

Insecticidas de Cloruros Orgánicos Sólidos

La Agencia para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA) ha suspendido drásticamente la disponibilidad de un buen número de insecticidas de cloruros orgánicos en especial DDT, aldrín, dieldrín, heptacloro, mirex, clordecona y clordano. Sin embargo, hay otros que son ingredientes activos de varios productos que aún se utilizan en casas y jardines, y algunos utilizados para controlar plagas ambientales, de materiales de construcción y agrícolas. El hexaclorobenceno se usa como fungicida para proteger semillas y será discutido más detalladamente en el Capítulo 15, Fungicidas.

El hexaclorocicloexano técnico (mal llamado hexacloruro de benceno, BHC, por su nombre en inglés) incluye múltiples estereoisómeros; sólo el isómero gamma (lindano) es insecticida. El lindano es el ingrediente activo de algunos productos para controlar plagas en casas y jardines, en granjas, silvicultura y en la cría de animales. También es el agente activo en el medicamento Kwell[®], usado en los humanos para enfermedades por extoparásitos. En numerosas ocasiones se ha informado que el lindano ha estado asociado con toxicidad neurológica aguda o debido a su ingestión o a que ha sido utilizado por individuos en el tratamiento de sarna o piojos.¹⁻⁶

Toxicología

Los cloruros orgánicos se absorben en varios grados en el intestino, pulmón y piel. La eficiencia de la absorción dérmica es variable. El hexaclorociclohexano, incluyendo el lindano, los ciclodiénicos (aldrín, dieldrín, endrín, clordano, heptacloro), y el endosulfán son absorbidos eficientemente a través de la piel, mientras que la eficiencia en la absorción cutánea del DDT, dicofol, marlate, toxafeno y mirex son considerablemente menor.⁷ El lindano tiene una tasa de absorción dérmica documentada de 9,3%,⁸ y es absorbido con mayor eficiencia a través de la piel lacerada.^{1,9} Esto se torna especialmente importante cuando se toma en consideración su uso en niños con dermatitis severa asociada con la sarna. La grasa y los disolventes de grasa aumentan la absorción gastrointestinal y probablemente dermal de los cloruros orgánicos. Aunque la mayoría de los cloruros orgánicos sólidos no son altamente volátiles, los pesticidas en aerosol o las partículas de polvo atrapadas en la mucosa respiratoria y posteriormente ingeridas, pueden conducir a una absorción gastrointestinal de importancia.

PUNTOS IMPORTANTES

Señales y Síntomas:

- La dosis absorbida es almacenada en el tejido graso
- Alteraciones sensoriales: hiperestesia y parestesia, dolor de cabeza, mareo, náusea, estado de sobre excitación
- Convulsiones

Tratamiento:

- Anticonvulsivantes (benzodiazepina)
- Administrar oxígeno
- Monitoreo cardiopulmonar

Contraindicaciones:

- Epinefrina, otras aminas adrenérgicas, atropina
- Aceites de animales o vegetales, o grasas ingeridas por vía oral

Productos Comerciales

aldrín*
hexaclorociclohexano (hexacloruro de benceno [BHC])*
HCH
hexacloro
hexaclorán
clordano*
(múltiples nombres de fábrica)
clordecona*
Kepone
clorobenzilato
DDT*
(múltiples nombres de fábrica)
dicofol
Kelthane
(múltiples nombres de fábrica)
dieldrín*
Dieldrite
dienoclor
Pentac
endosulfán
(múltiples nombres de fábrica)
endrín*
Hexadrin
heptaclor**
(múltiples nombres de fábrica)
hexaclorobenzina
lindano
gamma BHC o HCH
Kwell
(múltiples nombres de fábrica)
metoxicloro
Marlate
mirex*
terpeno policlorado*
Strobane
toxafeno*

* Todas las registraciones han sido canceladas en los Estados Unidos.

** Registrado en los Estados Unidos solamente para uso subterráneo en líneas eléctricas contra las hormigas bravas (rojas).

Después de la exposición a algunos cloruros orgánicos (en particular el DDT), una parte importante de la dosis absorbida se almacena en el tejido graso, como el compuesto principal inalterado. La mayoría de los cloruros orgánicos son, en cierto grado, desclorados, oxidados y, después, conjugados. La ruta principal de excreción es la biliar, aunque casi todos los cloruros orgánicos producen metabolitos urinarios medibles. Desafortunadamente, el intestino reabsorbe con eficiencia muchos de los pesticidas sin metabolizar (circulación enterohepática), lo cual retarda substancialmente la excreción fecal.

La distribución metabólica del DDT y DDE (un producto de degradación del DDT), del isómero beta del hexaclorociclohexano, dieldrín, epóxido de heptacloro y mirex, tiende a ser lenta, lo que conduce a que se almacenen en la grasa corpórea. Los compuestos lipofílicos almacenables pueden ser excretados en la leche materna.^{6, 10, 11} Por otra parte, la rápida eliminación metabólica del lindano, metoxicloro, dienoclor, endrín, clorobenzilato, dicofol, toxafeno, pertano y endosulfán reduce la probabilidad de que estos cloruros orgánicos sean detectados como residuos en la grasa corpórea, sangre o leche.

La acción tóxica principal de los pesticidas de cloruros orgánicos se dirige al sistema nervioso, en donde estos compuestos inducen a un estado de sobre excitación en el cerebro.¹² Este efecto se manifiesta principalmente en convulsiones, algunas veces limitadas a contracciones mioclónicas, pero con frecuencia se expresa en ataques violentos. Las convulsiones causadas por los ciclodienos que son metabolizados con más lentitud, pueden repetirse en períodos de varios días. Otras señales menos severas de toxicidad neurológica tales como parestesia, agitación involuntaria, ataxia e hiperreflexia también son características del envenenamiento por cloruros orgánicos. Agentes tales como el DDT y el metoxicloro tienden a causar efectos menos severos, mientras que los ciclodienos, el mirex y el lindano están asociados con ataques más violentos y muertes.⁷ Es posible que las convulsiones causen la muerte porque interfieren con el intercambio de gases pulmonares y generan acidosis metabólica severa.

Las concentraciones tisulares elevadas de cloruros orgánicos aumentan la irritabilidad del miocardio, lo que predispone a arritmias cardíacas. Cuando las concentraciones tisulares del organoclorado caen por debajo de los niveles de umbral, se presenta la recuperación del envenenamiento. Los cloruros orgánicos no son inhibidores de la colinesterasa.

Los niveles elevados de algunos cloruros orgánicos (en especial DDT, DDE y ciclodienos), han demostrado inducir las enzimas microsomales hepáticas que metabolizan medicamentos.¹³ Esto tiende a acelerar la excreción de los mismos pesticidas, pero también puede estimular la biotransformación de sustancias naturales críticas, tales como hormonas esteroidales y medicamentos, lo que ocasionalmente obliga a la reevaluación de la dosificación en personas expuestas intensivamente a cloruros orgánicos. La absorción humana de cloruros orgánicos en cantidad suficiente para causar inducción enzimática generalmente ocurre como resultado de una exposición intensa y prolongada.

La ingestión de trigo tratado con hexoclorobenzano ha sido asociada con toxicidad dérmica en los humanos, diagnosticada como porfiria cutánea tardía. Las ampollas son muy sensitivas a la luz solar y no sanan bien, lo cual resulta en cicatrices y formación de contractura.¹⁴ A diferencia de otros compuestos de cloruros orgánicos, no se han informado casos de convulsiones causadas por el fungicida hexoclorobenzano. El lindano y clordano se han asociado anecdóticamente a ciertos trastornos hematológicos raros, entre los cuales se incluyen las anemias aplásica y megaloblasta.^{15,16}

Recientemente ha habido considerable interés en la interacción de los cloruros orgánicos con receptores endocrinos, en particular los receptores de estrógeno y andrógeno. Estudios *in vitro* y experimentos con animales han apoyado el punto que sostiene que la función del sistema endocrino podría verse alterada por estas interacciones.^{17,18} Esto a su vez podría alterar el desarrollo y éxito reproductivo tanto de los animales como de los humanos. Además, algunos cloruros orgánicos podrían inhibir la secreción de leche y podrían también ser tóxicos para el desarrollo.¹⁰ Debido a la evidencia de potencial carcinógeno, algunos cloruros orgánicos han perdido la registración para su uso en los Estados Unidos o su uso ha sido restringido. Aunque estos efectos son importantes, están más allá del alcance de este manual.

Señales y Síntomas de Envenenamiento

Los síntomas iniciales de envenenamiento por pesticidas de cloruros orgánicos, en particular el DDT, son a menudo alteraciones sensoriales: hiperestesia y parestesia de la cara y extremidades. También se han informado dolor de cabeza, mareo, náusea, vómito, incoordinación, temblor y confusión mental. El envenenamiento más severo causa movimientos espasmódicos mioclónicos seguidos de convulsiones clónico-tónicas generalizadas. Los ataques pueden ser seguidos de coma y depresión respiratoria.

Es más probable que el envenenamiento por ciclodienos y toxafeno origine convulsiones repentinas que, con frecuencia, no son precedidas por las manifestaciones premonitorias arriba mencionadas. Los ataques causados por ciclodienos pueden aparecer hasta 48 horas después de la exposición y pueden repetirse periódicamente durante varios días después del episodio inicial. Debido a que el lindano y el toxafeno son biotransformados en el cuerpo con más rapidez y excretados, es menos probable que causen convulsiones tardías o recurrentes como ocurre con el dieldrín, aldrín y clordano.

Confirmación de Envenenamiento

Es posible identificar los pesticidas de cloruros orgánicos y/o sus metabolitos en la sangre mediante el análisis por cromatografía gas-líquido, de muestras tomadas pocos días después de una absorción importante del pesticida. Las

pruebas pueden realizarse en un número reducido de laboratorios gubernamentales, de universidades y de tipo privado, con los cuales se puede establecer el contacto a través de centros de control de envenenamientos o departamentos de salud. Algunos pesticidas de cloruros orgánicos o sus productos (en particular el DDT, dieldrín, mirex, heptacloro, epóxido, clordecona) persisten en los tejidos y en la sangre durante semanas y hasta meses después de la absorción, pero otros pueden ser excretados en unos cuantos días, lo que reduce la posibilidad de su detección. Los niveles sanguíneos tienden a correlacionarse más con la toxicidad aguda, mientras que los niveles encontrados en el tejido adiposo y la leche materna generalmente reflejan una exposición a largo plazo.¹⁹

Los métodos cromatográficos hacen posible la detección de la mayoría de los cloruros orgánicos a concentraciones mucho más bajas que las que se asocian con un envenenamiento agudo; por consiguiente, un hallazgo positivo en una muestra de tejido no justifica, por sí mismo, un diagnóstico de envenenamiento. El lindano aparece en la literatura con mayor frecuencia que los demás compuestos. Cuando se interpreten los niveles sanguíneos, deberá tomarse en consideración el tiempo de adquisición del mismo en relación al tiempo de exposición. En un estudio, los niveles de lindano fueron medidos a 10,3 ng/ml en voluntarios saludables tres días después de que fueran aplicados a la piel.²⁰

En un estudio de absorción dérmica en niños, en el cual se utilizaron niños con sarna y un grupo de control no afectado, el lindano alcanzó su nivel máximo de 28 ng/ml 6 horas después de la aplicación al grupo afectado, y de 24 ng/ml en el grupo de control. A las 48 horas, los niveles eran de 6 ng/ml y 5 ng/ml respectivamente. Hallazgos de este estudio también proveen evidencia de una mayor absorción a través de la piel lacerada.⁹ La sarna en un niño con piel severamente lacerada fue tratada, y desarrolló convulsiones. Tres días después de la exposición, su nivel de lindano era 54 ng/ml.¹ La mayoría de los informes de envenenamiento agudo con lindano envuelven niveles sanguíneos de 130 ng/ml o mayores. Los casos de envenenamiento severo y fatalidades envuelven niveles que sobrepasan 500 ng/ml.²

El DDT, DDE y unos cuantos cloruros orgánicos todavía se encuentran en niveles de concentración muy bajos en muestras sanguíneas de la población general en los Estados Unidos, tal vez debido a un bajo nivel (actual y pasado) de contaminación de los alimentos por pesticidas que persisten en el ambiente.

Las cantidades de pesticidas almacenados que son insuficientes para identificarse en la sangre, posiblemente carezca de importancia clínica. Las determinaciones de metabolitos urinarios de algunos pesticidas de cloruros orgánicos pueden ser útiles para medir exposiciones ocupacionales; sin embargo, los métodos analíticos son complejos y no es probable que detecten las cantidades de metabolitos que se generan por exposiciones mínimas.

Tratamiento

1. Observación. Las personas expuestas a cantidades importantes de pesticidas de cloruros orgánicos por cualquier vía deben observarse para identificar alteraciones sensoriales, incoordinación, lenguaje lento, aberraciones mentales y actividad motora involuntaria, los que alertarían sobre la posibilidad de convulsiones inminentes.

2. Convulsiones. Si se presentan convulsiones, coloque a la víctima en posición de decúbito lateral izquierdo con la cabeza hacia abajo. Retire cualquier mueble u otros objetos sólidos que pueden causar lesiones. Si los movimientos de la mandíbula son violentos, coloque un abatelenguas acojinado entre los dientes, con el fin de proteger la lengua. Siempre que sea posible, quite dentaduras postizas o cualquier otro trabajo dental removible. Aspire las secreciones orales y faríngeas y cuando sea posible, inserte un tubo aéreo orofaríngeo para mantener el conducto abierto y que no sea obstruido por la lengua. Reduzca el ruido y cualquier manipulación del paciente que pueda provocar alguna actividad convulsiva.

Dosificación de Diazepam:

- *Adultos:* 5-10 mg por vía intravenosa, repetida cada 10-15 minutos hasta un máximo de 30 mg.
- *Niños:* 0,2-0,5 mg/kg cada 5 minutos hasta un máximo de 10 mg en niños mayores de 5 años, y un máximo de 5 mg en niños menores de 5 años.

Aunque la lorazepam ha sido generalmente aceptada como el tratamiento más probado para el status epilepticus, no existen reportes de su uso para la intoxicación por organoclorados. Algunos casos han requerido tratamiento agresivo para las convulsiones, incluyendo la adición de fenobarbital y la inducción de una coma por fenobarbital.

Las convulsiones causadas por envenenamiento de cloruros orgánicos tienden a ser prolongadas y difíciles de controlar. El status epilepticus es común. Por esta razón, los pacientes con convulsiones que no respondan inmediatamente a anticonvulsivantes deberán ser transferidos lo más pronto posible a un centro de trauma. Generalmente, requerirán admisión a la unidad de terapia intensiva hasta que las convulsiones sean controladas y el estado neurológico mejore. Deberá instituirse terapia inicial con benzodiazepina.

3. Oxígeno. Administre el oxígeno por mascarilla. Si la respiración está deprimida, es necesario mantener el intercambio de gases pulmonares mediante ventilación mecánica.

4. Descontaminación dérmica. Deberá llevarse a cabo una completa descontaminación dérmica como aparece delineado en el Capítulo 2.

5. Descontaminación gastrointestinal. Si el organoclorado se ha ingerido en cantidad suficiente para causar envenenamiento, y el paciente presenta síntomas dentro de la primera hora, deberá considerarse el procedimiento de descontaminación gástrica, tal y como aparece delineado en el Capítulo 2. Si el paciente presenta síntomas después de una hora de haber ingerido el pesticida, el carbón activado todavía podría ser beneficioso. Si la víctima tiene convulsiones, casi siempre será necesario controlar las convulsiones antes de tratar de llevar a cabo la descontaminación gástrica. La administración de carbón activado ha sido apoyada en envenenamientos de esa índole, pero es poca la evidencia experimental y humana disponible.

6. Insuficiencia respiratoria. En envenenamientos con grandes dosis de cloruros orgánicos, **monitoree la ventilación pulmonar** cuidadosamente para impedir un paro respiratorio. Provéale ventilación pulmonar y oxígeno mecánicamente, si la respiración está deprimida. Debido a que estos compuestos a menudo son formulados en un vehículo de hidrocarburo, la aspiración de hidrocarburo podría ocurrir con la ingestión de estos agentes. La aspiración de hidrocarburo deberá ser manejada de acuerdo a la práctica médica aceptada como un caso de síndrome de depresión respiratoria aguda, lo cual generalmente requerirá tratamiento de terapia intensiva.

7. Monitoreo cardíaco. En pacientes severamente envenenados, monitoree la condición cardíaca a través de un registro continuo del ECG para detectar arritmias.

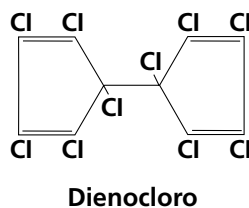
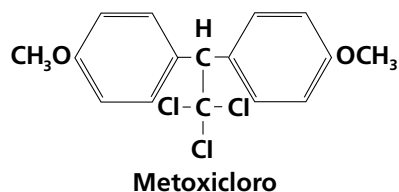
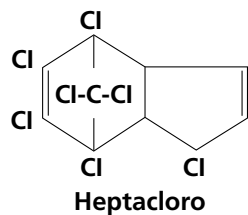
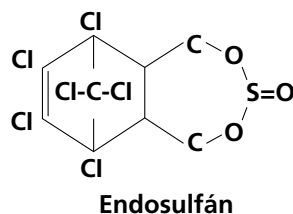
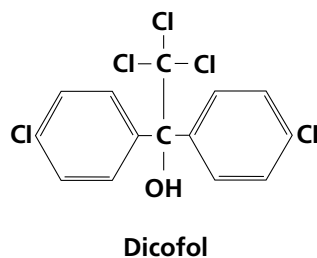
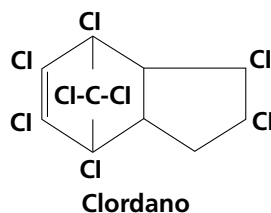
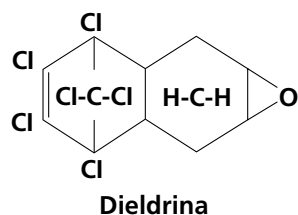
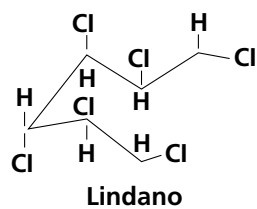
8. Contraindicaciones. No administre epinefrina, otras aminas adrenérgicas ni atropina debido a que pueden aumentar la irritabilidad del miocardio que es inducida por hidrocarburos clorados, lo cual predispone a la fibrilación ventricular. No administre aceites o grasas vegetales o animales por la boca, pues incrementan la absorción intestinal de los cloruros orgánicos lipofílicos.

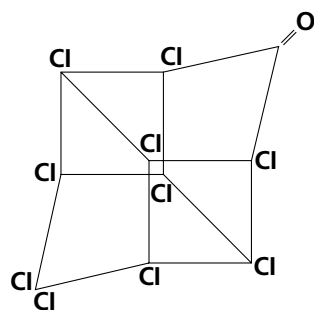
9. Fenobarbital. El fenobarbital por vía oral podría ser efectivo para controlar las convulsiones y los movimientos del mioclono que en ocasiones persisten durante varios días después del envenenamiento agudo, debido a las excreciones más lentas de los cloruros orgánicos. La dosificación deberá estar basada en las manifestaciones en cada caso individual y en las indicaciones contenidas en el paquete.

10. La **resina colestiramina** acelera la excreción biliar-fecal de los compuestos de cloruros orgánicos que se eliminan con más lentitud.²¹ Por lo general, se administra en dosis de 4 g, 4 veces al día, antes de las comidas y a la hora de dormir. La dosis usual para niños es de 240 mg/kg/24 horas dividida Q 8 horas. La dosis puede ser mezclada con fruta carnosa o líquidos. Nunca debe ser administrada en su forma seca. Debe ser administrada siempre con agua, otros líquidos o fruta carnosa. Puede ser necesario efectuar un tratamiento prolongado (de varias semanas o meses).

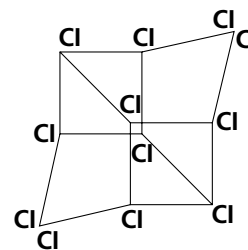
11. **Convalecencia.** Durante la convalecencia, incremente la ingesta de carbohidratos, proteínas y vitaminas, ya sea a través de la dieta o por terapia parenteral.

Estructuras Químicas Generales





Clordecina



Mirex

Referencias

1. Friedman SJ. Lindane neurotoxic reaction in nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Arch Dermatol* 1987;123:1056-8.
2. Aks SE, Krantz A, Hryhorczuk DO, et al. Acute accidental lindane ingestion in toddlers. *Ann Emerg Med* 1995;25(5):647-51.
3. Tenenbein M. Seizures after lindane therapy. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(4):394-5.
4. Solomon BA, Haut SR, Carr EM, and Shalita AR. Neurotoxic reaction to lindane in an HIV-seropositive patient: An old medication's new problem. *J Fam Pract* 1995;40(3):291-6.
5. Fischer TF. Lindane toxicity in a 24-year-old woman. *Ann Emerg Med* 1994;24(5):972-4.
6. Solomon LM, Fahrner L, and West DP. Gamma benzene hexachloride toxicity. *Arch Dermatol* 1977;113:353-7.
7. Echobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In Klaassen CD (ed), Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996, pp. 649-55.
8. Feldmann RJ and Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol and Appl Pharmacol* 1974;28:126-32.
9. Ginsburg CM, Lowry W, and Reisch JS. Absorption of lindane (gamma benzene hexachloride) in infants and children. *J Pediatr* 1997;91(6):998-1000.
10. Rogan WJ. Pollutants in breast milk. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:981-90.
11. Stevens MF, Ebell GF, and Psaila-Savona P. Organochlorine pesticides in Western Australian nursing mothers. *Med J Aust* 1993;158(4):238-41.
12. Joy RM. The effects of neurotoxicants on kindling and kindled seizures. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:41-65.
13. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, et al. Increased hepatic microsomal enzyme activity from occupational exposure to certain organochlorine pesticides. *Nature* 1972;237:399-401.
14. Booth NH and McDowell JR. Toxicity of hexachlorobenzene and associated residues in edible animal tissues. *J Am Vet Med Assoc* 1975;166(6):591-5.
15. Rauch AE, Kowalsky SF, Lesar TS, et al. Lindane (Kwell)-induced aplastic anemia. *Arch Intern Med* 1990;150:2393-5.
16. Furie B and Trubowitz S. Insecticides and blood dyscrasias. Chlordane exposure and self-limited refractory megaloblastic anemia. *JAMA* 1976;235(16):1720-2.
17. Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, et al. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect* 1996;104(12):1318-22.

18. Fry DM. Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 7):165-71.
19. Frank R, Rasper J, Smout MS, and Braun HE. Organochlorine residues in adipose tissues, blood and milk from Ontario residents, 1976-1985. *Can J Public Health* 1988;79:150-8.
20. Hosler J, Tschan C, Hignite CE, et al. Topical application of lindane cream (Kwell) and antipyrine metabolism. *J Invest Dermatol* 1980;74:51-3.
21. Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, et al. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. *New Engl J Med* 1978;298(5):243-8.