



Documentación

NTP 513: Plaguicidas organofosforados (II): toxicodinamia y control biológico

Pesticides organophosphorés (II): toxicodynamie et surveillance biologique
Organophosphate Pesticides (II): toxicodynamics and biological monitoring

Redactor:

Jordi Obiols Quinto
Licenciado en Ciencias Biológicas y en Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

*En esta NTP, continuación de la **512**, se describen los principales tipos de efectos tóxicos de los organofosforados en distintas situaciones de exposición, su relación con los posibles trastornos (manifestaciones clínicas) a que pueden dar lugar y los aspectos fundamentales de algunos de los mecanismos de acción aplicados a los trabajadores expuestos. También se exponen algunos de los requerimientos para el diagnóstico etiológico en caso de sospecha de exposición aguda, así como sus limitaciones. Para una plena comprensión de la presente nota técnica se recomienda, proceder a la de la anterior (que incluye, además, toda la bibliografía), ya que ambas, en conjunto, constituyen una sola unidad temática.*

Introducción

los efectos tóxicos producidos por los organofosforados en el organismo, bajo las distintas circunstancias de exposición a que se hace referencia en el siguiente apartado, constituye el objeto de estudio de su **toxicodinamia**. Debe recordarse que, en general, el conocimiento de la toxicodinamia de un **xenobiótico** (compuesto extraño al organismo) permite establecer parámetros que reflejan su toxicidad, así como los niveles de exposición aceptables en distintas circunstancias. La correlación, cuando existe y se conoce, entre los niveles de exposición (concentración x horas/jornada) crónica, en el ámbito ocupacional (o los efectos producidos en el organismo por dicha exposición, su toxicodinamia) y los valores de los biomarcadores o indicadores biológicos (obtenidos en muestras biológicas apropiadas) permite establecer “valores de referencia” apropiados, de aplicación en el control biológico de los trabajadores crónicamente expuestos. Por el contrario, el tipo de muestra, el momento de la toma y otros aspectos concretos de la práctica del control biológico vienen determinados por la toxico cinética del compuesto en cuestión.

En el control biológico, cabe distinguir entre control biológico de exposición y el de efecto, según que el indicador utilizado determine la presencia del xenobiótico (o sus metabolitos) o algún efecto biológico para evaluar la exposición interna del trabajador y el riesgo para su salud que implica, por comparación con un valor de referencia adecuado. En términos generales, los **valores límite biológicos** son de alguna manera, **niveles de acción**).

Toxicodinamia

Los efectos que de una manera general se observan a consecuencia de la exposición a organofosforados son, en gran parte, resultado de la combinación del tipo de exposición (aguda/crónica), la intensidad (dosis o concentración) y la/s especie/s química/s implicadas (categoría toxicológica) pudiéndose agrupar en los siguientes tipos:

- Exposición aguda. Efectos inmediatos y retardados
- Exposición repetida o crónica. Efectos agudos y crónicos
- Exposición aguda/crónica. Efectos permanentes
- Efectos diversos

Exposición aguda

Efectos inmediatos

Dentro de este apartado se sitúan los efectos más frecuentes, constituyen las que comúnmente se denominan intoxicaciones agudas por exposición a organofosforados, siendo sus principales manifestaciones consecuencia directa de la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa ejercida por estos compuestos. En este tipo de intoxicaciones se presentan signos y síntomas correspondientes a manifestaciones que se clasifican en tres tipos: muscarínicas, nicotínicas, y del sistema nervioso central (SNC), tal como se presenta en la tabla 1, a consecuencia de la acumulación de la acetilcolina en los receptores. La distribución y severidad de las mismas varían con el grado de intoxicación. Según su severidad, clásicamente las intoxicaciones agudas se han venido clasificando en: **latentes** (sin manifestaciones clínicas), ligeras (se presentan manifestaciones muscarínicas típicas y algunas de tipo central, como dolor de cabeza y debilidad general), **moderadas** (el paciente no puede andar, sintomatología muy marcada; buena recuperación con tratamiento adecuado, sin él puede ser problemática), y **graves** (el paciente está inconsciente, miosis, falta de reflejos oculares, fasciculaciones musculares, dificultades respiratorias y cianosis; pronóstico fatal sin tratamiento adecuado).

Tabla 1. Signos y síntomas de la intoxicación aguda por organofosforados

TIPO DE MANIFESTACIÓN	SIGNOS / SÍNTOMAS
Manifestaciones muscarínicas (Sist. Parasimpático, en general)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Árbol bronquial: opresión torácica, broncoconstricción, disnea, aumento secreción bronquial, tos, edema pulmonar, cianosis. 2. Sistema gastrointestinal: náuseas, vómito, compresión abdominal, calambres, diarrea, <i>incontinencia fecal</i>. 3. Bradicardia. Estimulación de distintas terminaciones en glándulas, <i>se creción salival y lacrimal</i>; sudoración, <i>diaforesis</i> (Sist. Simpático de efectores colinérgicos). 4. Pupilas: contracción (<i>miosis</i>). 5. Cuerpo ciliar: no se acomoda (visión borrosa).

	6. Vejiga urinaria: <i>incontinencia urinaria</i> .
Manifestaciones nicotínicas (Sist. Simpático y motor)	1. Músculo estriado: temblor muscular, fasciculación, calambres, debilidad muscular, incluyendo los músculos respiratorios. 2. Palidez, taquicardia, aumento tensión arterial.
Sist. Nervioso Central	1. Depresión del centro respiratorio, con disnea, cianosis y caída de la tensión arterial. 2. Efectos psicomotores inespecíficos: aprensión, ansiedad, intranquilidad, inestabilidad emocional, insomnio, pesadillas, dolor de cabeza, temblor, depresión, apatía, sensación de borrachera, dificultad concentración, confusión, dificultad en la expresión oral, debilidad general. Coma con ausencia de reflejos.

(Namba, 1971; Weinbaum y cols., 1995. En cursiva los signos valorados por este último autor en su estudio. Ver Texto)

Una característica esencial de este tipo de intoxicaciones lo constituye el descenso de la actividad colinesterásica (eritrocitaria y plasmática). Se considera que la actividad de la AChE eritrocitaria refleja de una forma más fiel que la de la pseudocolinesterasa (BuChE, butirilcolinesterasa) la actividad de la AChE del sistema nervioso, porque en definitiva es el mismo enzima, aunque localizado en otro tejido. La BuChE normalmente responde de una forma más rápida a la acción de un inhibidor y vuelve a la normalidad más rápidamente que la AChE de los glóbulos rojos. Así, se considera que un ligero descenso de aquella que no vaya acompañado de un descenso de ésta puede ser sólo indicativa de una posible exposición, pero no necesariamente indicativa de la existencia de riesgo. El descenso gradual de la actividad de la AChE globular es fisiológicamente mejor tolerado que un descenso rápido; de modo que la inhibición lenta (a lo largo de muchos días de exposición) de una proporción importante de la misma (75-80 % del valor basal de preexposición), puede no ocasionar sintomatología en el sujeto expuesto; no obstante, la sintomatología aguda puede aparecer en cualquier momento, tras una ligera exposición adicional, al sobrepasar la capacidad fisiológica de adaptación del individuo, por efecto acumulativo. Por el contrario, se pueden presentar manifestaciones clínicas inmediatas de intoxicación cuando se produce la inhibición de forma súbita, incluso siendo relativamente muy baja la magnitud de la misma. En la práctica, interesa la determinación de ambas colinesterasas.

Los principales criterios diagnósticos de una intoxicación aguda por organofosforados son:

- Historia de exposición a uno o más organofosforados
- Manifestaciones clínicas de tipo muscarínico y/o nicotínico
- Inhibición de la actividad colinesterásica sanguínea.

La coincidencia de al menos dos de tales criterios en un caso permite deducir, con una alta probabilidad, que se trata de una intoxicación aguda por OP. Un criterio adicional es la evolución favorable del paciente con una terapia a base de atropina y pralidoxima (dos fármacos habitualmente empleados en las intoxicaciones por organofosforados).

Otra cuestión importante es la persistencia de los signos y síntomas en una intoxicación aguda, que puede ser de varios meses, como son la visión borrosa o el dolor de cabeza,

entre otros.

Efectos retardados

Dentro de este apartado el aspecto más destacado lo constituye la (poli)neuropatía de retardo inducida por organofosforados (OPIDN u OPIDP), cuyos síntomas empiezan en el hombre entre 1 y 3 semanas después de la exposición aguda (y al cabo de un periodo más incierto cuando la exposición es crónica), retraso que está relacionado con la dosis del agente tóxico y con su naturaleza química. Se trata de una polineuropatía predominantemente motora, de tipo flácido, pero también con manifestaciones de tipo sensorial, que afecta a los músculos distales de las extremidades en grado variable, incluso tetraplejia, aunque, en general, resultan más afectadas las piernas. Distintas especies animales presentan susceptibilidades diferentes. La NTE (neurotarget esterase) del sistema nervioso sería una molécula sobre la que incidiría el organofosforado, una vez ingresado en el organismo. La inhibición, primero, y posterior "envejecimiento" (del 70 al 80 % de la NTE del cerebro, medula espinal y nervios periféricos, en las gallinas) constituyen procesos bioquímicos subyacentes a la aparición de esta polineuropatía axonal. Deben señalarse dos aspectos concretos: 1º) la inhibición de las colinesterasas y la de la NTE son procesos independientes y 2º) los resultados experimentales obtenidos no han permitido calcular el umbral de inhibición de la NTE correlacionable con la polineuropatía en el hombre.

Exposición repetida o crónica

Efectos agudos

Los efectos agudos en la exposición repetida, tal como se ha comentado anteriormente, son consecuencia de la inhibición progresiva de la acetilcolinesterasa, que cuanto más lenta es más tardan las manifestaciones de tipo muscarínico o nicotínico en presentarse. En consecuencia, la actividad puede haberse reducido hasta un 20 ó 30 % del valor de base (80 ó 70 % de inhibición) sin que los trabajadores manifiesten trastorno clínico alguno tras varias semanas de trabajo con una exposición moderada. Por contra, si la exposición es intensa y la inhibición es rápida basta con que sea del 30 % del valor de base, o incluso inferior, (manteniéndose un 70 % o más de la actividad) para desencadenar la aparición de la sintomatología descrita.

Exposición aguda/crónica

Efectos permanentes

Se ha señalado que los efectos neurológicos subclínicos son frecuentes en los sujetos expuestos a organofosforados, en ausencia de signos clínicos, e incluyen una disminución de la velocidad de conducción nerviosa sensorial y un aumento de la densidad de las fibras.

A mediados de los años 50 se empezaron a describir los efectos de los organofosforados sobre el SNC, que se manifiestan como trastornos del comportamiento (cambios neuropsiquiátricos) y/o de las funciones superiores.

Un estudio publicado en 1988 evidenció que trabajadores agrícolas con antecedentes de, al menos, una intoxicación aguda por organofosforados obtenían peores resultados que sus controles emparejados, no expuestos, en tests de capacidades muy diferentes (funciones intelectuales, habilidades intelectuales, abstracción y flexibilidad de

pensamiento y habilidades motrices simples, velocidad y coordinación),; el 24 % de ellos con resultados en el rango característico del daño cerebral documentado o disfunción, por sólo un 12 % de los controles con similares resultados.

Es decir, que el examen neuropsicológico de pacientes que han sufrido intoxicación aguda por organofosforados puede revelar disminuciones en distintas funciones y habilidades de tipo intelectual (capacidades de tipo cognitivo) que pasarían inadvertidas en un examen neurológico clínico. Posteriormente se ha demostrado y confirmado el descenso persistente de la funcionalidad neuropsicológica (incluyendo la atención acústica, atención verbal, memoria visual, velocidad visuomotora, secuenciación y solución de problemas, estabilidad motora, reacción, destreza) en individuos que han sufrido episodios de intoxicación aguda.

Efectos diversos

Se ha comprobado que los organofosforados pueden unirse directamente con los receptores de la AChE, especialmente los muscarínicos, del cerebro (varios tipos) y más del músculo cardíaco (tipo M2, muy afín). Consecuencia de tal activación directa de los receptores M2 sería un aumento del efecto del exceso de acetilcolina, generada por estimulación vagal y acumulada por inhibición de la AChE, reduciendo aun más la contracción y frecuencia cardíacas. Lo que refuerza el papel terapéutico de la atropina por su acción protectora del tejido cardíaco, bloqueando sus receptores muscarínicos, en las primeras fases de intoxicación por organofosforados.

Se han descrito también alteraciones de tipo bioquímico, como son anomalías en los niveles de catecolaminas. En formuladores de insecticidas expuestos a organoclorados, OP y carbamatos, se han hallado niveles de adrenalina significativamente más altos (alrededor de un 35 %), que favorecen la glucogenolisis hepática y los consiguientes niveles de glucemia más elevados (con ligera tendencia a la hiperglicemia), aun con similares colinesterasas, comparativamente con los controles.

Los estudios in vitro han puesto en evidencia la capacidad variable de ciertos organofosforados, entre otros compuestos, de inhibir la actividad de determinados enzimas de los eritrocitos y plasma humanos. Así, el poder de inhibición del metamidofos sobre la ALAD (ácido deltaaminolevulínico deshidrogenasa) eritrocitaria es unas 30 veces superior a la del acefato; el que tiene sobre la SOD (superoxidodismutasa) sólo es algo superior a la del acefato. In vitro, el metamidofos es unas 2600 más activo que el acefato en su capacidad de inhibición de la ChE, lo que significa que es mucho más tóxico y que, posiblemente, su poder disruptor de la neurotransmisión por colinesterasa es también mucho mayor.

La exposición a organofosforados se ha relacionado de forma repetida con la aparición, en algunas personas, de una serie de trastornos, muy variables en su manifestación e intensidad, que han sido englobados bajo la denominación común de síndrome de sensibilidad química múltiple (MCSS, del inglés "multiple chemical sensitivity syndrome" o MCS, "multiple chemical syndrome" o, más recientemente, se "multiple chemical sensitivities"). El diazinón, el gutiún, y otros organofosforados han sido identificados como agentes causantes de este síndrome. Una cierta vulnerabilidad a la acetilcolina, que tendería a acumularse, explicaría la sensibilidad ambiental y la tendencia endógena a la depresión (relacionada con el aumento de la acetilcolina) que presentan ciertos afectados.

Indicadores de efecto y exposición

Las **colinesterasas** constituyen los **biomarcadores de efecto** de elección para el control biológico de los trabajadores expuestos a organofosforados. En realidad, el parámetro que tiene auténtico interés a tal fin es la medida de la **inhibición** de estas enzimas producida por tal exposición.

Desde un punto de vista analítico, y de cara al control biológico, al hablar de las colinesterasas, puede tratarse de las determinaciones de AChE (acetilcolinesterasa) eritrocitaria, de BuChE (butirilcolinesterasa) plasmática, ya comentadas, y de la colinesterasa en sangre total, que es el resultado de la actividad combinada de ambas enzimas.

Conviene resaltar que, si bien los distintos organofosforados inhiben las colinesterasas neural, eritrocitaria y plasmática en diferente medida y según diferentes patrones temporales, estas determinaciones proporcionan una indicación valiosa de su absorción por parte de las personas expuestas. Esta es la razón de fondo por la que la OMS (organización mundial de la salud) y organismos de distintos países, como la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) de Estados Unidos o la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) de la República Federal de Alemania han establecido valores límite biológicos, la mayoría para la inhibición de la colinesterasa eritrocitaria en relación al valor basal de cada individuo, por dos motivos principales: 1º) la AChE eritrocitaria es bioquímicamente idéntica a la neural, y por tanto tiende a ser más representativa de la acción que puedan ejercer los organofosforados en el sistema nervioso, aunque su ubicación histológica es totalmente distinta, y 2º) la colinesterasa plasmática se inhibe por muchas otras causas, además de la exposición a los organofosforados, y algunos individuos tienen niveles bajos determinados genéticamente.

Ocasionalmente, con el fin de establecer el diagnóstico etiológico, y siempre que se sospeche que se ha producido una exposición aguda a organofosforados (o a carbamatos, en según en qué condiciones), puede ser útil la determinación de la actividad colinesterásica sin disponer del valor basal, a condición de que la toma de muestra se realice lo más pronto posible después de la exposición. En tal caso esta determinación se emplea como un elemento de confirmación diagnóstica, sin relación alguna con pretendidos fines preventivos del control biológico.

Tal como se ha comentado, la determinación en orina de los alquilfosfatos, comunes al conjunto de los organofosforados, o de los “grupos salientes”, metabolitos específicos para cada especie química, representan otros tantos elementos útiles en el control de la exposición xenobióticos.

Colinesterasa

Muestra

Las muestras de sangre (1-5 ml) se obtienen por punción venosa utilizando heparina como anticoagulante; se recomienda mantenerlas a 4º C hasta el momento del ensayo, evitando la agitación innecesaria durante el transporte. La manipulación de las muestras depende del método analítico elegido. Existe la posibilidad de diluir la muestra heparinizada con una solución de saponina (1:10 v/v), almacenable a -20º C. Según el método analítico utilizado, existe también la posibilidad de emplear sangre obtenida con un capilar calibrado de 20 µL.

Momento de la toma de muestras

Este es un aspecto crítico del control biológico de los trabajadores expuestos a organofosforados mediante la determinación de la inhibición de la colinesterasa (bien sea

eritrocitaria, plasmática o total). En principio, es preciso disponer del valor medio de la línea de base sin exposición, el valor basal individual de la colinesterasa; es decir, la actividad colinesterásica promedio del sujeto sometido a control cuando no está expuesto, para ser utilizado como valor de comparación de su propia colinesterasa en cualquier momento durante el periodo de exposición. La forma concreta de establecer esta línea de base depende de la colinesterasa a determinar, eritrocitaria, plasmática o total.

Para establecer los valores de actividad de la colinesterasa basal de cada individuo, la ACGIH recomienda tomar dos o tres muestras, a intervalos de tres días como mínimo antes de que la exposición se inicie o tras un periodo mínimo de 30 días sin exposición. Las dos primeras muestras deberían discrepar entre sí menos del 20 %, de lo contrario se requiere la tercera. En este sentido, en trabajadores no expuestos, se estima que entre dos muestras sucesivas pueden haber diferencias del 13 al 25 % en la actividad eritrocitaria y del 20 al 23 % en la plasmática. El Health and Safety Executive del Reino Unido, por su parte, en su guía establece que el periodo mínimo sin exposición a fin de determinar el valor basal es de 60 días.

Durante las campañas o periodos de aplicación, las muestras para el control de los trabajadores se toman normalmente por la mañana, antes de empezar la actividad de aplicación de ese día. Pero cuando se sospeche que, por el organofosforado específico motivo de exposición, la reactivación del enzima puede constituir un problema (posibilidad de falsos negativos), como es el caso de los dimetoxifosfatos, las muestras se tomarán inmediatamente después de terminar la actividad de aplicación del día.

Frecuencia de la toma de muestras

Durante los programas de aplicación prolongada de organofosforados, la OMS recomienda efectuar por lo menos dos determinaciones semanales; no obstante, considera que se requieren determinaciones más frecuentes cuando el plaguicida es especialmente tóxico o en la realización de operaciones especialmente peligrosas, como es el caso de tratamientos en interiores de cabañas. Al mismo tiempo, cuando se estime que la exposición será probablemente más baja y controlada, se aceptan determinación menos frecuentes (una por semana).

Método analítico

No se dispone actualmente de ningún método validado por el INSHT para la determinación de colinesterasas (eritrocitaria, plasmática o total). Existen numerosos métodos colorimétricos fiables, si bien la mayoría de ellos son modificaciones o adaptaciones del método de Ellman. Existen, así mismo, métodos colorimétricos ideados para su aplicación, sobre el terreno, para el control de trabajadores agrícolas.

Límites biológicos

La ACGIH estableció como índice de exposición biológica (BEI) el 30 % de inhibición de la actividad colinesterásica eritrocitaria, respecto del valor basal individual. La justificación de esta cifra hay que buscarla en el hecho de que cuando este descenso de la actividad colinesterásica eritrocitaria tiene lugar de manera no súbita, sino con cierta lentitud, no se presentan manifestaciones clínicas, tal como se ha indicado anteriormente. La OMS tiene establecido, como **nivel de acción, el 70 % de la actividad colinesterásica eritrocitaria basal**, para los trabajadores expuestos a organofosforados; cifra que, por complementariedad, equivale al 30 % de inhibición.

La DFG, para la exposición al paratión, ha establecido un valor de índice de exposición

biológica (BAT) con idéntica cifra, también medida en los glóbulos rojos. En cualquier caso, estos valores BEI y BAT tienden a proteger la salud en la exposición crónica, y no se relacionan con las exposiciones agudas, susceptibles de ocasionar sintomatología en individuos cuyos niveles de inhibición de la colinesterasa son muy inferiores al 30 %, en ocasiones del orden del 6 al 13 % según el organofosforado de que se trate.

Cuando el organismo responda a la exposición a un organofosforado con un descenso rápido de la actividad, dicho valor (30 % de inhibición) puede no tener suficiente eficacia preventiva en la exposición crónica, puesto que normalmente no se sabe con qué velocidad se produce tal descenso, ni en que grado se ha producido en un momento determinado, a menos que se lleve a cabo un seguimiento exhaustivo de los trabajadores expuestos. De ahí, la ya citada recomendación de la OMS de realizar básicamente dos controles semanales (mínimo), con la posibilidad de las variaciones señaladas, y considera que una inhibición del 30 % en cualquier trabajador es indicativa de sobreexposición, debiendo, por tanto, ser apartado de cualquier exposición posterior hasta que su actividad eritrocitaria recupere el 80 % del valor basal.

La recuperación de la actividad colinesterásica eritrocitaria tiene lugar a un ritmo del 1 % y día, a medida que los eritrocitos pasan a la sangre periférica; la de la colinesterasa plasmática es algo más rápida (1,52 % y día) por síntesis hepática de nueva enzima. Por tal motivo, tras una exposición intensa con una inhibición de las colinesterasas cercana al 80 %, la recuperación de la actividad puede requerir varios meses. La colinesterasa plasmática, en ese sentido, se ha mostrado de gran utilidad en las exposiciones agudas, ya que responde con mayor rapidez que la eritrocitaria, aparte de que hay organofosforados que sólo actúan sobre aquella y no sobre ésta.

Por todas estas razones, el California Department of Health Services, en sus Guidelines for Physicians tiene establecidas unas líneas de acción relacionadas con los trabajadores agrícolas que se basan en los resultados de la colinesterasa plasmática y de la eritrocitaria a la vez. Las acciones las establecen en tres niveles: 1º) Cuando la actividad colinesterásica plasmática o eritrocitaria desciende al 80 % de la línea de base: se le envía un informe especial al empresario. 2º) El nivel de la actividad plasmática desciende por debajo del 60 % de la línea de base, o la eritrocitaria cae por debajo del 70 % de la línea de base: separar al trabajador de la exposición. 3º) El trabajador debe permanecer apartado de su actividad hasta que la colinesterasa plasmática y la eritrocitaria retornen al 80 % del valor de la línea de base.

Un criterio genérico para evaluar la intensidad y la antigüedad de una intoxicación a partir de las colinesterasas, resumiendo de manera práctica parte de lo expuesto, se basa en: 1º) Una intoxicación reciente de intensidad baja mostrará una disminución aislada de la pseudocolinesterasa plasmática. 2º) Una intoxicación "antigua" se pondrá de manifiesto por una disminución aislada de la acetilcolinesterasa (eritrocitaria) cuya intensidad depende del grado de inhibición enzimática. 3º) Una intoxicación implicando la disminución simultánea de las colinesterasas plasmática y eritrocitaria atestiguaría una intoxicación reciente, a menudo aguda, cuya intensidad depende del grado de inhibición de la actividad colinesterásica.

Genéricamente, para el control de los trabajadores dedicados al control de plagas, y puesto que la mayoría de las que se dedican a esta actividad son pequeñas empresas, los métodos de control se recomiendan en el siguiente orden: 1º) colinesterasa plasmática y eritrocitaria; 2º) determinación de los alquilfosfatos en la orina de 8 horas (ver más adelante); y, muy por detrás en cuanto a significación de los resultados y factibilidad de los análisis, relacionado como se ha señalado con la variabilidad de la exposición, 3º) el muestreo de aire ambiental durante 8 horas.

Interferencias

Es interesante señalar que este efecto inhibitor también es ejercido por los compuestos organofosforados que no se utilizan como plaguicidas, como es el caso de los diversos compuestos de este grupo empleados como plastificantes, aditivos de ciertos productos o en los tratamientos de ignifugado de fibras textiles para locales públicos.

La contaminación de la muestra con el propio plaguicida, y la correspondiente inhibición, pueden tener lugar en el mismo momento de la toma cuando ésta se lleva a cabo en un lugar inadecuado, donde tal compuesto está presente.

Las colinesterasas pueden resultar inhibidas también por la acción de los fluoruros (exposición aguda), lo que explicaría en parte los efectos tóxicos de estos compuestos en el sistema nervioso, y tras la exposición a sulfuro de carbono por formación de metabolitos relacionados con el ácido carbámico (ver a continuación). La colinesterasa plasmática puede estar deprimida en la fase inicial de la hepatitis, en la cirrosis hepática, así como por diversas enfermedades hepáticas y otras condiciones fisiológicas. La colinesterasa eritrocitaria, por el contrario, puede resultar anormalmente alta como consecuencia de una elevada generación de eritrocitos por la médula ósea, evidenciable por la abundancia de reticulocitos en sangre periférica.

Los carbamatos ejercen idéntico efecto que los organofosforados, pero la inhibición es de corta duración, de modo que la toma de muestra y la determinación de la actividad colinesterásica deben realizarse en un periodo no superior a las cuatro horas, de lo contrario la enzima inhibida recupera rápidamente la actividad, por lo que se puede obtener un resultado erróneo (falso negativo frente a este efecto), si lo que se pretende es valorar el efecto de la exposición a estos compuestos.

Dialquilfosfatos

Ya se ha señalado el valor de los dialquilfosfatos como marcadores de exposición a los organofosforados. A destacar, además, la utilidad de la determinación de los "grupos salientes" específicos de los distintos organofosforados, con la ventaja que ello supone, al permitir el diagnóstico etiológico específico en relación al posible compuesto concreto que ha originado una intoxicación. No obstante, ello requiere un método analítico para cada caso, por lo que el analista deberá consultar la correspondiente bibliografía de cada uno de aquellos en cuya determinación esté interesado.

Método analítico

No se dispone de ningún método analítico validado por INSHT para la determinación de dialquilfosfatos en orina. No obstante, existen métodos por cromatografía de gases con los que se pueden obtener excelentes resultados.

Toma de muestra

La muestra la pueden recoger los propios trabajadores de la primera micción de la mañana, aproximadamente 10 ml en un frasco de polietileno, durante una semana. De hecho, a tenor de la cinética de eliminación expuesta, no hay un único momento idóneo para todas las situaciones de exposición. Cuando la exposición es de carácter crónico, el momento es menos importante.

Si se sospecha una única exposición, una solución puede ser la toma de una muestra a la

mañana siguiente, y siempre antes de las 48 horas de haber finalizado dicha exposición; de lo contrario, la ausencia de tales compuestos en la orina puede dar lugar a una interpretación errónea del resultado, como falso negativo. En otras palabras, si la recogida de la muestra de orina no se ha realizado en el momento adecuado, un resultado negativo no excluye la posibilidad de exposición real a organofosforados.

Excepcionalmente, en autointoxicaciones (intencionales o accidentales graves) la excreción puede prolongarse hasta 14 días después, debido a su lenta eliminación de los depósitos lipídicos corporales. De modo que el análisis secuenciado de muestras de orina puede ser en ciertos casos un importante elemento orientativo acerca de las características de la exposición del sujeto cuando éstas no son claras a partir de la información recibida, pero sí se conoce el compuesto implicado.

Las muestras se mantienen estables durante 20 semanas a -20°C. Los alquilfosfatos parece que se mantienen inalterables en la orina sin congelar durante varios días.

Significado

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los dialquilfosfatos son cualitativamente inespecíficos, puesto que se pueden originar los mismos metabolitos a partir de organofosforados parentales muy distintos. Además, hay que tener en cuenta que las diferencias cuantitativas en la velocidad del metabolismo de los distintos organofosforados pueden determinar distintas velocidades de eliminación de los correspondientes dialquilfosfatos.

La presencia de DMP y DEP en la orina son directamente atribuibles a la exposición a organofosforados; pero el DMDTP y el DEDTP son menos asociables con la exposición a organofosforados porque rápidamente se degradan a otros alquilfosfatos, a la vez que la presencia de DMTP y DETP puede tener su origen en sustancias no relacionadas con los pesticidas.

Una ventaja adicional de este tipo de determinación radica en que los dialquilfosfatos se detectan en la orina a niveles de exposición lo suficientemente bajos como para que las colinesterasas no resulten inhibidas; son, pues, muy sensibles. No obstante, puesto que no se dispone de suficiente información de la posible correlación entre las concentraciones urinarias y la inhibición de las colinesterasas y los efectos tóxicos de los organofosforados, no se han establecido, hasta el momento, los valores límite biológicos para cada uno de estos metabolitos urinarios ni para el conjunto de los dialquilfosfatos.

Bibliografía

(Véase la **NTP-512 Plaguicidas organofosforados (I): aspectos generales y toxicocinética**)