

# Metabolismo de pesticidas.

Dra. Pilar Muñoz Calero

Semana Sin Pesticidas 2018.  
"Mujeres Víctimas de Pesticidas".

- u Se han estudiado los efectos tóxicos de la exposición aguda a pesticidas, especialmente en países en desarrollo.
- u Se relacionan la sintomatología y las enfermedades producidas por esta exposición al hecho de que las medidas de protección de los manipuladores son prácticamente inexistentes.



# Características de los pesticidas

- u Hay distintos tipos de pesticidas, algunos tienen un efecto más acumulativo y características de persistencia. Éstos ya están prohibidos, debido a su persistencia sus daños se observan en generaciones posteriores.
- u Los pesticidas actuales no tienen características de persistencia pero eso no quiere decir que se eliminen fácilmente.

La desintoxicación de estas sustancias en el organismo depende de diversos factores.

# Características de los pesticidas

- u La exposición a pesticidas continuada en el tiempo, a medio o largo plazo produce una gran variedad de síntomas y enfermedades.
- u Los sistemas orgánicos más afectados son el S.N.C, endocrino e inmune, pudiendo resultar afectado cualquier otro sistema u órgano.
- u Una gran mayoría de pesticidas tienen propiedades como Disruptores Endocrinos, hecho que hace que la mujer sea especialmente vulnerable a ellos. Causando diversos tipos de enfermedades:

- Cáncer
- Infertilidad
- Endometriosis
- Ovario poliquístico
- Niños con problemas neurocomportamentales
- Leucemias en sus hijos .....



Causa más frecuente:

# Exposiciones tóxicas acumuladas en el tiempo

*No se tiene conciencia ya que las dosis que desencadenan los síntomas son mínimas*

*Se va produciendo una ruptura insidiosa en los mecanismos de resistencia*

*Crece la vulnerabilidad del individuo resultando en sensibilidades químicas*

*Se produce el fenómeno de expansión: susceptibilidad de un órgano a cada vez más tóxicos y más n° de órganos afectados.*

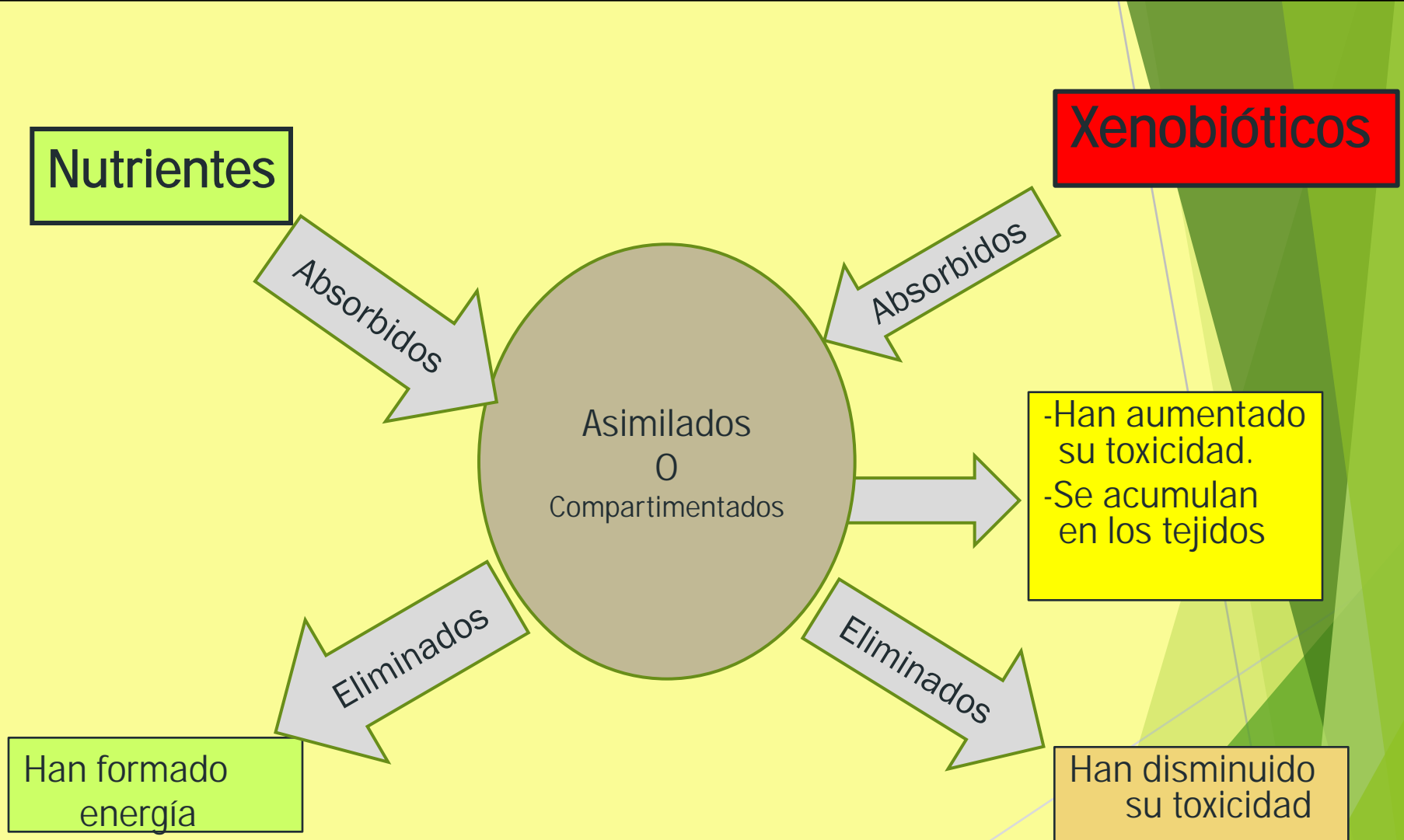
*Se produce daño orgánico final*

# Dosis o niveles tóxicos:

Es necesario tener claro...

- q Se han implicado niveles "bajos" de químicos tóxicos en el comienzo insidioso de algunas sensibilidades químicas.
- q No debemos utilizar la palabra nivel "bajo".... porque parece que, en ese nivel, los tóxicos son inofensivos.
- q Muchos químicos son potencialmente letales a niveles muy bajos (herbicida 2,4,5-T es dañino en trillonésimas partes...).
- q Los niveles considerados bajos por los estándares de hoy no son correctos.
- q La población control no es población sana.
- q A veces, a dosis bajas hay mayor riesgo (disruptores endocrinos).

# ¿Qué ocurre cuando un pesticida entra al organismo?



# ¿Qué son los nutrientes?

Son algunas de las sustancias contenidas en los alimentos que participan activamente en las reacciones metabólicas para mantener las funciones del organismo.

Son:

Proteínas  
Glúcidos  
Lípidos  
Vitaminas  
Sales minerales  
Agua



Tipos:

**Nutrientes esenciales:** son vitales para el organismo. Se tienen que obtener del medio ambiente porque el organismo no los puede sintetizar

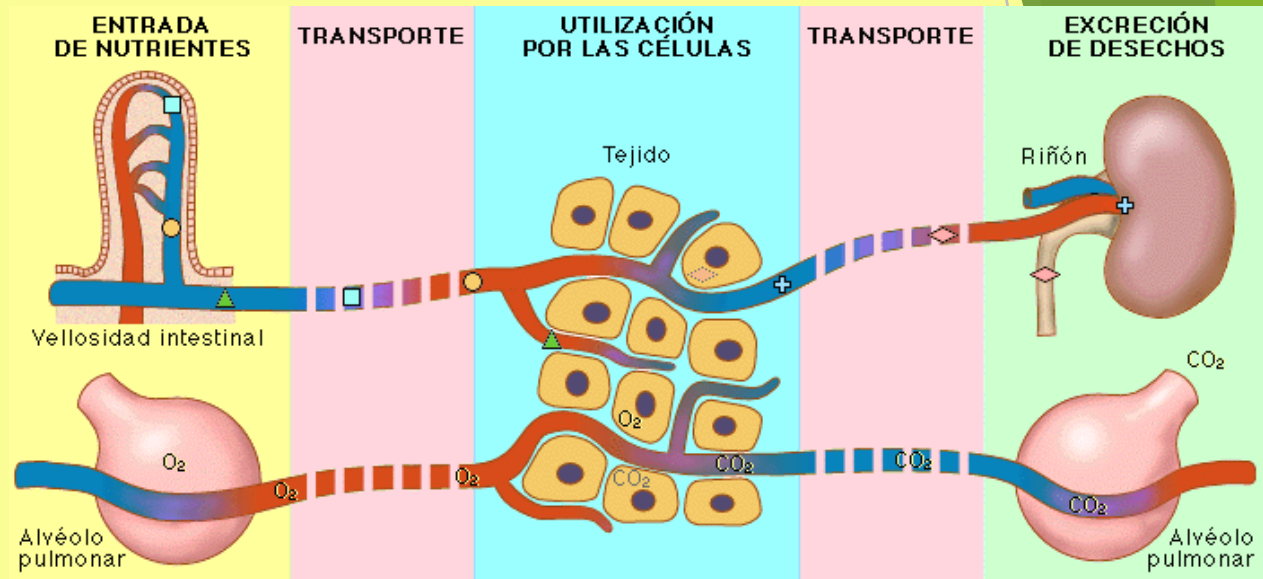
**Nutrientes NO esenciales:** no son vitales para el organismo. Son producidas por el organismo a partir de, generalmente, nutrientes esenciales.



# ¿Cómo se metabolizan los nutrientes?

En la biotransformación de nutrientes también pueden producirse metabolitos tóxicos.

Pueden existir alteraciones en estas rutas por sobrecarga de tóxicos que interfieren con la digestión, transporte, incorporación y utilización de nutrientes.



Se obtiene energía  
Son elementos estructurales y reguladores de las funciones biológicas.

Sistema de detoxificación:  
Reacciones de fase I y fase II

# ¿Qué son los xenobióticos?(pesticidas)

## ¿Por qué se caracterizan

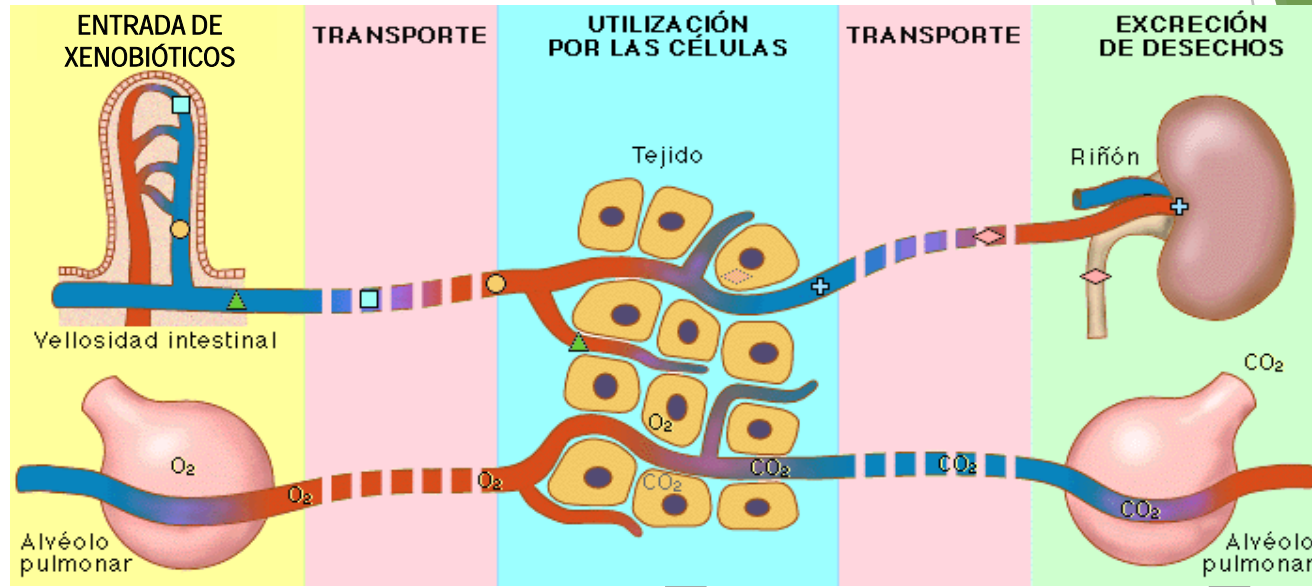
Es todo compuesto químico que no forma parte de la composición de los organismos vivos. Suelen ser contaminantes de determinados ambientes y, generalmente, ejercen algún tipo de efecto sobre los seres vivos.

### Características

- Son lipofílicos. Atraviesan con facilidad las membranas biológicas.
- Son difícilmente excretables.
- Tienden a acumularse, aumentando el riesgo de toxicidad
- Su eliminación requiere que se transformen en metabolitos hidrosolubles.



# ¿Cómo se metabolizan los xenobióticos/PESTICIDAS?



Ocupa espacio  
Alteraciones metabólicas  
Generación de radicales libres (ciclo NO)  
• Respuesta inmunológica  
• Daños a la célula (núcleo, DNA, membranas...)

Bioactivación  
Inducción Citocromo P450

# ¿Qué es la biotransformación?

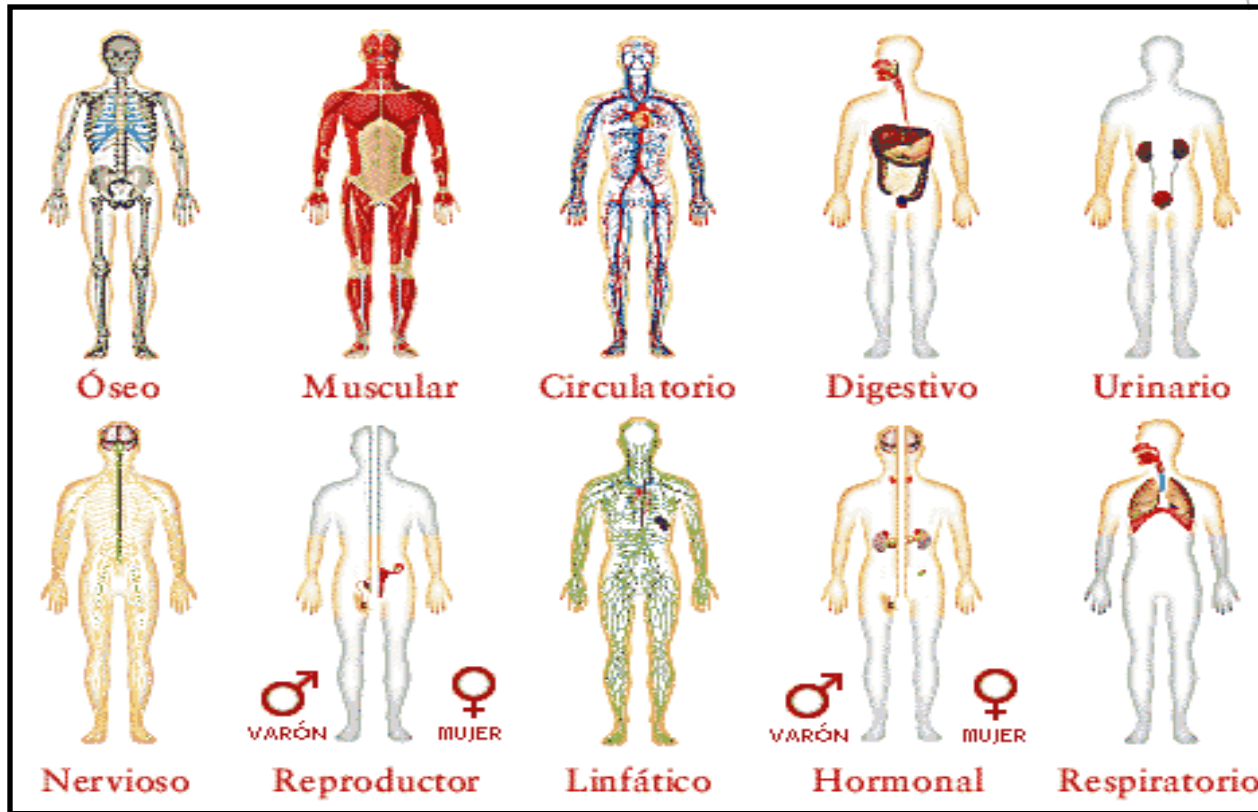
Son aquellos procesos metabólicos que convierten sustancias químicas endógenas y xenobióticos, en compuestos más hidrosolubles, para poder ser eliminados de la circulación general del organismo.

Los procesos pueden ser:

**BIOINACTIVACIÓN:** Proceso de biotransformación que ayuda a eliminar el tóxico final o que evita su formación.

**BIOACTIVACIÓN:** Biotransformación a productos nocivos.

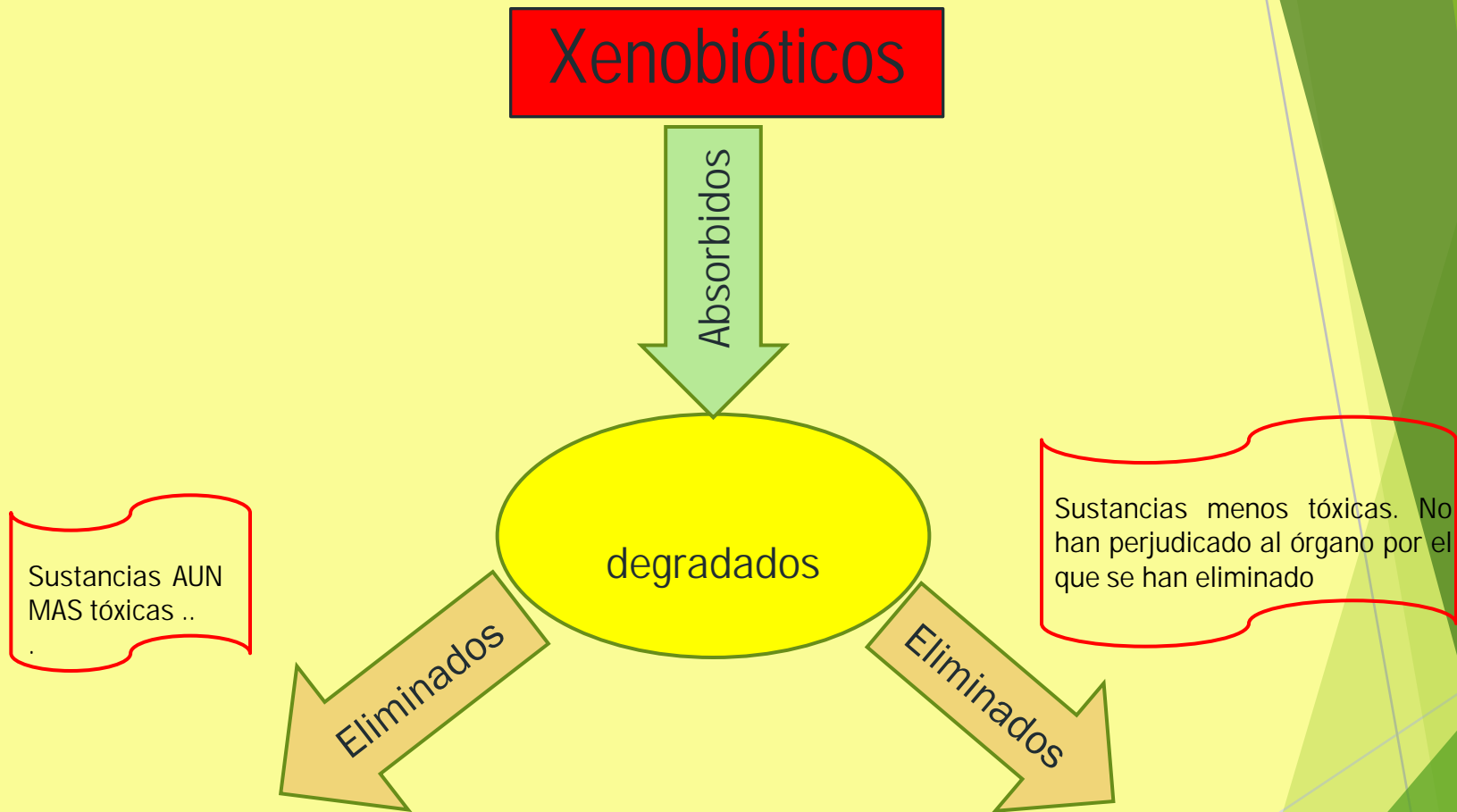
# Todos conocemos los sistemas y aparatos de nuestro organismo.



Pero...existe un sistema que es el "gran desconocido"

**SISTEMA DE DESINTOXICACIÓN**

# ¿Qué es el Sistema de Desintoxicación?



# ¿De qué depende el Sistema de Desintoxicación?



# ¿Cómo se lleva a cabo la Desintoxicación?

q Mecanismos inmunes: Reacciones de hipersensibilidad

q Mecanismos NO Inmunes:

-Reacciones catalíticas: Enzimáticas. Fase I y Fase II.

-Reacciones no catalíticas: Entre nucleófilos (glutathione, cisteína, NADPH, NADH, albúmina, grupos carbonilo...) y electrófilos (xenobióticos) convirtiendo a estos en sustancias menos tóxicas..



# ¿Cómo se lleva a cabo la Desintoxicación?

∅ Mecanismos inmunes: Reacciones de hipersensibilidad

∅ Mecanismos NO Inmunes:

-Reacciones catalíticas: Enzimáticas. Fase I y Fase II.

-Reacciones no catalíticas: Entre nucleófilos (glutathione, cisteína, NADPH, NADH, albúmina, grupos carbonilo...) y electrófilos (xenobióticos) convirtiendo a estos en sustancias menos tóxicas..

# Reacciones catalíticas (mediadas por enzimas)

- ∅ Estas reacciones necesitan proteínas especializadas llamadas enzimas.
- ∅ Estas enzimas necesitan vitaminas y minerales como cofactores.
- ∅ Se dan, sobre todo, en la fracción microsomal del R.E.

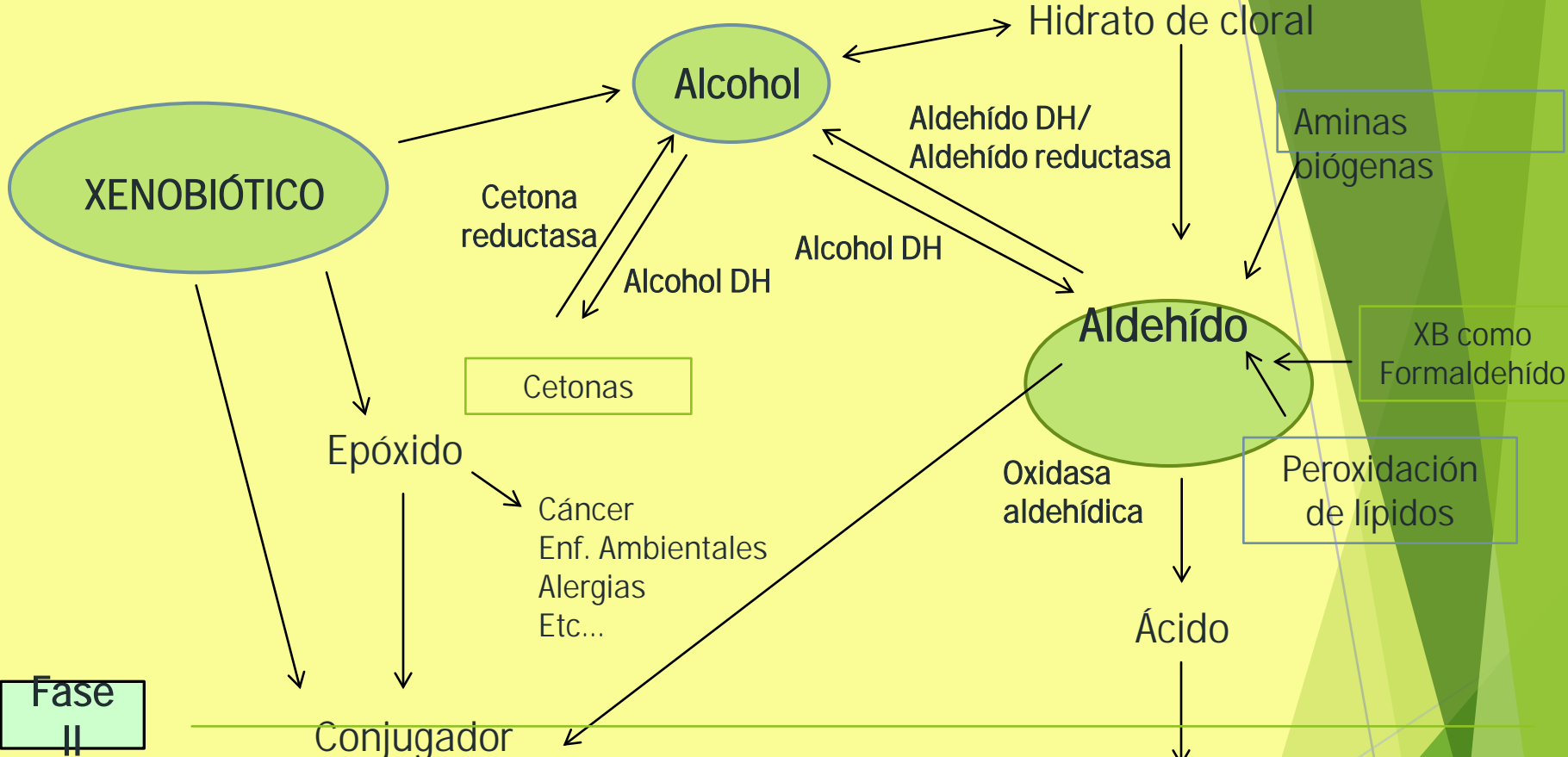
## Fase I

- El sistema principal de detoxificación, Citocromo P450, compuesto por:
  - Citocromo P450
  - NADPH (B3)
  - Fosfatidilcolina (B5)
- Estas reacciones necesitan oxígeno
- Los tipos de transformación atribuidos son:
  - oxidación.
  - reducción.
  - degradación con H<sub>2</sub>O.

## Fase II

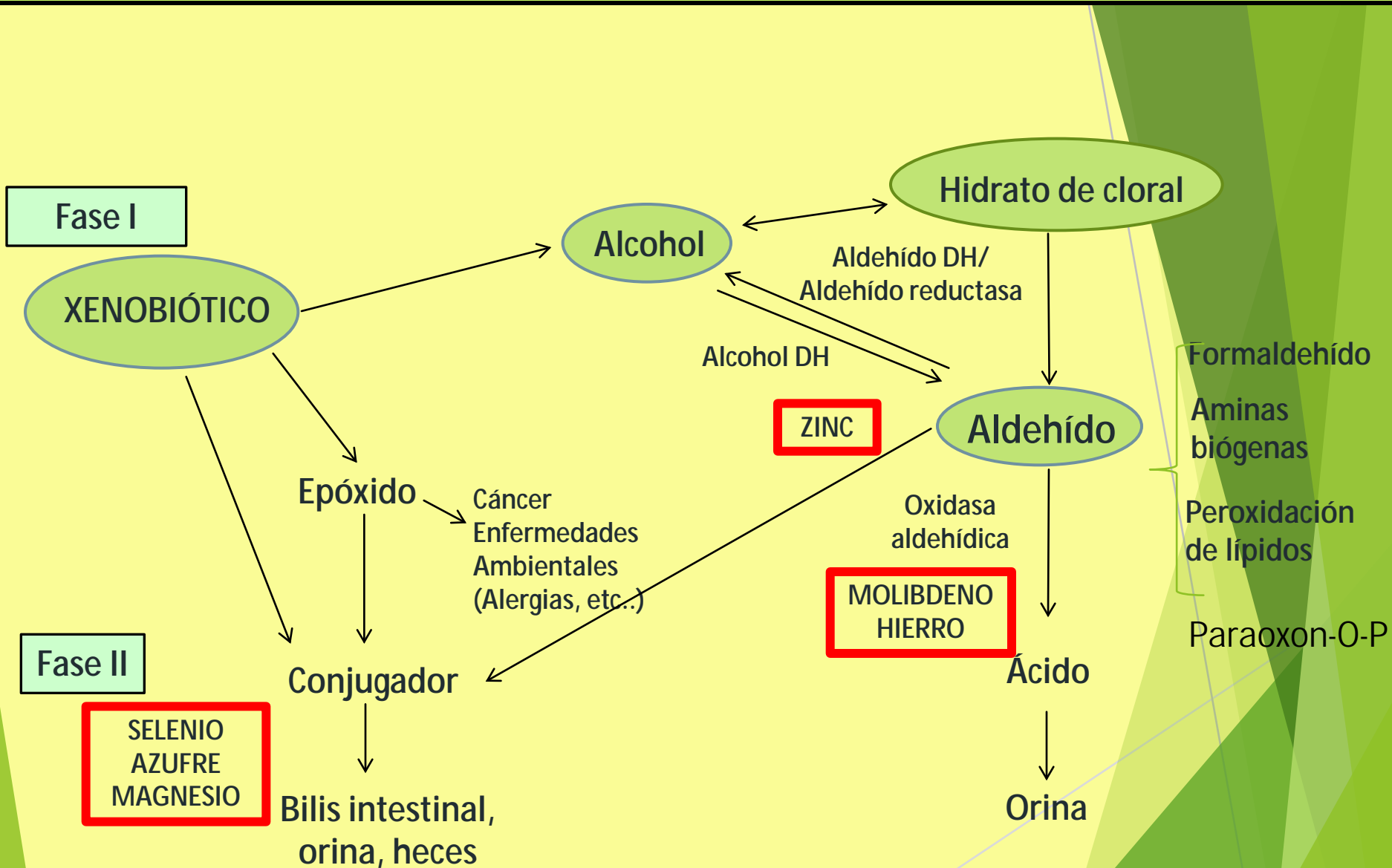
- Es la más específica para eliminar xenobióticos.
- Son las reacciones de conjugación.
- Los compuestos tóxicos se agrupan en 13 familias.
- Todos ellos son finalmente conjugados en 6 formas:
  - Acetatos
  - Sulfatos
  - Hipuratos
  - Mercaptopuratos
  - Metilatos
  - Gluconatos

Fase I



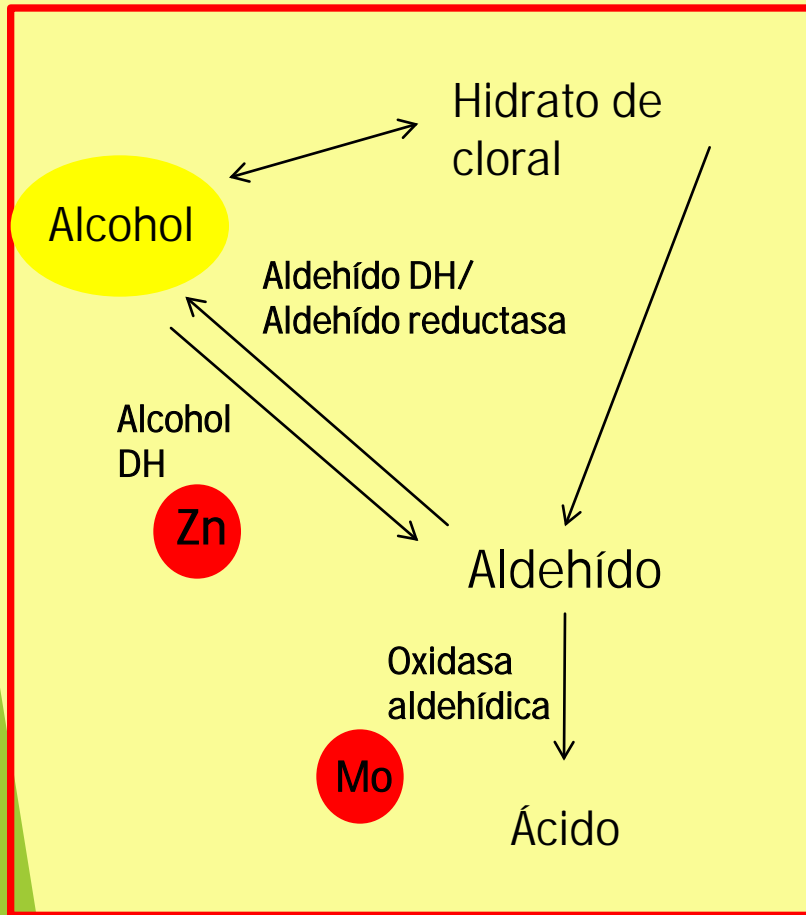
Fase II

# PROCESOS DE DETOXIFICACIÓN Y DESINTOXICACIÓN



# Reacciones de detoxificación

## Fase I: PRIMER ATOLLADERO



Varias observaciones con respecto a las reacciones de la Fase I:

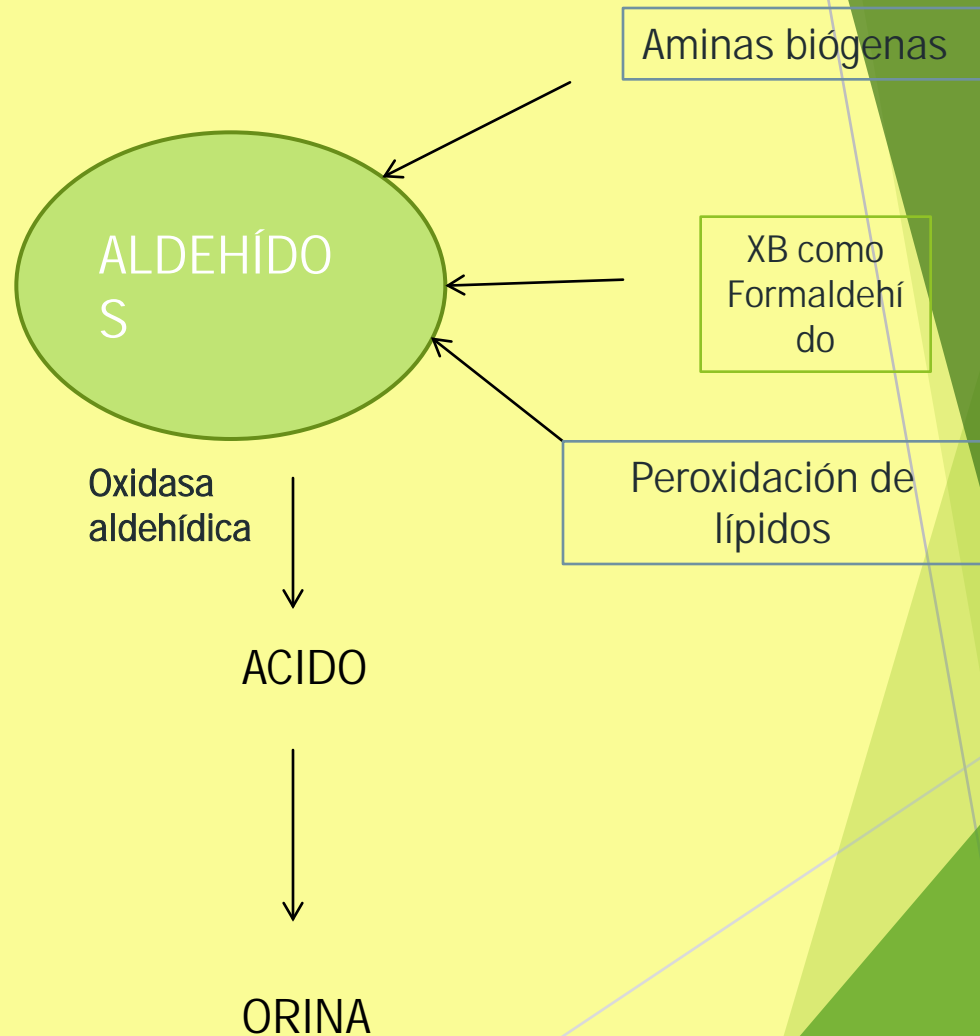
- las enzimas que participan en estas reacciones necesitan zinc, hierro y molibdeno como cofactores. Las dietas de hoy (las no ecológicas) no suministran el 100 % de las necesidades de estos minerales.

-Puede existir una función defectuosa de las enzimas.

-Puede ocurrir un desplazamiento hacia la vía del Hidrato de cloral (se producen síntomas como confusión, desorientación...). Este hidrato inhibe la Aldehído DH, que también es inhibida por drogas, Hg de las amalgamas y pesticidas....)

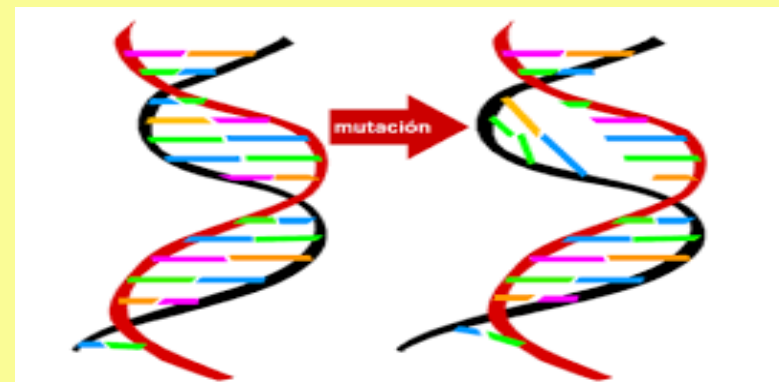
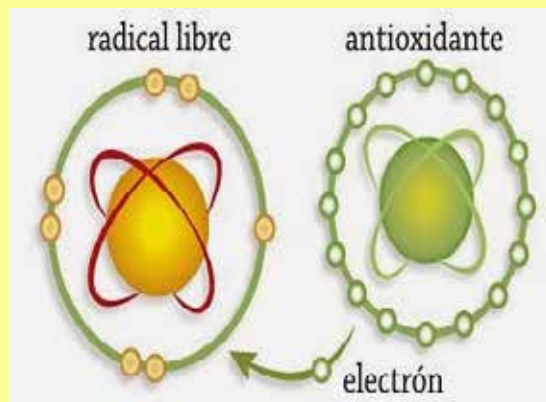
# Reacciones de detoxificación

## Fase I: SEGUNDO ATOLLADERO

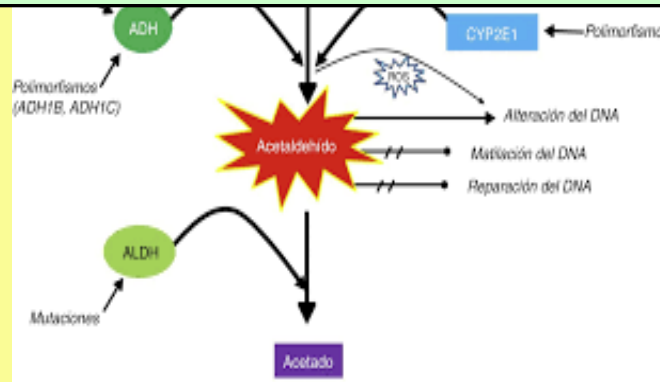


# Los **aldehidos** son muy tóxicos para el organismo humano:

- Iniciadores de radicales libres (provocan envejecimiento acelerado)
- Mutágenos (crea enfermedades nuevas)
- Cancerígenos
- Altamente tóxicos



El acúmulo de **acetaldehído** por si mismo puede ya explicar el fenómeno de muchas Sensibilidades Químicas.



Si hay sobrecarga en la vía desintoxicante, las personas se vuelven **más y más sensibles a más químicos**, y a **dosis cada vez más pequeñas**.

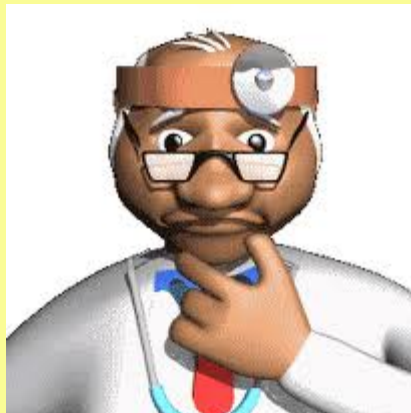


Así que vemos que un atolladero en la ruta **aldehídica**, sobrecargada, explica el **síndrome de toxicidad cerebral**:

## SINTOMAS

Sentirse flotando, dopado, mareado, desconcentrado, dubitativo, deprimido sin razón, exhausto, entumecimiento y hormigueo.

Son síntomas que se le escapan a muchos médicos y que son diagnosticables y tratables...



Estos aldehídos acumulados en el “atolladero” producen **Radiales Libres** que lesionan las membranas celulares creando enfermedades en cualquier órgano más vulnerable. Se pone en marcha una cascada de destrucción...

Los enfermos enferman cada vez más...  
El sistema desintoxicante es inundado y dañado por los tóxicos, que van flotando sin metabolizarse y causan cada vez más daño...

Además las **deficiencias nutricionales** causan una espiral descendente y comprometen más el **sistema desintoxicante** aumentando el daño.

Es importante encontrar un medico con conocimientos de Medicina Ambiental.

Podemos entender porque muchos constatan un **aumento de síntomas** con cantidades **cada vez mas pequeñas** de los mismos químicos, que antes no les producían efectos.

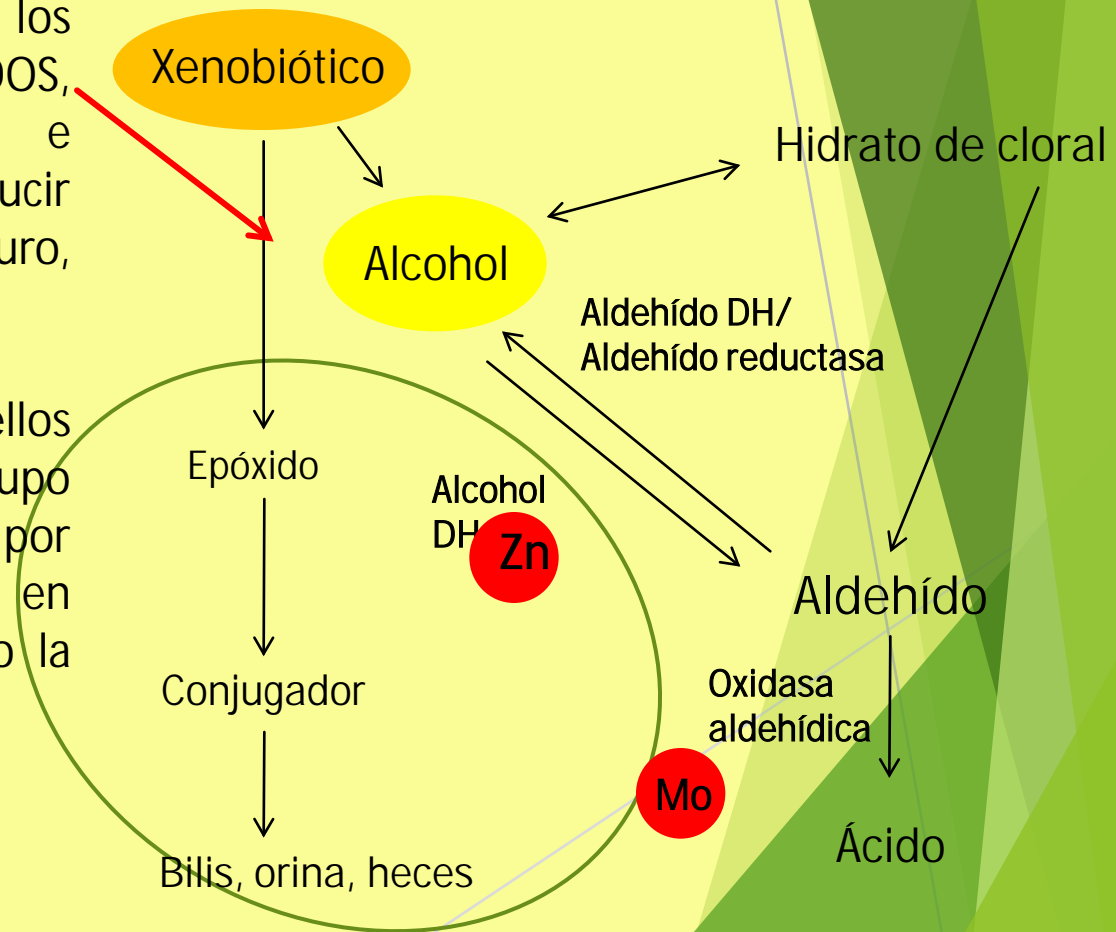
# TRES MECANISMOS QUE PUEDEN SIMULAR SER NEURÓTICO, CUANDO EN REALIDAD ESTÁ GRAVEMENTE ENFERMO

- § Vías aldehídicas sobrecargadas por exposiciones químicas y cándida
- § Síntesis secundaria del hidrato de cloral (vías detoxificantes sobrecargadas)
- § Déficit de magnesio

# Otra ruta posible para pasar de la Fase I a la Fase II: Epoxidación

Cuando esta vía está saturada, los tóxicos se transforman en EPÓXIDOS, metabolitos altamente reactivos e inestables que pueden llegar a producir cáncer, envejecimiento prematuro, inmunosupresiones...

Esta vía también la utilizan aquellos xenobióticos que contienen un grupo funcional "ETER" o "AMIDA", como por ejemplo el Paration (pesticida) y en general todos los organoclorados o la carbamacepina (antiepiléptico).



# EPOXIDACIÓN

u Si las vías de paso habituales no funcionan



Los químicos buscan una vía auxiliar para metabolizarse

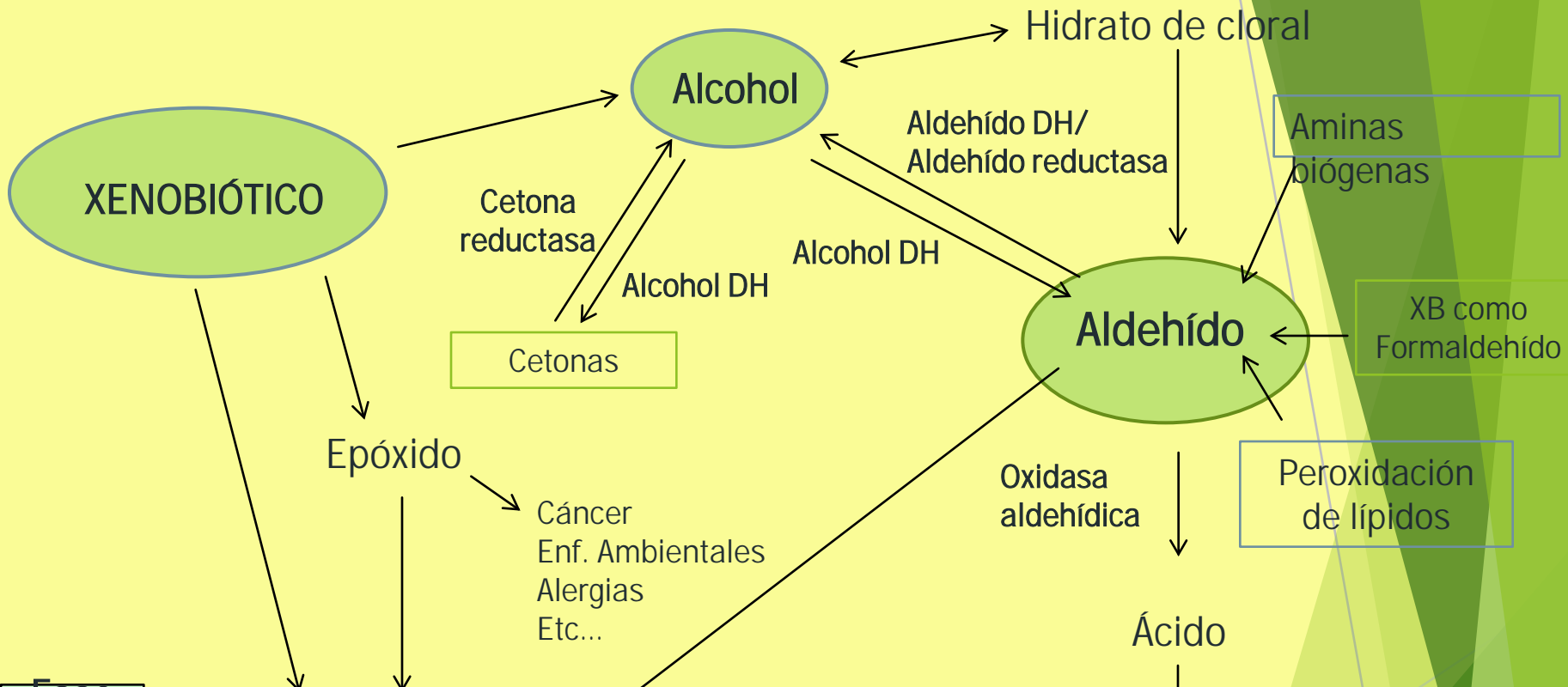


u Aparecen problemas con los que antes se metabolizaban bien

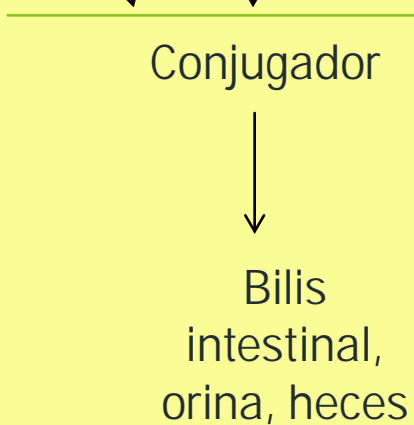


Pueden interferir con la desintoxicación de otros tóxicos

Fase I



Fase II



# FASE II DE DESINTOXICACIÓN

§ La Fase II de desintoxicación que ocurre en el citosol de la célula es la Fase de Conjugación.

§ Esto quiere decir acoplamiento con otra molécula.

Xenobióticos en Fase I

Hidrosolubles

Xenobióticos en Fase II

Liposolubles y Conjugados que pueden eliminarse

Eliminación

n

§ Estos químicos se van a unir a diferentes moléculas como ahora veremos



# Reacciones de detoxificación Fase II

POR ESTA FASE PASAN CASI TODOS LOS PESTICIDAS

ü La Fase II de desintoxicación, que ocurre en el citosol de la célula, es la Fase de Conjugación. Esto quiere decir que los químicos se acoplan con otra moléculas para ser eliminados.

ü Las diferentes reacciones son:

- q GLUCURONIDACIÓN (Acido Glucurónico): productos agrícolas...
- q SULFATACIÓN(Sulfato)
- q METILACIÓN (Metilo)
- q ACETILACIÓN (Acetatil)
- q CONJUGACIÓN CON AMINOÁCIDOS(Aminoácidos)
- q CONJUGACIÓN CON GLUTATION (tripéptido:A.GLU-GLY-CYS)

# TIPOS DE LAS REACCIONES DE CONJUGACIÓN, según el mecanismo:

Reacción	Enzima	Grupo funcional que reacciona	Mecanismo
<b>Glucuronidación</b> (Ac glucurónico)	<i>UDP-glucuroniltransferasa</i>	-OH, -COOH, -NH <sub>2</sub> , -SH, C-C	<b>Tipo 1°</b>
<b>Glucosidación</b> (glucosa)	<i>UDP-glicosiltransferasa</i>	-OH, -COOH, SH, C-C	<b>Tipo 1°</b>
<b>Sulfatación</b> (sulfato)	<i>Sulfo-transferasa</i>	-NH <sub>2</sub> , -OH	<b>Tipo 1°</b>
<b>Acetilación</b> (acetil)	<i>Acetil-transferasa</i>	-NH <sub>2</sub> , -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , -OH,	<b>Tipo 1°</b>
<b>Metilación</b> (metilo)	<i>Metil-transferasa</i>	-OH, -NH <sub>2</sub> , SH,	<b>Tipo 1°</b>
<b>Cojugación con Aminoácidos</b>	<i>Acil-transferasa</i>	-COOH	<b>Tipo 2°</b>
<b>Conjugación glutation</b> (γGLU-CYS-GLY)	<i>Glutation-S-transferasa</i>	Epóxidos, haluros orgánicos,	<b>Tipo 3°</b>
<b>Conjugación lipofílica</b>		-OH, -COOH	

# RESUMEN

§ Para desintoxicar necesitamos ATP (energía)

- Aumento de sobrecarga tóxica → Aumenta la demanda de energía
- Aumento de sobrecarga tóxica → Imposibilidad para desintoxicar

↓  
Fluyen en la sangre

↓  
§ Pueden dañar :

- las enzimas (a veces irreversiblemente)
- las membranas de las células, causando incluso muerte celular
- al ADN y a otras proteínas reguladoras
- el tracto gastrointestinal dañando la flora bacteriana y la permeabilidad intestinal aumentando las alergias y los problemas de absorción y digestión favoreciendo las carencias nutricionales...

§ Todo esto desorienta al médico que desconoce la medicina ambiental



Utiliza medicamentos

La considerable cantidad de sustancias potencialmente tóxicas junto con la multitud de estructuras y procesos biológicos que se pueden deteriorar hacen que el número de vías posibles para llegar al efecto tóxico sea enorme.

*Fundamentos de toxicología*

Casarett y Doull

# Referencias:

- q Enzymatic basis of detoxication. Biochemical pharmacology and toxicology. Edited by **William B. Jackoby**. *Academic Press*. 1980.
- q Biological basis of detoxication. Biochemical pharmacology and toxicology. Edited by **John Caldwell, William B. Jackoby**. *Academic Press*. 1983.
- q Metabolic basis of detoxication. Biochemical pharmacology and toxicology. Edited by **John Caldwell, B. William Jackoby**. *Academic Press*. 1982.
- q **Williams,R,T**. 1947. Detoxication Mechanisms. *Chapman & hall*, London.
- q **Williams, RT**. 1959. Detoxication Mechanisms, *2nd ed*. *Chapman & hall*, London.
- q **Doull, J. Klaassen, C.D, and Admour**, 1980. "Cassarett and DOULL's toxicology. The basic science of poisons. " 2º edicion. *Macmillan*, New York.
- q **L.F. Chasseaud** (1979). The role of glutathione and glutathione S-transferases in the metabolism of chemical carcinogens and other electrophilic agents. *Adv. Cancer Res.* 29, 175-274.

# Referencias:

- q **Becker, A.R., and Sternson, L.A.** Nonenzymatic reduction of nitrosobenzene to phenylhydroxylamine by NAD(P)H. *Bioorg. Chem.* 9, 305-312. 1980
- q **Ketterer, B.** Xenobiotic metabolism by nonenzymatic reactions of glutathione. *Drug Metab. Rev.* 7, 161-187. 1982
- q **Testa, B,** Nonenzimatic contributions to metabolic metabolism. *Drug Metab. Rev.* 13,25-50. 1982
- q **Hathway,D.E.** 1980. The importance of (NON-enzymatic ) chemical reaction processes to the fate of foreign compounds in mammals. *Chem. Soc. rev.*9, 63-89.
- q **M.K.Johnson** (1966). Studies of glutatione S-alkyltransferase of the rat. *Biochem. J.* 98, 44-56.
- q **Tucker, GT, Drug metabolism, Br. J. Anaesth,** 51 ,603-618, 1979. Spies, G, Gandolfi, AJ, Biotransformation of toxicants, 64-98, **Casarett's and Doull's Toxicology,** 1986.
- q **Ecobichon, DJ,** Pesticides and Neurological Diseases, CRC Press, Boca Raton, FL (1982).

# Referencias:

- q **Rea WJ.** Chemical sensitivity and the environment. *Immun Allerg Prac* 1982; 4:157-67.
- q **Rea, William J.:** Chemical Sensitivity, Volume I, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1992.
- q Acute Pancreatitis Following continuous exposure to organophosphate, *Internal Medicina World Report*, March 1-14; 1989.
- q **Wier, D, Shapiro, M.,** Circle of Poison, Insitute for Food and Develpment Policy, 1885 Mission St., San Francisco, CA 94103, (1981).
- q **Morgan, DP,** Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 3rd ed. EPA, Superintendent of Documents, United States Government Printing Office, Washington DC, 20402 (1982).
- q **Mott, L, Snyder, K,** Pesticide Alert: A Guide to Pesticides in Fruits and Vegetables, Sierra Club Books, San Francisco (1987).
- q **Klaasen, CD, Amdur, MO, Dull, J, Casarett and Doull's Toxicology,** The Basic Sciencie of Poisons, 3rd, ed., Macmillan, New York (1986).

# Referencias:

- q **Miller CS, Mitzel HC.** Chemical sensitivity attributed to pesticides exposure versus remodeling. *Arch Environ Health* 1995; 50:119-129.
- q **Caldwell,j., idle, J.R, and Smith R.L.** The aminoacid conjugations. In the "extrahepatic metabolism of drugs and other xenobiotics" *T.E. Gram, ed.* Spectrum publications. New York in press. 1980.
- q **Calabrese EJ.** The biological basis of increased human susceptibility to environmental and occupation pullutants. *New Your Wiley, 1978.*
- q **Hathcock JN,** *Nutritional Toxicology,* Academic Press, Orlando, 1987.
- q **Parke DU,** Mechanisims of chemical toxicity; *Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2, 267-286, 1982.*
- q **Feuer G, de la Iglesia FA,** *Molecular Biochemistry of Disease, Vol 1,* CRC Press, Boca Raton, Florida, 1985.
- q **Weiner, H, Flynn, TG,** *Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism; Aldehyde Dehydorgenase, Aldo-Keto Reductase, and Alcohol Dehydrogenase,* Alann R. Liss, Inc., NY, 1987)



# Referencias:

- q **Guengenich FP.** Effects of nutrition factor son metabolic processes involving bioactivation and detoxification of chemicals. *Ann Rev Nutr* 1984; 4:207-31.
- q **Howard Hu, Sudha Kotha, and Troyen Brennan.** The Role of Nutrition in Mitigating Environmental Insults: Policy and Ethical Issues. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 6):185-190 (1995).
- q **Beasley, Joseph D.,M.D.,and Swift, Jerry, M.A..** The Kellogg Report: The Impact of Nutrition, Environment, and Lifestyle on the Health of Americans. 1989. The Institute of Health Policy and Practice, The Bard College Center. Annandale-on-Hudson, New York 12504.
- q **Carrasco NJ.** Status of the state of undernutrition and environmental influences for disease in later generations. *Explore (NY)*. 2009 Jan-Feb;5(1):55-8.
- q **Rogers SA:** Zinc deficiency as a model for developing chemical sensitivity. *Intern Clin Rev*, 10:1, 253, Jan 1990.
- q **Laseter JL. DeLeon IR, Rea WJ, Butler JR.** Chlorinated hydrocarbon pesticides in environmentally sensitive patients. *Clin Ecol* 1983; 2:3-12.

MUCHAS GRACIAS



[www.fundacion-alborada.org](http://www.fundacion-alborada.org)