

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS EN AVES RAPACES

TREATMENT OF THE ORGANOPHOSPHORUS POISONING IN BIRDS OF PREY

Javier A. Robles Sanmartín, Tomás J. Hernández Vicente y Gema Luque Díez

Tutoras: María del Pilar Lanzarot Freudenthal y Casilda Rodríguez Fernández

Dpto. de Toxicología y Farmacología. Fac. de Veterinaria. UCM

Summary

Agricultural and veterinarian applications of organophosphorus (OP) with anticholinesterase properties have been responsible for some mortality and morbidity of wildlife species. OP are one of main class of insecticides, in use since the mid 1940s, which can exert adverse effects in non-target species. Raptors are susceptible to primary poisoning and also secondary poisoning by feeding on incidentally or intentionally poisoned birds or mammals. The toxicity of OP is due to the disruption of the nervous system through the inhibition of cholinesterase enzymes. Because of the phosphorylation of acetylcholinesterase, they exert primarily a cholinergic toxicity; however, some can also cause a delayed polyneuropathy. Birds appear to be more sensitive than other vertebrates to the toxic effects of OP due to enzymatic differences. Supportive therapy includes washing exposed skin and feathers or/and activated charcoal and catartic treatment after oral ingestion. Atropine and oximes are used as symptomatic and etiologic treatment, respectively. New pharmacologic perspectives are present in this revision.

Resumen

El amplio uso de los organofosforados, pesticidas anticolinesterásicos, ha sido responsable en ciertas ocasiones de la mortalidad y morbilidad observada en aves silvestres. Los OP son un tipo de insecticidas utilizados desde los años cuarenta, que pueden producir efectos adversos en especies no-diana. Las aves rapaces pueden intoxicarse de forma primaria o secundaria a partir de la ingesta de presas envenenadas de forma accidental o intencionada. La toxicidad de lo OP se deriva de la alteración del sistema nervioso, debido a que la fosforilación de la acetilcolinesterasa produce un síndrome colinérgico en primer lugar; sin embargo, estos compuestos también pueden producir una polineuropatía retardada. Las aves son más sensibles que otros vertebrados a los efectos tóxicos de los OP porque existen diferencias enzimáticas. El lavado de la piel y las plumas y/o el uso de carbón activado y catárticos tras la ingestión forman parte del tratamiento de apoyo. El tratamiento etiológico y

sintomatológico se basan en la administración de oximas y atropina, respectivamente. Finalmente, se aborda la descripción de nuevas perspectivas terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

Los organofosforados se desarrollan tras la II Guerra Mundial, a partir de los gases de guerra (gas sarín, entre otros). A partir del último tercio del siglo XX se generalizó su uso, debido a que representaban una “excelente alternativa a los persistentes organoclorados”. A diferencia de estos últimos, son mucho menos estables en el ambiente. A pesar de ello, pueden provocar efectos adversos en especies no-diana; como intoxicaciones agudas, y los efectos particularmente destacables que se están observando en la exposición a dosis bajas crónicas. Esto, es un punto importante a tener en cuenta pues lo OP son susceptibles de sufrir bioacumulación, afectando así a las aves rapaces, que se encuentran en lo más alto de la cadena trófica.

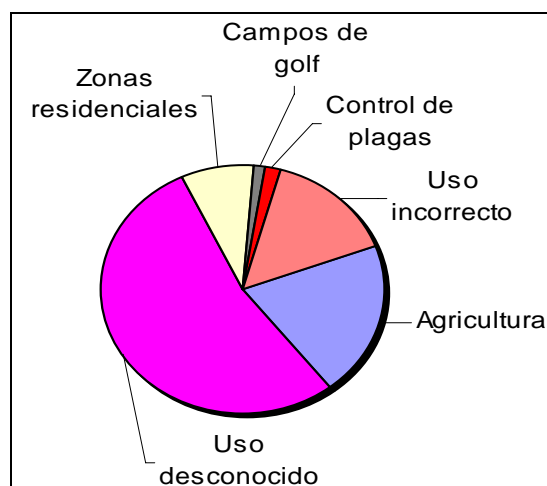


Figura 1: Aplicaciones de los OP asociadas a la mortalidad de aves
(*Friend y Frason, 1999*)

Las aves son mucho más sensibles a los efectos tóxicos de los OP que los mamíferos ($DL50 \text{ aves} < DL50 \text{ mamíferos}$), y lógicamente van a existir diferencias en cuanto a los síntomas, la evolución y el tratamiento. Estas particularidades van a ser el objetivo del presente trabajo de revisión.

Mecanismo de acción

Para entender el mecanismo de acción de los OP es necesario entender el mecanismo de acción de la sinapsis colinérgica, y en especial el de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

Cuando la neurona presináptica recibe un estímulo, las vesículas con el neurotransmisor (acetilcolina -ACh-) se van a aproximar a la membrana celular, se fusionan con ella y liberan su contenido (ACh) al espacio extracelular. Aquí, la ACh, puede seguir tres caminos; unirse a sus receptores en la membrana postsináptica (transmitiendo el impulso nervioso), unirse a receptores de la recaptación de la neurona presináptica (volviéndose a almacenar) o quedar libre en el espacio sináptico, donde será metabolizada por la AChE, separándose en acetato y colina, que mediante la colinoacetiltransferasa (CAT) formará ACh que volverá a almacenarse en las vesículas presinápticas (Figura 2).

Los OP se van a unir a la AchE impidiendo que realice su función. Esta unión hace que la velocidad de recambio de la enzima sea extremadamente lenta, y con algunos OP se puede producir el envejecimiento de la enzima. En ocasiones (según el tipo de OP, como los tiofosfatos) la unión puede llegar a ser irreversible debido al envejecimiento (“aging”).

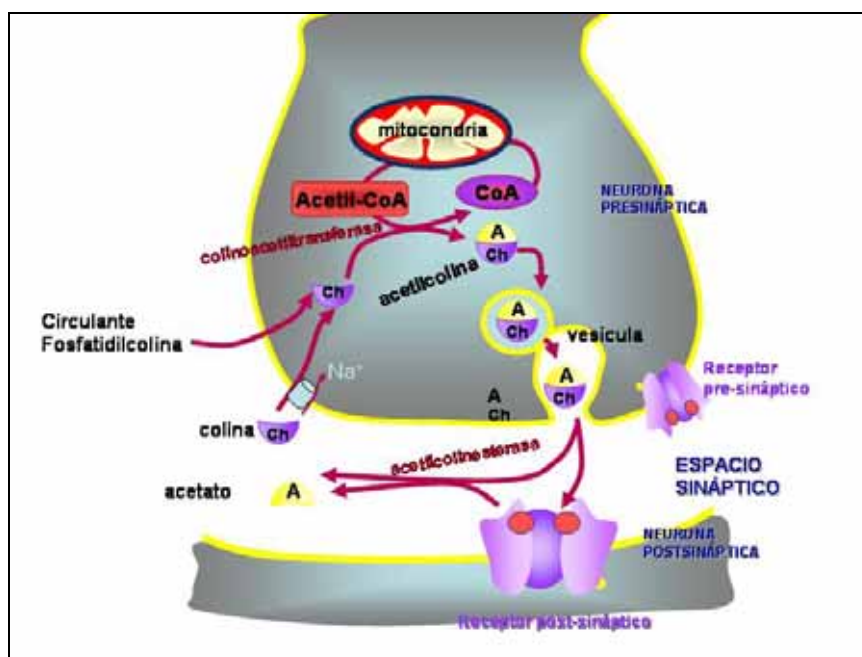


Figura 2: Sinapsis colinérgica.

Cedida por la Profª. Casilda Rodríguez Fernández. Dept. Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid

Sensibilidad de las aves

Las aves son mucho más sensibles a los efectos tóxicos de los organofosforados que los mamíferos ($DL50 \text{ aves} < DL50 \text{ mamíferos}$). Esta diferencia radica en el tipo de esterasas.

Existen tres tipos de esterasas: A, B y C. Esta clasificación se basa en la interacción de las mismas con los OP. Las esterasas tipo A, cuando se unen a determinados tipos de organofosforados, pueden sufrir hidrólisis y volver a ser funcionales. Sin embargo, las de tipo B son inhibidas y la enzima no se regenera. Las esterasas tipo C no interaccionan con ellos. En las aves existe un claro déficit de las esterasas tipo A (prácticamente están ausentes en el suero) siendo mayoritarias las de tipo B. Esto hace que las aves sean mucho más susceptibles al efecto de los OP.

Estos problemas serios de intoxicación, están relacionados en muchos casos por el contacto crónico a bajas concentraciones del OP. De esta forma se presentan en el animal, alteraciones en el comportamiento, como pueda ser a nivel reproductivo, abandono de la puesta, etc. o aparecer problemas para el vuelo, dificultándose de este modo la actividad de la caza. Estos problemas suponen un serio peligro para su supervivencia.

El diagnóstico puede ser laboratorial (BChE plasmática) o sintomatológico (síndromes muscarínico y nicotínico periféricos, y colinérgico central); teniendo en cuenta que las aves poseen fibras estriadas en ojo por lo que no se produce la típica miosis, dificultando el diagnóstico.

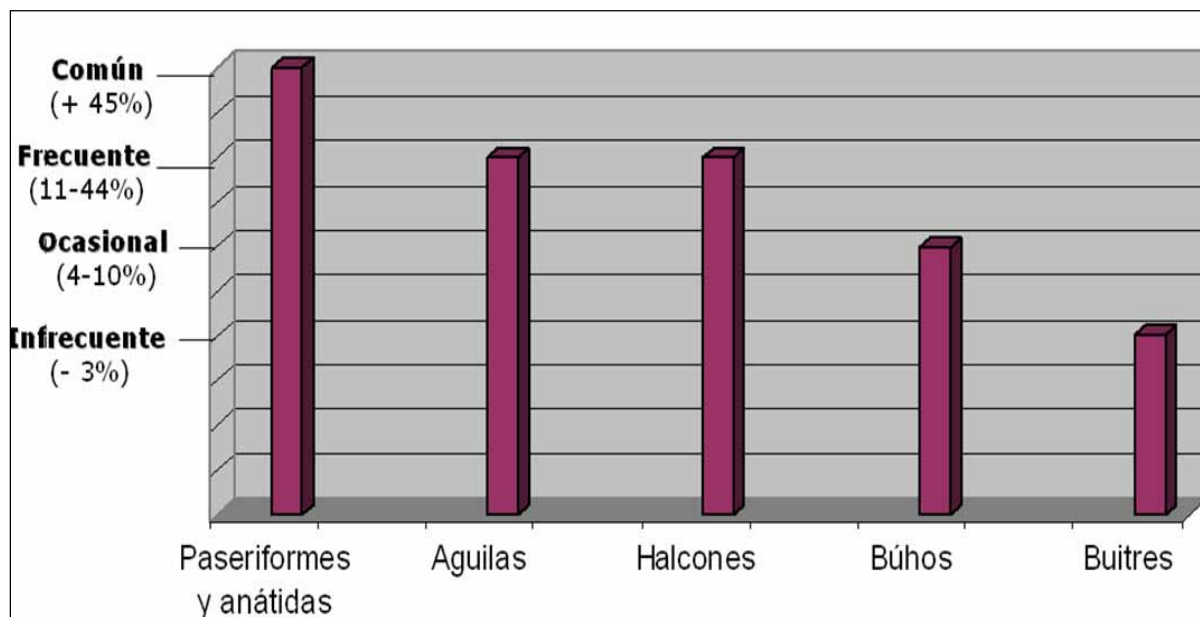


Figura 3: Frecuencia de muertes por intoxicación con OP en cadáveres de aves recogidos en EEUU entre los años 1985-1995 (*Friend y Franson, 1999*)

Metabolismo

Se absorben fácilmente, son muy liposolubles por lo que atraviesan la BHE, su vida media es corta en plasma y tienen un elevado nivel de distribución en los tejidos. Se metabolizan en el hígado por las fosfotriesterasas (PTE) ampliamente extendidas por toda la escala filogenética desde bacterias (más eficaz) a mamíferos, excepto insectos (de ahí su uso como insecticidas), y se excretan vía urinaria y heces (*Sorgob-Sánchez et al, 2004*).

Muchos insecticidas OP poseen formas químicas de baja toxicidad en su formulación inicial. En el hígado se suele producir una primera oxidación del OP, formándose un metabolito tóxicamente activo que por mediación de unas esterasas del organismo llamadas Fosfotriesterasas, estos metabolitos son metabolizados a otros no tóxicos. A su vez estos OP actúan sobre unas esterasas diana, y en función a la esterasa sobre la que actúe, hablaremos de diferentes patologías. Si actúa inhibiendo la AChE, hablaremos de síndrome colinérgico a nivel central y periférico, sobre las Esterasas Neurotóxicas (NTE) hablaríamos de una patología crónica conocida como Polineuropatía retardada y si su actuación fuera sobre otras esterasas, no se han detectados efectos tóxicos (*Sorgob-Sánchez et al, 2004*).

Toxicidad

Inhibición de la AChE

Esto produce un aumento de la ACh en las terminaciones motoras y una mayor fuerza en la contracción muscular, que puede llegar a ocasionar fasciculaciones y, en casos graves, un bloqueo neuromuscular despolarizante mantenido con la consiguiente parálisis muscular y lo que ello conlleva en el caso de la aves, supresión del vuelo y caída al suelo, pudiéndose derivar de esto, otras complicaciones como fracturas, traumatismos, etc.

Esta sobreestimulación colinérgica es responsable del cuadro típico de intoxicación aguda y de la reintoxicación endógena por acumulo de los OP en la grasa corporal, en el caso de aves de presa, al ser mínima, es menos frecuente la reintoxicación endógena (*Roy et al., 2005*).

Inhibición de la esterasa neurotóxica (esterasa diana de la polineuropatía)

Que produce una polineuropatía retardada, responsable de cuadros de intoxicación crónicos que podrán presentarse incluso sin previa sintomatología aguda. Lo que se produce es una degeneración a nivel axonal en la neurona que va a derivar en diversas patologías neurológicas (*Maul y Farris, 2005*).

Para algunos autores existe un “síndrome intermedio” que sería secundario a una disfunción de la placa neuromuscular postsináptica. Aparece entre las 24-96 h después de la exposición.

Toxicidad directa

Como ocurre con otros tóxicos. Inflammaciones faríngeas, ulceraciones traqueales, bronquiales, Irritaciones cutáneas, etc (*Roy et al, 2005*).

Cuadros clínicos

Dependen del tipo de insecticida OP, de la vía de entrada, de la dosis o cantidad de OP que entra en el animal y de la susceptibilidad genética individual (*Hill, 1995*). Entre otros insecticidas OP, que se ha estudiado su incidencia sobre las aves salvajes, podemos encontrarnos con el paratión, fosfamidón o monocrotofós (*Goldstein et al, 1999*).

Vías de entrada

Oral, que no siendo la vía mas rápida de intoxicación, si es la más frecuente. Esto es debido a la ingesta de presa intoxicada o envenenada por OP, contaminación de las aguas, etc.

Inhalatoria, esta es la vía más rápida, produciendo graves trastornos respiratorios y la consiguiente muerte del animal, esto se debe entre otras cosas, al uso de aerosoles y fumigación de campos.

Cutáneo-mucosa, que también tiene su importancia (Absorción por contacto con el OP).

Dosis

Estos problemas serios de intoxicación, están relacionados en muchos casos por el contacto crónico a bajas concentraciones del OP, presentándose en el animal, alteraciones en el comportamiento, como pueda ser a nivel reproductivo, abandono de la puesta, etc. o aparecer problemas para el vuelo, dificultándose de este modo la actividad de la caza, suponiendo esto un serio peligro para su supervivencia (*Hill, 1995*).

Susceptibilidad

En términos generales las aves son más sensibles a las intoxicaciones por OP que los mamíferos. Habiendo diferencias dependiendo de la edad, sexo, dieta y condición corporal (dietas deficientes, bajas reservas grasas, condición fisiológica pobre y necesidades energéticas altas debidas a la migración o a un alto metabolismo basal, pueden incrementar la vulnerabilidad a los OP) (*Hill, 1995*).

Así podemos encontrarnos con:

Cuadros Agudos

Se produce un exceso de actividad colinérgica, responsable de la sintomatología que aparece entre los 30 min. y 2 h después de la exposición (*Porter y Snead, 1990*). Así observamos un síndrome colinérgico que produce una afectación del SNC caracterizada por ataxia, temblor, convulsiones, polidipsia y piloerección de plumaje, un síndrome muscarínico (Hiperestimulación de receptores muscarínicos) unido a trastornos digestivos, como pueden ser diarrea y dolor abdominal y ptialismo, y finalmente un síndrome nicotínico (Hiperestimulación de receptores nicotínicos) acompañado de fasciculaciones y calambres musculares, debilidad, parálisis de musculatura estriada

Cuadros crónicos

Pueden aparecer a las 2-4 semanas de exposición al OP. Se produce una axonopatía sensoriomotora distal con pérdida sensorial, debilidad muscular progresiva, flacidez de músculos esqueléticos distales de extremidades, arqueamiento de cabeza y extremidades (*Crespo y Falero, 2003*).

Cuadros intermedios

Aparece entre las 24-96 h después de exposición y se denomina "síndrome intermedio", cuyos síntomas principales son debilidad respiratoria y debilidad de musculatura de extremidad y cuello

Tratamiento

Debemos destacar que es un procedimiento de urgencia, ya que una vez que se ha producido el "envejecimiento de la enzima" (24-48h), el tratamiento etiológico es ineficaz.

Lo más inmediato es estabilizar al animal mediante fluidoterapia, así como mantener la temperatura corporal (40°C) y la función respiratoria.

Dependiendo de la vía de entrada del tóxico se establecen 3 procedimientos (*Martín et al, 1996*). Cuando la exposición es cutánea se debe lavar con abundante agua y jabón alcalino, sin frotar. Si es por vía inhalatoria, se deben limpiar las secreciones respiratorias y aportar oxígeno (esta última suele ser una práctica común independientemente de la vía de entrada). Cuando la exposición es oral, se debe eliminar cualquier tipo de alimento presente en el tracto digestivo superior; siempre que sea posible, se administrará carbón activado para evitar la absorción y laxantes (sulfato de magnesio) para favorecer la eliminación del tóxico.

Tratamiento sintomático

La **Atropina** (Figura 4) debe administrarse siempre, para antagonizar los efectos muscarínicos derivados de la inhibición de la AChE. Hay que tener en cuenta que por su eliminación rápida hay que establecer una redosificación (*Sorgob-Sánchez et al, 2004*). Comenzaremos por una administración IV para continuar con una IM, a dosis de 0'2-0'5mg/Kg (*Carpenter, 2005*). Se deben extremar las precauciones cuando hablamos de rapaces, ya que pueden producirse fácilmente arritmias y estasis gastrointestinal que nos comprometerían el pronóstico (*Heidenreich, 1997*).

Recientemente se ha descrito que la atropina también puede ser administrada por vía oral (Sorgob-Sánchez et al, 2004)

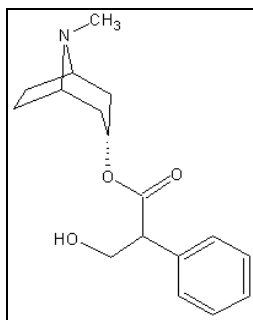


Figura 4: Estructura de la atropina
“Obtenida de www.obq.ufc.br”

Además, se administrará **Diazepam** (Figura 5) en el caso de que aparezcan convulsiones o fasciculaciones musculares para evitar daños en el SNC (Sorgob-Sánchez et al, 2004). Este se administrará por vía intravenosa a una dosis de 0.5-1mg/Kg IM o IV a intervalos de 8-12 horas (Carpenter, 2005).

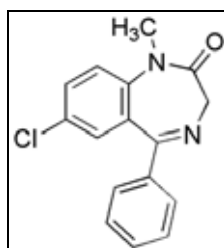


Figura 5: Estructura del diazepam
“Obtenida de www.wikipedia.org”

Tratamiento etiológico: Oximas

La potencia de las oximas como antídoto está principalmente atribuida a la habilidad para reactivar la colinesterasa fosforilada. Por tanto, su acción se basa en la interacción con la AChE inhibida, activándola y quedando la oxima fosforilada.

El porcentaje de reactivación depende de la estructura de la zona de la enzima que esté fosforilada, el origen de la enzima, la estructura y concentración de la oxima y la tasa de envejecimiento de la enzima fosforilada. Las oximas fosforiladas durante el proceso de reactivación pueden ser potentes inhibidores de la colinesterasa, lo cual puede causar la reinhibición de la enzima reactivada (Jokanović y Stojiljković, 2006).

La oxima por excelencia utilizada para las intoxicaciones por OP en rapaces es la **Pralidoxima o PAM-2** (Figura 6). Al no atravesar la BHE, no alcanza SNC y sus efectos se dirigen al restablecimiento de las funciones musculares. Se administrará por vía IM o SC alrededor de 10mg/Kg (*Heidenreich, 1997*).

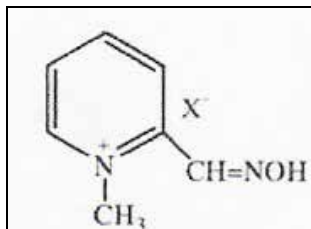


Figura 6: Estructura de la pralidoxima.

(*Jokanović y Stojiljković, 2006*)

Esta sólo se debe utilizar si tenemos la certeza de que se trata de este tipo de envenenamiento, sino empeoraríamos el pronóstico. Esto es debido a que esta sustancia es quelante del calcio y causaría espasmos musculares iguales a los producidos por los OP. Por este mismo hecho, si no observamos mejoría tras la administración cesaremos el tratamiento.

En primates, la combinación de atropina y PAM-2 protege, elevando 5 veces la DL₅₀, contra todos los agentes nerviosos OP, excepto el Soman, porque este provoca el envejecimiento de la enzima en minutos según estudios realizados en bóvidos y ratas (*Jokanović y Stojiljković, 2006*).

Nuevas perspectivas en el tratamiento

Ninguna de estas nuevas alternativas se utiliza actualmente en aves, pero hemos considerado adecuado incluirlas como futuras alternativas en este análisis. Destacan las siguientes oximas:

- **Obidoxima** (Figura 7): presenta efectos similares a la PAM-2, pero esta atraviesa la BHE. A dosis altas puede ser hepatotóxica (*Sorgob-Sánchez et al, 2004*).

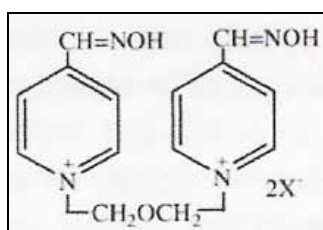


Figura 7: Estructura de la obidoxima

(*Jokanović y Stojiljković, 2006*)

- **Trimedoxima** (Figura 8): su estructura única hace que sea un potente reactivador de la AChE, pero también es la oxima más tóxica que se conoce. Este hecho se demostró en ratones, en los cuales disminuía la DL_{50} hasta 8 veces (Jokanović y Stojiljković, 2006).

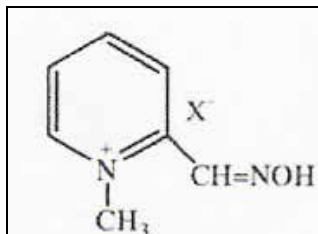


Figura 8: Estructura de la trimedoxima

(Jokanović y Stojiljković, 2006)

- **HI-6** (Figura 9): es la oxima de menor toxicidad. A pesar de lo que se creía, ciertos estudios revelaron que posee similar grado de protección contra el Tabun que la obidoxima. En cerdos anestesiados, su administración combinada con atropina protege satisfactoriamente frente a las intoxicaciones por OP, aumentando la DL_{50} (Jokanović y Stojiljković, 2006).

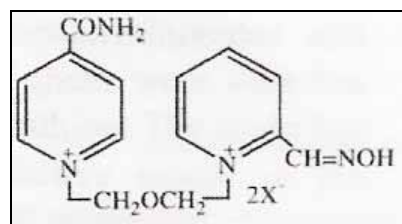


Figura 9: Estructura de la HI-6

(Jokanović y Stojiljković, 2006)

- **HLö-7** (Figura 10): actúa contra los agentes nerviosos más importantes. Se ha demostrado que *in vitro* restablece la transmisión neuromuscular dañada. A pesar de esto, esta oxima es 2'5 veces más tóxica que la obidoxima, de menor efectividad y con mayores efectos secundarios (Jokanović y Stojiljković, 2006).

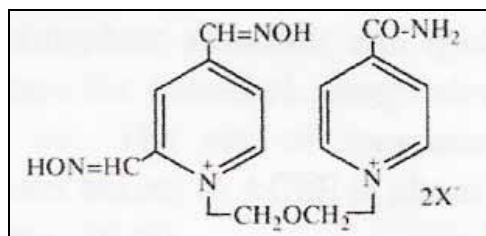


Figura 10: Estructura de la HLö-7

(Jokanović y Stojiljković, 2006)

Además encontramos otras sustancias como las **Fosfotriesterasas (PTE)** (Figura 12). Su administración exógena en animales de experimentación confiere resistencia a la intoxicación

por OP. El incremento de la resistencia de los animales tratados con PTE puede justificarse sobre la base de un incremento temporal de la capacidad de detoxificar OP. Su acción se basa en que catalizan la ruptura del enlace P + AChE, formando compuestos menos tóxicos que el OP inicial. Se han realizado numerosos estudios, y se ha visto que la PTE más prometedora es la que se encuentra en la bacteria *P. Diminuta*, ya que es capaz de hidrolizar con una eficacia significativa un mayor número de sustratos (*Sorgob-Sánchez et al, 2004*)



Figura 12: Estructura de PTE

“Obtenida de www.um.es/bioinorg/investigación.html”

CONCLUSIONES

Los OP se crearon como alternativa a los OC, pero estos también presentan problemas, individuales y medio ambientales, siendo especialmente problemática la exposición crónica a dosis bajas. Además, todos estos problemas se ven incrementados por el uso masivo e incontrolado de los OP en los diferentes campos, provocando la intoxicación de la flora y la fauna, afectando a su correcta conservación. Por todo ello, antes de buscar una alternativa a estos OP, deberíamos hacer un uso racional y responsable de estas sustancias y así evitar en la medida de lo posible los problemas que llevan consigo.

BIBLIOGRAFÍA

- Carod Benedico, E. Insecticidas organofosforados. “De la guerra química al riesgo laboral y doméstico”. *Medicam* (2002) 5: 333-340.
- Costa, LG. Current sigues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta* (2006) 366: 1-18.
- Thompson, HM. Avian serum esterases: species and temporal variations and their possible consequences. Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd. (1993) 87: 329-338.

- Thompson, HM. Esterases as markers of exposure to Organophosphates and Carbamates. *Ecotoxicology* (1999), 8-5.
- Fildes, K., Astheimer, LB. and col. Cholinesterase response in native bird exposed to Fenitrothion during Locust control operations in Eastern Australia. *Environmental Toxicology and Chemistry* (2006) 11: 2964-2970.
- Goldstein, MI., Lacher, TE., Woodbridge, B., Bechard, MJ., Canavelli, SE., Zaccagnini, ME., Cobbs, GP., Scollon, EJ., Triviolet, R. and Hopper, MJ. Monitoring and assessment of Swainson's Hawks in Argentina following. *Ecotoxicology* (1999) 8: 215-224.
- Jokanović, M. y Stojiljković, M. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. *European Journal Of Pharmacology* (2006) 553: 10-17.
- Martín, JC., Yélamos, F., Córdoba, J., Díez, F. y Ladelli, A. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. Estudio de 506 casos. *Revista clínica Española* (1996) 196: 145-149.
- Maul, JD. and Farris, JL. Monitoring exposure of northern cardinals, *cardinalis cardinalis*, to cholinesterase-inhibiting pesticides: Enzyme activity, reactivations, and indicators of environmental stress. *Environmental Toxicology and Chemistry* (2005) 7: 1721-1730.
- Mojica, PM. y García Fernández, AJ. Fauna silvestre intoxicada: diagnóstico y terapéutica. *Revista Guardabosques* (2006) 36
- Porter, SL. y Snead, S.E. Pesticide poisoning in bird of prey. *Journal of the Association of Avian Veterinarians* (1990) 2: 84-85.
- Pose, D., De Ben, S., Delfino, N. y Burger M. Intoxicación aguda por organofosforados. Factores de riesgo. *Revista Médica Uruguay* (2000) 16: 5-13.
- Roldán Tapia, L. y Sánchez-Santed, F. Secuelas neuropsicológicas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas inhibidores de las colinesterasas. *Revista de Neurología* (2004) 38: 591-597.
- Roy, C., Grilleau, G., Chamouland, S. and Rivière, JL. Plasma B-Esterase activities in European raptors. *Journal Wildlife Diseases* (2005) 41: 184-208.
- Sorgob-Sánchez, MA., Vilanova-Gisbert, E. y Carrera González, V. Nuevas perspectivas en los tratamientos de intoxicaciones por insecticidas organofosforados y agentes nerviosos de guerra. *Revista de Neurología* (2004) 39(8): 739-747.
- Soler Rodriguez, F., Gracia Cambero, JP., Oropesa, AL. y Pérez López, M. Intoxicación por plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa. *Consulta de Difusión Veterinaria* (2004) 116: 33-40.

- Calnek, BW. Insecticidas. En: Enfermedades de las aves. México, D.F.-Santafé de Bogotá: Dr. Jesús A. Cedillo, 2000, 1020-1021.
- Carpenter, JW. Capítulo. En: Exotic Animal Formulary. USA: Saunders, 2005.
- Casarett and Doull's. Toxic effects of pesticides. En: Toxicology, the basic science of poisons. New York: Curtis D. Klaassen, 1996, 655-666.
- Crespo Ruperez, E. y Falero Gallego, MP. Intoxicaciones por plaguicidas. En: Manual de intoxicaciones en pediatría. Majadahonda (Madrid): Santiago Mintegi Raso, 2003, 169-180.
- Friend, M. y Franson, JC. Organophosphorus and Carbamates Pesticides. En: Field manual of wildlife diseases: General field procedures and diseases of wild birds. U.S.A.: US Department of the Interior, US Geological Survey, 1999, 287-293.
- Heidenreich, M. Pesticide intoxications. En: Bird of Prey: medicine and management. London: Jordan FTW., 1997, 163-164.
- http://www2.uah.es/tejedor_bio/bioquimica_ambiental/BA-RES-12.pdf
- http://www.mma.es/portal/secciones/biodiversidad/especies_amenazadas/vertebrados/mamiferos/pdf/CAP02_biocidas.pdf
- http://www.mma.es/portal/secciones/biodiversidad/especies_amenazadas/vertebrados/mamiferos/pdf/CAP08_murciespana_portugal.pdf

Palabras clave

Intoxication, organophosphorus, birds of prey, plaguicidas, acetilcolinesterasa, toxicology, wildlife diseases.