

Sección III

HERBICIDAS

PUNTOS IMPORTANTES

Señales y Síntomas:

- Irritante para la piel y las membranas mucosas
- Vómito, diarrea, dolor de cabeza, confusión, conducta extraña o agresiva, olor peculiar en el aliento
- Acidosis metabólica, fallo renal y taquicardia

Tratamiento:

- Enjuague, descontaminación gastrointestinal
- Administración de líquidos por vía intravenosa
- Diuresis alcalina forzada

Herbicidas Clorofenólicos

Algunos compuestos clorofenólicos se mezclan en ocasiones en fertilizantes comerciales para controlar el crecimiento de hierbas de hoja ancha. Cientos de productos comerciales contienen herbicidas clorofenólicos en varias formas, concentraciones y combinaciones. En algunos casos, se usa el mismo nombre para productos con diferentes ingredientes; por lo tanto, la composición exacta debe consultarse en la etiqueta del producto. 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 clorofenólicos, sus sales y ésteres son irritantes moderados a la piel, ojos y mucosas respiratoria y gastrointestinal. En algunas personas, ha ocurrido despigmentación local aparentemente por contacto dérmico prolongado con compuestos clorofenólicos.

Los compuestos clorofenólicos se absorben a través del tracto gastrointestinal.¹ Se absorben menos a través del pulmón. La absorción cutánea parece ser mínima.² Los compuestos no se almacenan en la grasa de manera significativa. La excreción ocurre casi totalmente por la orina. Aparte de que se presenta alguna conjugación de los ácidos, la biotransformación en el cuerpo es limitada.^{1,2} Los compuestos tienen una alta fijación a las proteínas.² La vida media del 2,4-D en el humano es de unas 13 a 39 horas,^{1,3,4,5} mientras que el del 2,4,5-T es de unas 24 horas. La excreción es incrementada en la orina alcalina,^{4,5,6} y su vida media es prolongada a 70 a 90 horas en la orina ácida.⁶ La vida media es también mayor como resultado de grandes dosis y exposición prolongada.

Cuando se administran grandes dosis a animales experimentales, el 2,4-D causa vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso, úlceras en la boca y laringe, y daño tóxico al hígado, riñones y sistema nervioso central. Se desarrolla miotonía (rigidez e incoordinación de las extremidades posteriores) en algunas especies, aparentemente por daño en el sistema nervioso central. Se ha observado desmielinización en la parte dorsal de la médula espinal y los cambios en el EEG indican alteraciones funcionales cerebrales en animales experimentales a los que se administran dosis elevadas.

ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)
ácido 2,4-diclorofenoxipropiónico (2,4-DP)
dicloroprop
ácido 2,4-diclorofenoxibutírico (2,4-DB)
ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T)
MCPA
MCPB
mecorprop (MCP)
ácido 2-metilo-3, 6-diclorobenzoico
Banvel
Dicamba

La ingestión de grandes cantidades de ácidos clorofenólicos por humanos ha dado como resultado acidosis metabólica severa. Tales casos se han asociado con cambios electrocardiográficos, miotonía, debilidad muscular, mioglobulinuria y una elevación de la creatina-fosfoquinasa en el suero; todo ello refleja daño en los músculos estriados. Los ácidos clorofenólicos son desacopladores débiles de la fosforilación oxidante, por lo que dosis muy elevadas pueden producir hipertermia por incremento de la producción de calor corporal.⁵

En la producción de algunos de estos herbicidas pueden formarse otras sustancias aún más tóxicas debido a temperaturas excesivas. Éstos incluyen cloro-dibenzo-dioxinas (CDD- por sus siglas en inglés) y cloro-dibenzo-furanos (CDF- por sus siglas en inglés). El compuesto 2,3,7,8-tetra-CDD es extraordinariamente tóxico para múltiples tejidos de mamíferos y se forma en la síntesis del 2,4,5-T. Los compuestos hexa-, hepta- y octaclorados muestran menos toxicidad sistémica, pero son la causa más común del cloracné (una condición crónica y desfigurante de la piel) que se observa en personas que trabajan en la elaboración del 2,4,5-T y otros compuestos orgánicos clorados.⁷ A pesar de que los efectos tóxicos, sobre todo el cloracné, se han observado en trabajadores de las plantas de producción, estos efectos no han aparecido en formuladores o aplicadores expuestos con regularidad al 2,4,5-T u otros compuestos clorofenólicos. En los Estados Unidos se cancelaron todos los usos del 2,4,5-T.

La literatura médica contiene algunos informes sobre la presencia de neuropatía periférica después de exposiciones cutáneas leves al 2,4-D.⁸ No es seguro que estos individuos no hayan estado expuestos a otros neurotóxicos. Se administraron dosis únicas de 5 mg/kg de peso corporal del 2,4-D y del 2,4,5-T a personas sin que se observaran efectos adversos. Un individuo consumió 500 mg de 2,4-D por día durante 3 semanas sin experimentar síntomas o señales de enfermedad.

Señales y Síntomas de Envenenamiento

Los compuestos clorofenólicos son moderadamente irritantes a la piel y las membranas mucosas. La inhalación de sus aerosoles puede causar sensaciones de quemadura en el tracto nasofaríngeo y en el pecho, además de provocar tos. Algunas veces la inhalación prolongada causa vértigo. Los adyuvantes químicos que se añaden para incrementar la penetración del herbicida al follaje pueden explicar los efectos irritantes de algunas formulaciones.

Las manifestaciones de la toxicidad sistémica de los compuestos clorofenólicos se conocen principalmente por la experiencia médica en los casos de ingestión deliberada suicida de grandes cantidades. La mayoría de los informes de muertes envuelven fallo renal, acidosis, desbalance de electrolitos, y como resultado un fallo de múltiples órganos.^{3,6,9} Los agentes que con mayor frecuencia han estado envueltos en estos incidentes han sido el 2,4-D y el mecorprop. Los efectos tóxicos de otros compuestos clorofenólicos pueden ser similares, pero no idénticos.

Pocas horas después de la ingestión, los pacientes presentarán un cuadro de vómito, diarrea, dolor de cabeza, confusión y conducta extraña o agresiva. En los casos severos, ocurrirá cambio en el estado mental, el cual progresará hasta una coma.^{4,5,6} A menudo se nota un olor peculiar en el aliento. La temperatura corpórea puede subir un poco, pero rara vez se trata de una característica del envenenamiento que ponga en riesgo la vida. El ritmo respiratorio no se encuentra deprimido. Sin embargo, en algunos casos la hiperventilación es evidente, probablemente como consecuencia de la acidosis metabólica que tiene lugar. Se ha informado debilidad muscular y neuropatía periferal luego de la exposición ocupacional.⁶ Es muy raro que ocurran convulsiones. Si la excreción urinaria del tóxico es eficaz, por lo general se recupera la consciencia entre 48 y 96 horas después.^{4,5,6}

Como se mencionara anteriormente, los compuestos clorofenólicos causan cambios metabólicos significativos. La acidosis metabólica se manifiesta en un bajo contenido de pH arterial y bicarbonato. La orina es en general ácida. Si se presenta la lesión en músculos esqueléticos, se refleja en una elevación de la creatina-fosfoquinasa y, algunas veces, en mioglobinuria. Cuando se elimina el producto tóxico, por lo general se encuentran elevaciones moderadas temporales de nitrógeno uréico y de la creatinina sérica. Se han informado casos de fallo renal, los cuales a menudo han ido acompañados de hipercalemia o hipocalcemia que se cree fue el resultado de la inestabilidad cardiovascular que llevó a la muerte.^{3,9} Se ha observado taquicardia y bradicardia, y también se ha informado hipotensión.^{3,4,6} También se ha observado el aplanamiento e inversión de la onda T.⁵ Se ha informado leucocitosis leve y cambios bioquímicos indicadores de daño celular hepático.

La miotonía y la debilidad muscular pueden persistir durante meses después de un envenenamiento agudo. Los estudios electromiográficos y de conducción nerviosa en algunos pacientes en convalecencia han demostrado una neuropatía proximal leve y miopatía.

Confirmación de Envenenamiento

Se cuenta con métodos de cromatografía gas-líquido para detectar y medir los compuestos clorofenólicos en sangre y orina. Estos análisis son útiles para confirmar y evaluar la magnitud de la absorción de estas sustancias. Los envenenamientos caracterizados por inconsciencia han mostrado concentraciones iniciales de compuestos clorofenólicos en la sangre que van desde 80 a más de 1.000 mg por litro.⁴ Las muestras de orina deben obtenerse tan pronto como sea posible después de la exposición, debido a que bajo condiciones normales, los herbicidas pueden excretarse totalmente entre las 24 y 72 horas. Los uroanálisis también pueden confirmar una exposición excesiva. En un estudio de aplicadores de herbicidas asintomáticos, la excreción de compuestos clorofenólicos raramente excedió 1 a 2 mg/L.¹⁰ La vida media podría ser mucho mayor en casos de intoxicación, dependiendo del grado de absorción y del pH urinario.

Los análisis pueden efectuarse en laboratorios especiales que usualmente son conocidos como centros locales para el control de envenenamientos. Si las circunstancias indican con bastante certeza que se ha presentado una exposición excesiva a compuestos clorofenólicos, inicie de inmediato las medidas de tratamiento. No espere a que la absorción del tóxico se confirme por la vía química.

Tratamiento

1. Precauciones. Personas con enfermedades cutáneas crónicas o sensibilidad a estos herbicidas deberán evitar usarlos o tomar estrictas precauciones para evitar el contacto (respirador, guantes, etc.).

2. Protección respiratoria. Si se presenta cualquier síntoma de enfermedad durante o después de la inhalación de aerosol, aleje a la víctima del contacto con el material durante por lo menos 2 a 3 días. Permita el contacto posterior con compuestos clorofenólicos solamente si se practica la protección respiratoria adecuada.

3. Descontaminación dérmica. Enjuague los agentes contaminantes de los ojos con cantidades abundantes de agua limpia durante 10 a 15 minutos. Si la irritación persiste, deberá efectuarse un examen oftalmológico.

4. Descontaminación gastrointestinal. Si se han ingerido cantidades substanciales de compuestos clorofenólicos, puede presentarse vómito espontáneo. Los procedimientos para la descontaminación gastrointestinal pueden ser considerados, como fuera delineado en el Capítulo 2.

5. Líquidos intravenosos. Administre líquidos intravenosos para acelerar la excreción del compuesto clorofenólico y limitar la concentración del tóxico en el riñón. Es deseable un flujo urinario de 4 a 6 ml/minuto. La administración de solución salina/dextrosa por vía intravenosa ha sido suficiente para rescatar a pacientes comatosos que ingirieron 2,4-D y mecoprop varias horas antes de entrar al hospital.

Advertencia: Monitoree cuidadosamente las proteínas y células urinarias, nitrógeno uréico sanguíneo, creatinina sérica, electrolitos séricos e ingresos/egresos de líquidos para asegurarse que la función renal no se ha dañado y que no se presenta una sobrecarga de líquidos.

6. Diuresis. La diuresis forzada alcalina se ha utilizado con éxito para manejar las ingestiones suicidas de compuestos clorofenólicos, especialmente cuando se inicia temprano.^{4,5,6} Si se alcaliniza la orina incluyendo bicarbonato de sodio (44 a 88 mEq por litro) en la solución intravenosa, al parecer se acelera la

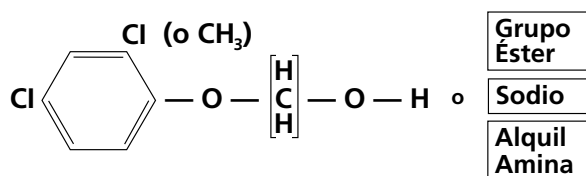
excreción de 2,4-D de manera dramática y la de mecoprop de forma substancial. El pH urinario debe mantenerse en el intervalo de 7,6-8,8. Incluya cloruro de potasio de acuerdo con las necesidades para compensar el aumento de la pérdida de potasio: añada 20 a 40 mEq de cloruro de potasio por cada litro de solución intravenosa. Vigile con cuidado los electrolitos séricos, especialmente el potasio y el calcio.

Puede haber cierto peligro para los riñones cuando las concentraciones urinarias del tóxico son muy elevadas, por lo que la integridad de la función renal y del balance de líquidos deben monitorearse con sumo cuidado conforme va excretándose el compuesto clorofenólico. El fallo renal ha ocurrido en pacientes con intoxicación severa durante la diuresis alcalina. En un caso, la diuresis fue comenzada 26 horas después de la ingestión,⁶ y en otros dos, fue iniciada unos cuantos días después del envenenamiento.^{3,9}

7. Es poco probable que la **hemodiálisis** represente un beneficio de importancia en envenenamientos con compuestos clorofenólicos. La misma ha sido usada en cuatro pacientes que sobrevivieron a la intoxicación.¹¹ Sin embargo, dado a la naturaleza de alto enlace proteínico de estos herbicidas y a la falta de otra evidencia, no se recomienda la hemodiálisis.²

8. Seguimiento clínico. Durante el seguimiento clínico, los exámenes deben incluir estudios electromiográficos y de conducción nerviosa para detectar cualquier cambio neuropático y defectos en la conexión neuromuscular.

Estructura Química General



Referencias

1. Kohli JD, Khanna RN, Gupta BN, et al. Absorption and excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic. *Xenobiotica* 1974;4(2):97-100.
2. Arnold EK, Beasley MS, and Beasley VR. The pharmacokinetics of chlorinated phenoxy acid Herbicides: A literature review. *Vet Hum Toxicol* 1989;31(2):121-5.
3. Keller T, Skopp G, Wu M, et al. Fatal overdose of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). *Forensic Sci Int* 1994;65:13-8.
4. Friesen EG, Jones GR, and Vaughan D. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion. *Drug Saf* 1990;5(2):155-90.

5. Prescott LF, Park J, and Darrien I. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis. *Bri Journal of Clinical Pharmacology* 1979;7:111-116.
6. Flanagan RJ, Meredith TJ, Ruprah M, et al. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil. *Lancet* 1990;335:454-8.
7. Poskitt LB, Duffill MB, and Rademaker M. Chloracne, palmoplantar keratoderma and localized scleroderma in a weed sprayer. *Clin and Exp Dermatol* 1994; 19:264-7.
8. O'Reilly JF. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers. *Postgrad Med Journal* 1984;60:76-7.
9. Kancir CB, Anderson C, and Olesen AS. Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives. *Clin Toxicol* 26(3&4):257-64.
10. Kolmodin-Hedman B, Hoglund S, and 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* 1983;54:257-65.
11. Durakovic Z, Durakovic A, Durakovic S, et al. Poisoning with 2,4- dichlorophenoxyacetic acid treated by hemodialysis. *Arch Toxicol* 1992;66:518-21.