

Intoxicación por Plaguicidas, Residuos en el Entorno Intramuros, Evaluación, y Efectos en la Salud

Dr. Cyrus Rangan, FAAP, FACMT

*Director de Toxicología y Evaluación Ambiental, Departamento de Salud
Pública del Condado de Los Ángeles*

*Subdirector Médico, Sistema de Control de Intoxicaciones del Estado de
California,*

Toxicólogo Médico, Hospital Infantil de Los Ángeles

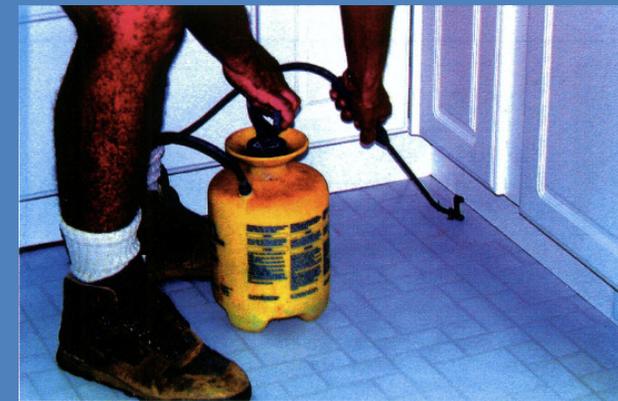
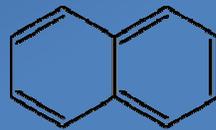
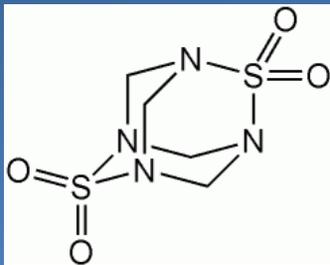


Objetivos de Aprendizaje

- Reconocer la diversidad de la química y toxicología de plaguicidas comunes
 - Énfasis en exposiciones intramuros
- Entender las propiedades químicas de plaguicidas, así como sus impactos en las vías de exposición del ser humano
- Ofrecer ejemplos específicos de plaguicidas de importancia clínica que pueden encontrarse en entornos intramuros
 - Vías y situaciones de exposición
 - Evaluación de exposición
 - Toxicología clínica
- Reconocer áreas emergentes de investigación en toxicología de plaguicidas
 - Bio-monitoreo, implicaciones en la salud de exposiciones crónicas de bajo nivel

Ejemplos Específicos de Plaguicidas y Riesgos por Exposición Intramuros

- Insecticidas organofosforados
- Insecticidas de N-metilcarbamato
- Bolitas plaguicidas
- Rodenticidas



Plaguicidas

- Cualquier sustancia cuya finalidad sea prevenir, destruir, repeler o mitigar alguna plaga
 - Bolitas plaguicidas (sólidas), insecticidas (líquidos, aerosoles, vapores), rodenticidas (cebos sólidos, polvos)

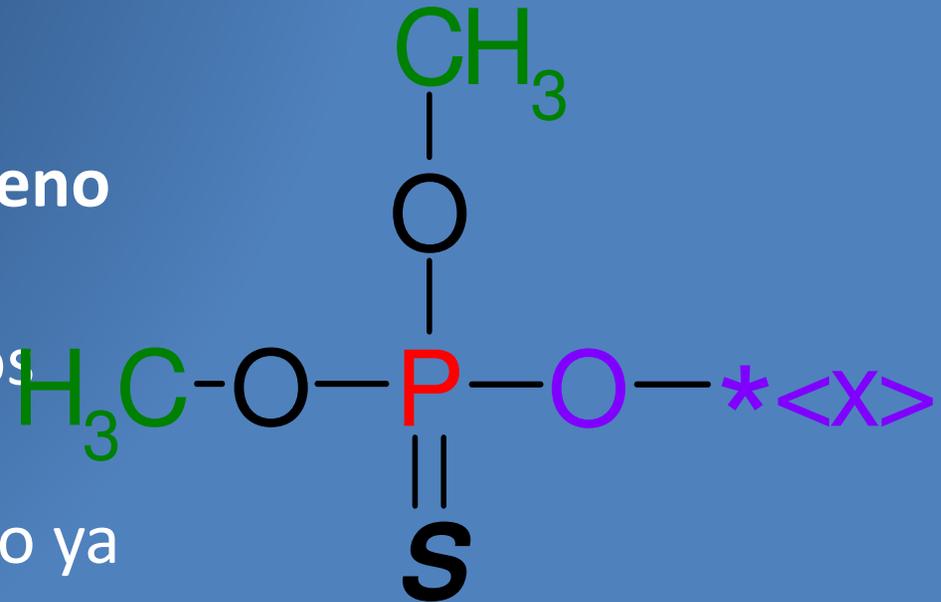


Uso Residencial de Plaguicidas

- Subgrupos de alto riesgo
- Posibles riesgos por exposición crónica
 - Asma
 - Cáncer
 - Disrupción endócrina
- Inquietudes han llevado a importantes decisiones normativas en los últimos 15 años

Insecticidas y el Entorno Intramuros: Organofosforados

- Estructura química común
- Átomo central de **fósforo**
- Doble enlace ya sea con **oxígeno** o **azufre**
- Dos grupos **alquilos** enlazados con oxígeno
- Un grupo saliente (**X**) enlazado ya sea con **oxígeno** o azufre
 - Altamente variable
 - Volatilidad y presión del vapor dependen de la composición química del grupo saliente



Organofosfato

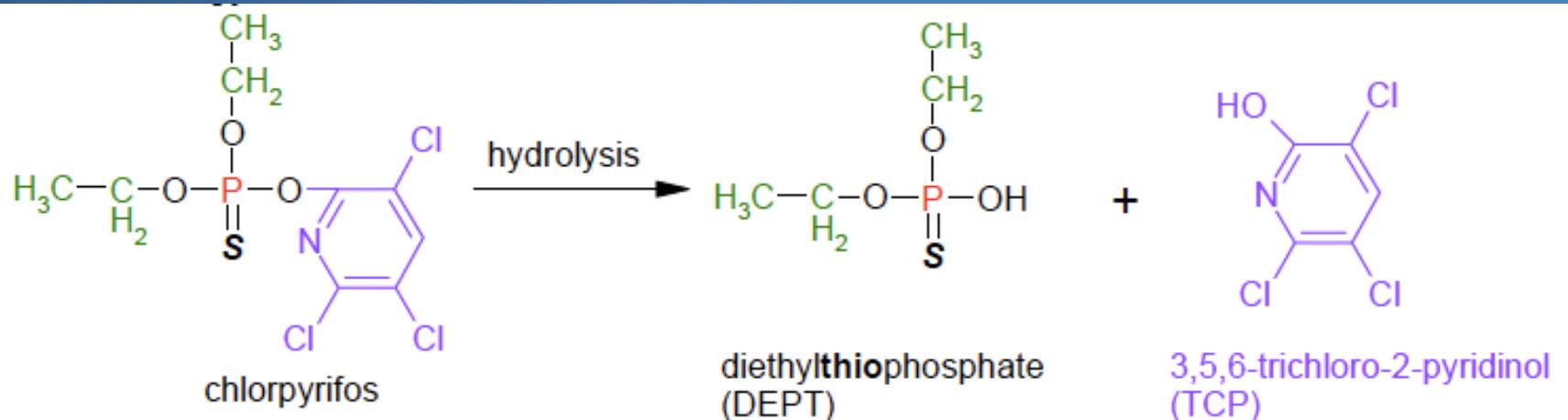
Organofosforados: Vías de Exposición en el Entorno Intramuros

- Inhalación
 - Mayor riesgo en caso de tiras insecticidas (DDVP) y formulaciones en aerosol
- Contacto Dérmico
 - Biodisponibilidad depende del organofosforado del que se trate
 - Puede ocasionar toxicidad sistémica
- Ingestión
 - Actividad de mano a boca con una superficie tratada
 - Importante para exposiciones pediátricas
- Trabajadores agrícolas (y sus familias) como población de alto riesgo



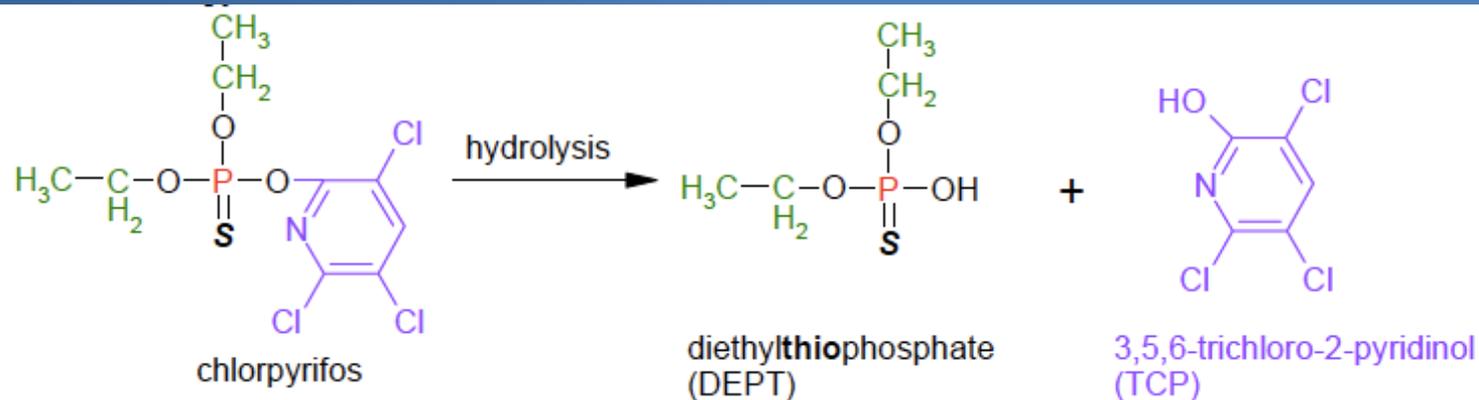
Destino Químico de los Organofosforados

- Los organofosforados experimentan cambios químicos en el ambiente (extramuros e intramuros)
- Las reacciones de transformación ocasionan desintoxicación
- Los residuos del ingrediente activo y los residuos de la desintoxicación permanecen en superficies intramuros
- Ejemplo del Clorpirifos
 - Bajo hidrólisis se convierte en dialquilfosfato y tricloropiridinol (TCP)



Residuos de Organofosfato en el Entorno Intramuros

- Estudio de Exposición Pediátrica a Plaguicidas Persistentes (Morgan MK et al., J Expo Analysis Environ Epi. 2004;1-13)
- La Fiabilidad del Uso de Bio-marcadores Urinarios para Estimar la Exposición Pediátrica a Clorpirifos y Diazinon (Morgan MK et al., J Expo Analysis Environ Epi. 2010 (en imprenta))
- Clorpirifos y su producto de degradación (TCP) se detectaron en 100% de muestras de polvo y superficies en hogares y guarderías



Toxicocinética de los Organofosforados: Absorción

Lo que el cuerpo hace al
plaguicida

Absorción



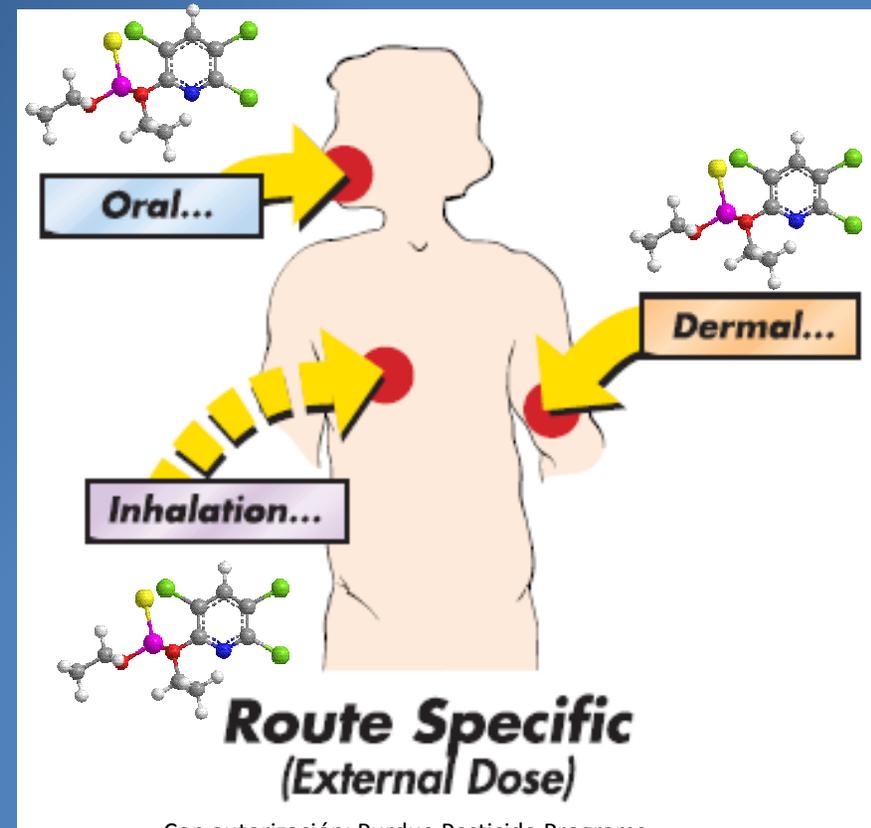
Distribución



Metabolismo



Eliminación

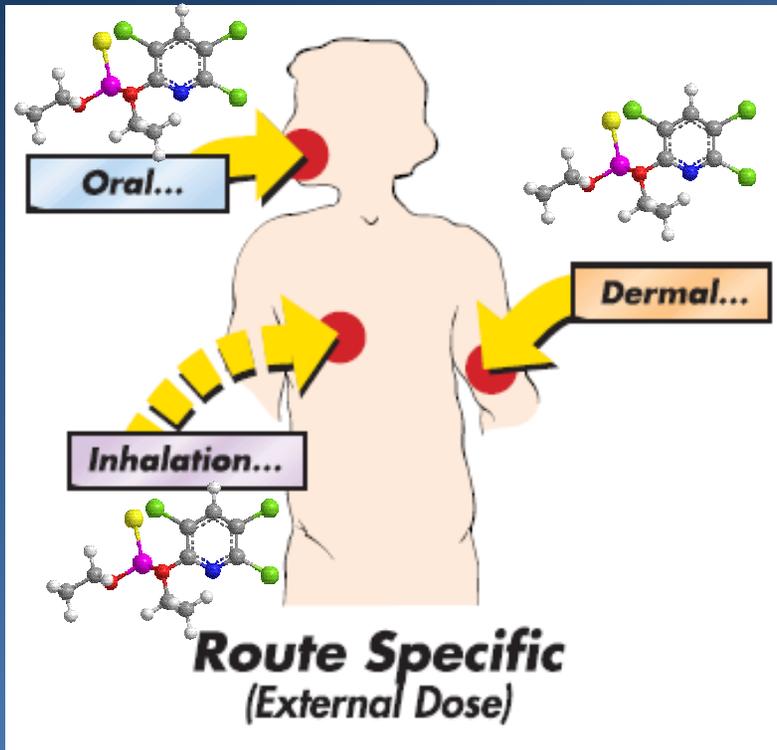


Dosis interna depende de vía de exposición y biodisponibilidad

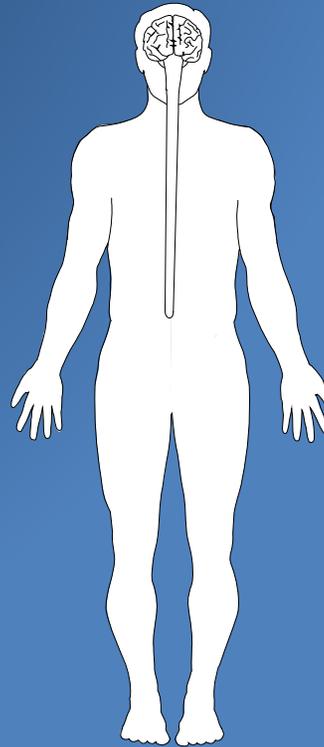
- Contraste exposición dérmica con exposición oral y por inhalación

Toxicocinética de los Organofosforados: Distribución al Sistema Nervioso

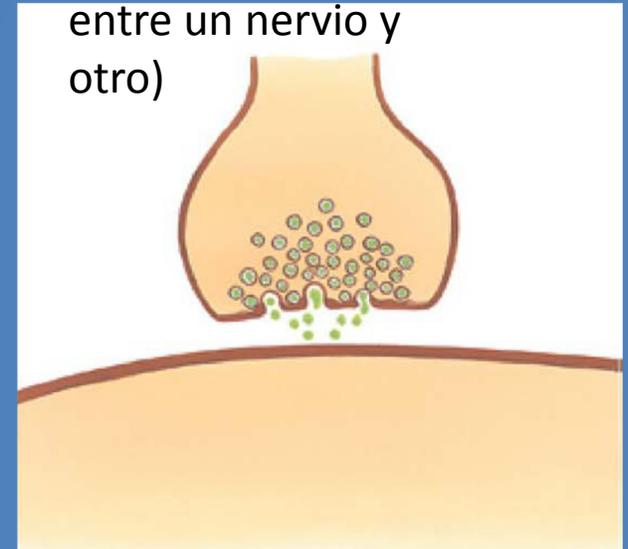
Absorción → Distribución → Objetivo



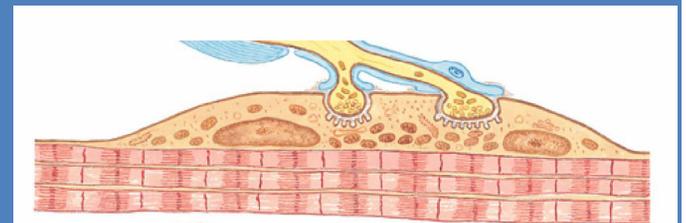
Con autorización: Purdue Pesticide Programs



Sinapsis (conexiones entre un nervio y otro)

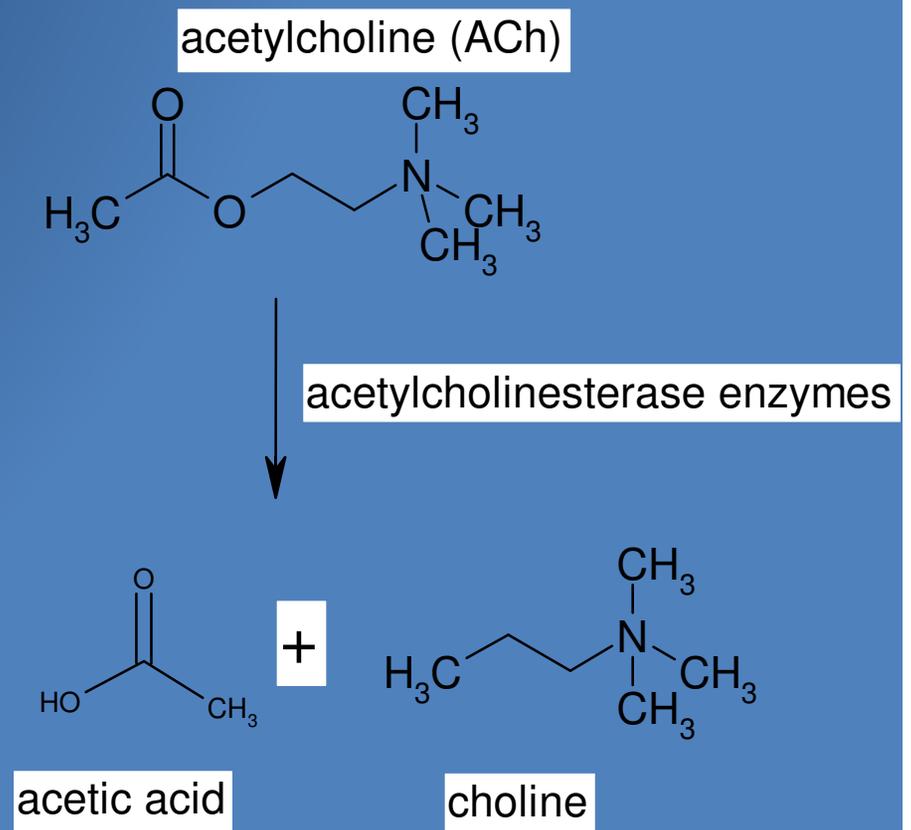


Unión neuromuscular



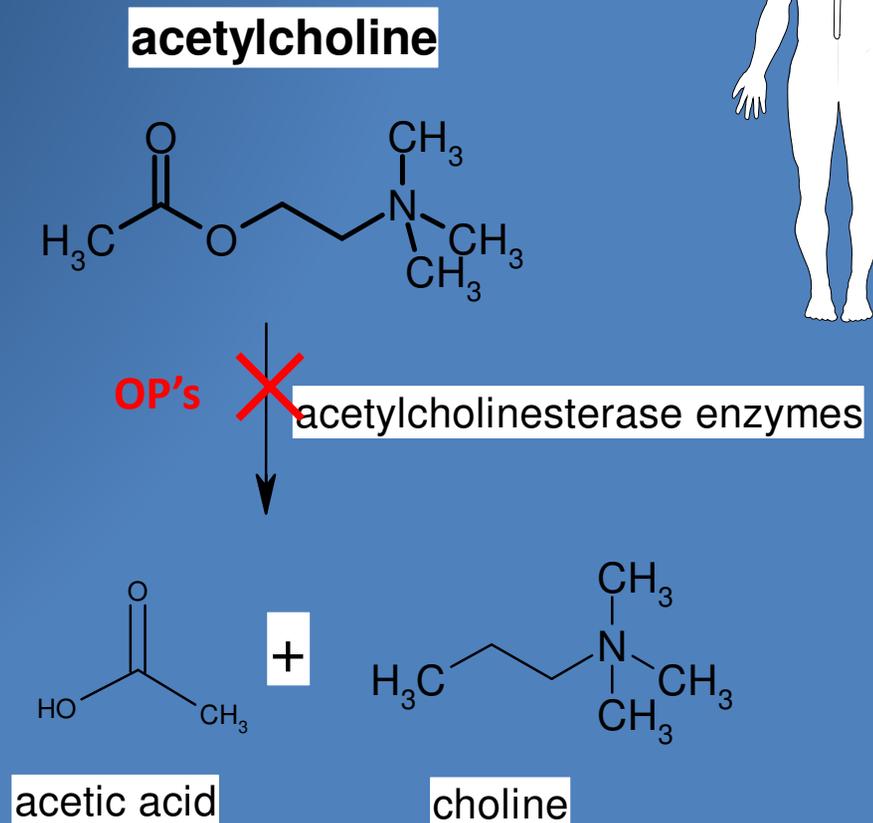
Toxicodinámica de los Organofosforados

- Los organofosforados son inhibidores de las enzimas de colinesterasa
 - Las enzimas de colinesterasa se presentan en insectos y mamíferos
 - Distintos tipos de enzimas de colinesterasa
 - Butirilcolinesterasa (en sangre)
 - Papel en metabolismo de xenobióticos, fármacos
 - **Acetilcolinesterasa (en sistema nervioso)**
 - Papel en metabolismo de neurotransmisores (acetilcolina)
 - OFs tienen potencias distintas
 - Alta: metil paratión
 - Menor: clorpirifos, malatión



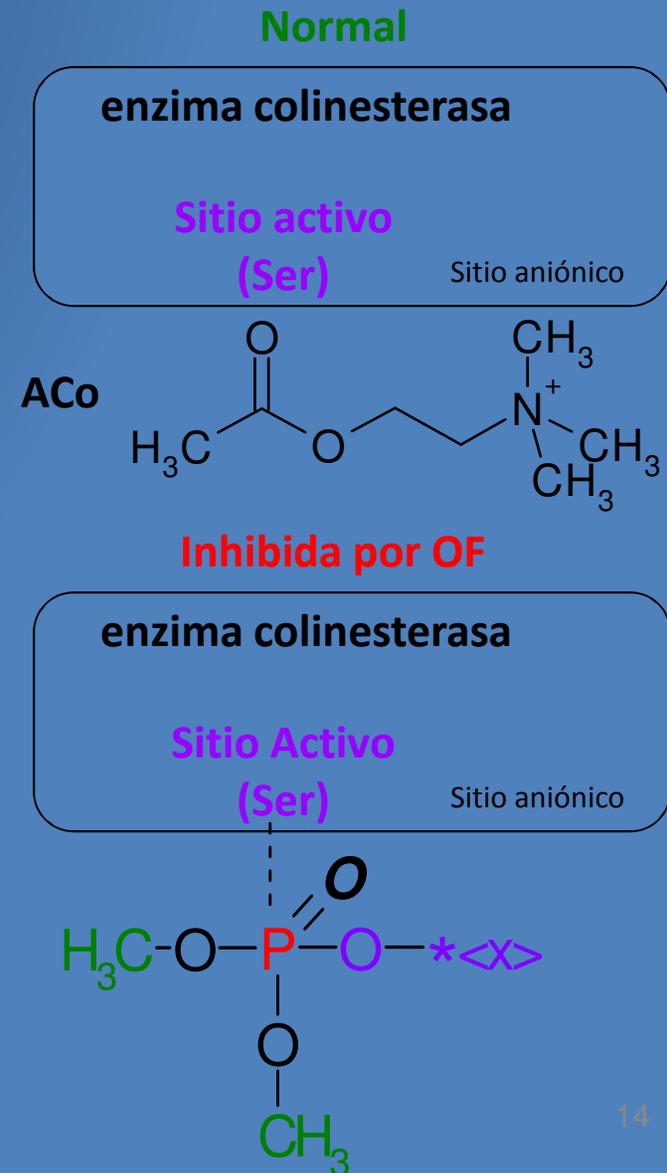
Efectos Toxicodinámicos de los Organofosforados

- Los inhibidores de colinesterasa bloquean al metabolismo de la acetilcolina (ACo)
 - Ocasiona acumulación (exceso) de acetilcolina en el sistema nervioso
 - Exceso de acetilcolina ocasiona actividad excesiva en receptores de acetilcolina en el sistema nervioso
 - Unión neuromuscular
 - Sistema nervioso parasimpático (autónomo)
 - Responsable de los procesos de “descanso y digestión” en el cuerpo
 - Sistema nerviosos central (cerebro)



Toxicodinámica de los Organofosforados

- Residuos del aminoácido **Serina (Ser)** en el sitio activo de la enzima colinesterasa
 - Sitio catalítico para la actividad de la esterasa
 - **Descompone** la ACo en colina y ácido acético
- Los OF se enlazan, y fosforilan, el sitio activo de la colinesterasa
 - Inhibe competitivamente que la enzima descomponga la ACo
- Existen diferencias importantes entre OF en su potencia para la inhibición de colinesterasa
 - Metil paratión (mayor potencia)
 - Clorpirifos (menor potencia)

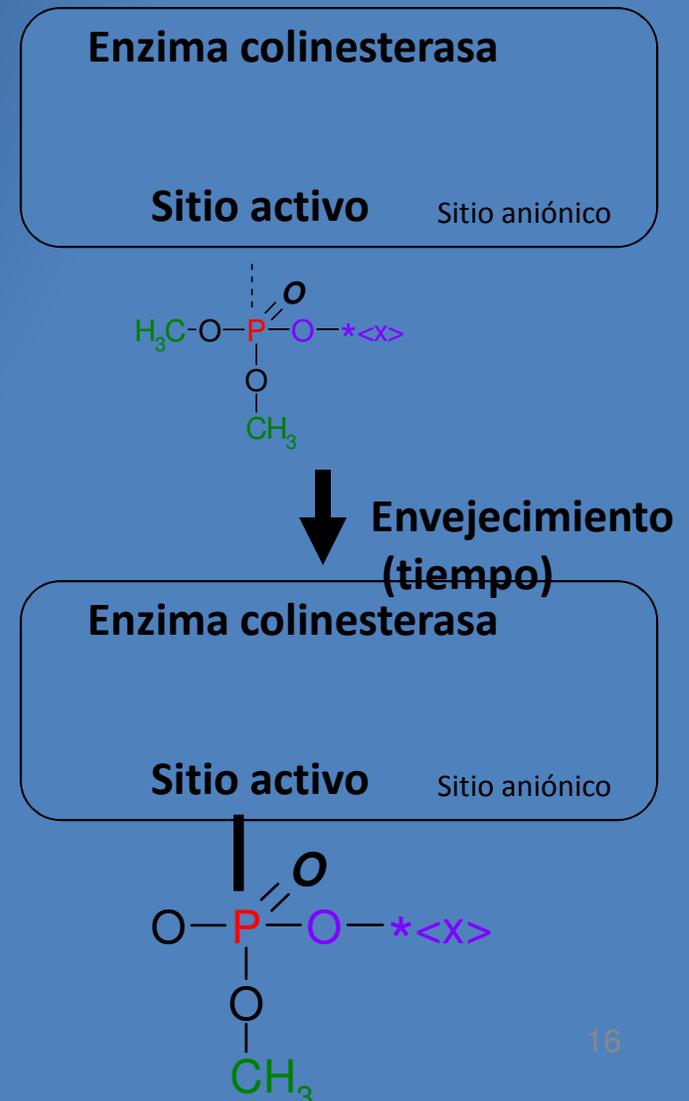


Efectos de Inhibidores de la Colinesterasa (OF) en el Sistema Nervioso

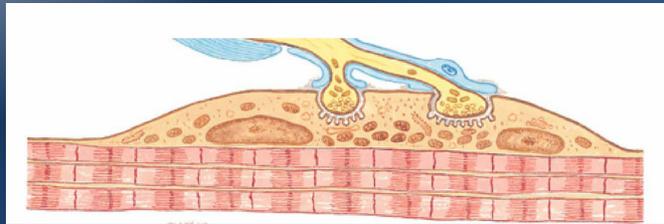
- La ACo se acumula en la unión neuromuscular
 - Estimulación excesiva del músculo
 - Fasciculaciones (contracciones anormales) seguidas por
 - Debilidad
 - Parálisis
- La ACo se acumula en el sistema nervioso
 - Estado mental alterado
 - Confusión, desorientación, delirio, convulsiones
- La ACo se acumula en receptores del sistema nervioso parasimpático (autónomo)
 - Funciones de “descanso y digestión”
 - Síndrome tóxico colinérgico
 - Salivación, lagrimado, orina, defecación/diarrea, síntomas en vías digestivas (náusea, vómito), emesis/ojos (miosis)
 - Efectos se revierten con atropina
 - La atropina se enlaza, bloquea competitivamente (antagoniza) los receptores de acetilcolina en el sistema nervioso parasimpático

Toxicodinámica de los Organofosforados

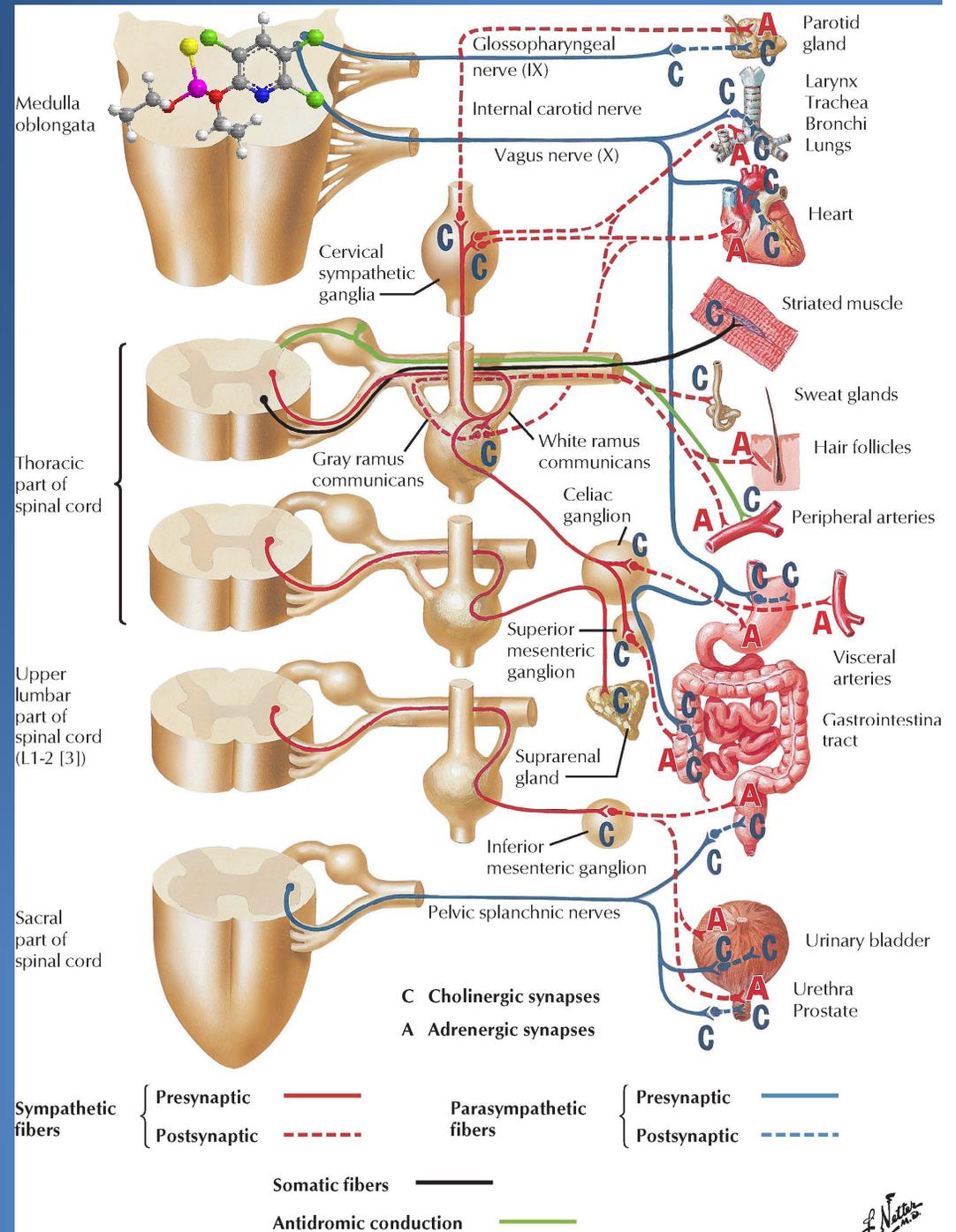
- Destino de la enzima colinesterasa inhibida
 - Enlace en sitio activo de OF puede espontáneamente hidrolizarse, regenerando enzima activa
 - Ataque nucleofílo en la enzima fosforilada puede hidrolizar el enlace en el sitio activo del OF (enzima regeneradora)
 - Antídoto (2-PAM, también conocido como pralidoxima) se utiliza para intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados
 - Modifica los efectos toxicodinámicos
 - el enlace en el sitio activo del OF se vuelve más estable y la enzima **se inhibe permanentemente**
 - “envejecimiento”
 - Para la regeneración es necesaria una nueva síntesis de enzimas colinesterasa



Toxicodinámica de los Organofosforados



- La acetilcolina como neurotransmisor
 - Unión neuromuscular
 - Receptores nicotínicos de ACo
 - Neurotransmisor en SNP (parasimpático)
 - Receptores muscarínicos de ACo
 - Neurotransmisor en SNC
- Los organofosforados inhiben las enzimas colinesterasa, ocasionando una acumulación de ACo en el sistema nervioso



Diagnóstico Clínico y de Laboratorio de la Intoxicación por Organofosforados

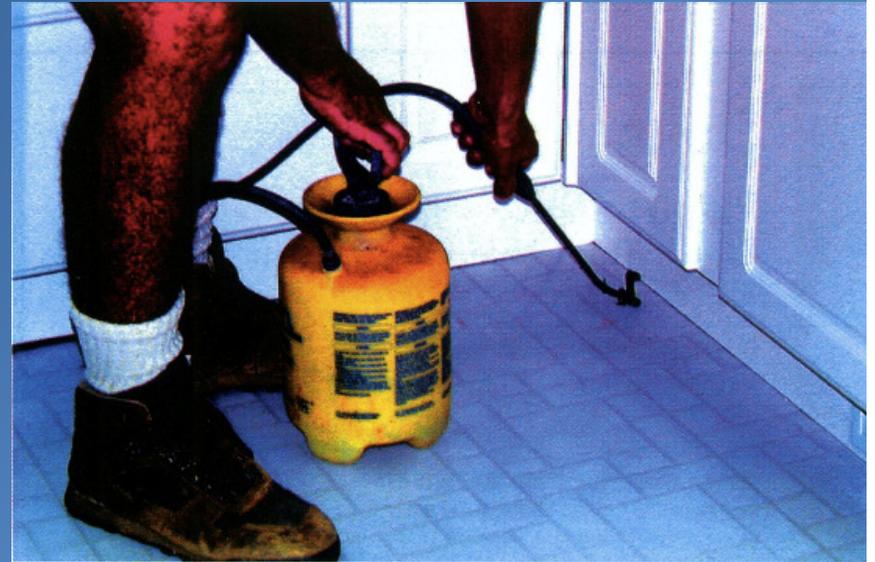
- Historial de exposición, indicios y síntomas clínicos
 - Esté consciente de situaciones comunes de exposición, poblaciones de alto riesgo
 - Realice evaluación de indicios y síntomas colinérgicos, y resultados de exploración física
- Los síntomas colinérgicos se correlacionan con el grado de inhibición de la enzima colinesterasa
 - Puede desarrollarse cuando la enzima se inhibe a menos de 70-80% de su actividad normal
- La actividad de la enzima colinesterasa (grado de inhibición) puede medirse en sangre
 - Suero (pseudocolinesterasa)
 - Células rojas (colinesterasa de células rojas)
 - Mejor correlación con la actividad de la colinesterasa en el sistema nervioso
 - **Biomarcador de efecto** más específico (aunque indirecto)



Enzimas de colinesterasa

Metil Paratión: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- 1994-6: Ohio (Condado de Lorain)
 - Cientos de habitantes afectados
 - Costo de saneamiento superior a \$20 millones de dólares
- Uso clandestino de metil paratión por parte de aplicadores de plaguicidas no autorizados



<http://www.atsdr.cdc.gov/alerts/961213.html>

Metil Paratión: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- Rubin, et al. (2002)
- Síntomas reportados después de aplicación
 - Dolor de cabeza, náusea, diarrea, mareos, cólicos abdominales, sudoración, salivación, confusión
 - Afectación a niños en mayor proporción
 - Algunos casos no se reconocieron como intoxicación por organofosforados
 - Gastroenteritis, deshidratación, infección de vías respiratorias superiores



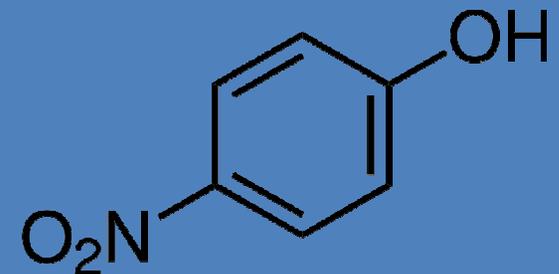
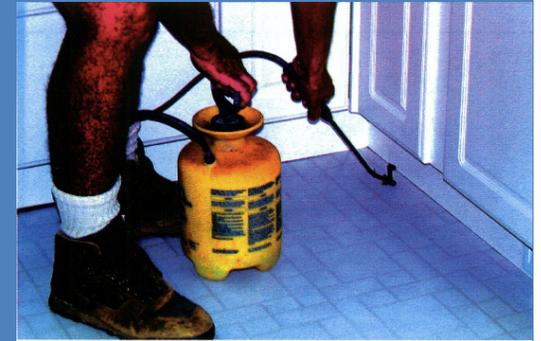
Metil Paratión: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- Rubin, et al. (2002)
- Serie de casos
 - Mujer de 43 años con múltiples visitas a urgencias dentro de un periodo de 1 año
 - Mensualmente rociaban su residencia
 - Principales malestares eran sibilancias, dolor de cabeza, tos
 - Una consulta con náusea, vómito
 - Sin fiebre o signos vitales anormales
 - Exploración física sin nada extraordinario



Metil Paratión: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- Rubin, et al. (2002)
- Serie de casos
 - Mujer de 43 años con múltiples visitas a urgencias dentro de un periodo de 1 año
 - Mensualmente rociaban su residencia
 - Principales malestares eran sibilancias, dolor de cabeza, tos
 - Una consulta con náusea, vómito
 - Sin fiebre o signos vitales anormales
 - Exploración física sin nada extraordinario

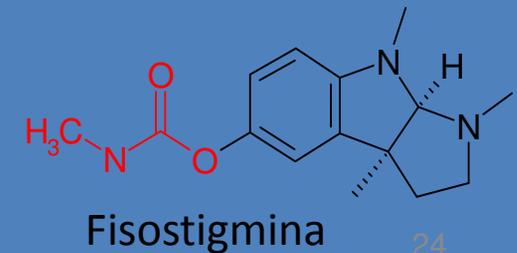
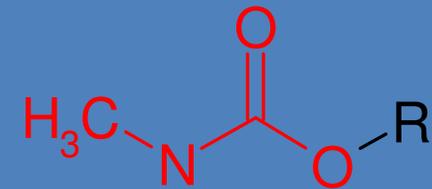


Residuos de Plaguicidas en el Hogar: Organofosforados

- Ya no se permite el registro de organofosforados para la mayoría de usos dentro de viviendas en EE.UU.
- Importancia de aplicaciones indebidas o almacenamiento de productos antiguos
- Entender la importancia de los antecedentes de exposición y hallazgos de exploraciones físicas
- Reconocer los indicios y síntomas de, síndrome tóxico colinérgico
- Aplicaciones y limitantes de bio-marcadores (de exposición y efectos)

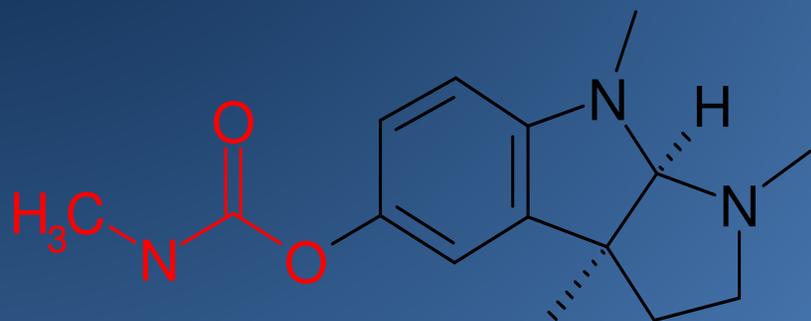
Residuos de Otros Plaguicidas en el Hogar: Insecticidas con N-Metil Carbamato

- Química
 - N-metil carbamatos
 - Ésteres de ácido carbámico
- Ciertos N-metil carbamatos se presentan de manera natural
 - Fisostigmina (de semillas de calabar)
 - Usos farmacéuticos modernos
- Otros en amplio uso para protección de cultivos

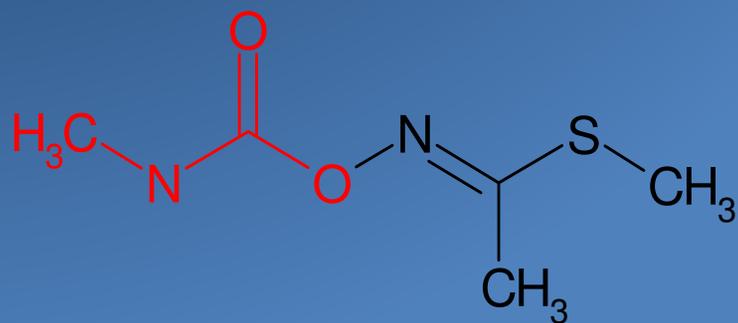
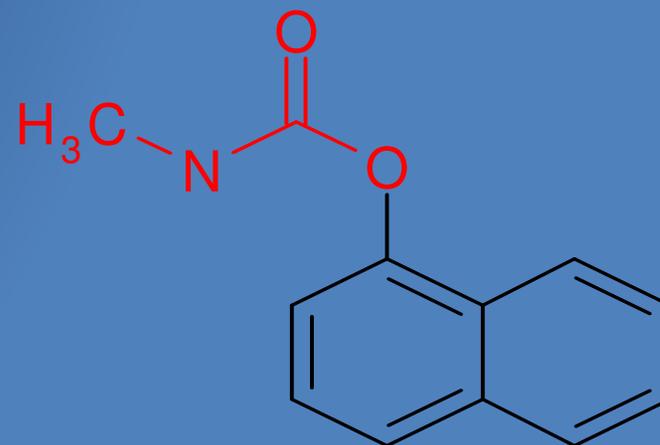


N-Metil carbamatos (Ejemplos)

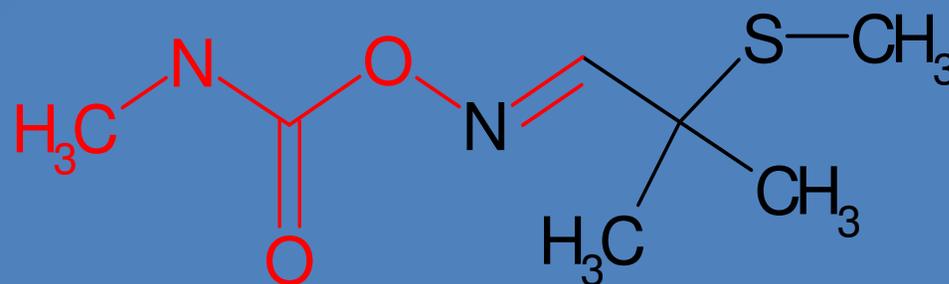
Fisostigmina(fármaco)



Carbaril



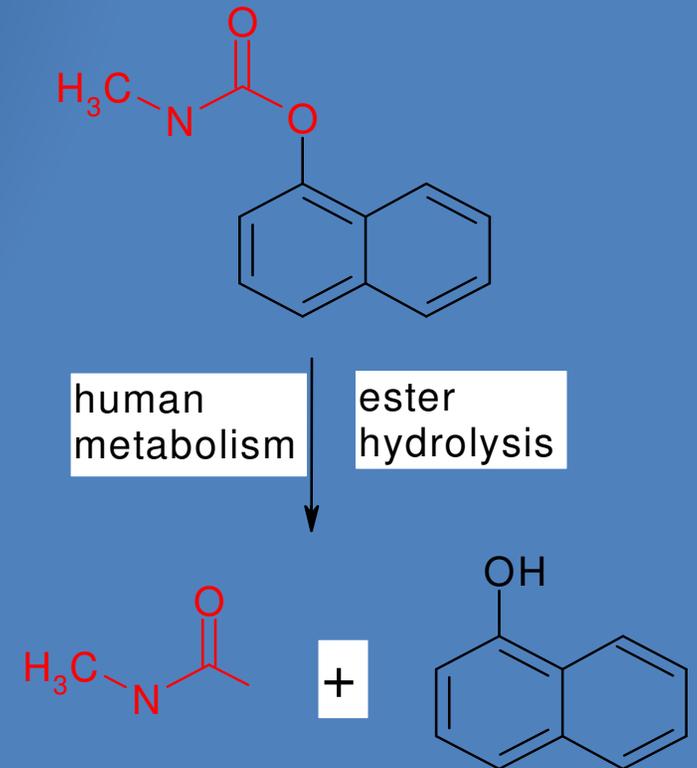
Aldicarb



Metomil

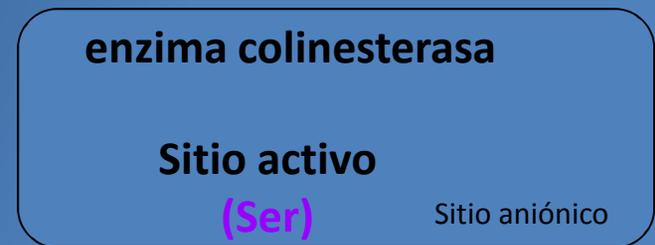
Toxicocinética del N-Metil carbamato (en seres humanos)

- La mayoría se absorben bien de las vías de ingestión (biodisponible por vía oral)
- Algunos (aldicarb) tienen biodisponibilidad importante por la vía dérmica
- Distribución varía en función de estructura química
 - Por lo general mayor que el volumen de plasma
 - Algunos tienen carga (ionizados) al pH fisiológico (pH=7.4)
 - Afecta la distribución a órganos objetivo
- Vías metabólicas incluyen hidrólisis de ésteres
 - Similar a lo que ocurre en el medio ambiente
- Eliminación en la orina
 - No son compuestos persistentes
 - Por lo general son de eliminación breve $t_{1/2}$ (horas)

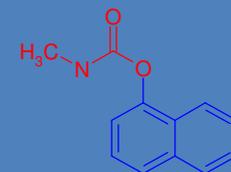


Toxicocinética del N-Metil carbamato

- Inhibidores **reversibles** de enzimas colinesterasa
- Se enlazan al sitio activo (esterasa) (residuo de **serina**) en enzimas colinesterasa
- Inhibe el sitio activo de la enzima colinesterasa
- Interacción con la enzima inhibida es inestable, de manera espontánea se disocia para volver a formar **enzima activa**

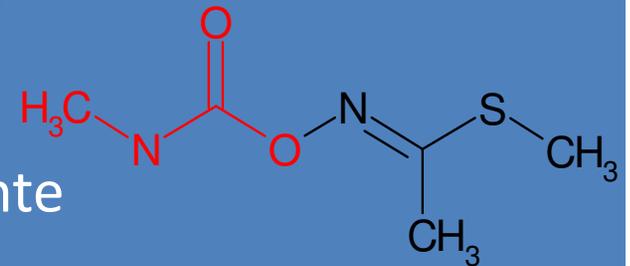


↓ Disociación espontánea



Intoxicaciones por Uso Clandestino Intramuros de N-Metil Carbamatos Como rodenticidas

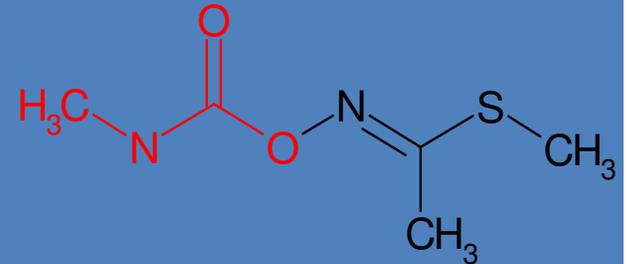
- Nelson, et al. (2001)
- Se reportaron síntomas tras la aplicación de *Tres Pasitos*
 - “Tres Pasitos”
 - Rodenticida que puede adquirirse legalmente en la República Dominicana
 - Muchas de las víctimas recientemente habían emigrado de la República Dominicana
 - Agrupación de incidentes que ocasionaron síndrome tóxico colinérgico
 - Incluyeron exposiciones intencionadas (suicidas) y accidentales por aplicación residencial indebida
 - Se identificó que el ingrediente activo era aldicarb
 - No está autorizado para usos intramuros en EE.UU.



Aldicarb

Intoxicaciones por Uso Clandestino de Aldicarb (*Tres Pasitos*) como Rodenticida

- Nelson, et al. (2001)
- Se reportaron síntomas tras aplicación
 - Padres descubrieron a niño de 2 años comiendo una mezcla de arroz y *Tres Pasitos*, el cual habían aplicado
 - Presentaba letargo, vómito, crepitaciones pulmonares, pupilas puntiformes
 - El niño mejoró después de 3 mg. De atropina, ingresado a UCI
 - Extubación al día siguiente y recuperación completa



Aldicarb

Incidentes con Plaguicidas Clandestinos: Respuesta de Salud Pública

- El personal clínico debe conocer las dependencias normativas y de cumplimiento en caso de sospecha de incidentes de intoxicación por plaguicidas :
 - En ciertos casos es obligatorio rendir informes de intoxicaciones por plaguicidas a dependencias de salud pública
 - <http://www.npic.orst.edu/mcapro/PesticideIncidentReporting.pdf>
 - Listado de EPA de Productos Plaguicidas Clandestinos Frecuentes : <http://www.epa.gov/opp00001/health/illegalproducts/#products>



Tres Pasitos

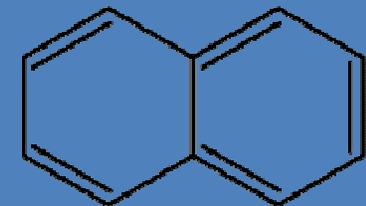
Incidentes con Plaguicidas Clandestinos: Cuestiones de Saneamiento y Aplicación de la Ley

- El saneamiento es complicado
 - Otros ingredientes en la formulación (que no aparecen en la etiqueta)
 - Fabricante del producto posiblemente pueda proporcionar información específica
 - <http://npic.orst.edu/manuf.htm>
- Dependencias normativas y de aplicación de la ley
 - Varían de un estado a otro
 - <http://npic.orst.edu/state1.htm>

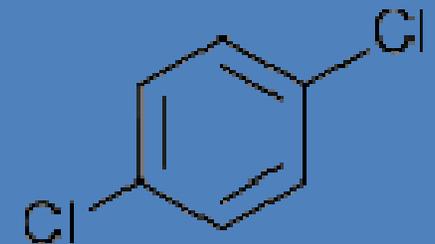
Otros Residuos Importantes de Plaguicidas en el Entorno Intramuros:

Bolitas

- Por lo general contienen naftalina o paradiclorobenceno
 - Experimentan sublimación
- Alta disponibilidad para uso por consumidores
- Con frecuencia se usan indebidamente
 - Ejemplos: colocación en sistemas de gestión del aire o en entrepisos
- Las exposiciones accidentales (pediátricas) también son muy frecuentes



naphthalene

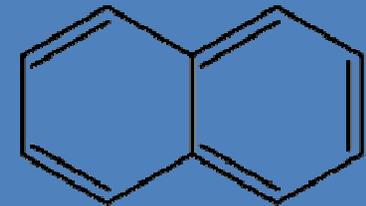


paradiclorobenceno

Residuos de Plaguicidas en el Entorno

Intramuros: bolitas de naftalina

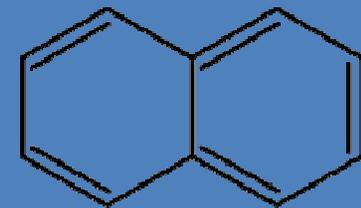
- Otras posibles fuentes de naftalina intramuros
 - Humo de tabaco, otros productos de la combustión
- Presencia de bolitas de naftalina es un importante contribuyente a niveles de naftalina en el aire intramuros
- La ATSDR estipula un nivel mínimo de riesgo (MRL) para naftalina
 - 0.0007 partes por millón (ppm)



naftalina

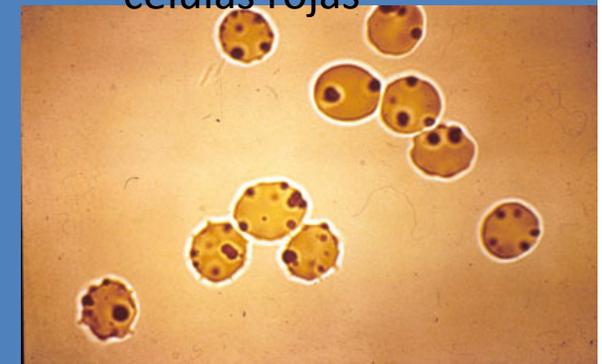
Residuos de Plaguicidas en el Entorno Intramuros: Toxicología de la Naftalina

- La exposición por ingesta es la vía más frecuente que ocasiona toxicidad severa
- Metabolismo hepático
 - Los metabolitos producen estrés oxidante
 - Oxidación de la hemoglobina
 - Cuerpos Heinz
 - Mayor susceptibilidad a hemólisis
 - Demora la presentación de indicios y síntomas
 - 1-2 días
 - Mayor susceptibilidad entre personas con deficiencia de G6PD
- Otros efectos, daños/inflamación de vías respiratorias, narcosis



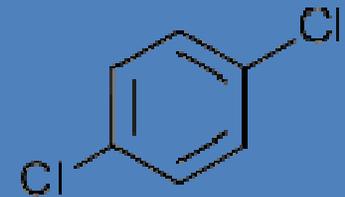
naftalina

Cuerpos Heinz en
células rojas



Otro Plaguicida de Importancia: Bolitas de Paradiclorobenceno

- El paradiclorobenceno es un ingrediente muy frecuente en bolitas plaguicidas
- Patrones similares de exposición a los de las bolitas de naftalina
- Su toxicología es distinta
 - Reacciones hemolíticas son poco probables
 - Exposiciones por ingesta
 - Náusea, vómito
 - Exposiciones por inhalación
 - Dolor de cabeza, irritación de membranas mucosas



paradiclorobenceno

Residuos de Plaguicidas en el Entorno Intramur

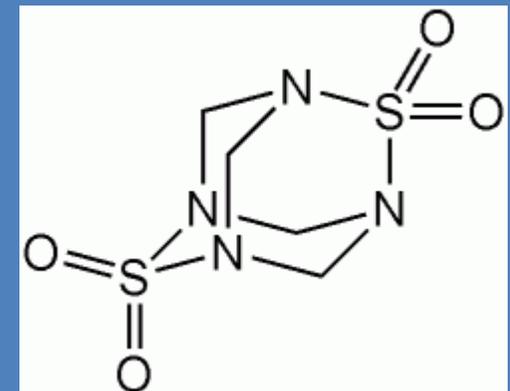
Tetramina

- Disulfotetramina de tetrametileno
- Polvo cristalino blanco inodoro, insípido y soluble en agua
- Se enlaza en forma no competitiva e irreversible al receptor de ácido gama-amino butírico en membranas de la pared neuronal y bloquea los canales de cloruro
- La OMS lo clasifica como un plaguicida extremadamente peligroso

FIGURE. Package of Chinese rodenticide implicated in the poisoning of a female infant aged 15 months — New York City, 2002



Photo/New York City Poison Control Center



Tetramina: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- 2002: Ciudad de Nueva York
 - Primer caso de exposición reportado en EE.UU.
 - Descubren a infante de 15 meses de edad jugando con polvo rodenticida blanco que sus padres habían comprado de China y aplicado en su cocina
 - 15 minutos después, el infante sufrió convulsiones generalizadas, y lo llevaron a urgencias
 - Convulsiones resistentes a lorazepam, fenobarbital, y piridoxina

FIGURE. Package of Chinese rodenticide implicated in the poisoning of a female infant aged 15 months — New York City, 2002



Photo/New York City Poison Control Center

Tetramina: Efectos Adversos en la Salud por Mal Uso Intramuros

- Zhang, et al. (2010)
- Revisión de intoxicaciones por tetramina en China entre 1998 y 2010
- 40 casos (20 hombres/20 mujeres)
 - Edades de entre 5 y 62 años (media de 35 años)
 - 10 de los 40 casos ocurrieron por exposición accidental

FIGURE. Package of Chinese rodenticide implicated in the poisoning of a female infant aged 15 months — New York City, 2002



Photo/New York City Poison Control Center

Residuos de Plaguicidas en el Entorno Intramuros: Conceptos Clave

- Los plaguicidas tienen múltiples mecanismos de toxicidad
 - Sepa reconocer síndromes tóxicos
 - Sepa reconocer presentaciones clínicas comunes y serias
- Su mal uso o aplicación indebida puede ocasionar morbilidad severa y/o mortalidad
 - Aplicaciones clandestinas
 - Plaguicidas no permitidos
- El personal clínico debe participar en la notificación a las autoridades de salud en los debidos casos



FIGURE. Package of Chinese rodenticide implicated in the poisoning of a female infant aged 15 months — New York City, 2002



Photo/New York City Poison Control Center

Áreas Actuales de Investigación en Materia de Toxicología de Plaguicidas: Biomonitoreo

- Estimaciones basadas en población de exposiciones del ser humano a plaguicidas
 - Organofosforados
 - Piretroides
 - Herbicidas
 - Organoclorados
- El Diálogo incluye aplicaciones y limitantes de métodos por biomarcadores



<http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>

Áreas Actuales de Investigación en Materia de Toxicología de Plaguicidas : Disrupción Endócrina

- Químicos ambientales que pueden imitar o antagonizar los efectos de hormonas endógenas
 - Ejemplo farmacéutico: dietilestilbestrol (DES) y cáncer vaginal debido a estrógenos sintéticos
- ¿Tienen los plaguicidas el potencial de interactuar con receptores hormonales en seres humanos?
 - Consideraciones en materia de exposición, dosis interna y respuesta
 - Un área de investigación continua, y consideraciones de diagnóstico de riesgo
 - EPA exige el análisis de plaguicidas respecto de posibles interacciones con el sistema endócrino

Áreas Actuales de Investigación: Cáncer y Otros Impactos Finales en la Salud

- Implicaciones en la salud de exposiciones crónicas a plaguicidas a bajos niveles
- Estudios epidemiológicos en profesiones de alto riesgo
 - Aplicadores de plaguicidas
 - Estudio de Salud Agrícola
 - <http://aghealth.nci.nih.gov/>
- Estudios actuales y futuros enfocados a la niñez y la salud ambiental
 - *National Children's Study* (Estudio Pediátrico Nacional)
 - <http://www.nationalchildrensstudy.gov/Pages/default.aspx>



Literatura para Revisión Adicional

- Morgan MK, et al. Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3,5,6-trichloropyridinol in their everyday environments. J Expo. Anal. Environ Epidemiol (2004):1-13.
- Morgan MK, et al. The reliability of using urinary biomarkers to estimate children's exposures to chlorpyrifos and diazinon. J Expo. Anal. Environ Epidemiol (2010):
<http://dx.doi.org/10.1038/jes.2010.11>
- Nelson LS, et al. Aldicarb poisoning by an illicit rodenticide imported into the United States: Tres Pasitos. J Toxicol Clin Toxicol (2001):39(5):447-52.
- Rogan WJ and Ragan BN. Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. Int J Hygiene and Environ Health (2007):5:659-667.

Literatura para Revisión Adicional

- Rubin C, et al. Assessment of human exposure and human health effects after application of methyl parathion in Lorain County, Ohio, 1995-6. *Env Health Perspect* (2002):110(suppl6):1047-1051
- CDC, MMWR, March 14, 2003. Poisoning by an illegally imported chinese rodenticide containing tetramine— New York City, 2002.
- Zhang Y, et al. Tetramine poisoning: a case report and review of the literature. *Forensic Sci Int* (2011):204:24-27.
- Turner MC, et al. Residential Pesticides and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* (2010):118(1):33-41.