INVASSAT

Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

# PAPEL PREVENTIVO DE LA DIETA EN LA EXPOSICIÓN A AGENTES QUÍMICOS

Valencia, 4 de Noviembre de 2009.
Centro Territorial de Seguridad y Salud en el Trabajo de Valencia

**Manuel Vera Quesada**
**Jefe de Sección de Medicina del Trabajo y Epidemiología**

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA D'ECONOMIA, HISENDA I OCUPACIÓ

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

# METABOLIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS, MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Valencia, 4 de Noviembre de 2009.
Centro Territorial

**Manuel Vera Quesada**
**Jefe de Sección de Medicina del Trabajo y Epidemiología**

# ABSORCIÓN

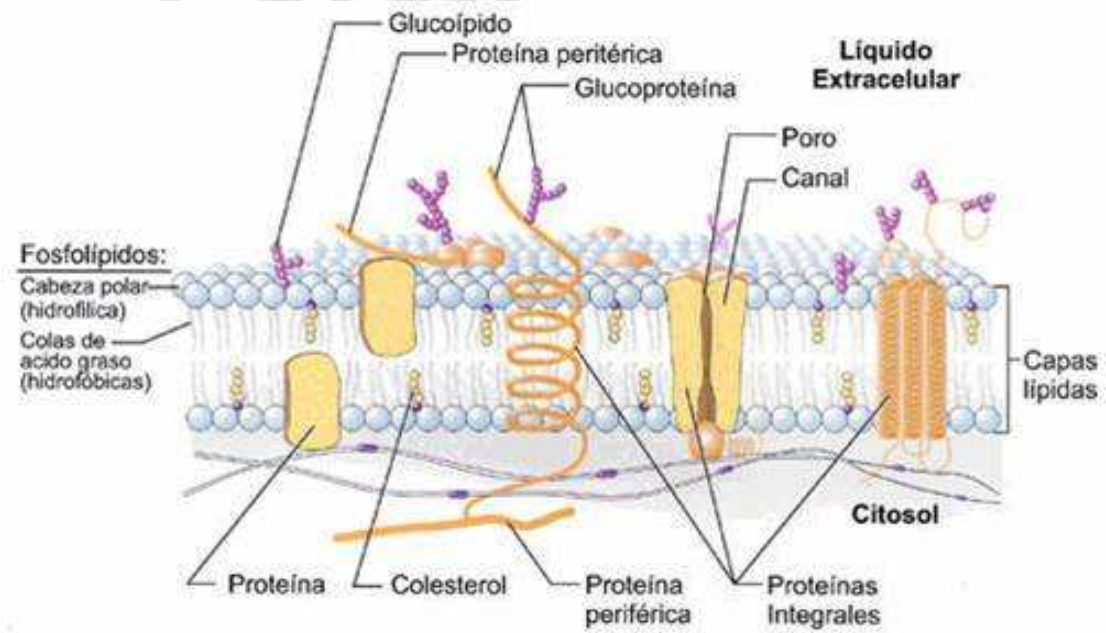
INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

MEMBRANAS BIOLÓGICAS:

Compuestos por una bicapa fosfolipídica

MECANISMO DE PASO DE LAS MEMBRANAS:

- Filtración
- Transporte activo (gasto de ATP, consumo de glucosa)
- Pinocitosis



# ABSORCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

MECANISMO DE PASO DE LAS MEMBRANAS:

- Difusión pasiva (Ley de Fick):

  Velocidad de difusión depende de:

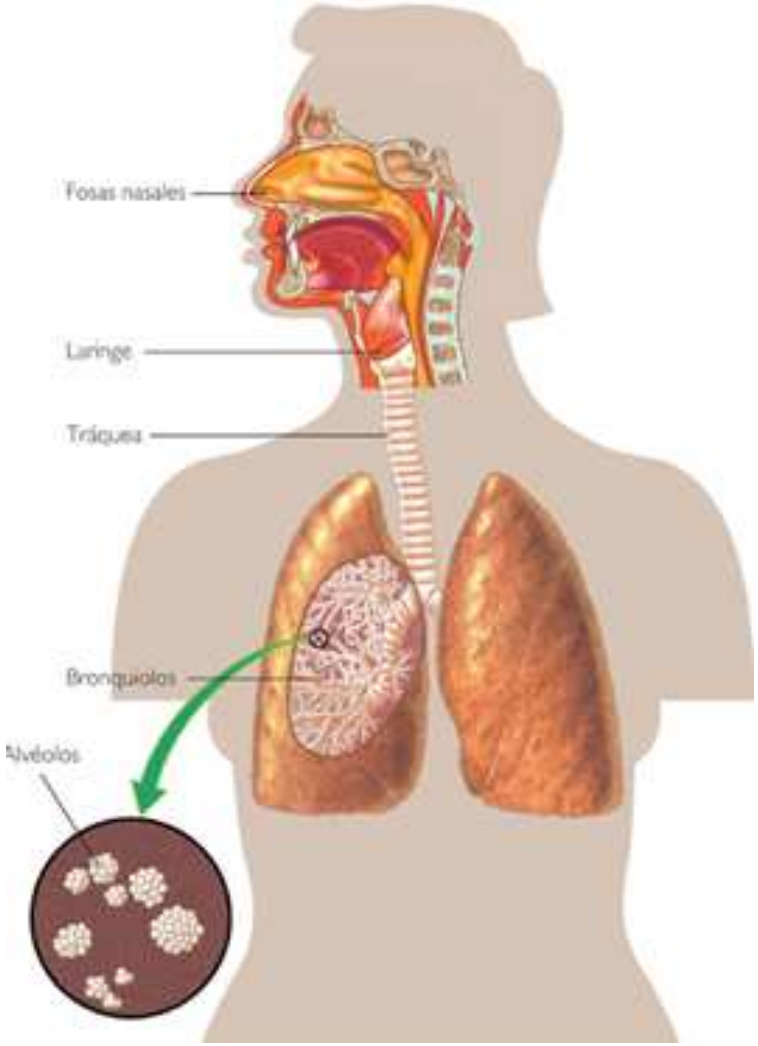
  - Superficie de absorción
  - Gradiente de concentración
  - Inverso al grosor de la membrana

  Constante K que depende:

  - Peso molecular
  - Forma
  - Grado de ionización (pk sustancia y pH medio)
  - Coeficiente de partición (lipo o hidrosolubilidad)

# Absorción respiratoria

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



# Absorción respiratoria

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

Ventilación alveolar en descanso 6-8 l/min.

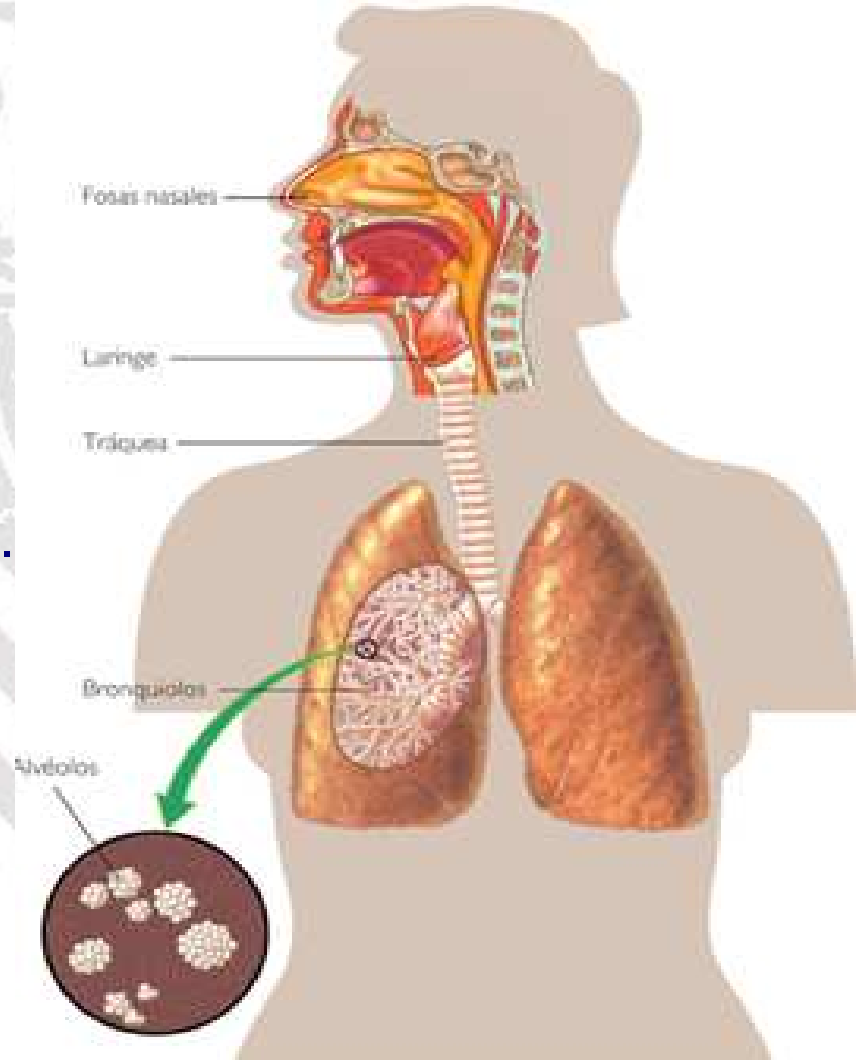
Ejercicio de 50W→ 23 l/min.

Ejercicio de 150 W→ 60 l/min.

Superficie alveolar 30-100 m2 exp-insp.

2.000 Km. Capilares

Millones de alveolos dispuestos en formas arracimadas



# ABSORCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

1) VIA RESPIRATORIA:

A) Fase nasofaringea

(retención 50% partículas > 8μm)

B) Fase traqueobronquial

Papel del moco + capa líquida rica en agua, lípidos y otras secreciones

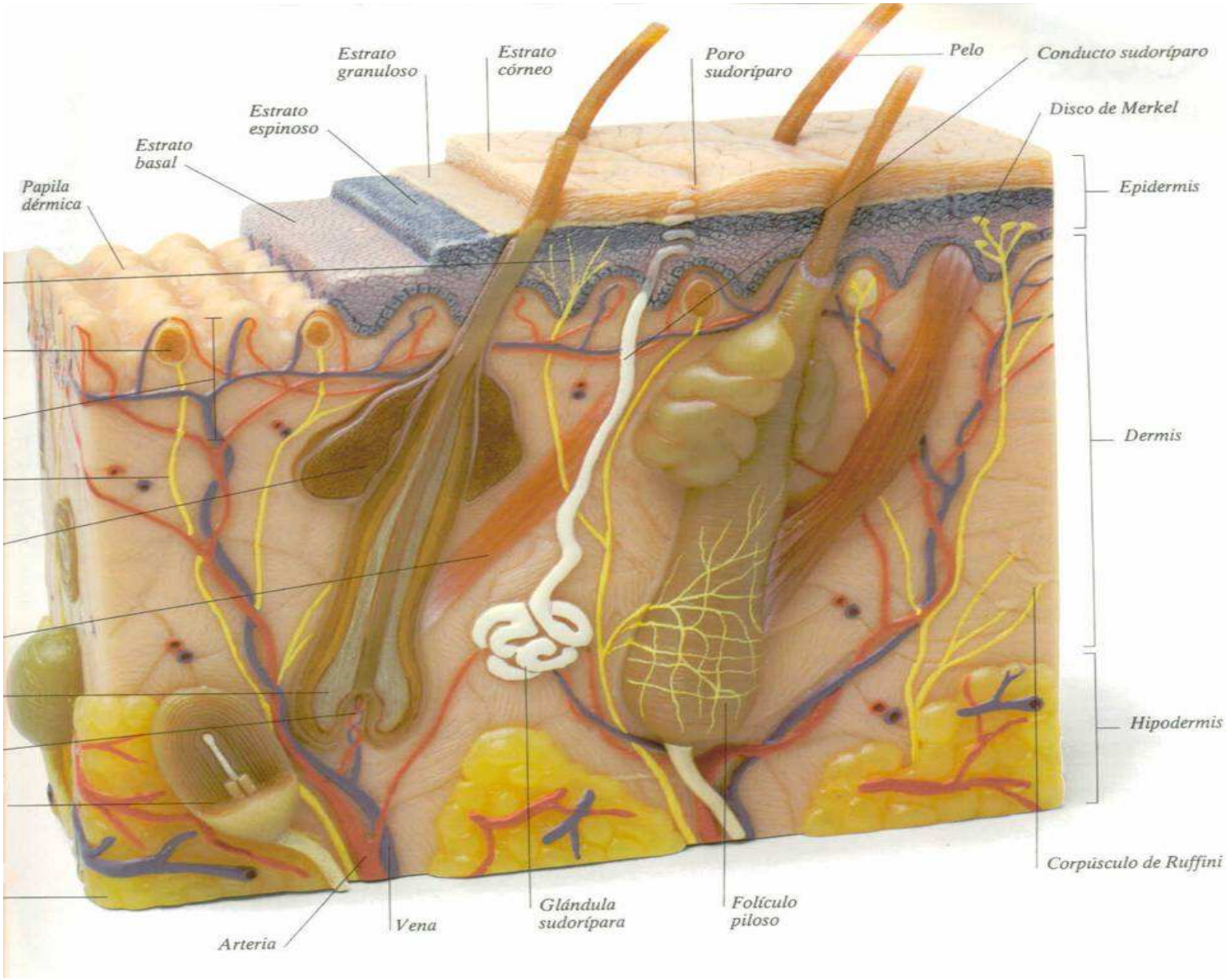
(retiene partículas entre 2 y 5 μm)

C) Fase alveolar

Partículas < 2,5 μm llegan al alveolo

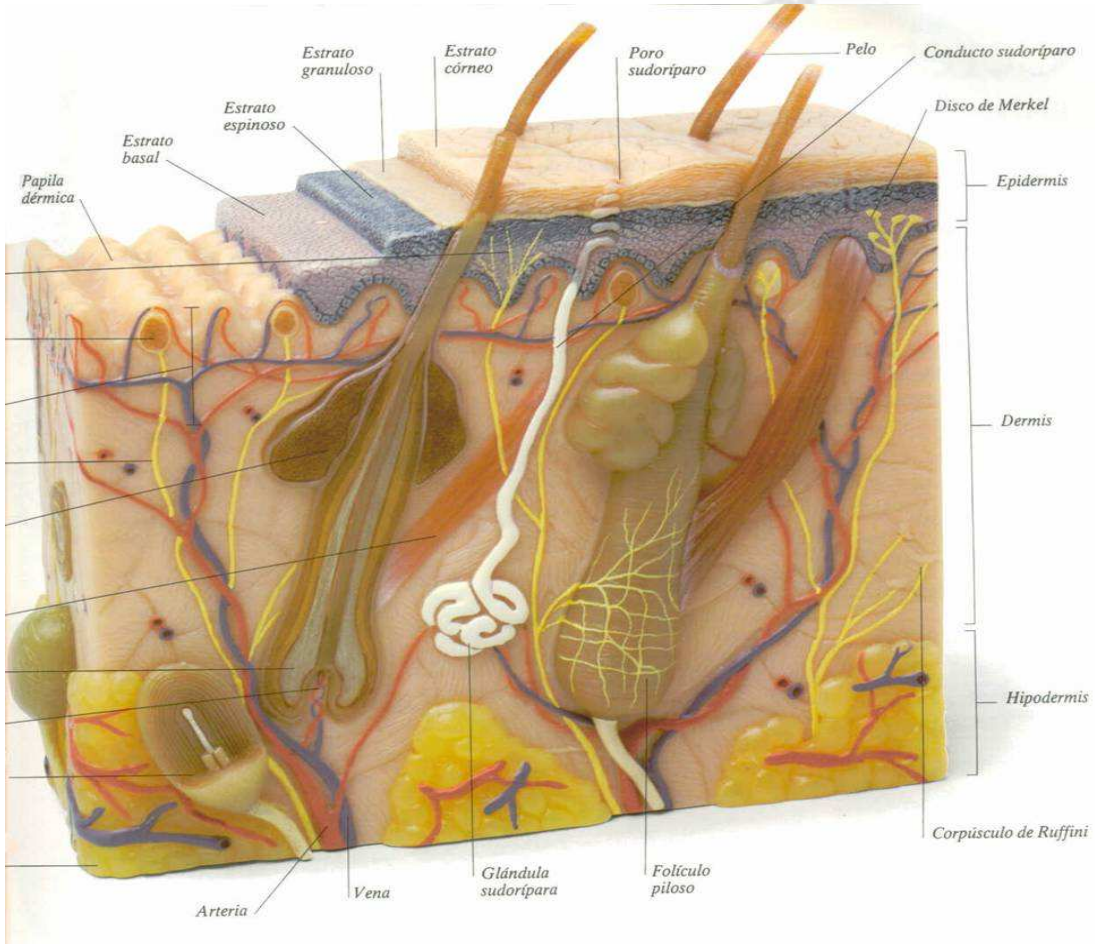
# Absorción dérmica

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# Absorción dérmica

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball




- 16% peso total
- Superficie 1,8 m2.

- 1 cm2 piel:

3millones de celulas
15 glándulas sebáceas
100 gland.sudoríparas
90 cm.vasos sanguineos
350 cm tejido nervioso
200 terminaciones nerviosas

# ABSORCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

2) VIA CUTANEA:

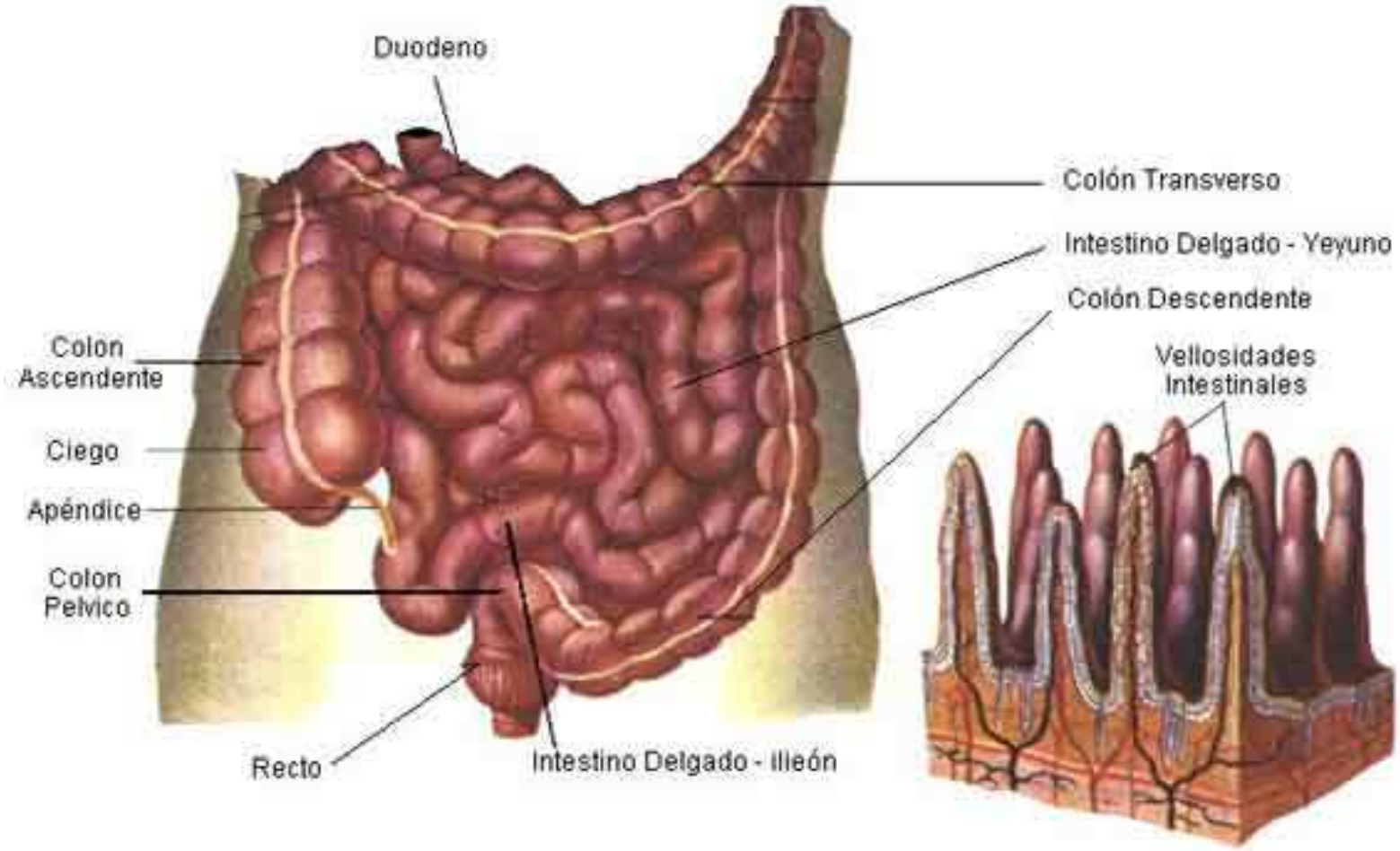
A.Q. Liposolubles => Atraviesan fácilmente

A.Q. Hidrosolubles => Poros glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos

Soluciones de continuidad (heridas , quemaduras, etc)

# VIA DIGESTIVA

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



# VIA DIGESTIVA

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

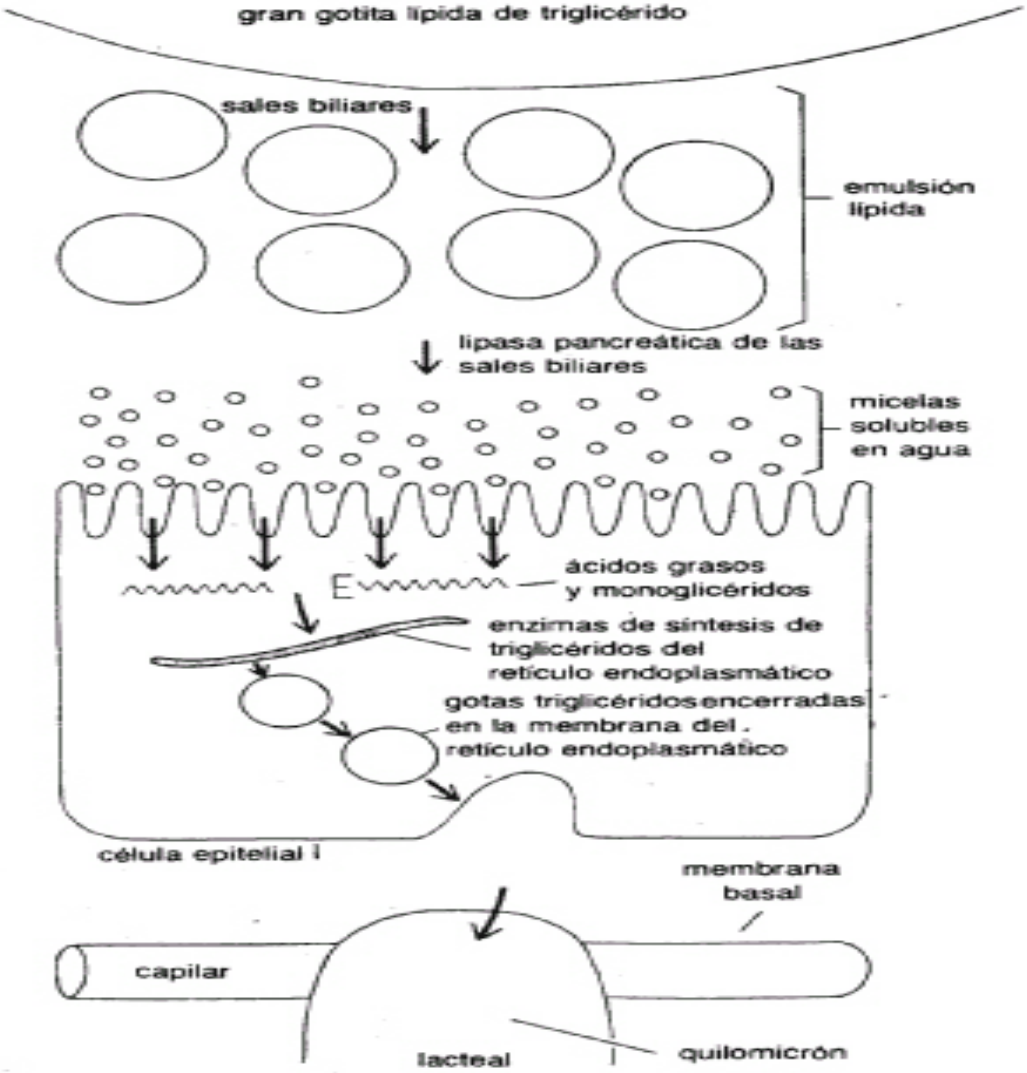
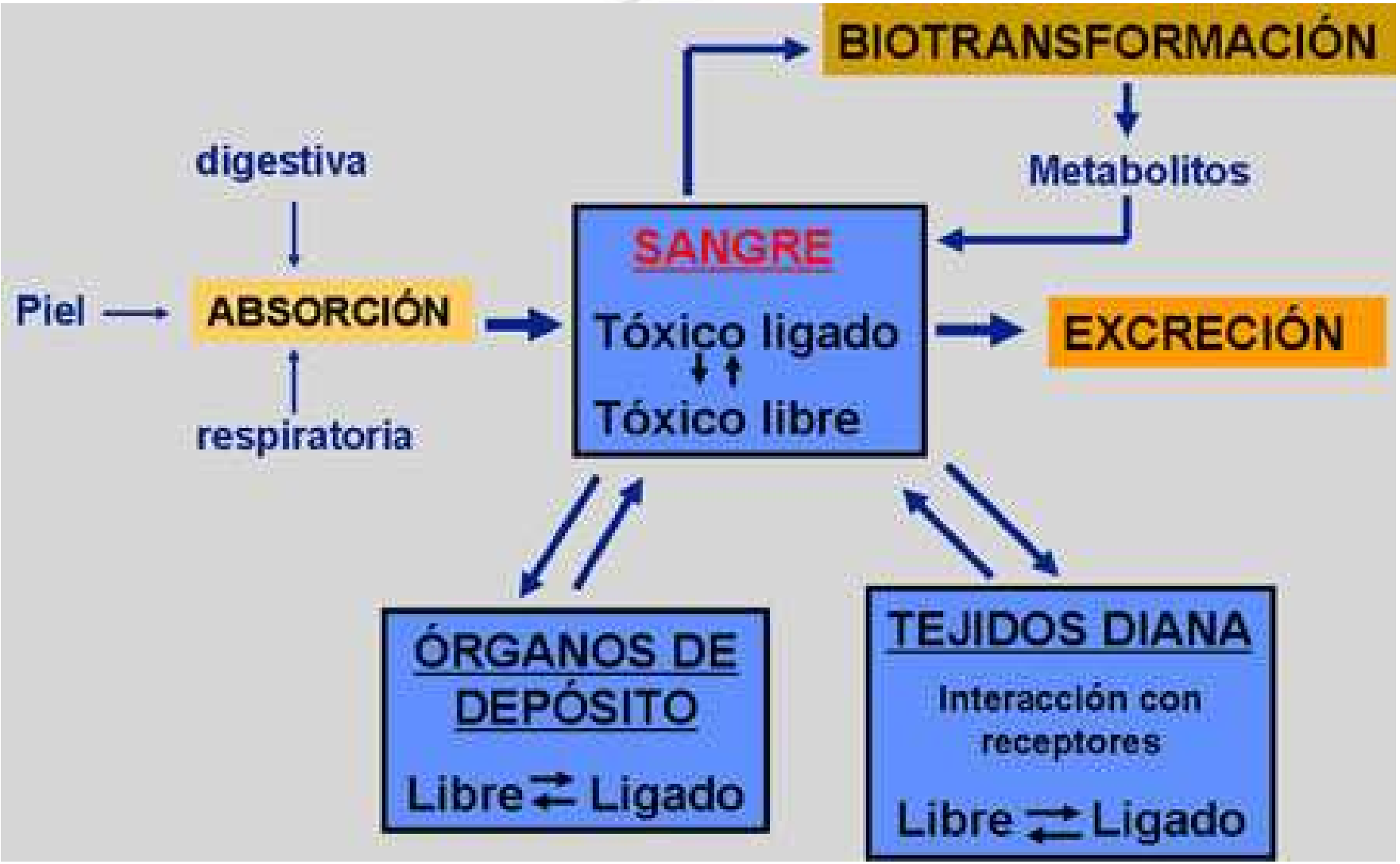



FIGURA 12-27
Resumen de la absorción de grasas a través de las paredes del intestino delgado.

- Superficie activa de absorción intestinal 100m2.
- Composición:
  - mucosa (epitelio)
  - tejido conectivo
  - red de capilares
  - músculo liso

# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- Pared capilar => No es obstáculo
    - Tamaño de poro grande
- Membranas biológicas => Fácil paso a los A.Q. Lipofílicos
- Uso de las proteinas (A.Q. Ligado) => Alto peso molecular
- Penetración A.Q . en la célula => Proceso de difusión pasivo
    - A.Q. Ionizados => a través poros membranas transporte activo.
    - A.Q. No ionizados => Lipofílicos, pasan la membrana sin problema.

# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball

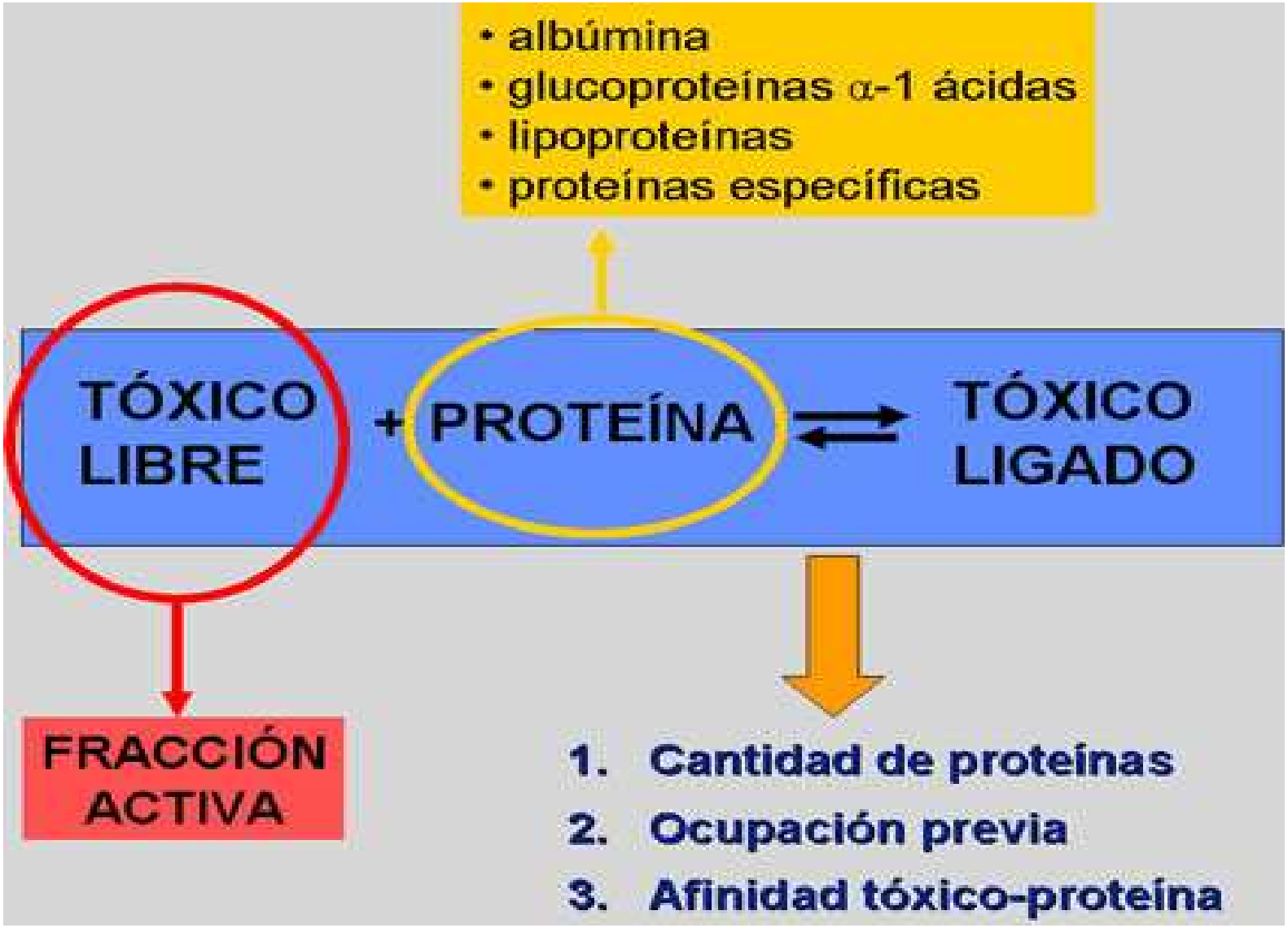
Propiedades que rigen la distribución y fijación de los A.Q.:

- Coeficiente de lipo/hidrosolubilidad
- Afinidad a proteinas
- Fijación selectiva por afinidad química
- Grado de ionización
- Tipo de A.Q.

Metabolismo

# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

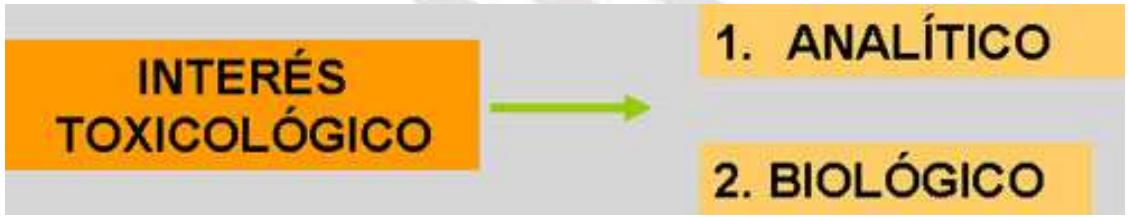
- **Proteínas transportadoras de elementos metálicos:**
  - Transferrina → hierro
  - Ceruloplasmina → cobre
  - Siderofilina → cromo
  - Transmanganina → manganeso
  - Metalotionina → cadmio
- **Eritrocitos:** plomo

# DISTRIBUCIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

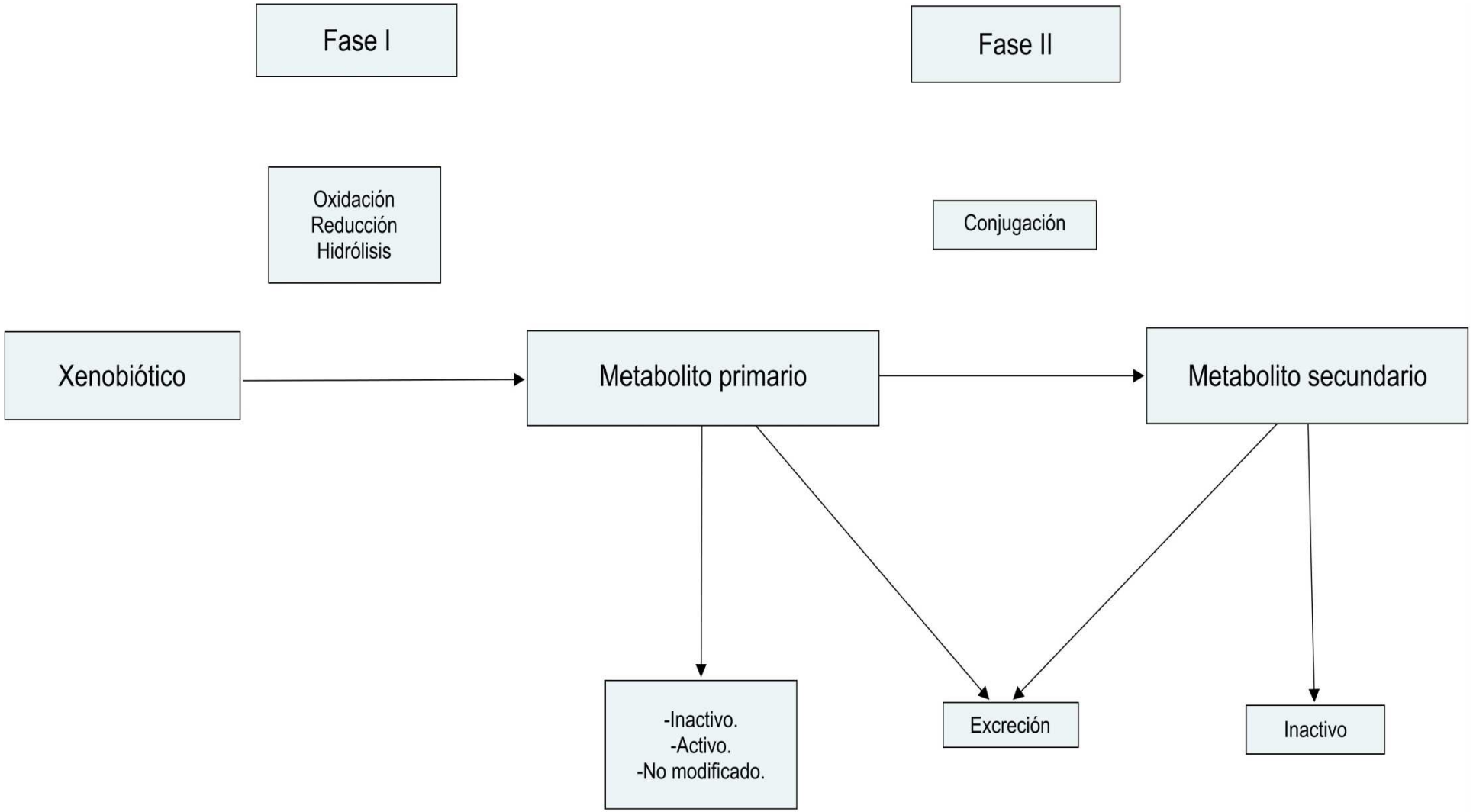
## Paso a los tejidos

1) Unión y afinidad a proteínas tisulares
2) Liposolubilidad (coeficiente partición)
3) Fijación selectiva por afinidad química
4) Grado de ionización (pH, pKa)



# METABOLIZACIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# REACCIONES FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- OXIDACIÓN
- REDUCCIÓN
- HIDRÓLISIS
- HIDRATACIÓN

# REACCIONES DE LA FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**1) OXIDACIÓN**:

Las reacciones de oxidación son catalizadas por enzimas de los siguientes tipos:

a) DESHIDROGENASAS: catalizan reacciones en los que transfieren hidrógeno desde un sustrato reducido ($XH_2$) hasta un aceptor de electrones (A) que queda reducido ($AH_2$) al final del proceso.

# REACCIONES DE LA FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**1) OXIDACIÓN**: ENZIMAS

B) OXIDASAS: catalizan oxidaciones en las que el oxígeno es aceptor de electrones, siendo reducido a $H_2O$ o peróxido de Hidrógeno $H_2O_2$.

C) OXIGENASAS: catalizan la incorporación de oxígeno al sustrato. Dos tipos:

- MONOOXIGENASAS, llamadas tambien hidroxilasas u oxidasas de función mixta.
- DIOXIGENASAS

# REACCIONES DE LA FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**1) OXIDACIÓN**:

Dentro de las reacciones de oxidación se distinguen dos tipos:

**a) Oxidaciones microsómicas de función mixta**:

- HIDROXILACIÓN DE HIDROCARBUROS
- EPOXIDACIONES
- OXIDACIONES DE AMINAS Y SULFUROS
- DESULFURACIÓN OXIDATIVA

Catalizadas por un sistema multienzimático no específico, constituido por diferentes hidroxilasas (especialmente en los hepatocitos, en el retículo endoplásmico)

# REACCIONES DE LA FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**1) OXIDACIÓN**:

**b) Oxidaciones no microsómicas**:

- TRANSFORMACIÓN DE ALCOHOLES EN ALDEHIDOS Y CETONAS MEDIANTE ALCOHOL DESHIDROGENASAS
- CONVERSIÓN DE ALDEHIDOS EN ÁCIDOS MEDIANTE ALDEHIDO OXIDASAS

Catalizadas por oxidoreductasas que se encuentran no en el retículo endoplásmico sino en las mitocondrias y fracción soluble del citoplasma.

# REACCIONES DE LA FASE I

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**2) DE REDUCCIÓN**:

Catalizadas por reductasas.

Ejemplo: Disulfuro de etilo ($C_2H_5$ - S - S - $C_2H_5$) => etilmercaptano ($C_2H_5$ - SH)

**3) DE HIDRÓLISIS**:

Catalizadas por hidrolasas y esterasas. Degradan ésteres y amidas.

**4) DE HIDRATACIÓN:**

Catalizadas por hidratasas.

Ejemplo: Epóxidos => Dioles

# REACCIONES FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- CONJUGACIÓN:
  - Acética
  - Glutation
  - Otros peptidos
  - Glucurónica
- ALQUILACIÓN

# REACCIONES DE LA FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

Suelen ser reacciones de conjugación o de alquilación. Ambos tipos de reacciones consumen **energía** y requieren la participación de **transferasas**.

**1) CONJUGACIÓN ACÉTICA**:

Interviene el agente conjugante ACETIL-Coenzima A

# REACCIONES DE LA FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**2) CONJUGACIÓN CON EL GLUTATION**:

Interviene este tripéptido formado por:

A. GLUTÁMICO

CISTEINA

GLICOCOLA

Esta sustancia tiene un grupo Mercaptano ( -SH) que interviene en numerosas reacciones de oxidación-reducción en las que participan enzimas:

GLUTATION-OXIDASAS

GLUTATION-REDUCTASAS

# REACCIONES DE LA FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**3) CONJUGACIÓN CON OTROS PÉPTIDOS**:

Algunas sustancias como los ácidos orgánicos, pueden conjugarse con péptidos de GLICINA o de GLUTAMINA.

El péptido se hidroliza en el hígado liberando el aminoácido correspondiente (Glicina o Glutamina) que reacciona con el ácido orgánico en presencia de enzimas no microsómicos.

# REACCIONES DE LA FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**4) CONJUGACIÓN GLUCURÓNICA**:

Reacción mas frecuente en los mamíferos.

Mediatizada por el ÁCIDO GLUCURÓNICO (derivado carboxílico de la Glucosa) que puede conjugarse con una gran variedad de sustancias (ácidos orgánicos, aminas, amidas, tioles, hidroxilaminas...) para rendir productos solubles fácilmente eliminables por via urinaria.

En el organismo se encuentra en forma de precursor como ÁCIDO URIDIN-DIFOSFATO GLUCOSIDÚRICO (UPDGA) que se libera por acción de la enzima HDP-transglucuronidasa, presente en los microsomas hepáticos.

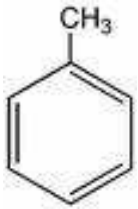
# REACCIONES DE LA FASE II

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

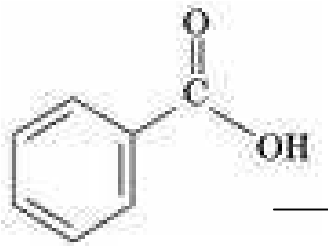
**5) REACCIONES DE ALQUILACIÓN**:

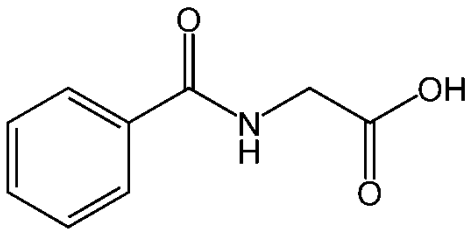
Las mas frecuentes son las METILACIONES, en las que intervienen METIL-TRANSFERASAS, facilitando la transferencia del grupo Metilo unido al Azufre de la Metionina a compuestos con Nitrógeno, Oxígeno o Azufre.

Ejemplo del Tolueno:




Fase I
(oxidación)



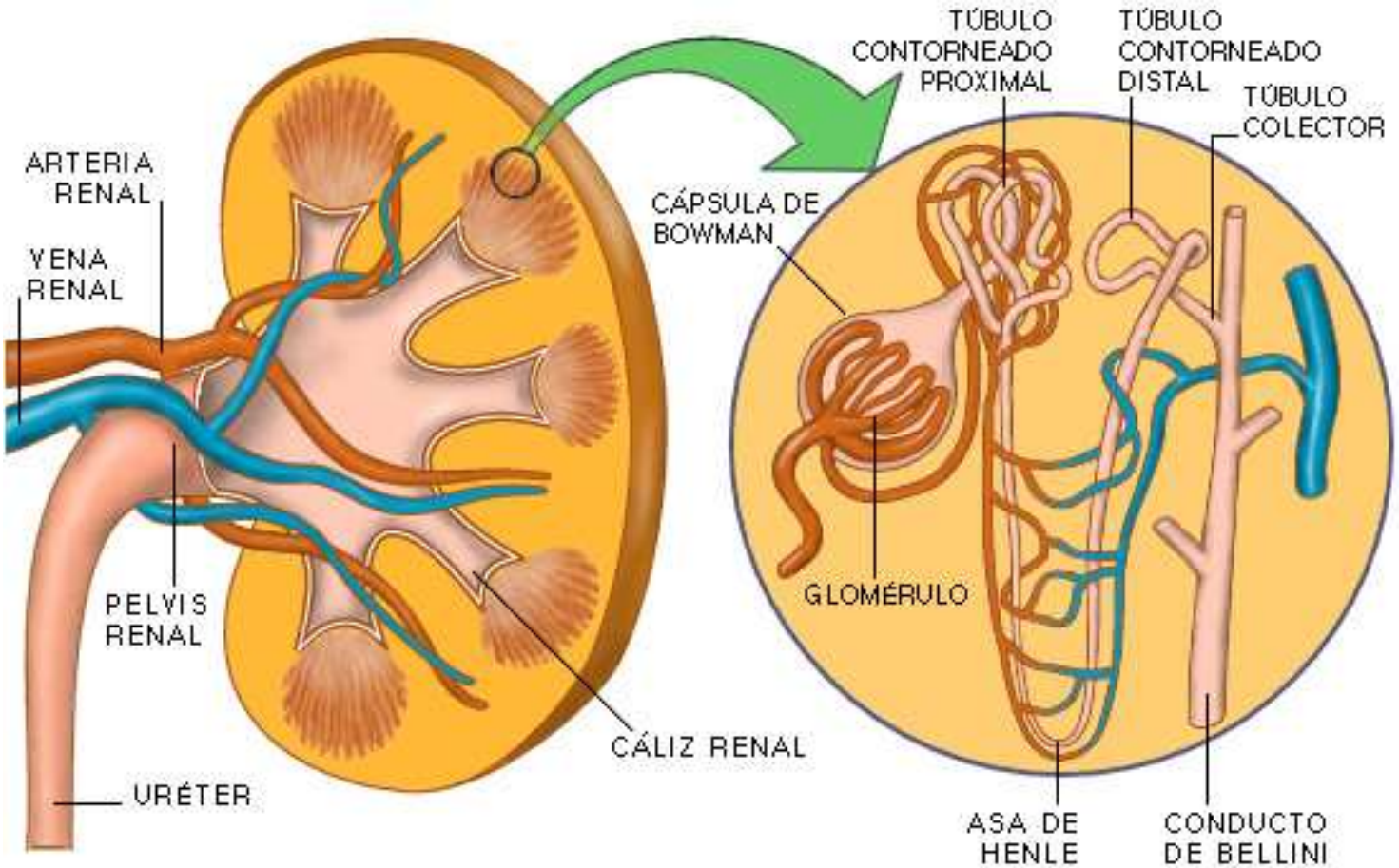

Tolueno A. Benzoico A. Hipúrico

+

Glicina ($NH_2$-$CH_2$-COOH)

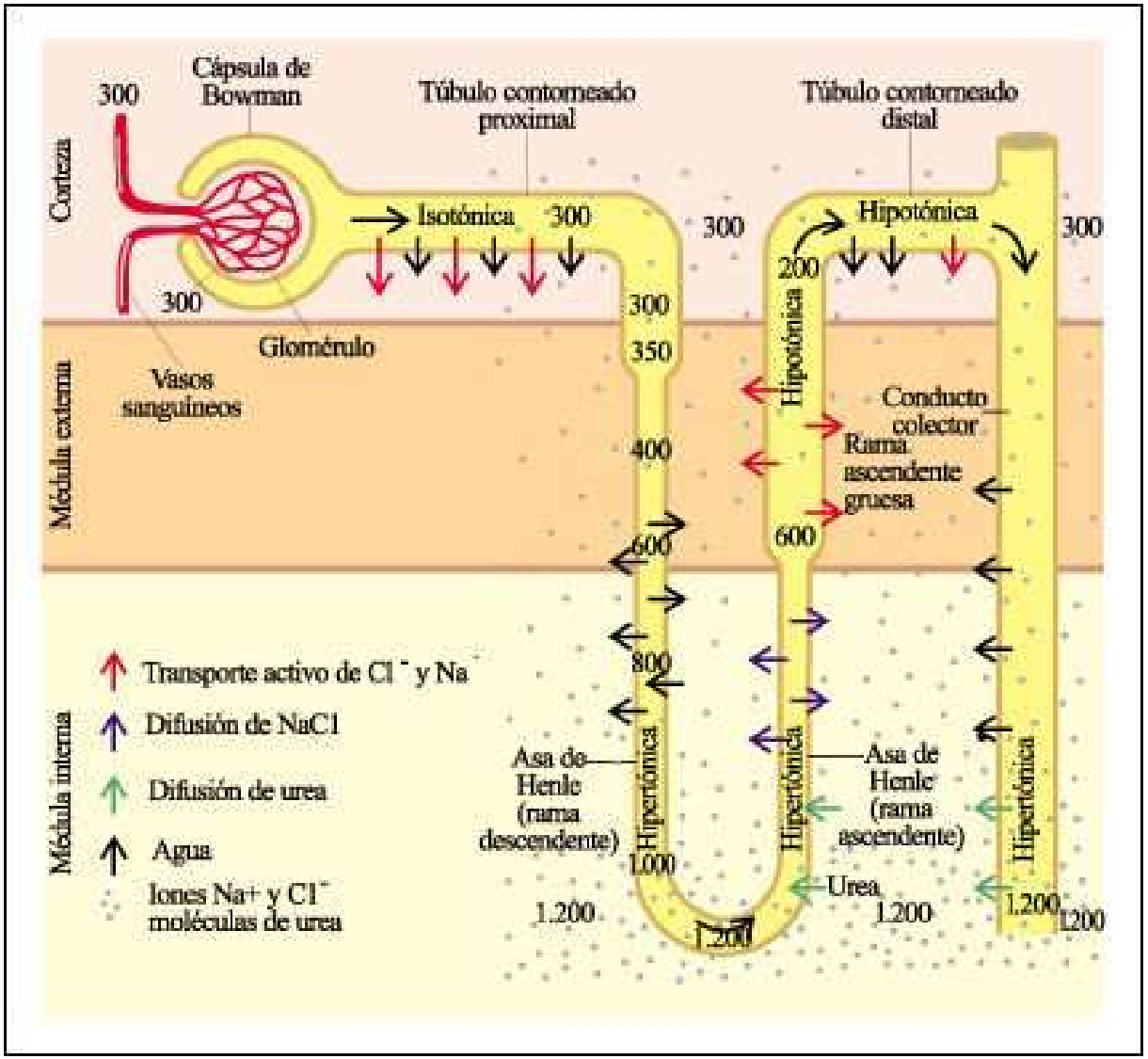
# FUNCION RENAL

INVASSAT
Institut Valencià de
Seguretat i Salut en el Treball



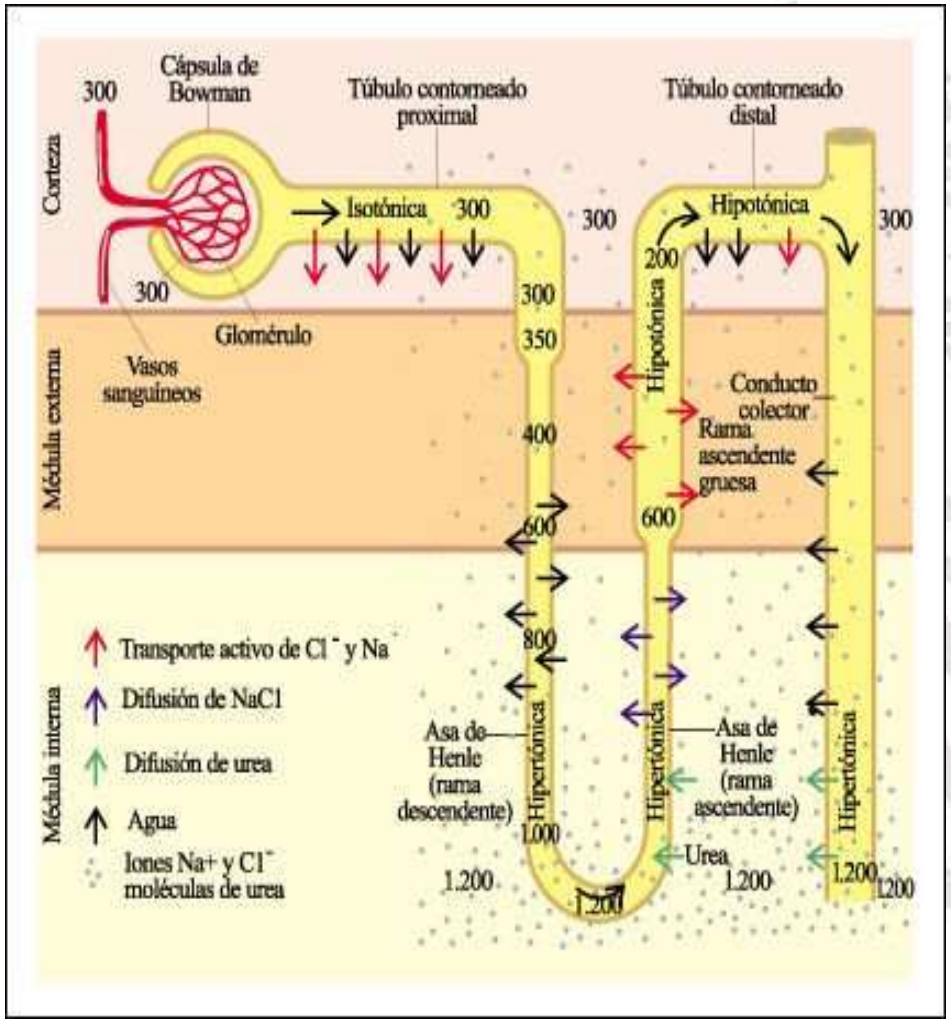
# FUNCION RENAL

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# FUNCION RENAL

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball




- Filtrado glomerular( a través de los poros, influenciado por el PM y unión a proteinas).
- Excreción activa (precisa de transportadores y consume ATP)
- Reabsorción tubular pasiva ( sust. Liposolubles, influenciada por el pK sustancia y el pH luz tubular)

# ELIMINACIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**1) RENAL**:

- Filtrado de unos 1.800 litros/dia.

-Se eliminan sustancias de peso molecular < 60.000 así como las solubles en agua.

-La excreción activa precisa de transportadores y consume energía (ATP). Las células renales son ricas en oxidasas (para facilitar la incorporación de grupos polares a las moléculas). Los AGENTES QUÍMICOS UNIDOS A PROTEÍNAS se eliminan así, junto con los ANIONES Y CATIONES ORGÁNICOS. Este sistema se puede saturar.

-Las sustancias NO IONIZADAS O SOLUBLES EN LÍPIDOS atraviesan las paredes de los túbulos en ambas direcciones por difusión pasiva.

-Las SUSTANCIAS IONIZADAS: Productos conjugación y otros metabolitos, se eliminan por la orina. Poca reabsorción

# ELIMINACIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

- **1)RENAL:**

  -Los elementos metálicos asociados a proteínas plasmáticas no se eliminan (por su excesivo tamaño) excretándose solo la fracción disociada.

  -ÁCIDOS Y BASES DÉBILES, pueden sufrir una reabsorción pasiva, dependiendo del pH de la orina y por tanto de su grado de ionización. A mayor ionización, aumenta la eliminación.

# ELIMINACIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**2) BILIAR**:

Productos que alcanzan hígado => Biotransformación => Bilis => Tracto digestivo => Heces.

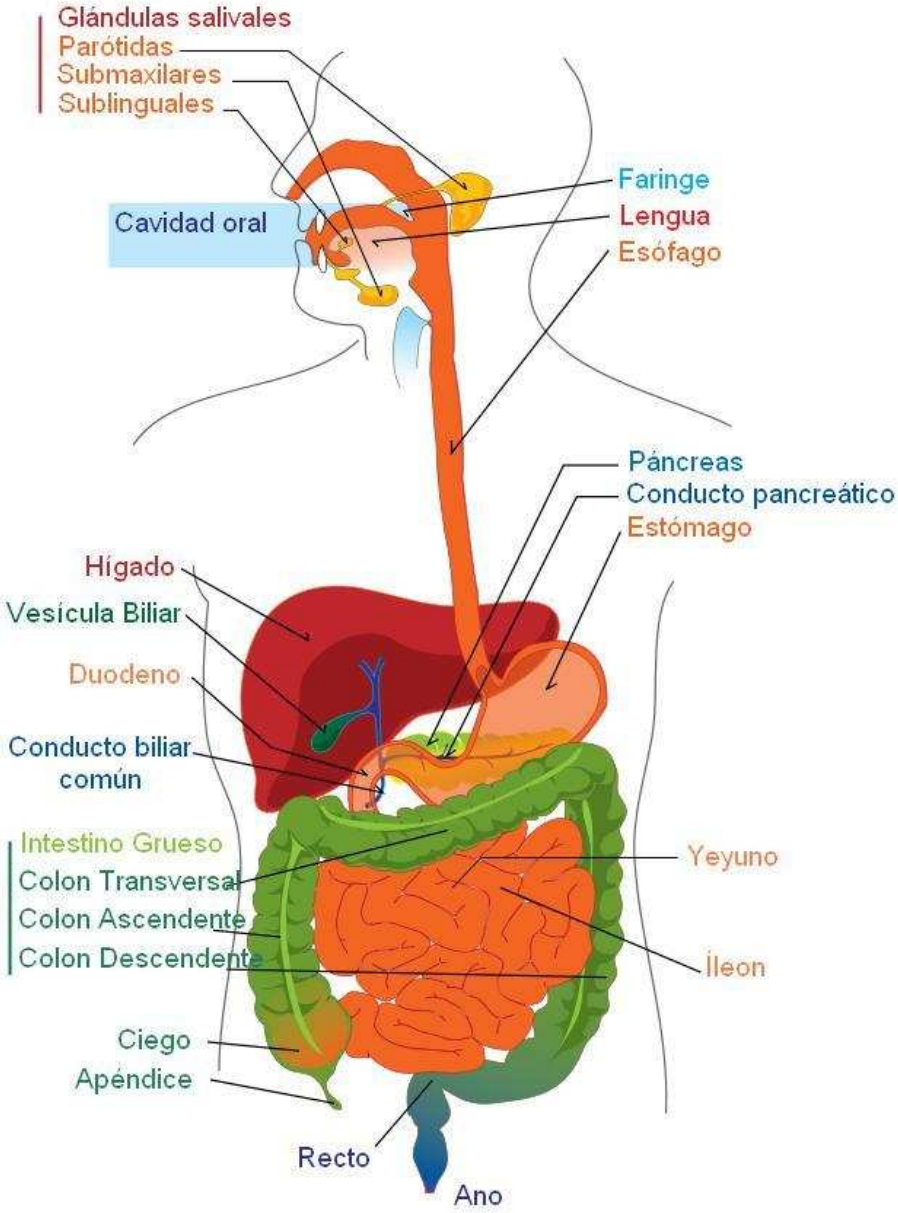
Las cualidades tensioactivas de la bilis facilitan la eliminación de sustancias cuyo peso molecular > 300, por lo que en general se eliminan mejor los metabolitos conjugados que los no conjugados.

Esta vía permite la eliminación de una amplia gama de sustancias, tanto polares como apolares, catiónicas o aniónicas y no ionizadas.

Sustancias **liposolubles** => Ciclo enterohepático => Hígado

# APARATO DIGESTIVO

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball



# ELIMINACIÓN



**3) PULMONAR**:

Sustancias gaseosas (gases y vapores) sin biotransformación alguna.

**4) SALIVA**:

Eliminación de sustancias hidrosolubles (menor proporción que por la orina). Plomo, Mercurio y Cadmio. Elementos que lesionan el riñón.

# ELIMINACIÓN

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

**5) LECHE MATERNA**:

Se eliminan sustancias tanto en fase acuosa como en fase lipídica: Bifenoles clorados, Plaguicidas, Plomo, Alcohol, Organohalogenados liposolubles (DDT,hexaclorobenceno), Arsénico, mercurio, elementos radioactivos de la familia del calcio.

**6) SUDOR**:

Puede originar dermatitis.

**7) OTROS:**

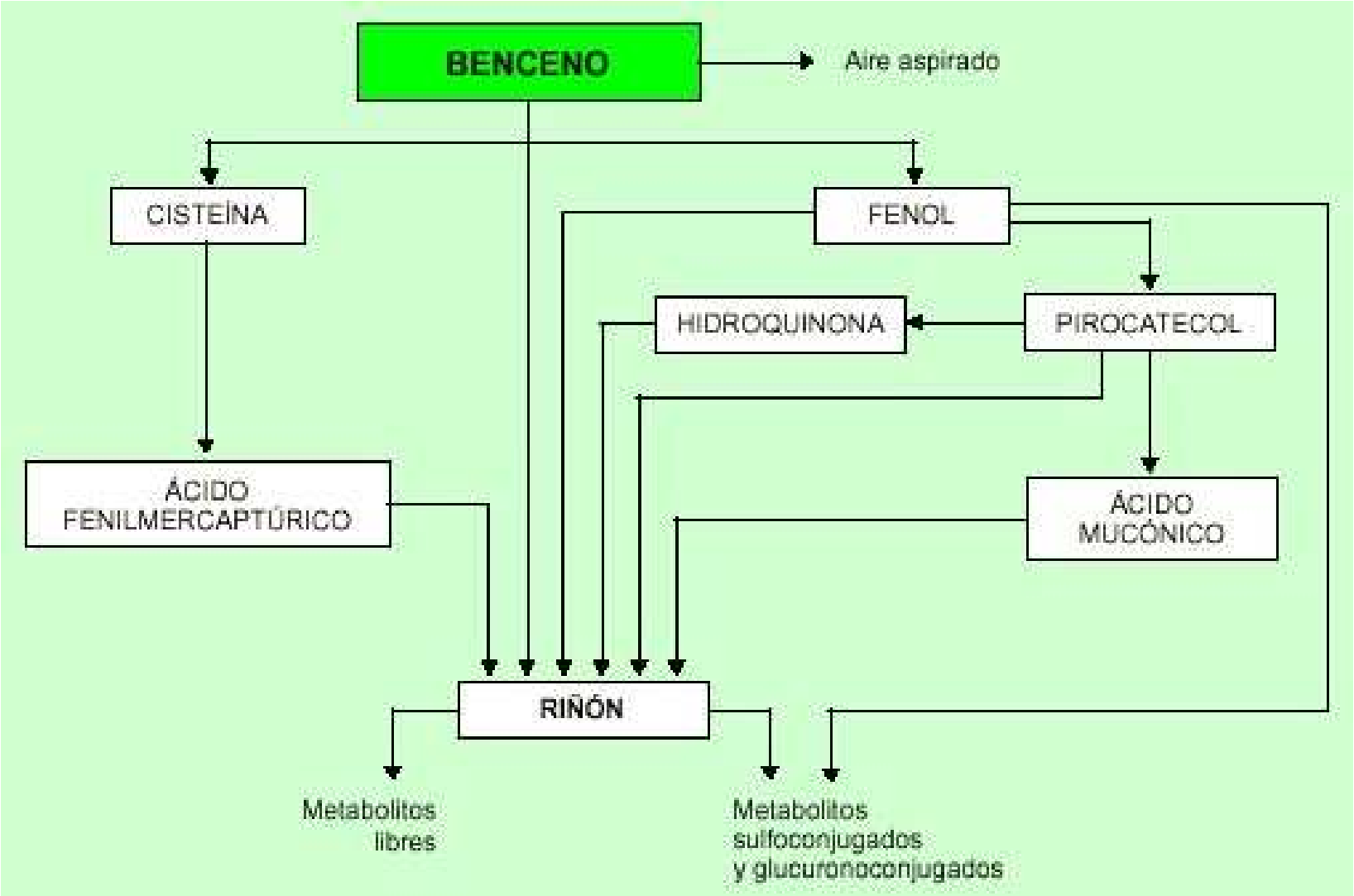
Faneras : Pelo y uñas

Derivados del flúor, arsénico y metales pesados por su afinidad con el azufre que contienen en gran proporción

# FACTORES QUE ALTERAN LA EXPOSICIÓN A A.Q.

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball

1) Hipoalbuminemia (regímenes dietéticos sin control médico).
2) Aumento del tejido adiposo.
3) Variantes polimórficas en los citocromos o enzimas de la fase II.
4) Disminución filtrado glomerular.
5) Enfermedades:
   - Renal
   - Hepática
6) Embarazo => alteraciones como consecuencia adaptación cardiovascular y respiratoria.

# EJEMPLO METABOLISMO BENCENO

INVASSAT
Institut Valencià de Seguretat i Salut en el Treball