mejora con Metionina en forma de SAME, Magnesio y Vitamina B6.

Inductores de la Glucuronización:

-Luteolina (flavonoide): apio, tomillo, diente de león, flor del trébol, salvia, pimiento verde y manzanilla.

-Limoneno (monoterpeno): piel de cítricos, aceite de semillas de eneldo, comino de prado.

-Alimentos ricos en azufre.

La expresión de diversas glucuronidasas se ve influenciada por unos correctos niveles de hormona tiroidea T3 y de Vitamina A.

En casos de disbiosis, el aporte de Probióticos evita el aumento de la β -glucuronidasa (enzima producido por la flora patógena proteolítica, que rompe la unión entre el metabolito hepático y el ácido glucurónico).

Nutrientes necesarios:

Ácido glucurónico- Té kombucha, hojas de alcachofa, manzana, crucíferas, tupinambo.

Suplementos con ácido glucurónico, Calcio-D-gluconato, Sulfato de condroitina y ácido hialurónico.

Aminoconjugación

Esta reacción se lleva a cabo en la enzima *Aminoacil-transferasa*, que añade un AA al metabolito. Son necesarios cofactores como el Magnesio y las vitaminas B2, B6, B9.

Los principales AA que se utilizan son:

Taurina

Es un AA no esencial que se fabrica en el hígado a partir de Cisteína y Metionina. Necesita el cofactor Piridoxal-5-fosfato (forma activa de la B6).

Es esencial en niños prematuros y se pierde la capacidad de síntesis con la edad.

Síntomas de déficit de Taurina: Sensibilidad al Cloro, Clorito (lejía), aldehídos, alcoholes, disolventes y amoníaco.

Su conjugación se encarga de biotransformar los ácidos biliares formados en el hígado (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico) en sales biliares (agentes emulsionantes de ácidos grasos y acil-glicéridos en el intestino delgado).

Glicina

Importante para desintoxicar un gran número de fármacos y xenobióticos:

-AAS, simvastatina, ácido valproico, benzoatos (conservantes alimentarios), E-221 (aditivo alimentario), algunos herbicidas e insecticidas, disolventes.

Otros aminoácidos que se pueden conjugar: ornitina, cisteína, arginina, glutamina, serina, prolina.

Si tenemos una disminución de la conjugación con aminoácidos, pueden aparecer:

Hipotiroidismo, artritis crónica, toxemia, enfermedades degenerativas, carcinomas...

Moduladores

INDUCTORES FASE II

Crucíferas (brócoli, col, coliflor), Granada, Ajo, Arándanos, Cítricos, Manzanas, Alcaparras.

Té verde, Cúrcuma, Regaliz, Tomillo, Lúpulo, Cardo mariano, Romero, Diente de León, Aswagandha, Bacopa, Esquisandra.

Nueces del Brasil: son ricas en Selenio. Ayudan en la glutatación y sulfatación.

Alcachofa: ayuda en la glucuronización.

Nabos: estimulan la sulfatación.

Pulpo, calamares y sepia: ricos en Taurina. Ayudan en la sulfatación.

ACTIVADORES COMT

SAME, Magnesio, L-Dopa, Zinc, Vit B6, B9 y B12 metiladas.

Lecitina como a fuente de fosfatilcolina.

Alimentos ricos en donadores de grupos metilo: cebolla, ajo, crucíferas, alcachofa, zanahoria y remolacha. Té verde.

INHIBIDORES COMT

Café y té. Homocisteína. 5HTP, Carencia de Cofactores.

ALIMENTOS QUE AYUDAN A REDUCIR LOS ESTRÓGENOS

Infusión para frenar la aromatasa: pasiflora, té verde, canela, regaliz.

Ácidos grasos Omega-3 (pescado azul). Fitoquímicos como el I3C (Indol-3-Carbinol) y DIM (diindolimetano) presentes en las Crucíferas. Estevia natural. Té kombucha. Lignanos (lino, sésamo, chía).

SITUACIONES QUE INCREMENTAN LOS METABOLITOS ESTROGÉNICOS ACTIVOS

Obesidad, hipotiroidismo, pesticidas y cimetidina.

Intervenciones

Hemos visto que el mal funcionamiento de la función hepática será causa directa de acumulación de toxinas en el cuerpo y posible aparición de síntomas como:

- Cansancio, falta de energía.
- Dificultad de concentración, embotamiento, irritabilidad, dolor de cabeza.
- Ictericia y color amarillo del blanco de los ojos. Tendencia a ojeras.
- Trastornos cutáneos, pelo y uñas débiles.
- Digestiones pesadas, hinchazón abdominal, acidez, alteraciones del tránsito intestinal, colesterol elevado, trastornos metabólicos e inmunitarios.

Por lo tanto, es muy recomendable en los casos que exista sintomatología, ¡¡pero también para hacer PREVENCIÓN!!

ALIMENTACIÓN:

- Alimentos ecológicos, sin tratamiento fitoquímico ni pesticidas. Evitar el alcohol, alimentos procesados, con aditivos alimentarios y con grasas y azúcares modificados.

-Tipo de cocción: es importante el tipo de cocción que se aplica en los alimentos, ya que, con temperaturas altas, se formaran tóxicos potencialmente cancerígenos. Se recomienda evitar los fritos, brasas y microondas. Son más saludables las cocciones al vapor, hervido, plancha y horno a baja temperatura.

-Alimentos antiinflamatorios e inmunoreguladores: Omega-3 del pescado azul, Cúrcuma, Resveratrol, Huevos de calidad (vitamina A).

-Alimentos antioxidantes: Limón, romero, cúrcuma, eneldo.

-Alimentos que aumentan el Ratio 2/16 de metabolitos estrogénicos: Crucíferas (brócoli, col, coliflor, coles de Bruselas). Omega-3 del pescado azul. Lignanós de las semillas de lino, cereales y legumbres.

-Evitar los alimentos con alto contenido en Histamina: conservas de pescado, marisco, queso curado, pescado ahumado, embutido, soja y derivados.

-Ayuno intermitente: depura el organismo ayudando en la movilización y eliminación de toxinas.

-Hidratación: el agua facilita el buen funcionamiento de los órganos emuntorios.

HÁBITOS SALUDABLES:

-Evitar el consumo de productos que estén en contacto con plásticos.

-Actividad física diaria y contacto con la naturaleza frecuente.

-Eliminar cualquier foco de humedad en casa.

-Mantener el estrés controlado mediante técnicas de relajación, yoga, mindfulness, ...

- Realizar saunas de forma periódica, para estimular la eliminación de toxinas acumuladas.

SUPLEMENTACIÓN:

-Vitaminas metiladas, minerales biodisponibles y antioxidantes (Ubiquinona, Pino marítimo, Cilantro).

-Jarabe multifórmula que active los emuntorios tanto hepático como renal, linfático y dérmico. Incluyendo:

- *Desmodium ascendens* (gran contenido en minerales y ácidos grasos insaturados con acción antiinflamatoria, digestiva y hepatoprotectora).
- Quelador de metales pesados: Chlorella.
- Aminoácidos: colina, cisteína

- Cofactores: Magnesio, Selenio, Zinc, Hierro, Molibdeno.) y antioxidantes (Astaxantina, Carotenoides, Glutati3n, T3 verde, Ar3ndanos).
- Plantas hep3ticas: Cardo mariano (Silimarina), Esquisandra (no en embarazo), Diente de le3n (no en obstrucci3n de v3as biliares), Alcachofa (no en obstrucci3n de v3as biliares).
- Zumo de remolacha y manzana: tienen alto contenido en Folatos.

Fase III- Eliminación emuntorial

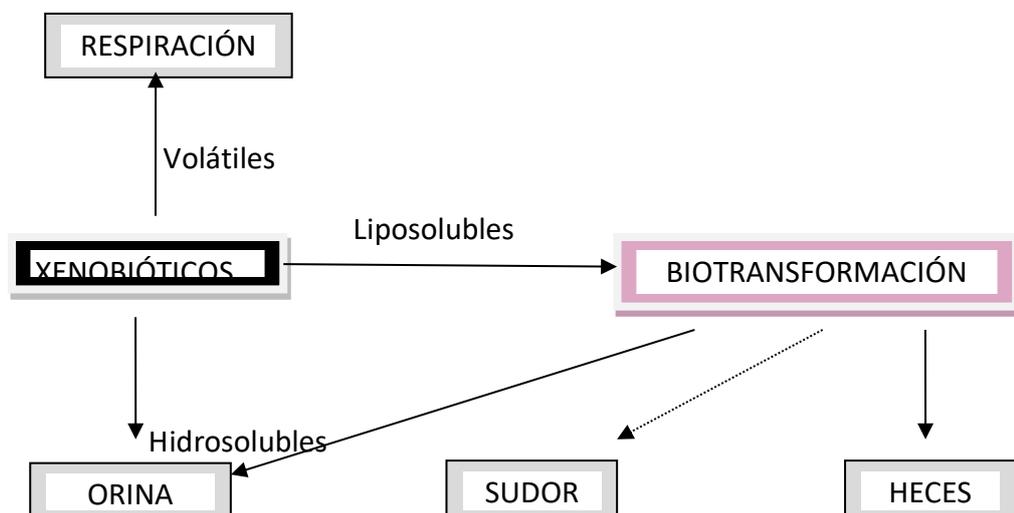
Introducción

Como hemos podido ver en las dos fases anteriores de Detoxificación, la mayor parte de estas reacciones se ubican en el hígado y se refieren en las enzimas hepáticas.

Una vez se han producido las transformaciones necesarias de los metabolitos en el hígado, será su eliminación del organismo.

Según la naturaleza del compuesto formado, la eliminación se llevará a cabo a través de los riñones o de los intestinos.

No nos podemos olvidar de la piel y de los pulmones como emuntorios.

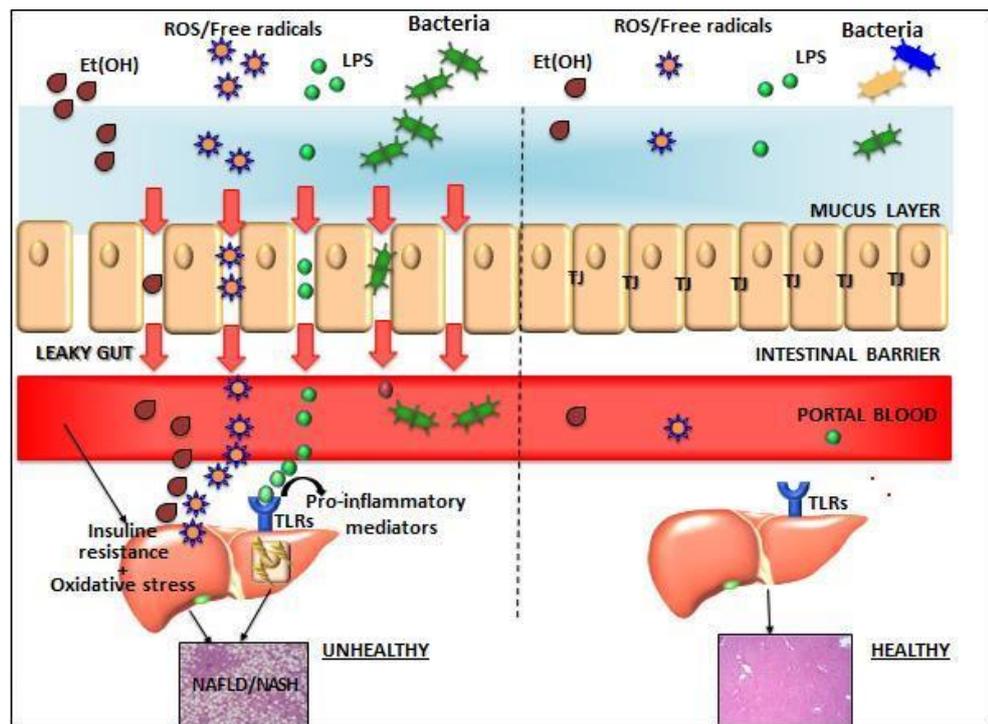


Detoxificación intestinal

Las toxinas metabolizadas en el hígado se pueden conjugar con sales biliares para ser, posteriormente eliminadas a través del intestino.

Aunque lo veremos con más detalle en clases posteriores, tenemos que conocer la función intestinal en el proceso de desintoxicación.

No tenemos que olvidarnos que la mucosa del tracto gastrointestinal ocupa una superficie de 300-400m² y que su revestimiento es el primer punto de contacto para la mayoría de los xenobióticos. Al largo de la vida, este tracto procesa más de 25 toneladas de alimentos, el que representa la mayor carga de antígenos y xenobióticos a la que se enfrenta el organismo.



Poeta, Marco & Pierri, Luca & Vajro, Pietro. (2017). Gut-Liver Axis Derangement in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children*. 4. 66. 10.3390/children4080066.

Además, debido a que la mayoría de los fármacos se consumen por vía oral, el tracto gastrointestinal es también el primer contacto del cuerpo con muchos medicamentos. No es extraño, entonces, que el intestino haya

desarrollado un complejo conjunto de sistemas físicos y bioquímicos por la gestión de esta cantidad de compuestos exógenos.

El intestino delgado se encarga, principalmente de la digestión y absorción de nutrientes y el intestino grueso, donde se encuentra una microbiota estable, se encarga de mantener el epitelio intestinal, la capa mucosa y el sistema inmunitario en buen estado. También prepara los restos no absorbidos por su posterior eliminación.

Estas funciones se pueden ver alteradas por diferentes situaciones:

Infecciones intestinales, alteraciones de la flora intestinal normal (disbiosis), consumo de alimentos alergénicos o de compuestos tóxicos, alcohol, medicamentos (principalmente, antiinflamatorios y antibióticos), quimioterapia y radioterapia, entre otros.

“La muerte empieza en el colon”, es una frase atribuida al iridólogo y naturópata Bernard Jensen. Suena radical, pero relativamente cierta.

Si los metabolitos y los restos alimentarios permanecen demasiado tiempo en el colon, se transformarán en una fuente de toxinas que contaminará todo el organismo.

Evaluación de la salud intestinal:

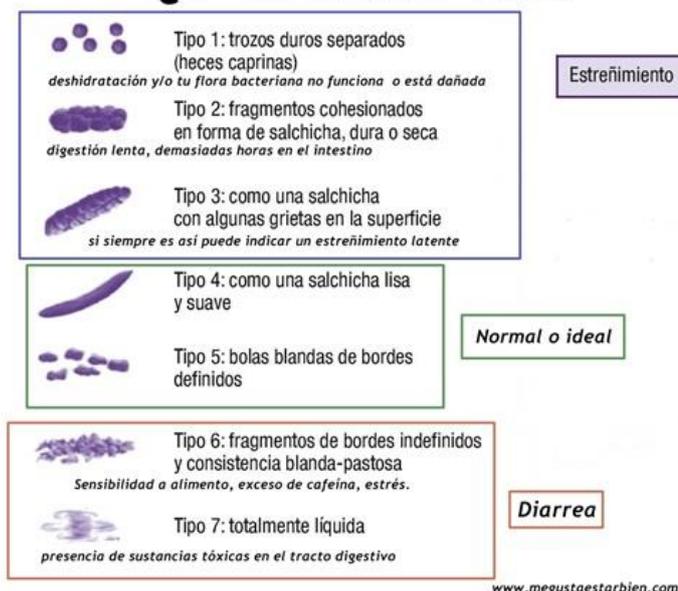
-Regularidad intestinal: es muy común entre la población sufrir alteraciones en el ritmo de las deposiciones. Estreñimientos de 3 días no pueden ser considerados como normales (¡suponen la acumulación de más de 7 comidas!!). Heces desechas y con molestias asociadas también nos pueden indicar una alteración intestinal.

-Alimentación: se tiene que valorar el consumo de productos procesados, con alto contenido en azúcares y grasas modificadas, ricas en sustancias inflamatorias y alergénicas.

-Estado del entorno intestinal (pared intestinal y microbiota): si la pared intestinal está alterada podrán aparecer patologías como Síndrome del

Intestino Irritable, Colitis Ulcerosa, Alergias alimentarias y cutáneas o incluso enfermedades autoinmunitarias. En el caso de alteración de la microbiota, habrá un incremento de patógenos como *Clostridium sp* o *Candida sp*.

¿Y tu como vas?

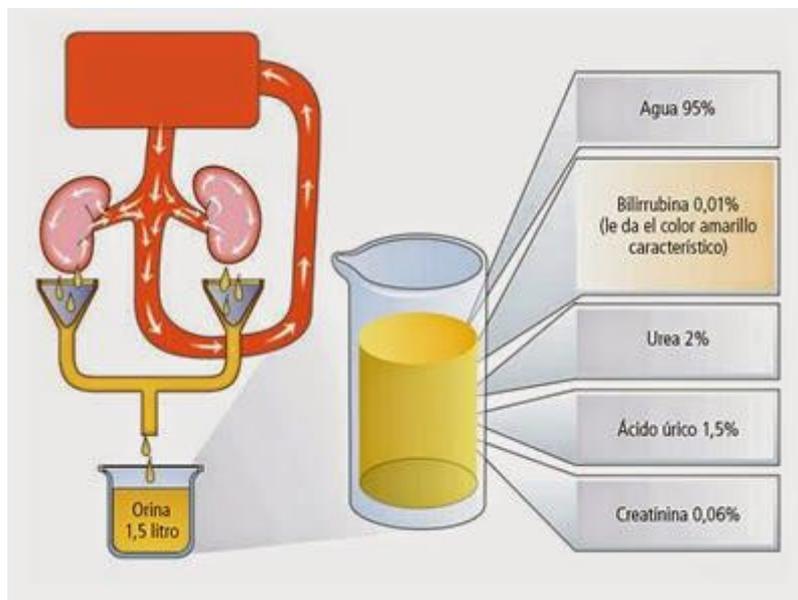


Detoxificación renal

A través de los riñones solo se excretarán los metabolitos hidrosolubles y serán sensibles al pH que tenga la orina. Variaciones en este pH (debido al tipo de alimentación o hidratación) condicionarán la eliminación de metabolitos más ácidos o básicos.

Los metabolitos liposolubles traspasarán la pared tubular y serán reabsorbidos.

Los riñones son los encargados de filtrar diariamente cerca de 180 litros de fluidos y producen aproximadamente 1,5 litros de orina al día. El pH de la orina puede oscilar entre 4-8.



Existe el principio en ecología que *“la mejor solución para la contaminación es la dilución”*. El agua no sólo sirve como soporte para la transformación de toxinas hidrófilas o neutralizadas, sino que también hay una relación directa entre la cantidad de agua ingerida y la producción de orina y el movimiento de las heces a lo largo del intestino.

Se tendrían que consumir, cada día, al menos 6 vasos de líquido (agua, infusiones) y la cantidad se tiene que aumentar durante el verano, programas de desintoxicación y práctica intensa de ejercicio físico.

Detoxificación cutánea

Se ha observado que las toxinas y sus metabolitos se depositan en el tejido adiposo, la grasa subcutánea y la piel, en proporción a la cantidad y el tiempo de exposición.

Mediante la excreción a través del sudor, podemos eliminar metabolitos hidrosolubles como el amoníaco o urea y toxinas liposolubles como el DDT, disruptores endocrinos y metales pesados como el plomo y el cadmio.

Las glándulas sudoríparas se clasifican en 2 clases:

-Ecrinas: distribuidas por todo el cuerpo y encargadas de la termorregulación mediante la eliminación de agua y sales minerales.

-Apocrinas: localizadas al cuero cabelludo, axilas y área genital. Encargadas de eliminar los productos de la flora bacteriana cutánea.

Estudios recientes han demostrado que la piel no sólo elimina toxinas, sino que también las puede metabolizar. En células cutáneas como las de Langerhans, queratinocitos, fibroblastos y melanocitos, se expresan enzimas de Fase I y de Fase II y cuentan con un sistema antioxidante.

Table 1. Drug Metabolizing Enzymes Identified in the Human Skin and the Types of Cutaneous Xenobiotic Reactions Where the Catalysing Function of Enzymes is Involved [2,5,9,11]

Enzymes	Reaction Type / Main Activity
Phase I Enzymes	Functionalization Reactions-Oxidation, Reduction or Hydrolysis
Main CYPs: 1A1, 1A2, 1B1; 2A6, 2A7, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 2R1, 2S1, 2U1, 2W1, 3A4, 3A5; 4B1 & CYP24; CYP26	Hydroxylation (aliphatic, aromatic); N-hydroxylation; N-oxidation; Oxidative and reductive dehalogenation; O-,N-,S-dealkylation
Flavin-Containing Monooxygenases (FMO): FMO1, 3, 4, 5	Oxidation of substrates containing nucleophilic N-, S-centers
Cyclooxygenases (COX): COX-1, COX-2	Prostaglandin syntheses; COX-2 in disease pathogenesis
Alcohol Dehydrogenase (ADH), Aldehyde Dehydrogenase (ALDH)	Alcohol oxidation
NAD(P)H Quinone Reductase	A direct two-electron reduction of the quinones
Steroid 5-alpha-Reductase	Activation of testosterone to dihydrotestosterone
Esterases/Amidases	Hydrolysis of esters to the parent acid and alcohol molecules
Epoxide Hydrolase (EH)	Hydrolysis
Proteases	Hydrolysis
Phase II Enzymes	Conjugation
Glutathione S-transferase (GST)	Conjugation of a range of electrophilic substrates with the tripeptide glutathione
UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)	Glucuronidation
Sulfotransferase (SULT)	Transformation of sulphate to phenol and amines
N-Acetyltransferase (NAT)	N-acetylation of nitrogen-containing xenobiotics

Zhang, Qian & Grice, Jeffrey & Wang, Guangji & Roberts, Michael. (2009). Cutaneous Metabolism in Transdermal Drug Delivery. *Current drug metabolism*. 10. 227-35. 10.2174/138920009787846350

Crisis curativa de desintoxicación

Durante el proceso de desintoxicación puede aparecer dolor de cabeza, fiebre, eccemas cutáneos, mucosidad, mal aliento, lengua saburral, mayor sudoración, resfriados, tos, diarrea...

En medicina alopática sería considerada una enfermedad aguda generalmente autolimitada y de corta duración, pero, no son más que

formas de eliminación de las toxinas por vía respiratoria, digestiva, urogenital, dérmica y linfática.

Es interesante no eliminar los síntomas de eliminación, siempre que sean autolimitados en el tiempo, no haya infección y la persona tenga un buen estado de salud.

Consejos de apoyo durante el proceso:

-Alimentación ecológica, aumentar la ingesta de fruta y verdura, limitar el consumo de procesados.

-Ingerir abundante líquido (agua, infusiones). Evitar alcohol, café, estimulantes y tabaco.

-Disminuir el ritmo diario, descansar correctamente y practicar técnicas de relajación.

-Utilizar cosméticos y productos de higiene naturales y de calidad.

Intervenciones

Intestinal

-Asegurar una correcta ingesta de fibra, tanto soluble como insoluble. Está contenida en legumbres, avena, semillas, frutas y verduras.

-Probióticos y prebióticos.

-Ayunos (bajo supervisión profesional), hidroterapia de colon, ...

-Plantas laxantes suaves y mucilaginosas: Aloe y Olmo americano.

-Suplementos antimicrobianos y antiparasitarios (en caso de disbiosis): Ácido caprílico, Orégano, Pau d'Arco, Ajo, Extracto de semilla de pomelo, Sello de oro (*Hydrastis canadensis*), Nogal negro, Argila Bentonita, Carbón Vegetal.

-Glutamina: regenera el epitelio intestinal, soporte en la función inmunitaria asociada a mucosas, fuente para la síntesis de nucleótidos, proteínas y amino azúcares.

Renal

-Suplementos nutricionales con ingredientes diuréticos.

-Uso de plantas diuréticas: nos ayuda a incrementar el flujo de orina sin afectar la eliminación de iones. Tienen una acción suave comparadas con los diuréticos de síntesis.

Se debe tener precaución en el caso de hipertensión o cardiopatías, debido a la posibilidad de descompensación tensional o potenciación del efecto de los medicamentos cardiotónicos.

Las más utilizadas son:

Perejil, Cola de caballo, Diente de león, Ortiga, Apio y Esparraguera.

Té verde (con acción antioxidante), Ulmaria y Zarzaparrilla (con acción diaforética, aumentan la sudoración) y Bardana (con acción laxante suave y diaforética).

El uso de estas plantas está especialmente indicado en:

- Afecciones bacterianas e inflamatorias de la pelvis renal y de las vías urinarias bajas. También se recomienda combinar con plantas de acción antiadhesiva frente patógenos (arándano rojo), antiséptica urinaria (gayuba, enebro, sello de oro, equinácea, extracto de semilla de pomelo). También son de utilidad suplementos como la Vitamina C, probióticos y la D-Manosa.
- Prevención y tratamiento de arena y cálculos urinarios.
- Coadyuvantes del tratamiento de gota o hiperuricemia.

Cutáneo

-Ejercicio: practicado diariamente, mejora el flujo sanguíneo del tejido adiposo y aumenta la liberación de las toxinas almacenadas. También

promueve la actividad de las enzimas antioxidantes y de la Fase II. Si el ejercicio es cardiovascular también se fomenta la desintoxicación a través de la sudoración.

-Sauna: no sólo favorece la excreción de toxinas a través de la sudoración, sino que también se ha demostrado que moviliza las toxinas desde los tejidos adiposos al torrente sanguíneo. Mejora las funciones antioxidantes y la función endotelial vascular en pacientes con factores de riesgo coronario.

Tener precauciones en pacientes con angina de pecho inestable, infarto de miocardio reciente o estenosis aórtica grave. No se recomienda en caso de cirugías recientes, accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple.

-Plantas diaforéticas: favorecen la sudoración y ayudan en la eliminación de toxinas a través de la piel, incrementando la circulación. Bardana, equinácea, Enebro, Sauce y Saúco.

-Terapias manuales: a través del masaje se puede mejorar la capacidad de los sistemas linfático, cardiopulmonar, hepático, renal e intestinal.

Bibliografía

Xenobióticos y hormesis

-Datis Kharrazian. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. Hindawi Publishing Corporation. Autoimmune Diseases. Volume 2014, Article ID 743616, 12 pages.

<http://dx.doi.org/10.1155/2014/743616>.

-Liska DJ. The detoxification enzyme systems. Altern Med Rev. 1998 Jun;3(3):187-98.

-Iovdijová A, Bencko V. Potential risk of exposure to selected xenobiotic residues and their fate in the food chain--part I: classification of xenobiotics. Ann Agric Environ Med. 2010;17(2):183-92.

-F Gil , A Pla. Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. J Appl Toxicol. Jul-Aug 2001;21(4):245-55. doi: 10.1002/jat.769.

-Jha P, Sen R, Jobby R, Sachar S, Bhatkalkar S, Desai N. Biotransformation of xenobiotics by hairy roots. Phytochemistry. 2020 Aug;176:112421. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112421. Epub 2020 Jun 4.

-Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments. Prog Mol Biol Transl Sci. 2012;112:31-88. doi: 10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9.

-Peter Spanogiannopoulos, Elizabeth N. Bess, Rachel N. Carmody & Peter J. Turnbaugh . The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nature Reviews Microbiology volume 14, pages273–287 (2016).

-Cano-Sancho, G., & Casas, M. (2020). Interactions between environmental pollutants and dietary nutrients: current evidence and implications in epidemiological research. Journal of Epidemiology and Community Health, jech–2020–213789. doi:10.1136/jech-2020-213789.

Fase I-reducción, oxidación e hidrólisis

-https://www.uv.es/jcastell/bioq_biol.htm

-DeAnn J. Liska. The Detoxification Enzyme Systems. *Altern Med Rev* 1998;3(3):187-198.

- MSc. Julio César Rodríguez González, DraC. Idania Rodeiro Guerra. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. *Revista Cubana de Farmacia*. 2014;48(2):495-507.

- DeAnn Liska, PhD, Michael Lyon, MD, and David S. Jones, MD. Detoxification and biotransformational imbalances. *EXPLORE* March 2006, Vol. 2, No. 2.

- P.B. Danielson. The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans. *Current Drug Metabolism*, 2002, 3, 561-597.

-Cóppola. F, Nader. J, Aguirre. R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. *Rev Med Uruguay* 2005; 21: 15-22.

- Kulkoyluoglu-Cotul E, Arca A, Madak-Erdogan Z. Crosstalk between Estrogen Signaling and Breast Cancer Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Jan;30(1):25-38. doi: 10.1016/j.tem.2018.10.006.

- Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi: 10.1016/j.canlet.2004.10.007.

- Regina G. Ziegler, Barbara J. Fuhrman, Steven C. Moore, Charles E. Matthews. Epidemiologic Studies of Estrogen Metabolism and Breast Cancer. *Steroids*. 2015 Jul; 99(Pt A): 67–75.

- . Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption *Pharmacol Rev*. 2018 Apr;70(2):384-411. doi: 10.1124/pr.117.014407.

Fase II

- Amy Yasko. Methylation Pathway Analysis. Neurological Research Institute, LLC. 2014.
- Nancy Mullan, Amy Yasko. Methionine and Methylation: Chicken or the egg. Autism Science Digest: The Journal of Autism One. Issue 01. April 2011.
- Como desintoxicar el organismo. Mikel García Iturroiz. Dossier SM Natural Solutions.
- Ketterer B, Harris JM, Talaska G, et al. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and low level environmental exposure to carcinogens. Nature. 1994;369:154-156.
- Wen W, Ren Z, Shu XO, et al. Expression of cytochrome P450 1B1 and catechol-O-methyltransferase in breast tissue and their associations with breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(5):917-920.
- Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. Apr 2002;7(2):112-129.
- Zhao J, Agarwal R. Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: implications in cancer chemoprevention. Carcinogenesis. 1999;20:2101-8.
- Rukkumani R, Aruna K, Varma PS, et al. Comparative effects of curcumin and an analog of curcumin on alcohol and PUFA induced oxidative stress. J Pharm Pharm Sci. 2004;7:274-83.
- Cai YJ, Ma LP, Hou LF, et al. Antioxidant effects of green tea polyphenols on free radical initiated peroxidation of rat liver microsomes. Chem Phys Lipids. 2002;120:109-17.
- Sasaki K, et al. Thyme (*Thymus vulgaris* L.) leaves and its constituents increase the activities of xenobiotic-metabolizing enzymes in mouse liver. J Med Food 2005;8(2):184-189.

-Higdon J. An evidence-based approach to dietary phytochemicals. Stuttgart: Thieme, 2007.

-Grant DM. Detoxification pathways in the liver. J Inher Metab Dis. 1991;14:421-430.

Fase III

-Abbott A. Ageing: Growing old gracefully. Nature 2004;428:116-118.

-Hagen TM et al. Fate of Dietary Glutathione Disposition in the Gastrointestinal Tract. Am J Physiol 1990;259:G524-9.

-Carlsson-Kanyama A., Ekstrom M.P.: Food and the life cycle energy inputs: consequences of diet and ways to increase efficiency. Ecol Econ. 2003; 44:293-307.

-Saudek CD, Felig P. The metabolic events of starvation. Am J Med. 1976;60:117-126.

-Story J, Furumoto E, Buhman K. Dietary fiber and bile acid metabolism-an update. Adv Exp Med Biol. 1997;427:259-66.

-Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. Probiotics, prebiotics and synbiotics: a role in chemoprevention for colorectal cancer? Cancer Biol Ther. 2006; 5(10):1265-1269.

-Hartmann F, Plauth M. Intestinal glutamine metabolism. Metabolism 1989; 38:18-24.

-O'Keefe SJ. Nutrition and gastrointestinal disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1996; 220:52-9.

-Chami F et al. Oregano and clove essential oils induce Surface alteration of Saccharomyces cerevisiae. Phytoter Res 2005 May;19(5):405-8.

-José V. Castell. Metabolismo de Fármacos.

-Margaret E. Sears, Kathleen J. Kerr, Riina I. Bray. Arsenic, Cadmium, Lead, and Mercury in Sweat: A Systematic Review. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012: 184745.

-Shi-ShengZhou, Da Li, Yi-Ming Zhou, Ji-Min Cao. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome. *Diabetology&Metobolic Syndrome*. 2012; 4-15.

-Levisky JA, Bowerman DL, Jenkins WW, Karch SB. Drug deposition in adipose tissue and skin: Evidence for an alternative source of positive sweatpatch tests. *ForensicSciInt*. 2000;110:35-46.

-Hannuksela ML, Ellahham S. Benefits and risks of sauna bathing. *Am J Med*. 2001;110:118-126.

- Richard Weinshilboum, M.D. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med* 2003; 348:529-537.

- Gelardi, A., Morini, F., Dusatti, F., Penco, S. & Ferro, M. (2001) Induction by xenobiotics of phase I and phase II enzyme activities in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Toxicol In Vitro* 15,701-11.

-Zhang, Qian & Grice, Jeffrey & Wang, Guangji & Roberts, Michael. (2009). Cutaneous Metabolism in Transdermal Drug Delivery. *Current drug metabolism*. 10. 227-35. 10.2174/138920009787846350.