

## ASPECTOS DESTACADOS

Cientos de productos

Los nombres pueden confundir; lea la composición en la etiqueta.

A veces, se mezclan con fertilizantes.

Irritan la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo.

Acidosis metabólica grave por ingestión de grandes cantidades

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Vómitos, diarrea

Dolor de cabeza, confusión, comportamiento extraño o agresivo

Olor peculiar en el aliento

La temperatura corporal puede estar elevada.

Debilidad muscular, neuropatía periférica, pérdida de reflejos

## TRATAMIENTO

Descontamine la piel, el cabello y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Administre líquidos por vía intravenosa.

Considere la alcalinización de la orina.

## CAPÍTULO 10

# Herbicidas clorofenoxi

Varios cientos de productos comerciales contienen herbicidas clorofenoxi en diversas formas, concentraciones y combinaciones. En algunos casos, se utiliza el mismo nombre para productos con diferentes ingredientes. Por lo tanto, se debe consultar la composición exacta en la etiqueta del producto. Los compuestos clorofenoxi a veces se mezclan con fertilizantes comerciales para controlar el crecimiento de malezas de hoja ancha. Las sales de sodio, potasio y alquilamina se formulan comúnmente como soluciones acuosas, mientras que los ésteres menos solubles en agua se aplican como emulsiones. Los ésteres de bajo peso molecular son más volátiles que los ácidos, las sales o los ésteres de cadena larga.

## Toxicología

Algunos de los ácidos, sales y ésteres **clorofenoxi** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo. En unos pocos individuos, la despigmentación cutánea local aparentemente se debe al contacto dérmico prolongado con compuestos clorofenoxi.<sup>1</sup>

Los compuestos clorofenoxi se absorben bien en el tubo digestivo.<sup>2</sup> Se absorben con menos eficacia en los pulmones. La absorción cutánea parece ser mínima.<sup>3</sup> No se almacenan significativamente en grasa. La excreción se produce casi en su totalidad a través de la orina. Aparte de cierta conjugación de los ácidos, existe una biotransformación limitada en el cuerpo.<sup>2,3</sup> Los compuestos están altamente unidos a proteínas.<sup>3</sup> En condiciones normales, la semivida promedio del **2,4-D** en humanos es de 13-39 horas;<sup>2,4,6</sup> la del **2,4,5-T**, de unas 24 horas;<sup>7</sup> y la del **MCPP**, de unas 17 horas.<sup>8</sup> Sin embargo, la semivida promedio varía significativamente en función del pH de la orina, la excreción aumenta mucho en una orina alcalina,<sup>4,6,9</sup> y la semivida puede ser tan prolongada como 70-90 horas en orina ácida.<sup>9</sup> La semivida también es más larga con dosis elevadas y con exposición prolongada.

En un estudio clínico reciente, se descubrió que los herbicidas clorofenoxi, particularmente 2,4-DP, 2,4-D y MCPP, inhiben al receptor humano del gusto de los dulces. Curiosamente, esto no se encontró en estudios clínicos con animales. Si bien no es necesariamente un efecto tóxico, este hallazgo podría ser útil para diagnosticar una intoxicación por uno de estos herbicidas.<sup>10</sup>

La ingestión de grandes cantidades de ácidos clorofenoxi ha provocado acidosis metabólica grave en humanos. Estos casos se han asociado con cambios electrocardiográficos, miotonía, debilidad muscular, mioglobinuria y concentraciones séricas elevadas de creatinfosfoquinasa, todo lo cual refleja una lesión en el músculo estriado. En la literatura médica, hay algunos informes de neuropatía periférica, unos después de exposiciones dérmicas al 2,4-D<sup>11,12,13</sup> y otros después de la ingestión.<sup>14</sup> Los ácidos clorofenoxi son desacopladores débiles de la fosforilación oxidativa; por lo tanto, dosis significativas pueden producir hipertermia a causa de una mayor producción de calor corporal.<sup>6</sup>

Durante la fabricación de algunos de estos herbicidas, se pueden formar otras sustancias más tóxicas a temperaturas excesivas. Estas incluyen **dibenzodioxinas cloradas (CDD)** y **dibenzofuranos clorados (CDF)**. La forma 2,3,7,8-tetra-CDD es extraordinariamente tóxica para múltiples tejidos de mamíferos; se forma solo durante la sintetización de 2,4,5-T. Sin embargo, se ha encontrado la 2,3,7,8-tetra-CDD como un contaminante en muestras de 2,4-D, 2,4-DB y MCPA.<sup>15</sup> Estos subproductos se abordan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**. Se ha observado cloracné (una afección cutánea crónica que causa desfiguración) en trabajadores que fabrican 2,4,5-T y ciertos

otros compuestos orgánicos clorados, aunque se cree que está relacionado con la exposición resultante a la 2,3,7,8-tetra-CDD a diferencia de la exposición a la toxicidad aguda del 2,4-D o 2,4,5-T. Aunque se ha informado el cloracné junto con otros efectos dérmicos en un aplicador de herbicidas,<sup>16</sup> no se ha informado en otras exposiciones ocupacionales, excepto en la fabricación de estos agentes.

## Signos y síntomas de intoxicación

La intoxicación humana por compuestos clorofenoxi se revisó en detalle en 2000.<sup>17</sup> En una gran serie de casos resultantes de la autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) presentaron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los que se informaron con más frecuencia.<sup>18</sup> Otros hallazgos leves e inespecíficos del sistema de vigilancia de enfermedades por pesticidas de California incluyen náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, debilidad generalizada y mareos.<sup>19</sup>

Las manifestaciones de toxicidad sistémica de los compuestos clorofenoxi se conocen principalmente a partir de la experiencia clínica en casos de ingestión deliberada de grandes cantidades con fines suicidas. Si bien la mayoría de los informes clínicos involucran exposición al 2,4-D y al mecoprop, es razonable suponer que todos los herbicidas clorofenoxi provocarán un cuadro clínico semejante. La mayoría de los informes de desenlaces clínicos mortales implican insuficiencia renal, acidosis, desequilibrio electrolítico y el consiguiente fallo multiorgánico.<sup>5, 9, 20</sup> Los agentes implicados con mayor frecuencia en estos incidentes han sido el 2,4-D y el mecoprop.

Los pacientes se presentan a las pocas horas de la ingestión con vómitos, diarrea, dolor de cabeza, confusión y comportamiento extraño o agresivo. En una gran serie de casos resultantes de autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) tuvieron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los informados con más frecuencia.<sup>18</sup> Se producen alteraciones del estado mental, con avance al coma en casos graves.<sup>4, 6, 9, 18</sup> También se ha informado un edema cerebral moderado después de la ingestión intencional.<sup>21</sup> A menudo, se observa un olor peculiar en el aliento. La temperatura corporal puede estar algo elevada, pero esto rara vez es una característica de la intoxicación potencialmente mortal. El impulso respiratorio no está disminuido. Por el contrario, en ocasiones, es evidente la hiperventilación, probablemente secundaria a la acidosis metabólica que se produce. Las convulsiones ocurren en contadas ocasiones. Con una excreción urinaria eficaz del tóxico, la conciencia suele recuperarse en 48-96 horas.<sup>4, 6, 9</sup>

Se han informado debilidad muscular y neuropatía periférica después de la exposición ocupacional.<sup>9</sup> Las presentaciones son variables. La miotonía y la debilidad muscular pueden persistir durante meses después de una intoxicación aguda.<sup>6</sup> Los hallazgos adicionales incluyen pérdida de reflejos y fasciculación.<sup>4, 6, 8, 20</sup> Mediante estudios clínicos de electromiografía y de conducción nerviosa en algunos pacientes en recuperación, se demostró la presencia de neuropatía proximal leve y de miopatía.

Como se mencionó anteriormente, existen cambios metabólicos significativos debido a los compuestos clorofenoxi. La acidosis metabólica se manifiesta como un pH arterial y un contenido de bicarbonato bajos. La orina suele ser ácida. La lesión del músculo esquelético, si ocurre, se refleja en una elevación de la creatinfosfoquinasa y, a veces, en mioglobinuria. Con frecuencia, se encuentran elevaciones moderadas de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica a medida que se excreta el tóxico. Se informaron casos de insuficiencia renal, a menudo acompañados de hipercalcemia o de hipocalcemia, y se consideró que causaron la inestabilidad cardiovascular que condujo a la muerte.<sup>5, 20</sup> Se observa con frecuencia taquicardia, y también se ha informado hipotensión.<sup>4, 5, 9</sup> Asimismo, se ha observado un aplanamiento de la onda T.<sup>6</sup> Se informaron leucocitosis leves y cambios bioquímicos indicativos de lesión de las células hepáticas.

## PRODUCTOS COMERCIALES

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético o 2,4-D

Ácido 2,4-diclorofenoxipropiónico o 2,4-DP (diclorprop)

Ácido 2,4-diclorofenoxibutírico o 2,4-DB

Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético o 2,4,5-T

Ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA)

MCPB

MCPD (mecoprop)

Ácido 2-metil-3, 6-diclorobenzoico (dicamba)

## Confirmación de la intoxicación

Se encuentran disponibles métodos cromatográficos de gas-líquido para detectar compuestos clorofenoxi en sangre y en orina. Estos análisis son útiles para confirmar y evaluar la magnitud de la absorción de clorofenoxi. Los episodios de intoxicación caracterizados por pérdida del conocimiento han mostrado concentraciones iniciales de clorofenoxi en sangre que oscilan entre 80 mg y más de 1000 mg por litro.<sup>4</sup> Las muestras de orina deben recolectarse lo antes posible después de la exposición porque, en la mayoría de los casos, los herbicidas se excretan casi por completo en 24-72 horas. Las muestras de orina también pueden confirmar la sobreexposición. En un estudio clínico de aplicadores de herbicidas asintomáticos, la excreción urinaria de compuestos clorofenoxi rara vez excedió los 1-2 mg/l.<sup>22</sup> La semivida puede ser mucho más larga en casos de intoxicación, en función del grado de absorción y del pH en la orina. Los análisis pueden realizarse en laboratorios competentes, normalmente conocidos por los centros locales de control de intoxicaciones. Si el cuadro clínico indica que se ha producido una exposición excesiva a compuestos clorofenoxi, inicie inmediatamente el tratamiento adecuado, sin esperar la confirmación química de la absorción del tóxico.

## Tratamiento de la toxicosis por clorofenoxi

1. Descontamine la piel y el cabello bañándose con agua y jabón, y lavándose el cabello. Las personas con enfermedades crónicas de la piel o con sensibilidad conocida a estos herbicidas deben evitar su uso o tomar precauciones estrictas para evitar el contacto (máscara protectora, guantes, etc.).
2. Elimine los químicos contaminantes de los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia durante 10-15 minutos. Si la irritación persiste se debe realizar un examen oftalmológico.
3. Si se presenta algún síntoma de enfermedad durante la inhalación de la pulverización o después, aleje a la víctima del material durante al menos 2-3 días. Permita el contacto posterior con compuestos clorofenoxi solo si se proporciona una protección respiratoria eficaz.
4. Considere los procedimientos de descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**. Si se han ingerido cantidades sustanciales de compuestos clorofenoxi, puede producirse emesis espontánea.
5. Administre líquidos por vía intravenosa para acelerar la excreción del compuesto clorofenoxi y limitar la concentración del tóxico en el riñón. Lo ideal es lograr un flujo de orina de 4-6 ml/minuto. La solución salina/dextrosa por vía intravenosa ha sido suficiente para rescatar a pacientes comatosos que bebieron 2,4-D y mecoprop varias horas antes de la admisión en el hospital.

**PRECAUCIÓN:** *Controle la concentración de proteínas y células en la orina, el BUN, la concentración sérica de creatinina, la concentración sérica de electrolitos, y la ingestión/excreción de líquidos para garantizar que la función renal permanezca intacta y que no se produzca una sobrecarga de líquidos.*

6. Alcalinice la orina para mantener un pH entre 7,6 y 8,8. La alcalinización urinaria se ha utilizado con éxito en el tratamiento de ingestiones con fines suicidas de compuestos clorofenoxi, especialmente cuando se inicia durante las primeras etapas.<sup>4, 6, 9</sup> Aunque el término “diuresis alcalina forzada” se ha utilizado anteriormente para describir este tratamiento, la terminología preferida es ahora “alcalinización urinaria” para enfatizar la importancia de la manipulación del pH

## ASPECTOS DESTACADOS

Cientos de productos

Los nombres pueden confundir; lea la composición en la etiqueta.

A veces, se mezclan con fertilizantes.

Irritan la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo.

Acidosis metabólica grave por ingestión de grandes cantidades

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Vómitos, diarrea

Dolor de cabeza, confusión, comportamiento extraño o agresivo

Olor peculiar en el aliento

La temperatura corporal puede estar elevada.

Debilidad muscular, neuropatía periférica, pérdida de reflejos

## TRATAMIENTO

Descontamine la piel, el cabello y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Administre líquidos por vía intravenosa.

Considere la alcalinización de la orina.

## CAPÍTULO 10

# Herbicidas clorofenoxi

Varios cientos de productos comerciales contienen herbicidas clorofenoxi en diversas formas, concentraciones y combinaciones. En algunos casos, se utiliza el mismo nombre para productos con diferentes ingredientes. Por lo tanto, se debe consultar la composición exacta en la etiqueta del producto. Los compuestos clorofenoxi a veces se mezclan con fertilizantes comerciales para controlar el crecimiento de malezas de hoja ancha. Las sales de sodio, potasio y alquilamina se formulan comúnmente como soluciones acuosas, mientras que los ésteres menos solubles en agua se aplican como emulsiones. Los ésteres de bajo peso molecular son más volátiles que los ácidos, las sales o los ésteres de cadena larga.

## Toxicología

Algunos de los ácidos, sales y ésteres **clorofenoxi** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo. En unos pocos individuos, la despigmentación cutánea local aparentemente se debe al contacto dérmico prolongado con compuestos clorofenoxi.<sup>1</sup>

Los compuestos clorofenoxi se absorben bien en el tubo digestivo.<sup>2</sup> Se absorben con menos eficacia en los pulmones. La absorción cutánea parece ser mínima.<sup>3</sup> No se almacenan significativamente en grasa. La excreción se produce casi en su totalidad a través de la orina. Aparte de cierta conjugación de los ácidos, existe una biotransformación limitada en el cuerpo.<sup>2,3</sup> Los compuestos están altamente unidos a proteínas.<sup>3</sup> En condiciones normales, la semivida promedio del **2,4-D** en humanos es de 13-39 horas;<sup>2,4,6</sup> la del **2,4,5-T**, de unas 24 horas;<sup>7</sup> y la del **MCPP**, de unas 17 horas.<sup>8</sup> Sin embargo, la semivida promedio varía significativamente en función del pH de la orina, la excreción aumenta mucho en una orina alcalina,<sup>4,6,9</sup> y la semivida puede ser tan prolongada como 70-90 horas en orina ácida.<sup>9</sup> La semivida también es más larga con dosis elevadas y con exposición prolongada.

En un estudio clínico reciente, se descubrió que los herbicidas clorofenoxi, particularmente 2,4-DP, 2,4-D y MCPP, inhiben al receptor humano del gusto de los dulces. Curiosamente, esto no se encontró en estudios clínicos con animales. Si bien no es necesariamente un efecto tóxico, este hallazgo podría ser útil para diagnosticar una intoxicación por uno de estos herbicidas.<sup>10</sup>

La ingestión de grandes cantidades de ácidos clorofenoxi ha provocado acidosis metabólica grave en humanos. Estos casos se han asociado con cambios electrocardiográficos, miotonía, debilidad muscular, mioglobinuria y concentraciones séricas elevadas de creatinfosfoquinasa, todo lo cual refleja una lesión en el músculo estriado. En la literatura médica, hay algunos informes de neuropatía periférica, unos después de exposiciones dérmicas al 2,4-D<sup>11,12,13</sup> y otros después de la ingestión.<sup>14</sup> Los ácidos clorofenoxi son desacopladores débiles de la fosforilación oxidativa; por lo tanto, dosis significativas pueden producir hipertermia a causa de una mayor producción de calor corporal.<sup>6</sup>

Durante la fabricación de algunos de estos herbicidas, se pueden formar otras sustancias más tóxicas a temperaturas excesivas. Estas incluyen **dibenzodioxinas cloradas (CDD)** y **dibenzofuranos clorados (CDF)**. La forma 2,3,7,8-tetra-CDD es extraordinariamente tóxica para múltiples tejidos de mamíferos; se forma solo durante la sintetización de 2,4,5-T. Sin embargo, se ha encontrado la 2,3,7,8-tetra-CDD como un contaminante en muestras de 2,4-D, 2,4-DB y MCPA.<sup>15</sup> Estos subproductos se abordan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**. Se ha observado cloracné (una afección cutánea crónica que causa desfiguración) en trabajadores que fabrican 2,4,5-T y ciertos

otros compuestos orgánicos clorados, aunque se cree que está relacionado con la exposición resultante a la 2,3,7,8-tetra-CDD a diferencia de la exposición a la toxicidad aguda del 2,4-D o 2,4,5-T. Aunque se ha informado el cloracné junto con otros efectos dérmicos en un aplicador de herbicidas,<sup>16</sup> no se ha informado en otras exposiciones ocupacionales, excepto en la fabricación de estos agentes.

## Signos y síntomas de intoxicación

La intoxicación humana por compuestos clorofenoxi se revisó en detalle en 2000.<sup>17</sup> En una gran serie de casos resultantes de la autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) presentaron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los que se informaron con más frecuencia.<sup>18</sup> Otros hallazgos leves e inespecíficos del sistema de vigilancia de enfermedades por pesticidas de California incluyen náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, debilidad generalizada y mareos.<sup>19</sup>

Las manifestaciones de toxicidad sistémica de los compuestos clorofenoxi se conocen principalmente a partir de la experiencia clínica en casos de ingestión deliberada de grandes cantidades con fines suicidas. Si bien la mayoría de los informes clínicos involucran exposición al 2,4-D y al mecoprop, es razonable suponer que todos los herbicidas clorofenoxi provocarán un cuadro clínico semejante. La mayoría de los informes de desenlaces clínicos mortales implican insuficiencia renal, acidosis, desequilibrio electrolítico y el consiguiente fallo multiorgánico.<sup>5, 9, 20</sup> Los agentes implicados con mayor frecuencia en estos incidentes han sido el 2,4-D y el mecoprop.

Los pacientes se presentan a las pocas horas de la ingestión con vómitos, diarrea, dolor de cabeza, confusión y comportamiento extraño o agresivo. En una gran serie de casos resultantes de autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) tuvieron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los informados con más frecuencia.<sup>18</sup> Se producen alteraciones del estado mental, con avance al coma en casos graves.<sup>4, 6, 9, 18</sup> También se ha informado un edema cerebral moderado después de la ingestión intencional.<sup>21</sup> A menudo, se observa un olor peculiar en el aliento. La temperatura corporal puede estar algo elevada, pero esto rara vez es una característica de la intoxicación potencialmente mortal. El impulso respiratorio no está disminuido. Por el contrario, en ocasiones, es evidente la hiperventilación, probablemente secundaria a la acidosis metabólica que se produce. Las convulsiones ocurren en contadas ocasiones. Con una excreción urinaria eficaz del tóxico, la conciencia suele recuperarse en 48-96 horas.<sup>4, 6, 9</sup>

Se han informado debilidad muscular y neuropatía periférica después de la exposición ocupacional.<sup>9</sup> Las presentaciones son variables. La miotonía y la debilidad muscular pueden persistir durante meses después de una intoxicación aguda.<sup>6</sup> Los hallazgos adicionales incluyen pérdida de reflejos y fasciculación.<sup>4, 6, 8, 20</sup> Mediante estudios clínicos de electromiografía y de conducción nerviosa en algunos pacientes en recuperación, se demostró la presencia de neuropatía proximal leve y de miopatía.

Como se mencionó anteriormente, existen cambios metabólicos significativos debido a los compuestos clorofenoxi. La acidosis metabólica se manifiesta como un pH arterial y un contenido de bicarbonato bajos. La orina suele ser ácida. La lesión del músculo esquelético, si ocurre, se refleja en una elevación de la creatinfosfoquinasa y, a veces, en mioglobinuria. Con frecuencia, se encuentran elevaciones moderadas de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica a medida que se excreta el tóxico. Se informaron casos de insuficiencia renal, a menudo acompañados de hipercalcemia o de hipocalcemia, y se consideró que causaron la inestabilidad cardiovascular que condujo a la muerte.<sup>5, 20</sup> Se observa con frecuencia taquicardia, y también se ha informado hipotensión.<sup>4, 5, 9</sup> Asimismo, se ha observado un aplanamiento de la onda T.<sup>6</sup> Se informaron leucocitosis leves y cambios bioquímicos indicativos de lesión de las células hepáticas.

## PRODUCTOS COMERCIALES

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético o 2,4-D

Ácido 2,4-diclorofenoxipropiónico o 2,4-DP (diclorprop)

Ácido 2,4-diclorofenoxibutírico o 2,4-DB

Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético o 2,4,5-T

Ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA)

MCPB

MCPP (mecoprop)

Ácido 2-metil-3, 6-diclorobenzoico (dicamba)

## Confirmación de la intoxicación

Se encuentran disponibles métodos cromatográficos de gas-líquido para detectar compuestos clorofenoxi en sangre y en orina. Estos análisis son útiles para confirmar y evaluar la magnitud de la absorción de clorofenoxi. Los episodios de intoxicación caracterizados por pérdida del conocimiento han mostrado concentraciones iniciales de clorofenoxi en sangre que oscilan entre 80 mg y más de 1000 mg por litro.<sup>4</sup> Las muestras de orina deben recolectarse lo antes posible después de la exposición porque, en la mayoría de los casos, los herbicidas se excretan casi por completo en 24-72 horas. Las muestras de orina también pueden confirmar la sobreexposición. En un estudio clínico de aplicadores de herbicidas asintomáticos, la excreción urinaria de compuestos clorofenoxi rara vez excedió los 1-2 mg/l.<sup>22</sup> La semivida puede ser mucho más larga en casos de intoxicación, en función del grado de absorción y del pH en la orina. Los análisis pueden realizarse en laboratorios competentes, normalmente conocidos por los centros locales de control de intoxicaciones. Si el cuadro clínico indica que se ha producido una exposición excesiva a compuestos clorofenoxi, inicie inmediatamente el tratamiento adecuado, sin esperar la confirmación química de la absorción del tóxico.

## Tratamiento de la toxicosis por clorofenoxi

1. Descontamine la piel y el cabello bañándose con agua y jabón, y lavándose el cabello. Las personas con enfermedades crónicas de la piel o con sensibilidad conocida a estos herbicidas deben evitar su uso o tomar precauciones estrictas para evitar el contacto (máscara protectora, guantes, etc.).
2. Elimine los químicos contaminantes de los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia durante 10-15 minutos. Si la irritación persiste se debe realizar un examen oftalmológico.
3. Si se presenta algún síntoma de enfermedad durante la inhalación de la pulverización o después, aleje a la víctima del material durante al menos 2-3 días. Permita el contacto posterior con compuestos clorofenoxi solo si se proporciona una protección respiratoria eficaz.
4. Considere los procedimientos de descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**. Si se han ingerido cantidades sustanciales de compuestos clorofenoxi, puede producirse emesis espontánea.
5. Administre líquidos por vía intravenosa para acelerar la excreción del compuesto clorofenoxi y limitar la concentración del tóxico en el riñón. Lo ideal es lograr un flujo de orina de 4-6 ml/minuto. La solución salina/dextrosa por vía intravenosa ha sido suficiente para rescatar a pacientes comatosos que bebieron 2,4-D y mecoprop varias horas antes de la admisión en el hospital.

**PRECAUCIÓN:** *Controle la concentración de proteínas y células en la orina, el BUN, la concentración sérica de creatinina, la concentración sérica de electrolitos, y la ingestión/excreción de líquidos para garantizar que la función renal permanezca intacta y que no se produzca una sobrecarga de líquidos.*

6. Alcalinice la orina para mantener un pH entre 7,6 y 8,8. La alcalinización urinaria se ha utilizado con éxito en el tratamiento de ingestiones con fines suicidas de compuestos clorofenoxi, especialmente cuando se inicia durante las primeras etapas.<sup>4, 6, 9</sup> Aunque el término “diuresis alcalina forzada” se ha utilizado anteriormente para describir este tratamiento, la terminología preferida es ahora “alcalinización urinaria” para enfatizar la importancia de la manipulación del pH

## ASPECTOS DESTACADOS

Cientos de productos

Los nombres pueden confundir; lea la composición en la etiqueta.

A veces, se mezclan con fertilizantes.

Irritan la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo.

Acidosis metabólica grave por ingestión de grandes cantidades

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Vómitos, diarrea

Dolor de cabeza, confusión, comportamiento extraño o agresivo

Olor peculiar en el aliento

La temperatura corporal puede estar elevada.

Debilidad muscular, neuropatía periférica, pérdida de reflejos

## TRATAMIENTO

Descontamine la piel, el cabello y los ojos.

Considere la descontaminación digestiva.

Administre líquidos por vía intravenosa.

Considere la alcalinización de la orina.

## CAPÍTULO 10

# Herbicidas clorofenoxi

Varios cientos de productos comerciales contienen herbicidas clorofenoxi en diversas formas, concentraciones y combinaciones. En algunos casos, se utiliza el mismo nombre para productos con diferentes ingredientes. Por lo tanto, se debe consultar la composición exacta en la etiqueta del producto. Los compuestos clorofenoxi a veces se mezclan con fertilizantes comerciales para controlar el crecimiento de malezas de hoja ancha. Las sales de sodio, potasio y alquilamina se formulan comúnmente como soluciones acuosas, mientras que los ésteres menos solubles en agua se aplican como emulsiones. Los ésteres de bajo peso molecular son más volátiles que los ácidos, las sales o los ésteres de cadena larga.

## Toxicología

Algunos de los ácidos, sales y ésteres **clorofenoxi** son moderadamente irritantes para la piel, los ojos, las vías respiratorias y el tubo digestivo. En unos pocos individuos, la despigmentación cutánea local aparentemente se debe al contacto dérmico prolongado con compuestos clorofenoxi.<sup>1</sup>

Los compuestos clorofenoxi se absorben bien en el tubo digestivo.<sup>2</sup> Se absorben con menos eficacia en los pulmones. La absorción cutánea parece ser mínima.<sup>3</sup> No se almacenan significativamente en grasa. La excreción se produce casi en su totalidad a través de la orina. Aparte de cierta conjugación de los ácidos, existe una biotransformación limitada en el cuerpo.<sup>2,3</sup> Los compuestos están altamente unidos a proteínas.<sup>3</sup> En condiciones normales, la semivida promedio del **2,4-D** en humanos es de 13-39 horas;<sup>2,4,6</sup> la del **2,4,5-T**, de unas 24 horas;<sup>7</sup> y la del **MCPP**, de unas 17 horas.<sup>8</sup> Sin embargo, la semivida promedio varía significativamente en función del pH de la orina, la excreción aumenta mucho en una orina alcalina,<sup>4,6,9</sup> y la semivida puede ser tan prolongada como 70-90 horas en orina ácida.<sup>9</sup> La semivida también es más larga con dosis elevadas y con exposición prolongada.

En un estudio clínico reciente, se descubrió que los herbicidas clorofenoxi, particularmente 2,4-DP, 2,4-D y MCPP, inhiben al receptor humano del gusto de los dulces. Curiosamente, esto no se encontró en estudios clínicos con animales. Si bien no es necesariamente un efecto tóxico, este hallazgo podría ser útil para diagnosticar una intoxicación por uno de estos herbicidas.<sup>10</sup>

La ingestión de grandes cantidades de ácidos clorofenoxi ha provocado acidosis metabólica grave en humanos. Estos casos se han asociado con cambios electrocardiográficos, miotonía, debilidad muscular, mioglobinuria y concentraciones séricas elevadas de creatinfosfoquinasa, todo lo cual refleja una lesión en el músculo estriado. En la literatura médica, hay algunos informes de neuropatía periférica, unos después de exposiciones dérmicas al 2,4-D<sup>11,12,13</sup> y otros después de la ingestión.<sup>14</sup> Los ácidos clorofenoxi son desacopladores débiles de la fosforilación oxidativa; por lo tanto, dosis significativas pueden producir hipertermia a causa de una mayor producción de calor corporal.<sup>6</sup>

Durante la fabricación de algunos de estos herbicidas, se pueden formar otras sustancias más tóxicas a temperaturas excesivas. Estas incluyen **dibenzodioxinas cloradas (CDD)** y **dibenzofuranos clorados (CDF)**. La forma 2,3,7,8-tetra-CDD es extraordinariamente tóxica para múltiples tejidos de mamíferos; se forma solo durante la sintetización de 2,4,5-T. Sin embargo, se ha encontrado la 2,3,7,8-tetra-CDD como un contaminante en muestras de 2,4-D, 2,4-DB y MCPA.<sup>15</sup> Estos subproductos se abordan en el **Capítulo 21, Efectos crónicos**. Se ha observado cloracné (una afección cutánea crónica que causa desfiguración) en trabajadores que fabrican 2,4,5-T y ciertos

otros compuestos orgánicos clorados, aunque se cree que está relacionado con la exposición resultante a la 2,3,7,8-tetra-CDD a diferencia de la exposición a la toxicidad aguda del 2,4-D o 2,4,5-T. Aunque se ha informado el cloracné junto con otros efectos dérmicos en un aplicador de herbicidas,<sup>16</sup> no se ha informado en otras exposiciones ocupacionales, excepto en la fabricación de estos agentes.

## Signos y síntomas de intoxicación

La intoxicación humana por compuestos clorofenoxi se revisó en detalle en 2000.<sup>17</sup> En una gran serie de casos resultantes de la autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) presentaron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los que se informaron con más frecuencia.<sup>18</sup> Otros hallazgos leves e inespecíficos del sistema de vigilancia de enfermedades por pesticidas de California incluyen náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, debilidad generalizada y mareos.<sup>19</sup>

Las manifestaciones de toxicidad sistémica de los compuestos clorofenoxi se conocen principalmente a partir de la experiencia clínica en casos de ingestión deliberada de grandes cantidades con fines suicidas. Si bien la mayoría de los informes clínicos involucran exposición al 2,4-D y al mecoprop, es razonable suponer que todos los herbicidas clorofenoxi provocarán un cuadro clínico semejante. La mayoría de los informes de desenlaces clínicos mortales implican insuficiencia renal, acidosis, desequilibrio electrolítico y el consiguiente fallo multiorgánico.<sup>5, 9, 20</sup> Los agentes implicados con mayor frecuencia en estos incidentes han sido el 2,4-D y el mecoprop.

Los pacientes se presentan a las pocas horas de la ingestión con vómitos, diarrea, dolor de cabeza, confusión y comportamiento extraño o agresivo. En una gran serie de casos resultantes de autointoxicación intencional con MCPA, la mayoría de los pacientes (85 %) tuvieron signos mínimos de intoxicación; los síntomas digestivos leves fueron los informados con más frecuencia.<sup>18</sup> Se producen alteraciones del estado mental, con avance al coma en casos graves.<sup>4, 6, 9, 18</sup> También se ha informado un edema cerebral moderado después de la ingestión intencional.<sup>21</sup> A menudo, se observa un olor peculiar en el aliento. La temperatura corporal puede estar algo elevada, pero esto rara vez es una característica de la intoxicación potencialmente mortal. El impulso respiratorio no está disminuido. Por el contrario, en ocasiones, es evidente la hiperventilación, probablemente secundaria a la acidosis metabólica que se produce. Las convulsiones ocurren en contadas ocasiones. Con una excreción urinaria eficaz del tóxico, la conciencia suele recuperarse en 48-96 horas.<sup>4, 6, 9</sup>

Se han informado debilidad muscular y neuropatía periférica después de la exposición ocupacional.<sup>9</sup> Las presentaciones son variables. La miotonía y la debilidad muscular pueden persistir durante meses después de una intoxicación aguda.<sup>6</sup> Los hallazgos adicionales incluyen pérdida de reflejos y fasciculación.<sup>4, 6, 8, 20</sup> Mediante estudios clínicos de electromiografía y de conducción nerviosa en algunos pacientes en recuperación, se demostró la presencia de neuropatía proximal leve y de miopatía.

Como se mencionó anteriormente, existen cambios metabólicos significativos debido a los compuestos clorofenoxi. La acidosis metabólica se manifiesta como un pH arterial y un contenido de bicarbonato bajos. La orina suele ser ácida. La lesión del músculo esquelético, si ocurre, se refleja en una elevación de la creatinfosfoquinasa y, a veces, en mioglobinuria. Con frecuencia, se encuentran elevaciones moderadas de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre y de creatinina sérica a medida que se excreta el tóxico. Se informaron casos de insuficiencia renal, a menudo acompañados de hipercalcemia o de hipocalcemia, y se consideró que causaron la inestabilidad cardiovascular que condujo a la muerte.<sup>5, 20</sup> Se observa con frecuencia taquicardia, y también se ha informado hipotensión.<sup>4, 5, 9</sup> Asimismo, se ha observado un aplanamiento de la onda T.<sup>6</sup> Se informaron leucocitosis leves y cambios bioquímicos indicativos de lesión de las células hepáticas.

## PRODUCTOS COMERCIALES

Ácido 2,4-diclorofenoxiacético o 2,4-D

Ácido 2,4-diclorofenoxipropiónico o 2,4-DP (diclorprop)

Ácido 2,4-diclorofenoxibutírico o 2,4-DB

Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético o 2,4,5-T

Ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA)

MCPB

MCPP (mecoprop)

Ácido 2-metil-3, 6-diclorobenzoico (dicamba)

## Confirmación de la intoxicación

Se encuentran disponibles métodos cromatográficos de gas-líquido para detectar compuestos clorofenoxi en sangre y en orina. Estos análisis son útiles para confirmar y evaluar la magnitud de la absorción de clorofenoxi. Los episodios de intoxicación caracterizados por pérdida del conocimiento han mostrado concentraciones iniciales de clorofenoxi en sangre que oscilan entre 80 mg y más de 1000 mg por litro.<sup>4</sup> Las muestras de orina deben recolectarse lo antes posible después de la exposición porque, en la mayoría de los casos, los herbicidas se excretan casi por completo en 24-72 horas. Las muestras de orina también pueden confirmar la sobreexposición. En un estudio clínico de aplicadores de herbicidas asintomáticos, la excreción urinaria de compuestos clorofenoxi rara vez excedió los 1-2 mg/l.<sup>22</sup> La semivida puede ser mucho más larga en casos de intoxicación, en función del grado de absorción y del pH en la orina. Los análisis pueden realizarse en laboratorios competentes, normalmente conocidos por los centros locales de control de intoxicaciones. Si el cuadro clínico indica que se ha producido una exposición excesiva a compuestos clorofenoxi, inicie inmediatamente el tratamiento adecuado, sin esperar la confirmación química de la absorción del tóxico.

## Tratamiento de la toxicosis por clorofenoxi

1. Descontamine la piel y el cabello bañándose con agua y jabón, y lavándose el cabello. Las personas con enfermedades crónicas de la piel o con sensibilidad conocida a estos herbicidas deben evitar su uso o tomar precauciones estrictas para evitar el contacto (máscara protectora, guantes, etc.).
2. Elimine los químicos contaminantes de los ojos enjuagándolos con abundante agua limpia durante 10-15 minutos. Si la irritación persiste se debe realizar un examen oftalmológico.
3. Si se presenta algún síntoma de enfermedad durante la inhalación de la pulverización o después, aleje a la víctima del material durante al menos 2-3 días. Permita el contacto posterior con compuestos clorofenoxi solo si se proporciona una protección respiratoria eficaz.
4. Considere los procedimientos de descontaminación gástrica como se describe en el **Capítulo 3, Principios generales**. Si se han ingerido cantidades sustanciales de compuestos clorofenoxi, puede producirse emesis espontánea.
5. Administre líquidos por vía intravenosa para acelerar la excreción del compuesto clorofenoxi y limitar la concentración del tóxico en el riñón. Lo ideal es lograr un flujo de orina de 4-6 ml/minuto. La solución salina/dextrosa por vía intravenosa ha sido suficiente para rescatar a pacientes comatosos que bebieron 2,4-D y mecoprop varias horas antes de la admisión en el hospital.

**PRECAUCIÓN:** *Controle la concentración de proteínas y células en la orina, el BUN, la concentración sérica de creatinina, la concentración sérica de electrolitos, y la ingestión/excreción de líquidos para garantizar que la función renal permanezca intacta y que no se produzca una sobrecarga de líquidos.*

6. Alcalinice la orina para mantener un pH entre 7,6 y 8,8. La alcalinización urinaria se ha utilizado con éxito en el tratamiento de ingestiones con fines suicidas de compuestos clorofenoxi, especialmente cuando se inicia durante las primeras etapas.<sup>4, 6, 9</sup> Aunque el término “diuresis alcalina forzada” se ha utilizado anteriormente para describir este tratamiento, la terminología preferida es ahora “alcalinización urinaria” para enfatizar la importancia de la manipulación del pH

de la orina para eliminar el ácido débil.<sup>23</sup> La alcalinización de la orina mediante la inclusión de bicarbonato de sodio (44-88 mEq por litro) en la solución administrada por intravenosa acelera sustancialmente la excreción del 2,4-D y del mecoprop porque el ácido débil está en estado ionizado en el túbulo renal y, por lo tanto, no puede diseminarse a través del túbulo hacia la sangre nuevamente. El aclaramiento renal es mínimo a un pH ácido de 5,1 (0,14 ml/min) en comparación con el aclaramiento a un pH de 8,3 (63 ml/min).<sup>6, 23</sup>

Existe controversia y falta de estudios clínicos controlados en torno a la forma más eficaz de inducir la eliminación del 2,4-D y del mecoprop. En el informe expositivo de la AACT y la EAPCCT, se recomienda considerar la alcalinización en la orina y el flujo elevado de orina (diuresis forzada).<sup>23</sup> En una base de datos de revisiones sistémicas de Cochrane, se señala la falta de pruebas en función de la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para este tratamiento. El autor concluyó que “no es irrazonable intentar la alcalinización urinaria” dada la toxicidad prolongada y el potencial de muerte, y que “se requieren ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien realizados”.<sup>24</sup> Ningún paciente en una gran serie de casos informados por el mismo autor del artículo de la revisión de Cochrane fue tratado con alcalinización urinaria, aunque cabe señalar que el 85 % presentó signos de toxicidad mínima.<sup>18</sup>

7. Incluya cloruro de potasio según sea necesario para compensar las pérdidas elevadas de potasio, con 20-40 mEq de cloruro de potasio por cada litro de solución administrada por vía intravenosa. Un flujo urinario elevado, aproximadamente de 200 ml/h, mejora la eliminación, aunque puede ser necesario un flujo aún mayor para una eliminación máxima del 2,4-D.<sup>6, 23</sup> Se ha producido insuficiencia renal en pacientes con intoxicación grave a pesar de la alcalinización urinaria. En un caso de insuficiencia renal, la alcalinización urinaria se inició a las 26 horas después de la ingestión,<sup>9</sup> y en otro, se inició al segundo día de la hospitalización.<sup>20</sup> Por lo tanto, es fundamental controlar cuidadosamente la función renal, así como las concentraciones séricas de electrolitos, especialmente el potasio y el calcio.
8. Considere la hemodiálisis en los casos graves, especialmente cuando no se recomienda la administración excesiva de líquidos.<sup>17</sup> La hemodiálisis se ha utilizado en 4 pacientes que sobrevivieron a la intoxicación.<sup>25</sup> No se recomienda como un tratamiento de primera línea.
9. Incluya la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa en el examen clínico de seguimiento para detectar cualquier cambio neuropático y defectos de la unión neuromuscular.

## Referencias

1. Garry VF, Tarone RE, Kirsch IR, et al. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. *Environ Health Perspect*. May 2001;109(5):495-500.
2. Kohli JD, Khanna RN, Gupta BN, Dhar MM, Tandon JS, Sircar KP. Absorption and excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in man. *Xenobiotica*. 1974;4(2):97-100.
3. Arnold EK, Beasley VR. The pharmacokinetics of chlorinated phenoxy acid herbicides: a literature review. *Vet Hum Toxicol*. Apr 1989;31(2):121-125.
4. Friesen EG, Jones GR, Vaughan D. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion. *Drug Saf*. Mar-Apr 1990;5(2):155-159.
5. Keller T, Skopp G, Wu M, Aderjan R. Fatal overdose of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Forensic Sci Int*. Mar 1994;65(1):13-18.
6. Prescott LF, Park J, Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Br J Clin Pharmacol*. Jan 1979;7(1):111-116.

7. Gehring PJ, Kramer CG, Schwetz BA, Rose JQ, Rowe VK. The fate of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T) following oral administration to man. *Toxicol Appl Pharmacol*. Nov 1973;26(3):352-361.
8. Meulenbelt J, Zwaveling JH, van Zoonen P, Notermans NC. Acute MCPP intoxication: report of two cases. *Hum Toxicol*. May 1988;7(3):289-292.
9. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, Onyon LJ, Liddle A. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet*. Feb 24 1990;335(8687):454-458.
10. Maillet EL, Margolskee RF, Mosinger B. Phenoxy herbicides and fibrates potently inhibit the human chemosensory receptor subunit T1R3. *J Med Chem*. Nov 12 2009;52(21):6931-6935.
11. Berkley MC, Magee KR. Neuropathy following exposure to a dimethylamine salt of 2, 4-D. *Arch Intern Med*. Mar 1963;111:351-352.
12. Berwick P. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid poisoning in man. Some interesting clinical and laboratory findings. *JAMA*. Nov 9 1970;214(6):1114-1117.
13. Goldstein NP, Jones PH, Brown JR. Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacetic acid. *J Am Med Assoc*. Nov 7 1959;171:1306-1309.
14. O'Reilly JF. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers. *Postgrad Med Journal*. 1984;60:76-77.
15. Holt E, Weber R, Stevenson G, Gaus C. Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins and Dibenzofurans (PCDD/Fs) Impurities in Pesticides: A Neglected Source of Contemporary Relevance. *Environ Sci Technol*. Jul 15 2010;44(14):5409-5415.
16. Poskitt LB, Duffill MB, Rademaker M. Chloracne, palmoplantar keratoderma and localized scleroderma in a weed sprayer. *Clin Exp Dermatol*. May 1994;19(3):264-267.
17. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(2):111-122.
18. Roberts DM, Seneviratne R, Mohammed F, et al. Intentional self-poisoning with the chlorophenoxy herbicide 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid (MCPA). *Ann Emerg Med*. Sep 2005;46(3):275-284.
19. Regulation CDoP. *California Pesticide Illness Query (CalPIQ)* August 9, 2010 2009.
20. Kancir CB, Andersen C, Olesen AS. Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1988;26(3-4):257-264.
21. Brahmi N, Mokhtar HB, Thabet H, Bouselmi K, Amamou M. 2,4-D (chlorophenoxy) herbicide poisoning. *Vet Hum Toxicol*. Dec 2003;45(6):321-322.
22. Kolmodin-Hedman B, Hoglund S, Akerblom M. Studies on phenoxy acid herbicides. I. Field study. Occupational exposure to phenoxy acid herbicides (MCPA, dichlorprop, mecoprop and 2,4-D) in agriculture. *Arch Toxicol*. Dec 1983;54(4):257-265.
23. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):1-26.
24. Roberts DM, Heilmair R, Buckley NA, et al. Clinical outcomes and kinetics of propanil following acute self-poisoning: a prospective case series. *BMC Clin Pharmacol*. 2009;9:3.
25. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S, Ivanovic D. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. *Arch Toxicol*. 1992;66(7):518-521.