

Antídotos contra la intoxicación por insecticidas organofosforados

♦ Antonio Monroy

Desde hace más de 50 años, los compuestos organofosforados (OP) son utilizados para la elaboración de lubricantes, anestésicos, agentes de guerra y, sobre todo, insecticidas.¹ En México, de acuerdo con el *Catálogo de plaguicidas* publicado en 2004 por la Comisión Intersecretarial para el Control del Proceso y Uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas (Cicoplafest), está registrado y permitido el uso de más de 270 sustancias con acción plaguicida, que representan más de dos mil formulaciones diseñadas para su uso en agricultura, ganadería, salud pública y doméstico.² Según la Asociación Mexicana de la Industria Fitosanitaria, AC (AMIFAC), desde hace más de 10 años se han empleado en el país cantidades considerables de insecticidas (alrededor de 50 mil toneladas), de las cuales entre un 30% y 40% corresponden a insecticidas de tipo OP,³ como el paratión metílico, metamidofos, clorpirifos,

malatión, entre otros. Dichas cantidades se han incrementado debido a la restricción de insecticidas menos biodegradables, como los organoclorados.⁴

El uso inadecuado de plaguicidas ha causado numerosas intoxicaciones humanas agudas en trabajadores agrícolas.⁵ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha informado que cada año alrededor de tres millones de personas sufren envenenamiento por plaguicidas, de las cuales mueren cerca de 250 000,⁶ razón por la cual la intoxicación por plaguicidas se considera un grave problema de salud pública, sobre todo en países en vías de desarrollo en donde también el envenenamiento con fines suicidas es una de las principales causas de muerte.⁷

Degradación por enzimas

Los insecticidas OP atraviesan fácilmente las membranas pulmonares, dérmicas y gástricas. Una vez en la sangre, se distribuyen sobre todo en los teji-

¹ Lester G. Sultatos, "Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides", en *Journal of Toxicology and Environmental Health*, núm. 3, vol. 43, 1994, pp. 271-289.

² *Catálogo de plaguicidas*, Cicoplafest/Ssa/Sagarpa/Semarnat/SE, México DF, 2004.

³ Arturo Cristán Frías, Claudia Rodríguez Tapia, Rocío Alatorre Eden-Wynter, Olga Lydia Loredó, José Castro Díaz, Jesús López Olvera, *Características de peligrosidad ambiental de plaguicidas. Riesgos químicos ambientales*, INE/Semarnap, México DF, 2000.

⁴ Lucio G. Costa, "Current issues in organophosphate toxicology", en *Clinica Chimica Acta*, núms. 1-2, vol. 366, 2006, pp. 1-13.

⁵ Josef G. Thundryil, Judy Stober, Nida Besbelli y Jenny Pronczuk, "Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool", en *Bulletin of the World Health Organization*, núm. 3, vol. 86, marzo de 2008, pp. 161-240, en World Health Organization, <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/>, consultado en junio de 2010.

⁶ *The World Health Report - Shaping the Future*, World Health Organization, Ginebra, 2003.

⁷ Michael Eddleston, S. Singh, Nick A. Buckley, "Acute organophosphorus poisoning", en *Clinical Evidence*, núm. 7, 2002, pp. 1436-1446.

♦ Profesor e investigador, Facultad de Farmacia, UAEM





dos grasos, como el hígado y el sistema nervioso, pues adoptan una forma aún más tóxica a causa de una oxidación de los mismos por el metabolismo hepático llamado P450. Este tipo de insecticidas generalmente no se bioacumulan debido a una rápida biodegradación por enzimas hepáticas y plasmáticas, entre las cuales están la paraoxonasa-1 de suero humano (PON1), la albúmina y el glutatión S-transferasa.⁸ Los productos del metabolismo de los OP se eliminan en su mayoría por la orina.⁹

Las proteínas más estudiadas para la degradación de los OP son las paraoxonasas de suero humano y de conejo, las cuales se sintetizan en el hígado y se liberan al suero, donde están unidas a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el torrente sanguíneo.¹⁰ La enzima PON1 de suero humano requiere de calcio para la hidrolización de diferentes insecticidas OP comerciales, como el paraoxón, clorpirifos y diaxinón, además de agentes nerviosos como el sarín y somán.¹¹

Otra enzima que degrada OP en los mamíferos es la diisopropilfluorofosfatasa (DFPasa), la cual está en los tejidos, si bien depende del manganeso para su actividad de metabolización. Se han descubierto en bacterias otras proteínas que metaboli-

zan OP con mayor efectividad; entre ellas están las esterasas de las bacterias *Pseudomonas diminuta*, *Flavobacterium sp.* y *Alterosomas sp.*, las cuales son estudiadas para su utilización en el tratamiento de la intoxicación por insecticidas, así como por agentes nerviosos empleados en conflictos bélicos.¹²

Efectos neurotóxicos

Los efectos neurotóxicos de los insecticidas OP consisten principalmente en el bloqueo de las llamadas B-esterasas, como la acetilcolinesterasa (AChE), responsable de la contracción muscular, o la llamada Esterasa Blanco de la Neuropatía (NTE), la cual está en las neuronas del cerebro y en el sistema nervioso periférico, cuyo bloqueo induce un síndrome neurodegenerativo denominado neuropatía retardada. La inhibición enzimática de estas proteínas se basa en la fosforilación del aminoácido serina en el centro activo de las B-esterasas, lo que permite que se formen complejos permanentes de NTE. A este proceso se le conoce como “envejecimiento enzimático”, pues no permite que se libere o separe la proteína del compuesto OP.¹³

Los principales efectos de las intoxicaciones agudas ocurren en el sistema nervioso (cerebro,

⁸ Milan Jokanovic, “Biotransformation of organophosphorus compounds”, en *Toxicology*, núm. 3, vol. 166, 2001, pp. 139-160.

⁹ “Metabolism and mode of action”, en *Organophosphorus Insecticides: A General Introduction*, World Health Organization, Ginebra, 1986, pp. 39-48.

¹⁰ Lourdes Rodrigo, Antonio F. Hernández, José J. López Caballero, Fernando Gil y Antonio Pla, “Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role”, en *Chemico-Biological Interactions*, núm. 2, vol. 137, 2001, pp. 123-137.

¹¹ Lucio G. Costa, Rebecca J. Richter, Wan-Fen Li, Toby Cole, Mariana Guizzetti y Clement E. Furlong, “Paraoxonase (PON1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity”, en *Biomarkers*, núm.1, vol. 8, 2003, pp. 1-12.

¹² Frank M. Raushel, “Bacterial detoxification of organophosphate nerve agents”, en *Current Opinion in Microbiology*, núm. 3, vol. 5, 2002, pp. 288-295.

¹³ M. K. Johnson, “The delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. Identification of the phosphorylation site as an esterase”, en *Biochemical Journal*, vol. 114, 1969, pp. 711-717.

médula espinal y nervios periféricos), por lo que éste se considera como el tejido blanco de estos compuestos. Sobre la base de sus alteraciones bioquímicas y fisiológicas (signos y síntomas) se han identificado dos síndromes neurotóxicos de carácter agudo inducidos por insecticidas OP: el colinérgico y la neuropatía retardada.

El primero es el más frecuente entre las intoxicaciones agudas. Se fundamenta en la inhibición covalente de la AChE que se encuentra en las uniones neuromusculares y neuroglandulares. Por ello, este síndrome es originado por una sobreestimulación de la contracción muscular y de la secreción glandular a causa de la activación de los receptores nicotínicos y muscarínicos de las células musculares y glandulares por el neurotransmisor acetilcolina.

Estas intoxicaciones se manifiestan y evolucionan dependiendo, principalmente, de la dosis de

OP adquirida por el individuo. Los síntomas son de origen nervioso y ocurren sobre todo en las intoxicaciones graves que, en algunos casos, culminan con la muerte del individuo en lapsos cortos que van de uno a tres días. En la tabla se presenta el cuadro clínico característico del síndrome colinérgico de la intoxicación por insecticidas OP.

El segundo es la neuropatía retardada, la cual se hace evidente entre la primera y la tercera semana posterior a la exposición al insecticida (de ahí su nombre de “retardada”). Esta neuropatía es neurodegenerativa e irreversible. En su patogénesis no está implicada la AChE, pues, como ya se mencionó, este síndrome surge del bloqueo o inhibición permanente de la proteína NTE.¹⁵

La neuropatía retardada se caracteriza principalmente por una parálisis flácida de los miembros inferiores y es de carácter bilateral. Afecta funda-

Manifestaciones clínicas de envenenamiento colinérgico por OP¹⁴

Receptores muscarínicos	Receptores nicotínicos	Sistema nervioso central
Salivación	Fatiga muscular	Ansiedad
Lagrimeo	Debilidad	Insomnio
Incontinencia urinaria	Temblor	Pesadillas
Bradycardia y paro cardíaco	Disnea	Confusión
Opresión abdominal	Parálisis	Neurosis
Náusea y vómito	Palidez	Inestabilidad emocional
Miosis	Taquicardia	Debilidad
Broncoconstricción	Hipertensión	Convulsiones
Aumento de las secreciones bronquiales		Depresión respiratoria y cardiovascular
Sudoración		Coma

¹⁴ Miguel A. Sogorb, Eugenio Vilanova y Victoria Carrera, “Future applications of phosphotriesterases in the prophylaxis and treatment of organophosphorus insecticide and nerve agent poisonings”, en *Toxicology letters*, núm. 1, vol. 151, 2004, pp. 219-233.

¹⁵ M. K. Johnson, “The delayed neurotoxic...”, *op. cit.*



mentalmente los nervios periféricos y evoluciona de manera retrógrada y ascendente, es decir, de la punta de los dedos de los pies hacia la médula espinal.¹⁶

Diagnóstico clínico y manejo médico

El diagnóstico clínico de las intoxicaciones agudas por OP se obtiene mediante su identificación y cuantificación o la de sus metabolitos en fluidos biológicos, empleando equipos especiales que no suelen estar disponibles en los laboratorios clínicos. Esta es la razón por la cual la exposición a los OP se confirma a través del nivel de actividades de la AChE en los eritrocitos y de la NTE de linfocitos (biomarcadores de efecto). Actualmente, estos son los parámetros que se recomiendan para el diagnóstico de las exposiciones e intoxicaciones por insecticidas OP. Dichas actividades se correlacionan con los niveles de actividad de la AChE y de la NTE del sistema nervioso,¹⁷ además de que en la medición en sangre de ambas proteínas se considera un método no invasivo.

Por otro lado, también se ha propuesto la medición de la colinesterasa sérica, pues es factible

de determinar; sin embargo, los síntomas clínicos de la intoxicación no se correlacionan con la inhibición de la colinesterasa de origen nervioso, pues ésta se reactiva más rápido.¹⁸ Por ello también se ha considerado la medición de la colinesterasa sérica como un biomarcador que indique la exposición a insecticidas OP, así como la medición en la clínica de la β -glucuronidasa hepática, la cual se ha propuesto como otro indicador de intoxicación,¹⁹ ya que algunos investigadores la proponen como un biomarcador de exposición mucho más sensible y rápido que las colinesterasas.²⁰

Aún no está establecido un tratamiento para el manejo médico de los envenenamientos por insecticidas OP, ya que cada caso presenta variables específicas: concentración de insecticida, niveles de proteínas bloqueadas o inhibidas, tasa de eliminación, así como una sintomatología diferente.²¹ Por lo tanto, es esencial que los equipos de salud, entre médicos, farmacéuticos, enfermeras y nutriólogos, establezcan terapias médicas y farmacológicas específicas para cada individuo.

En el caso de personas expuestas a dosis bajas de OP se recomienda un tratamiento farmacológico

¹⁶ J. Barril y M. V. Carrera, "Polineuropatía retardada inducida por organofosforados: una gran desconocida", en *Medicina Clínica*, vol. 92, 1989, pp. 787-793.

¹⁷ Jerrold B. Leikin, Richard G. Thomas, Frank G. Walter, Raymond Klein y Harvey W. Meislin, "A review of nerve agent exposure for the critical care physician", en *Critical Care Medicine*, núm. 10, vol. 30, 2002, pp. 2346-2354.

¹⁸ *Ibid.*

¹⁹ Tetsuo Satoh, "Release of liver microsomal β -glucuronidase from hepatocytes in vitro and in vivo by organophosphates and hepatotoxic agents", en *The Journal of Toxicological Sciences*, vol. 16 (suppl. 1), 1991, pp. 133-142.

²⁰ Tetsuo Satoh y Masakiyo Hosokawa, "Organophosphates and their impact on the global environment", en *Neurotoxicology*, núms. 1-2, vol. 21, 2000, pp. 223-227.

²¹ Michael Eddleston, Lakshman Karalliedde, Nick Buckley, Ravindra Fernando, Gerard Hutchinson, Geoff Isbister, Flemming Konradsen, Douglas Murray, Juan Carlos Piola, Nimal Senanayake, Rezvi Sheriff, Surjit Singh, S. B. Siwach y Lidwien Smit, "Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticides list", en *The Lancet*, núm. 9340, vol. 360, 2002, pp. 1163-1167.

gico dirigido a la protección de los receptores nicotínicos y muscarínicos musculares y glandulares con antagonistas de acetilcolina, como la atropina acompañada de ventilación mecánica y lavados gástricos con carbón activado, así como la administración venosa de diltiazem y propranolol para la prevención del miocardio. En otros casos se ha recomendado la administración de oximas, como el sulfato de pralidoxima en combinación con atropina, para la reactivación de la AChE bloqueada o inhibida.²² También se sugiere la protección del sistema nervioso central contra el desarrollo de convulsiones mediante el suministro de benzodiazepinas.

Nuevos tratamientos farmacológicos

Para el tratamiento de personas intoxicadas con dosis altas de insecticidas OP es necesario desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos. La OMS ha enfatizado la importancia de establecer un mejor tratamiento médico-farmacológico para la reducción de las tasas de mortalidad.²³ Estudios

en animales han sugerido la posible utilidad de las proteínas que degradan OP en los casos graves de intoxicación,²⁴ concretamente con la administración de *P. diminuta* y la paraoxonasa-1 de humanos y conejos, ya que ambas proteínas muestran una significativa neuroprotección contra los OP altamente neurotóxicos.²⁵

En el laboratorio 11 de neuroprotección de la Facultad de Farmacia de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM), con las actividades de investigación del metabolismo de insecticidas OP se han descubierto nuevas actividades enzimáticas que metabolizan estos compuestos en el suero de aves domésticas como el gallo (*Gallus gallus*) y el pavo real (*Pavo cristatus*).²⁶

En un futuro próximo, la utilidad de estas proteínas en la degradación de insecticidas OP sin duda será una alternativa en la terapéutica de la intoxicación humana y veterinaria por estos compuestos, así como para el desarrollo de insecticidas más seguros para el medio ambiente.

²² Murat Sungur y Muhammed Güven, "Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning", en *Critical Care Forum*, núm. 4, vol. 5, 2001, pp. 211-215.

²³ Martin K. Johnson, Dag Jacobsen, Tim J. Meredith, Peter Eyer, Andrew J. Heath, David A. Ligtenstein, Tim C. Marrs, Ladislaus Szinicz, J. Allister Vale y John A. Haines, "Evaluation of antidotes for poisoning by organophosphorus pesticides", en *Emergency Medicine*, núm. 1, vol. 12, 2000, pp. 22-37.

²⁴ Diana M. Shih, Lingjie Gu, Yu-Rong Xia, Mohamad Navab, Wan-Fen Li, Susan Hama, Lawrence W. Castellani, Clement E. Furlong, Lucio G. Costa, Alan M. Fogelman y Aldons J. Lulis, "Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis", en *Nature*, núm. 6690, vol. 394, 1998, pp. 284-287.

²⁵ Kai Tuovinen, Eila Kaliste-Korhonen, Frank M. Raushel y Osmo Hänninen, "Eptastigmine-phosphotriesterase combination in DFP intoxication", en *Toxicology and Applied Pharmacology*, núm. 2, vol. 140, 1996, pp. 364-369.

²⁶ Freda Valeria Campos González, *Hidrólisis de O-hexil diclorofenilfosforamidato en el suero de aves domésticas en presencia de Cu²⁺ y Zn²⁺*, tesis de maestría, UAEM, Cuernavaca, 2008.