

INTOXICACION POR ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS (Inhibidores de las Colinesterasas)

Néstor Peña B.*

1. DEFINICION

Estos inhibidores de las Colinesterasas son un grupo de sustancias químicas cuyo principal uso es su utilización como insecticidas agrícolas, para controlar parásitos de los animales domésticos y para combatir moscas, mosquitos y otras plagas.

2. MODO DE ACCION

Los organofosforados inhiben las colinesterasas verdaderas y las pseudocolinesterasas en forma competitiva e irreversible.

Los carbamatos por el contrario, lo hacen en forma reversible y por tanto su principal acción se ejerce a nivel neuromuscular, alterando la transmisión de los impulsos.

Los efectos farmacológicos de estos compuestos se derivan o son una consecuencia de su acción farmacodinámica, produciendo un desequilibrio en el sistema enzimático de los mecanismos neuromusculares en los que la acetilcolina sirve como mediador químico en la

* Médico Veterinario. Programa de Patología y Toxicología, Laboratorio de Investigaciones Médico Veterinarias, ICA, Apartado Aéreo 29743, Bogotá.

transmisión de los impulsos a nivel ganglionar, sistema parasimpático y posiblemente a nivel del sistema nervioso central.

Las acetilcolinesterasas o 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.

Las butirilcolinesterasas o pseudocolinesterasas inespecíficas están presentes en varios tipos de células nerviosas del sistema nervioso central y periférico, en el plasma, hígado y otros órganos. También contribuyen a hidrolizar la acetilcolina.

3. SINTOMAS

3.1. MUSCARINICOS.

Acción sobre los elementos nerviosos post ganglionares y son: Anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, hipermotilidad intestinal, sudoración, salivación, diarrea, espasmo pulmonar, cianosis, incontinencia urinaria y fecal.

3.2. NICOTINICOS.

Acción sobre estructuras preganglionares y motor somático, produciéndose al comienzo una extensa estimulación y posteriormente una parálisis de los músculos voluntarios. Usualmente hay debilidad y fatiga generalizada, trémores involuntarios, fasciculaciones y flacidez.

3.3. SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Ejercen una acción directa que comprende una estimulación inicial y finalmente la muerte por depresión de la actividad. Los síntomas principales son: Cefalea, tensión, irritación, ataxia, somnolencia, confusión mental, dificultad en la marcha, convulsiones, disminución de reflejos y del control de esfínteres y finalmente coma.

3.4. CAUSA DE LA MUERTE.

Paro respiratorio por parálisis de los músculos responsables de la respiración.

3.5. LESIONES.

Los cambios patológicos asociados con la intoxicación aguda tanto para los insecticidas organoclorados, carbamatos y organofosforados son usualmente mínimos e inespecíficos.

Si hubo convulsiones antes de la muerte, acompañada de alta temperatura corporal (como sucede a menudo con los organoclorados) se pueden observar las vísceras inflamadas y edematosas; a menudo los intestinos se encuentran de color pálido. Se pueden observar pequeñas hemorragias a través de la superficie corporal, pero específicamente a nivel del corazón; pueden hallarse hemorragias difusas en el endocardio y epicardio. Generalmente, se observa congestión pulmonar, hemorragias y edema; el cerebro y la médula espinal frecuentemente se encuentran congestionadas y edematosas.

4. TRATAMIENTO

4.1. DESCONTAMINACION.

Mediante la remoción de los animales del sitio de contaminación, lavado con agua y jabón, sin frotar. No administrar sustancias aceitosas ni alcohol.

4.2. RESTAURAR EL AIRE Y CORREGIR LA HIPOXIA.

Eliminar secreciones de boca y faringe. Lavado gástrico si se puede realizar a tiempo.

4.3. TERAPIA CON ATROPINA.

Droga de elección que se debe suministrar tan pronto sea posible; esta terapia se debe realizar hasta obtener dilatación pupilar.

Bovinos: 0-5 mg/kg de peso I.V. repetir si es necesario

Equinos: 65 mg Dosis total

Caninos: 2 mg $\frac{1}{4}$ Dosis I.V. y el resto S.C. o I.M.

Lo importante es mantener la dilatación pupilar.

4.4. TERAPIA CON OXIMAS (Pralidoxima).

Un g I.V. o en transfusión en 250 ml de solución salina y en 30'. Se debe usar una segunda dosis a la hora.

Estas oximas se deben usar en combinación con la atropina; alivian especialmente la debilidad muscular y la parálisis de los músculos respiratorios al actuar sobre la unión del fosforado con la colinesterasa rompiendo o impidiendo esta unión y dejando libre la enzima. Sin embargo, estas oximas no actúan uniformemente contra todos los organofosforados y no están recomendadas en la intoxicación por CARBAMATOS.

4.5. TERAPIA CON DIFENHIDRAMINA.

5 mg/kg I.V. lento.

5. INTOXICACION POR ORGANOCOLORADOS

El primer producto de este grupo de compuestos insecticidas en ser sintetizado fue el D.D.T. en 1874; sin embargo, sólo vino a aplicarse durante la II Guerra Mundial para combatir algunos tipos de insectos que amenazaban la salud humana.

Las primeras investigaciones y experiencias parecían indicar que estos insecticidas eran tan inocuos como eficaces y aunque hasta el presente su mecanismo de acción es prácticamente desconocido, análisis más detallados, comprobaron que estos productos se acumulan en la grasa animal y humana y se excretan en la leche de todos los mamíferos, además de ser retenidos por todas las plantas y suelos.

Generalmente, éstos son estimulantes o depresores difusos del Sistema Nervioso Central. Los trémores musculares observados en la intoxicación con DDT son el resultado de efectos locales sobre las fibras nerviosas y de la estimulación de los reflejos espinales.

5.1. SIGNOS CLINICOS.

Al actuar como estimulantes o depresores del Sistema Nervioso Central, los signos clínicos corresponden a signologías de este tipo que generalmente se manifiestan de varias formas, pero en especial son de tipo neuromuscular. Aunque es poco probable que un animal intoxicado desarrolle todos los síntomas posibles, existe suficiente similitud entre éstos para reconocer e identificar el síndrome. El comienzo de los síntomas se presenta de unos pocos minutos a unos pocos días después de la exposición, pero usualmente ocurre dentro de las primeras 24 horas. Los signos pueden ser progresivamente severos en naturaleza o pueden ser explosivos y fulminantes. Al comienzo, los animales pueden estar recelosos, hipersensibles o beligerantes. Posteriormente, se pueden presentar fasciculaciones de la cara y los músculos cervicales, espasmos de los párpados, músculos de los cuartos anteriores y finalmente de los posteriores.

Se pueden presentar continua o intermitentemente convulsiones clónico-tónicas, las cuales pueden continuar hasta la muerte o bien se repiten intermitentemente, alternándose con períodos de depresión del Sistema Nervioso Central. Algunos animales pueden llegar a incrementar la agitación; a menudo se ponen frenéticos y pierden la coordinación; pueden chocar contra objetos, caminar sin rumbo fijo o moverse en círculos; pueden también tomar posiciones anormales. Otros tratan de esconder la cabeza entre los miembros anteriores; ésto se puede acompañar por movimientos de masticación e incremento en el flujo de saliva. Algunos animales pueden presentar coma por varias horas antes de la muerte.

5.2. LESIONES.

La exposición crónica a los clorinados puede ocasionar cambios celulares a nivel hepático que incluyen un incremento en la deposición

de grasas, marginación de los gránulos del citoplasma, hipertrofia de los hepatocitos, formación de cuerpos linfoides citoplasmáticos e incrementarse la cantidad del retículo endoplasmático liso.

En casos crónicos se pueden observar alteraciones degenerativas y problemas genéticos especialmente en áreas donde es muy intenso el uso de estos insecticidas.

5.3. TRATAMIENTO.

Como no se conoce el mecanismo exacto por el cual ocurre la intoxicación por estos compuestos no existe un antídoto específico. A pesar de esto, es posible tratar con éxito un alto porcentaje de las intoxicaciones mediante el empleo de narcóticos o anestésicos, como los barbitúricos o el hidrato de cloral, a fin de dominar la excitación y las convulsiones. En ocasiones, puede ser necesario producir anestesia general para evitar las convulsiones, pero esto se debe evitar siempre que sea posible. Se puede tratar de eliminar el tóxico mediante lavado gástrico y aplicación de un purgante drástico; también controlar la temperatura y aplicar sales de Ca (gluconato); hidratar con soluciones dextrosadas.

6. INTOXICACION POR ARSENICO INORGANICO

El arsénico es causa de intoxicaciones relativamente frecuentes en los animales domésticos, debido a su utilización como rodenticida, herbicida e insecticida.

La mayoría de las formulaciones de pesticidas donde este metal es utilizado incluyen la forma de trióxido de arsénico (arsénico blanco) y arsénico sódico, los cuales son más frecuentemente utilizados

como herbicidas. Existen también otras sales de arsénico como son los arsenatos de sodio, potasio, calcio y plomo, compuestos usados generalmente como matamalezas y defoliantes, especialmente en cultivos de algodón y árboles frutales.

Por otra parte, el acetoarsenito de cobre (verde de París), el trióxido de arsénico y el arsenato de plomo, tienen muy buenas propiedades insecticidas y por este motivo son utilizados ampliamente en este sentido.

6.1. TOXICIDAD.

El hombre y los animales pequeños son altamente susceptibles a la intoxicación por arsénico inorgánico, pero la intoxicación es más frecuente en la especie bovina y felina como resultado de la contaminación de su fuente de alimento. La frecuencia en la incidencia es seguida de cerca por otros animales que consumen forrajes como son los ovinos y equinos. La intoxicación por estos compuestos es en cambio ocasionalmente vista en el perro y es mucho más rara en los cerdos y aves.

La toxicidad de las formulaciones a base de arsénico inorgánico varía con la especie animal expuesta, la formulación del arsénico (arsenicales trivalentes, más tóxicos que los pentavalentes), la solubilidad de la formulación, la rata de exposición, la rata de absorción a través del tracto gastrointestinal y la rata de metabolismo y eliminación por el individuo expuesto. En la práctica, las preparaciones más tóxicas corresponden a los herbicidas y defoliantes en los cuales el arsénico se encuentra en forma trivalente altamente soluble.

La dosis letal para la mayoría de las especies animales, se encuentra en un rango 1-25 mg/kg de peso corporal para el arsénico

sódico, mientras que para el trióxido de arsénico ésta es de 3 a 10 veces menos tóxica.

Experiencias de campo indican que los animales débiles y deshidratados son mucho más susceptibles, condición que probablemente es ocasionada por la disminución de la eliminación a través de los riñones.

En los animales, la intoxicación se manifiesta generalmente como un síndrome agudo o subagudo. La intoxicación crónica ha sido reportada pero ésta es más frecuente en el hombre.

6.2. MECANISMOS DE ACCION.

Las formas solubles, como el arsénico sódico son absorbidas rápidamente a través de toda la superficie corporal. El trióxido de arsénico y otros arsenicales menos solubles son poco absorbidos a través del tracto gastrointestinal y en su mayor parte son eliminados en las heces sin sufrir mayor transformación. Una vez absorbidos, el arsénico pentavalente es rápidamente eliminado por los riñones, mientras que la forma trivalente es más rápidamente eliminada al intestino a través de la bilis.

Ultimamente se cree que todos los arsenicales actúan reaccionando con los grupos sulfhidrilos de las células y ésto trae como resultado que el sistema enzimático a base de estos grupos y que es esencial para el metabolismo celular se inhiba. Por tanto, el efecto es un bloqueo sobre el metabolismo de las grasas y carbohidratos y la respiración celular.

Los efectos del arsénico se observan primero sobre aquellos tejidos ricos en sistemas oxidativos como son en primer término el

tracto gastrointestinal, los riñones, hígado, pulmones y epidermis. Este es un potente tóxico capilar y aunque su acción se manifiesta sobre todo este sistema, su acción es mucho mayor sobre el área esplénica.

El daño capilar y la dilatación de éstos ocasiona la transudación de plasma al tracto digestivo, reduciéndose el volumen corpuscular sanguíneo en forma rápida. La presión sanguínea falla entonces a niveles de shock y el músculo cardíaco se deprime contribuyendo a la falla cardíaca. La transudación del plasma capilar ocasiona la formación de vesículas y la presencia de edema en la mucosa gastrointestinal.

La nefrosis es comúnmente observada en el hombre y pequeños animales. Los capilares a nivel del glomérulo se observan dilatados y permiten el escape de plasma, lo que se traduce en edema y degeneración tubular de varios grados. La anhidremia resultante de la pérdida de fluídos y la baja presión sanguínea contribuyen entonces a la oliguria característica de la intoxicación. La orina contiene usualmente proteínas, glóbulos rojos y cilindros.

A continuación de la exposición percutánea, se observa dilatación capilar y degeneración que puede ocasionar la formación de vesículas y edema; posteriormente se puede observar la piel seca y apergaminada; en este estado ésta fácilmente se resquebraja y cae proporcionando las condiciones necesarias para la contaminación bacterial.

El fenómeno por el cual se dice que el arsénico es acumulado en los tejidos y excretado lentamente, parece ser cierto únicamente para el hombre y las ratas. La mayoría de los ganados y los pequeños animales aparentemente lo eliminan rápidamente.

6.3. SIGNOS CLINICOS.

Las intoxicaciones sobreagudas y agudas son usualmente explosivas y cursan con alta morbilidad y mortalidad en un período generalmente corto (2-5 días).

Los síntomas se manifiestan por intenso dolor abdominal, marcha tambaleante, debilidad extrema, temblores musculares, salivación, vómito (en perros, patos, cerdos y aún en bovinos), diarrea, pulso rápido, postración, atonía ruminal, temperatura normal a subnormal, colapso y muerte.

En la intoxicación subaguda, los animales pueden vivir por varios días y se aprecian deprimidos, con anorexia, diarrea acuosa; al principio se incrementa el flujo de orina, siendo rápidamente seguido por anuria; se observa rápida deshidratación, sed, parálisis parcial de los miembros posteriores, temblores musculares, estupor; las extremidades se encuentran frías, la temperatura es subnormal y finalmente se presenta la muerte. La diarrea acuosa puede contener restos de mucosa intestinal y sangre. En algunos casos se observan convulsiones, pero esto no es lo más usual.

6.4. LESIONES.

Los hallazgos post-mortem incluyen congestión de la mucosa gástrica (abomaso en los rumiantes), que puede ser localizada o generalizada; congestión de la mucosa del intestino delgado, la cual a menudo se localiza en la primera porción del duodeno; el contenido gastrointestinal algunas veces es fétido; el hígado es de color amarillo pálido y los pulmones están congestionados y edematosos. En los casos sobreagudos, ocasionalmente no se hallan lesiones. El estado inflamatorio es seguido por edema, ruptura de los vasos sanguíneos y necrosis de la mucosa y submucosa. A veces la necrosis puede progresar

y causar la perforación del estómago o del intestino. El contenido gastrointestinal puede contener sangre y restos de mucosa. También se observan hemorragias en el corazón y ocasionalmente en el peritoneo.

Los cambios histopatológicos incluyen edema de la mucosa y submucosa gastrointestinal, necrosis y pérdida de la mucosa epitelial, degeneración de los túbulos renales, cambios grasos en el hígado, necrosis y degeneración de los capilares del tracto digestivo, piel y otros órganos. En los casos donde la exposición ha sido cutánea, el estado seco, apergaminado y el resquebrajamiento y caída de la piel puede ser el cuadro predominante.

En los casos sobreagudos, agudos y subagudos, el arsénico tiende a concentrarse en el hígado y los riñones, cuyo contenido normal de arsénico es menor que 0,5 ppm. Niveles superiores a 10 ppm confirman la intoxicación.

6.5. DIAGNOSTICO.

Por los síntomas y análisis de arsénico en hígado, riñones, contenido gastrointestinal y orina.

6.6. TRATAMIENTO.

Ante todo se debe tratar de eliminar el tóxico mediante la inducción del vómito y la práctica del lavado gástrico. Administración de evacuantes intestinales, protectores de la mucosa.

6.6.1. Antídoto.

BAL (Dimercaptol) en dosis de 2,5 - 5 mg/kg de peso cada cuatro horas por los dos primeros días; cada seis horas en el tercer

día y dos veces diarias por los próximos diez días en grandes animales.

Tiosulfato de sodio oral e intravenoso, 20 - 30 g en 300 ml de agua y 8 - 10 g en una solución al 10 - 20%, respectivamente.

Hidratar mediante la utilización de soluciones electrolíticas.

En pequeños animales, cuando la sintomatología está presente, no se recomienda la administración de eméticos o el lavado gástrico.

Se debe usar BAL a la dosis de 6 - 7 mg/kg de peso tres veces diarias hasta la recuperación.

