

" INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS E INHIBIDORES DE LA  
COLINESTERASA "

Por

LIBARDO HERNANDEZ

1000 F. IMPERIAL

1000 F. IMPERIAL

1000 F. IMPERIAL

1000 F. IMPERIAL

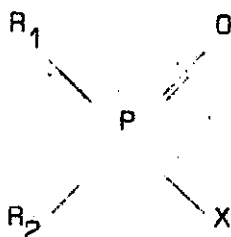
1000 F. IMPERIAL

1000 F. IMPERIAL

## 16. ORGANOFOSFORADOS

Los inhibidores de las colinesterasas tales como los carbamatos y los organofosforados constituyen un grupo de sustancias químicas cuyo principal uso son como insecticidas agrícolas, para erradicar parásitos en animales domésticos y para combatir moscas y otros tipos de plagas.

Los organofosforados son derivados del ácido fosfórico. Poseen la siguiente fórmula general:



Grupo A = X = Halógeno  
Cianuro  
Tiocianato

Grupo B = X = Alkil  
Alcoxil  
Ariloxil

Grupo C = X = Tíol

Grupo D = X = Pirofosfatos

Grupo E = X = Compuesto de Amonio cuaternario

## 16.1. CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS

1. Los insecticidas fosforados orgánicos presentan dos características comunes.
  - a) Estructuralmente todos poseen el radical fosfato orgánico.
  - b) Farmacodinámicamente ellos inhiben competitiva o irreversiblemente las acetilcolinesterasas y otras colinesterasas.
2. La acción biológica de estos compuestos se realiza principalmente a nivel neuromuscular alterando la transmisión.
3. Los insecticidas orgánicos están relacionados con los llamados gases nerviosos tales como el tabun.
4. Los efectos farmacológicos derivan o son una consecuencia de su acción farmacodinámica produciendo un desequilibrio en el sistema esencial enzimático de los mecanismos neurohumorales en el cual la acetilcolina sirve como mediador químico en la transmisión de los impulsos a nivel ganglionar, sistema parasimpático, sistema

somático y posiblemente a nivel del sistema nervioso central.

La acetilcolina, mediador químico entre el nervio y el efector es rápidamente hidrolizado previniéndose la acumulación a nivel del efector con los consecuentes signos de intoxicación colinérgica.

Las colinesterasas previenen la acumulación de la acetilcolina hidrolizándola a ácido acético y colina. La inhibición de los efectos de las colinesterasas producen estimulación excesiva del sistema nervioso motor.

## 16.2. ACETILCOLINESTERASAS

También conocidas como colinesterasas específicas o verdaderas, están presentes en las neuronas, en la unión neuromuscular, a nivel ganglionar y son responsables de la hidrólisis de la acetilcolina liberada en el proceso de la transmisión colinérgica.

## 16.3. BUTIRILCOLINESTERASAS

También conocidas como pseudocolinesterasas o colinesterasas inespecíficas, están presente en varios tipos de células nerviosas del S.N.C. y periférico, en el plasma, en el hígado y otros órganos. Su verdadera función fisiológica no se conoce con certeza. Sin embargo ambos tipos de enzimas pueden hidrolizar acetilcolina y otros ésteres de la colina ya sean alifáticos o aromáticos.

Las pseudocolinesterasas y las colinesterasas verdaderas, poseen diferentes propiedades cinéticas, distribución de los tejidos y pueden comportarse de manera diferente frente a diferentes inhibidores y substratos (Ver cuadro Nº 1).

Las colinesterasas verdaderas hidrolizan más rápido acetilcolina que los otros ésteres, no hidrolizan benzoilcolina, pero actúan sobre la acetil- $\beta$ -metilcolina. Las pseudocolinesterasas (plasma humano) presentan su máxima actividad frente a la butirilcolina, hidrolizan benzoilcolina, pero no acetil- $\beta$ -metilcolina.

Los siguientes ejemplos nos muestran la confusión que puede presentarse sobre la cantidad y distribución de las pseudocolinesterasas en los animales:

1. En el plasma de algunos conejos la benzoilcolinesterasa puede estar presente con la verdadera colinesterasa, mientras que el suero de otros conejos posee solamente acetilcolinesterasas.
2. La cantidad de pseudocolinesterasas (butirilcolinesterasas y benzoilcolinesterasas) son idénticas a la de los caballos, pero difieren en que estas últimas, poseen una baja tasa de hidrólisis de acetilcolina. Así, las benzoilcolinesterasas séricas de conejos y la butirilcolinesterasas intestinales son diferentes en cuanto a especificidad. El hígado de conejo posee aún otras enzimas capaces de hidrolizar acetilcolina.
3. En algunos tejidos de abejas se ha reportado actividad con butirilcolina como sustrato pero no con benzoilcolina, esto da una diferencia entre pseudocolinesterasas.
4. Las colinesterasas séricas de cerdo son activas cuando se emplea acetilcolina como sustrato pero inactivas cuando se utiliza benzoilcolina o acetil- $\beta$ -metilcolina comparadas con las humanas.

#### PROPIEDADES DE LAS COLINESTERASAS

Nomenclatura	Acetilcolina hidrolasas -3.1.1.7.	Acilcolina acilhidrolasa 3.1.1.8.
	Acetilcolinesterasas Colinesterasas verdaderas. Eritrocíticas. Colinesterasas de membrana.	Pseudocolinesterasas. Colinesterasas no específicas. Séricas-Plasmáticas. Colinesterasas solubles
Distribución en mamíferos	Materia gris del SNC Eritrocitos Placa motora terminal	Plasma Hígado, páncreas Materia blanca del S.N.C.
Especificidad de sustrato	Mejor para acil ester- acetilcolina, acetil $\beta$ - metil-colina. No hidroliza benzoilcolina.	Propionil y butiril colina, propionil aril colina. No hidroliza acetil- $\beta$ - metilcolina.



1. Longitud del grupo alcoxil del inhibidor unido al fósforo.
2. Capacidad de hidrólisis del inhibidor y
3. Estabilidad del compuesto y del complejo

#### 16.6. CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS Y TOXICOLOGICAS

Los efectos farmacológicos de los organofosforados son debidos o son equivalentes a un aumento excesivo de acetilcolina. Los efectos son producidos por inhibición de las colinesterasas. A este respecto los siguientes comentarios son de gran interés. El tejido nervioso contiene acetilcolinesterasas y la conducción es abolida cuando el 90% o más está inhibida. La ausencia de la enzima en el S.N.C. lleva a la muerte. También inhiben otras enzimas con acción esterasa tales como la quimotripsina, la tripsina, esterasas hepáticas, lipasa de la leche, etc.

A pequeñas dosis producen estimulación parasimpaticomimética, caracterizada por los siguientes síntomas: constricción pupilar, visión borrosa, salivación, motilidad gástrica, náuseas, broncoconstricción, caída de la presión arterial y vaso dilatación periférica.

#### 16.7. SINTOMATOLOGIA Y SIGNOS DE LA INTOXICACION

Disminuye la actividad colinesterásica tanto en términos de las colinesterasas verdaderas como de las pseudocolinesterasas. La inhibición es generalmente irreversible y la recuperación de la actividad normal depende de la regeneración de las colinesterasas. Algunos de estos agentes inhiben tanto "in vivo" como "in vitro"; Otros como el parathion son prácticamente inactivos "in vitro" y son activados en el cuerpo a sustancias capaces de inhibir las colinesterasas tanto "in vitro" como "in vivo". La actividad colinesterásica puede disminuir a un 20% de la normal sin que se presenten síntomas de intoxicación.

Los síntomas de intoxicación podemos agruparlos en 3 categorías :

1. Síntomas muscarínicos : Acción sobre los elementos nerviosos post - ganglionares, acompañados de una excesiva estimulación del efector colinérgico. Los principales signos son : anorexia, náusea, vómito,



- dolor abdominal, hipermotilidad intestinal, sudoración, saliva - ción, diarrea, espasmo pulmonar, cianosis, incontinencia urinaria y anal.
2. Síntomas nicotínicos : Acción sobre las estructuras preganglionares y motor somático, produciéndose al principio una extensa estimulación y posteriormente parálisis del músculo voluntario (esquelético). Usualmente se presenta debilidad y fatiga generalizada, temores involuntarios, fasciculaciones, flaxidos y parálisis.
  3. Síntomas del S.N.C.: Acción directa sobre el sistema nervioso central. Comprende estimulación inicial y finalmente muerte por depresión de la actividad, los principales síntomas son: dolor de cabeza, tensión, aprehensión, ataxia, somnolencia, confusión mental, dificultad en la marcha, convulsiones, disminución de los reflejos y del control del esfínter y finalmente coma.

El envenenamiento experimental de animales revela que puede ocurrir varios grados de bloqueo y paro cardíaco. La causa de la muertes es el paro respiratorio por parálisis de los músculos esqueléticos responsables de la respiración.

#### 16.8. VARIACION EN LA TOXICIDAD

1. No todos los organosforados producen los mismos síntomas. Estos dependen de la estructura y las propiedades físicas y químicas de los compuestos, así:
  - a) Del tejido y sitio de distribución debidos a las características de solubilidad del compuesto (agua/lípidos). El DFP por ejemplo, posee un coeficiente de reparto aceite/agua de 9.5 lo cual facilita la entrada al axón nervioso aboliendo la conducción. El TEPP posee un coeficiente de reparto aceite/agua de 0.14 lo cual lo da una alta solubilidad en agua. Es muy activo como anticolinesterásicos "in vitro", no penetra al axón, pero actúa sobre las colinesterasas sinápticas.
  - b) De la estabilidad del tóxico en medio acuoso a la hidrólisis.

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..  
... ..  
... ..

... ..  
... ..  
... ..

... ..

- e) La resistencia del tóxico a la detoxificación "in vivo", de la transformación a una sustancia más activa, de la afinidad relativa del tóxico por una enzima particular, del grado de reactividad del tóxico con la acetilcolinesterasas y del grado de irreversibilidad, de la especie (sexo-edad), por ejemplo, el paration parece ser más tóxico para las hembras que para los machos, en cambio los machos parecen ser más susceptibles al OMPA y Mipafos.

#### 16.9. HISTOPATOLOGIA

1. El DFP, ISOPESTOX, TOCP poseen una actividad anticolinesterasas muy selectiva.
2. El DFP, ISOPESTOX, TOCP; a una sola dosis o crónicamente producen parálisis en animales tales como los conejos y los pollos.
3. En caso del TOCP se producen lesiones nerviosas, tales como demielinización del nervio periférico, degeneración celular y degeneración grasa del cordón espinal. Estos cambios suceden más rápido que la disminución de las pseudocolinesterasas, lo mismo sucede con el ISOSTOX y el DFP. Con el Paraoxon no se presentan estos cambios.
4. La demielinización no parece ser una consecuencia de la inhibición de las pseudocolinesterasas.

#### 16.10. ACCION DE LOS ORGANOFOSFORADOS

1. Acción cardiovascular: vasodilatación con caída de la presión sanguínea. Arritmias cardíacas tales como bradicardia, depresión auricular, del nodo auriculoventricular y de la conducción del haz de Hiss.
2. Acción gastrointestinal: incremento del tono, amplitud de la contracción y del peristaltismo en el estómago o intestino. Estimulación de la secreción gastrointestinal y de glándulas exocrinas.
3. Acción exocrina: acción estimulante de todas las glándulas exocrinas, con innervación colinérgica postganglionar, tales como

las glándulas del sudor, salival y lagrimal.

4. Acción respiratoria: broncoespasmo y secreción glandular a partir del árbol bronquial. Estancamiento de fluidos y moco en los pulmones y elementos bronquiales.
5. Sistema nervioso central: Estimulación respiratoria seguida por depresión respiratoria.
6. Músculo esquelético: Fasciculaciones rápidas y asincrónicas, trémulos, seguido de cansancio y parálisis.

#### 16.11. TRATAMIENTO

Los cuatro puntos fundamentales son:

1. Restauración del aire y corrección de la hipoxia
2. Administración de atropina, oximas y difenhidramina
3. Descontaminación
4. Investigación en la escena del envenenamiento

#### 16.12. RESTAURACION DE LA AIREACION Y CORRECCION DE LA HIPOXIA

La boca y la faringo deben ser limpiadas de secreciones con un succionador. Algunas veces es necesario intubación endotraqueal. Se recomienda lavado gástrico si se hace a tiempo. Puede ser necesario realizar aspiración del vómito. Un método para producir respiración artificial a base de presión positiva o 50% de oxígeno por medio de un cateter nasal puede ser utilizado para corregir la hipoxia.

#### 16.13. TERAPIA CON ATROPINA

La atropina es la droga de elección y debe ser administrada tan pronto sea posible. Esta terapia debe ser continuada hasta obtener una dilatación pupilar. El tratamiento debe ser rápido y fuerte. Algunos pacientes son usualmente resistentes a la atropina y necesitan grandes dosis. Inicialmente se puede administrar 2-4 mg. por vía endovenosa y estas pueden ser repetidas cada 5 ó 10 minutos. El mantener la dilatación pupilar y un pulso de 140 latidos por mi-

nuto es lo más importante en el tratamiento. Hay algunos casos en los cuales se requiere un tratamiento por 18 días, reportando casos en los cuales se han usado hasta 445 mg diarios. Es muy importante administrar la atropina antes de que sea llevado al hospital. En casos de trabajadores o aplicadores intoxicados se recomienda que se administre una o dos dosis antes de llegar a la casa. La Organización Mundial de la Salud recomienda que se mantenga un tipo de inyector automático especialmente durante la época de fumigación.

#### 16.14. TERAPIA CON OXIMA

La Pralidoxima es la oxima más comúnmente usada en el tratamiento en casos de envenenamientos por organofosforados. Es particularmente útil en aliviar la debilidad muscular y parálisis de los músculos respiratorios. Se debe dar en combinación con atropina, y tan pronto como sea posible. La dosis usual es de 1 g. administrado intravenosamente y preferencialmente en forma de transfusión en 250 ml. de solución salina en un tiempo de 30 minutos. Una segunda dosis debe darse al cabo de una hora.

Estas oximas actúan sobre la unión del organofosforados con las colinesterasas rompiendo o impidiendo esta unión y dejando la enzima libre. Las oximas no son uniformemente activas contra todos los organofosforados y no están recomendadas en casos de envenenamiento por carbamatos.

#### 16.15. DESCONTAMINACION

Remover al paciente del sitio de contaminación. Lavar al paciente con agua y jabón, nunca frotarlo ni lavarlo con alcohol por que se favorece la absorción. Puede darse un emético o realizar un lavado gástrico. Nunca administrar sustancias aceitosas. Hay que tener particular atención en lavar muy bien la piel cabelluda.

16.6. CONTRAINDICACIONES

Están contraindicadas la morfina, la epinefrina, la fenotiasina.  
 Además las fenotiasinas, los barbitúricos, clordiasopoxido, el  
 meprobamato potencian la acción del paratión en ratas, esta poten-  
 ciación se realiza solamente con los organofosforados que tienen  
 acción sobre el S.N.C.