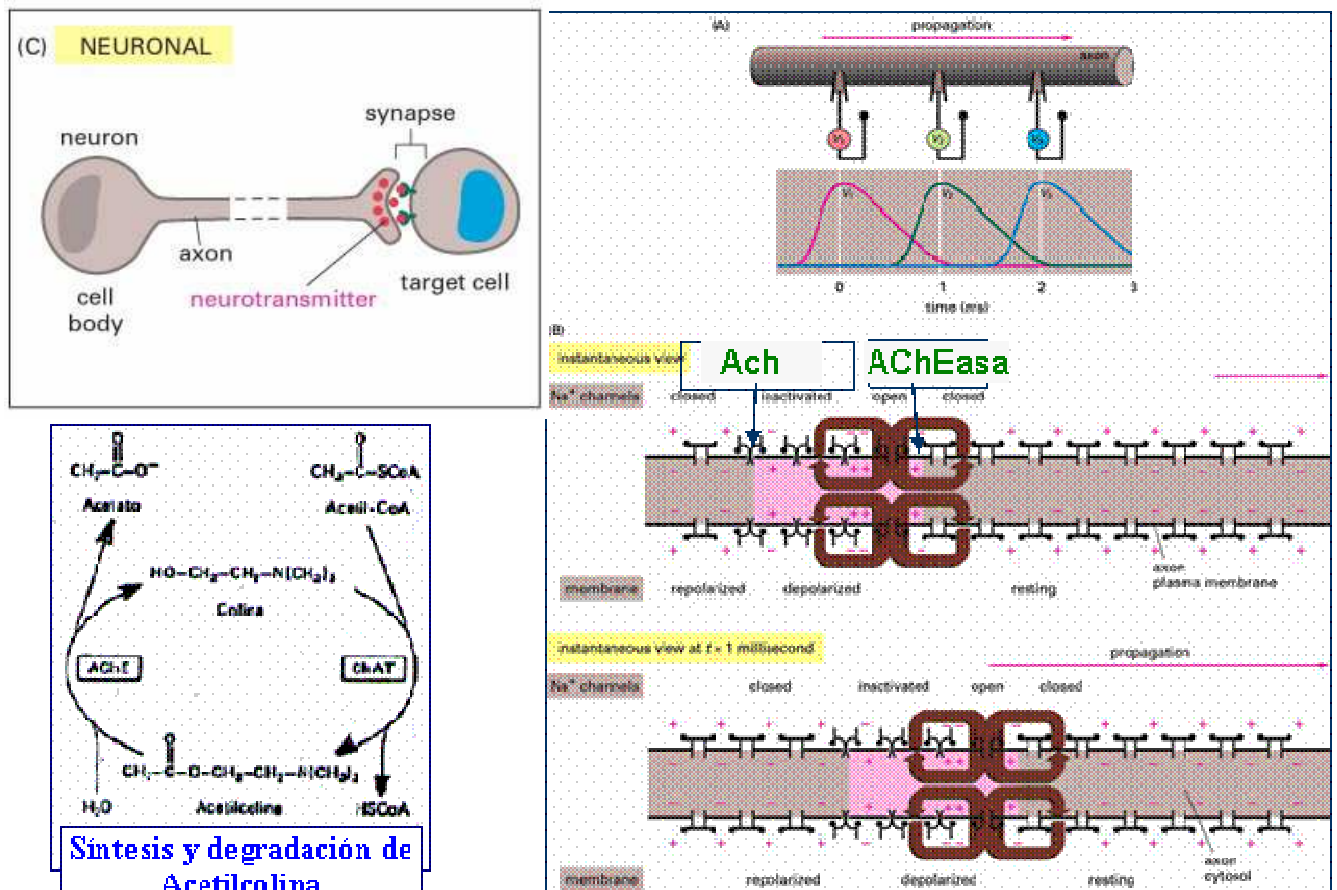


TEMA 12.- TOXICIDAD DE ORGANOFOSFORADOS Y CARBAMATOS: *Mecanismos de acción de los plaguicidas organofosforados y carbamatos.. Efectos sobre la transmisión nerviosa: Inhibición de la Acetilcolinesterasa. Diferencias interespecíficas de las esterasas.*

Transmisión nerviosa en las sinapsis colinérgicas.

La transmisión de los impulsos nerviosos entre dos neuronas tiene lugar en la sinapsis o conexión entre ambas. Esta sinapsis está formada por la membrana presináptica, la hendidura sináptica y la membrana postsináptica. El impulso nervioso se transmite de la siguiente manera:

- 1) La llegada de un potencial de acción despolariza la membrana presináptica, lo que provoca la apertura de canales iónicos.
- 2) El Ca^{2+} entra y el aumento de su concentración hace que las vesículas de neurotransmisor (NT) se unan a la membrana y liberen, por exocitosis, el NT (ACh) en la hendidura sináptica.
- 3) En la membrana postsináptica están los receptores de NT (NTR) a los que se une la molécula neurotransmisora (ACh) lo que provoca la apertura de los canales iónicos en esta membrana. La entrada de Ca^{2+} y de otros cationes produce la despolarización y excitación de la membrana postsináptica, y esa despolarización se propaga hasta la siguiente célula nerviosa o a la placa motora correspondiente.
- 4) El NT después de actuar es rápidamente inactivado (AChEasa) para que pueda repolarizarse la membrana y pueda transmitir sucesivamente nuevos impulsos nerviosos.



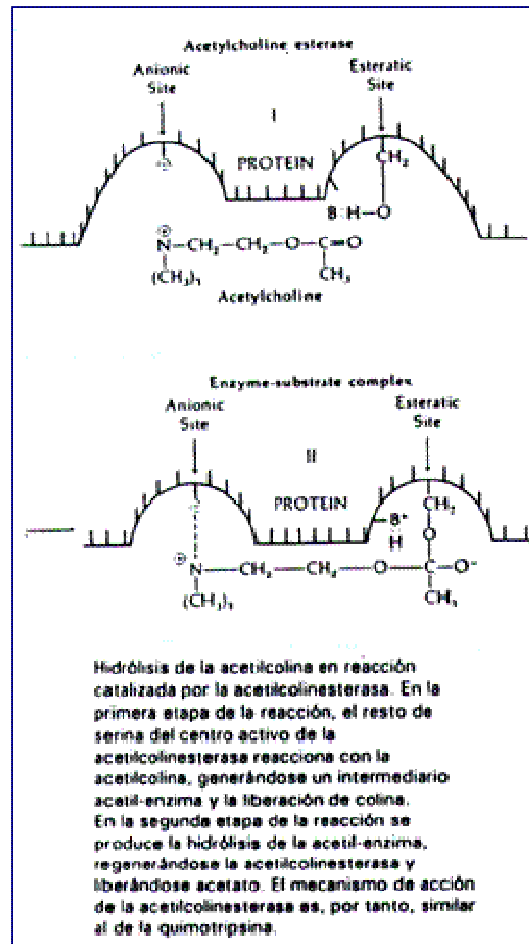
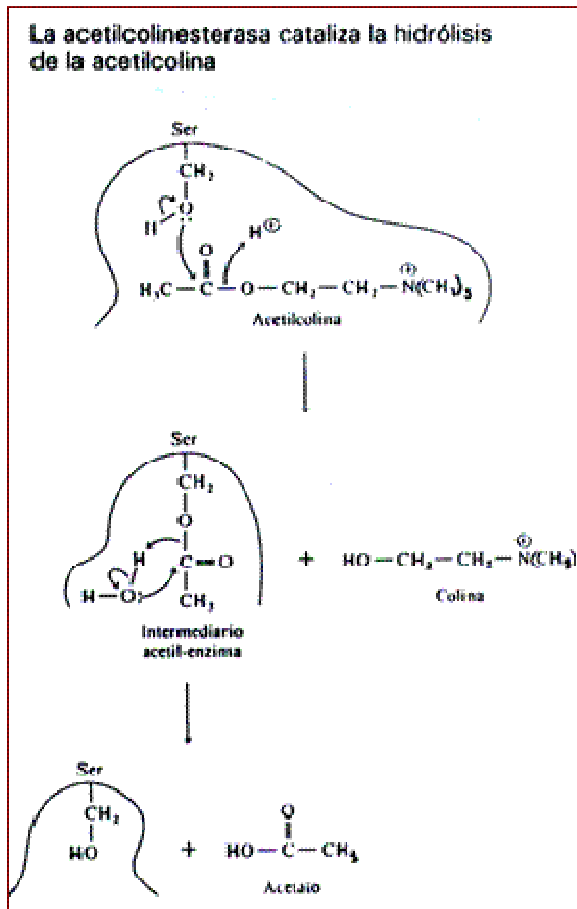
La acetilcolina (ACh) es un neurotransmisor en muchas sinapsis (colinérgicas) del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y en las conexiones neuromusculares (placas motoras). Los receptores de ACh (AChR) pueden ser de varios tipos: muscarínicos (se bloquean con muscarina), nicotínicos (se bloquean con nicotina). Concretamente actúan en algunas sinapsis del sistema nervioso central y en las inervaciones del músculo esquelético (receptores muscarínicos); igualmente en las del músculo liso (R Ni), corazón (R Ni) y glándulas endocrinas del sistema autonómico.

Mecanismo de acción de la AChEasa

La acetilcolinesterasa (AChEasa), enzima presente en la terminación postsináptica, hidroliza rápidamente a la ACh, lo que conlleva la repolarización de la membrana o de la placa basal (en las conexiones neuromusculares) y las prepara para la llegada de un nuevo impulso. Así pues la función normal de la ACh depende de su rápida hidrólisis por la AChEasa, que

permite la brevedad y unidad de los impulsos propagados sincrónicamente. El ácido acético liberado pasa a sangre, mientras que la colina es recuperada por las neuronas para la síntesis de nuevas moléculas de neurotransmisor.

A continuación dos esquemas diferentes de la acción de la acetilcolinesterasa:



TOXICIDAD de plaguicidas organofosforados y carbamatos:

La inhibición de la AChEasa provoca acumulación de la ACh en la unión sináptica y la interrupción de la transmisión normal de los impulsos nerviosos.

La causa de muerte por envenenamiento con organofosforados está asociada en general con la asfixia y el fallo respiratorio.

Síntomas de envenenamiento con plaguicidas de actividad anti-colinesterasa: Los síntomas de intoxicación con estos compuestos son similares a los de las situaciones en las que la acción colinérgica se mantiene ininterrumpidamente a lo largo del tiempo.

Los receptores de ACh son de dos tipos: nicotínicos y muscarínicos.

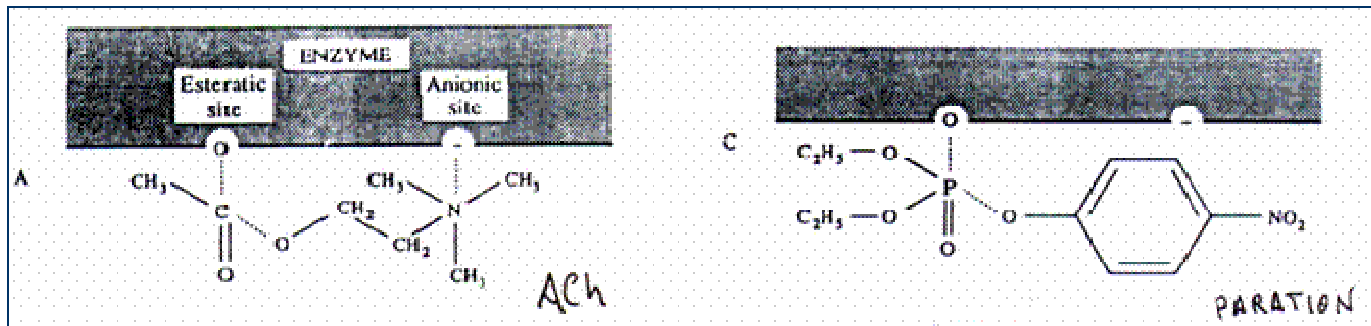
*** La estimulación continuada de los receptores muscarínicos (AChR) por la inhibición de la enzima AChEasa, produce síntomas o signos de envenenamiento colinérgico que incluye broncoconstricción y secreciones bronquiales, aumento de la salivación y el lagrimeo, aumento del tono gastrointestinal y del peristaltismo, náuseas, vómitos, diarreas, braquicárdias que pueden progresar hasta el bloqueo cardíaco, constricción de pupilas, etc.

*** La estimulación de receptores nicotínicos (en las uniones neuromusculares) causa debilidad muscular, tick involuntarios, gesticulaciones y calambres. La acumulación de ACh en el SNC causa tensión, ansiedad, insomnio, inestabilidad emocional, neurosis, apatía, confusión, jaqueca, convulsiones, depresión de los centros respiratorio y circulatorio, pudiendo llegar a coma y muerte.

<u>Tejido nervioso y receptores afectados</u>	<u>Lugar afectado</u>	<u>Manifestaciones</u>
Autonómico parasimp. (R Mu) fibras nerviosas posganglionares	glándula exocrina ojos tracto respiratorio	Saliva y lágrimas aument. -Secreción bronquial excesiva, disnea, edema -Nauseas, vómitos, diarrea -bradicardia, descenso P.A. -incontinencia
autonómico parasimp. y simp. (R Ni) Fibras nerv motores somáticas (R Ni)	tracto gastrointestinal sistema cardio-vascular vejiga Sistema cardio-vascular Músculo esquelético	-taquicardia, aumento P.A -reflejos disminuidos, paralisis, laxitud, debilidad. -letargia, fatiga, confusión mental, incapacidad de concentración, presión, debilidad generalizada
Cerebro (R ACh)	S.N.C.	

Mecanismo de toxicidad: INHIBICION DE LAS CARBOXIESTERASAS

La neurotransmisión puede ser afectada por numerosos xenobióticos a diferentes niveles. Entre los XBs más activos en provocar interferencias sobre la neurotransmisión están los insecticidas organofosforados y carbamatos, que inhiben la AChEasa (esterasa tipo B, con un resto de SER en el centro activo). El mecanismo de toxicidad de los insecticidas organofosforados y carbamatos conlleva la inhibición de la AChEasa, interaccionando con el grupo OH de la SER del centro activo. Se forma un intermediario de la enzima fosforilada o carbamoilada, y es la salida de estos grupos (fosfato o carbamato) del centro activo de la enzima lo que limita la velocidad del proceso.

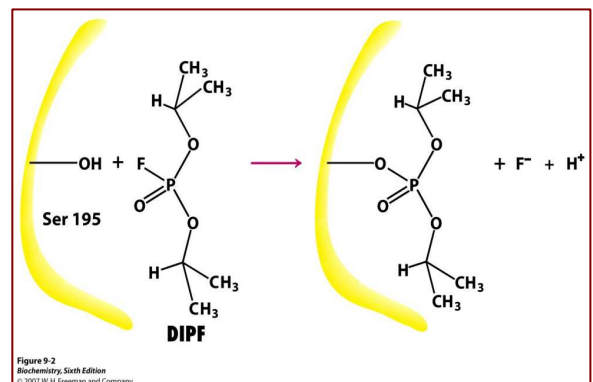
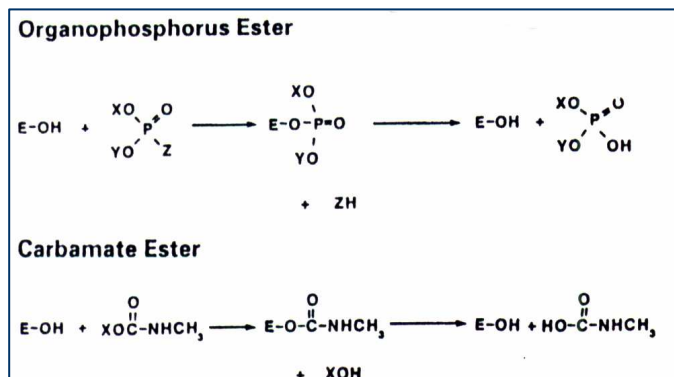


ACCIÓN CATALÍTICA FISIOLÓGICA

INHIBICIÓN

estructuras genéricas de los aductos de inhibición

aductos estables de inhibición con paration o con DFP



Recordatorio de las Esterasas

Las esterasas son enzimas que catalizan reacciones de hidrólisis (fase I) de ésteres carboxílicos (carboxiesterasas), amidas (amidasa), ésteres de fosfato (fosfatasa). etc (ver tema 8). Las esterasas A contienen un residuo de CYS en el centro activo y las B contienen un residuo de SER.

Las **Carboxiesterasas (esterasas tipo B)** son un grupo de enzimas que hidrolizan, además de compuestos endógenos, a xenobióticos con grupos éster, amida, tioéster, ésteres de fosfato (paration, paraoxon) y anhídridos de ácido (DIPFP = DFP). Están ampliamente distribuidas por el cuerpo, con elevados niveles en la región centrilobular del hígado, túbulo proximal del riñón, testículos, pulmón, plasma, RBCs, etc; con elevados niveles en retículo endoplásmico (fracción microsomal) y citoplasma (fracción soluble). La dotación con estas enzimas en los diferentes tejidos puede determinar la duración y lugar de acción de ciertas drogas. En general puede decirse que existe una relación inversa entre la actividad carboxiesterasa y la susceptibilidad al efecto tóxico por organofosforados; en general los factores que aumentan una, disminuyen la otra y viceversa.

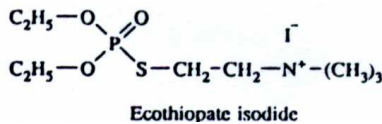
En las **esterasas A**, los organofosforados interactúan con el **grupo funcional -SH** del residuo de CYS del centro activo y forman un **enlace P-S** que es **fácilmente hidrolizado por H₂O** y la reacción continúa.

En las **esterasas B**, la interacción de los organofosforados con el **-OH de la SER en el centro activo**, forma un **enlace P-O** que **no es hidrolizado por H₂O**. Los organofosforados que se unen estequiométricamente a las esterasas B e inhiben su actividad catalítica.

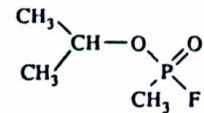
Muchos fármacos y plaguicidas son inhibidores de la AChEasa. Los alcaloides que son ésteres de carbamilo inhiben a la enzima formando un intermediario covalente que se hidroliza con lentitud en contraste con el acetil-enzima que se hidroliza más rápido. Los fluorofosforados (DIPFP) forman complejos fosforil-Enzima muy estables, al igual que los insecticidas (paration) y los gases de guerra (tabun y sarin).

Ejemplos de compuestos organo-fosforados de las 4 principales categorías químicas en las que se sintetizan:

1°.- sales de amonio cuaternarias



2°.- fluoruros

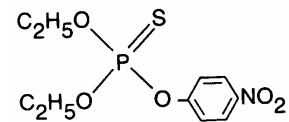


Sarin

3°.-CN, oCN, SCN, u otros halogenuros



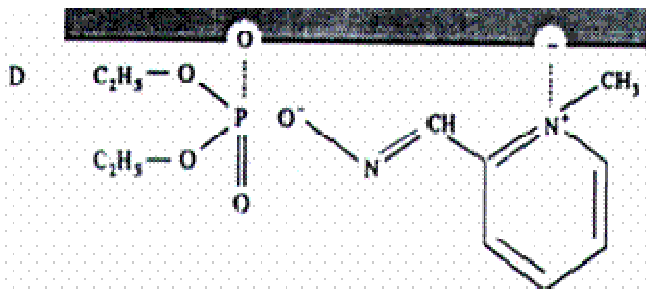
4°.- alquilo, arilo, derivados con H



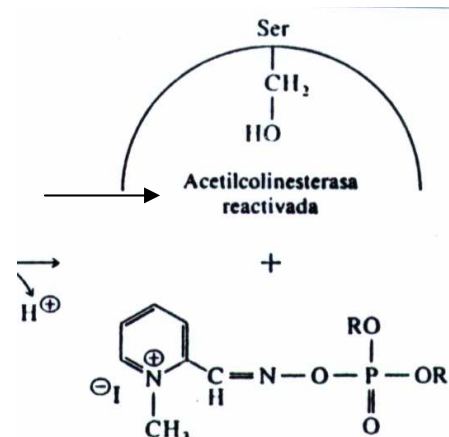
parathion
H=neterocicios

TRATAMIENTO DE LA INHIBICIÓN

La AChEasa puede ser reactivada por tratamiento con hidroxilamina o con yoduro de aldoxima de metil-piridina (PAM), que también tiene un grupo hidroxilamina. El tratamiento farmacológico se hace con Atropina o con Pralidoxime.



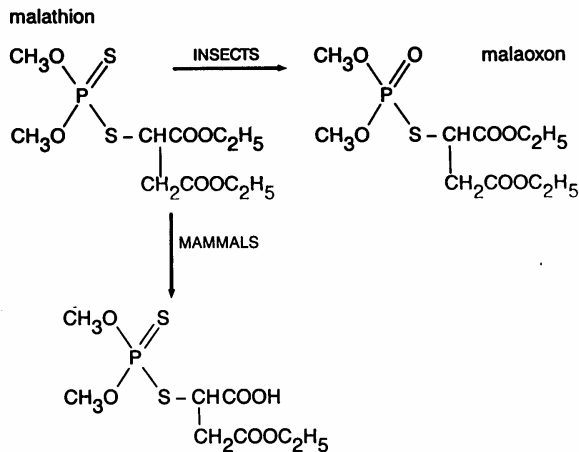
Cuando la acetilcolinesterasa está inhibida por organofosforados se la puede tratar con 2-PAM (pralidoxime=aldoxima de metil-piridina) y la enzima se recupera. También puede hacerse un tratamiento preventivo previo a la inhibición.



Diferencias interespecíficas en la dotación en esterasas y selectividad tóxica

La susceptibilidad de los animales a la toxicidad por compuestos organofosforados: paration, malation y DIPFP está inversamente relacionada con el nivel de actividad de esterasas en suero, entre otros factores.

El malation es detoxicado en mamíferos por hidrólisis a cargo de carboxilesterasas hasta el monoácido de malation que no es tóxico, pero que es muy efectivo en insectos. Los mamíferos hidrolizan muy abundantemente y además en suero, con lo cual no es fácil que niveles tóxicos de organofosforados lleguen al sistema nervioso. La vía oxidativa de estos organofosforados a malaoxon y paraoxon es minoritaria y además se da en tejidos como en el hígado, y por lo tanto ya ha habido una previa hidrólisis en suero lo que rebajará los niveles del paration susceptible a la oxidación. (ver esquemas en temas anteriores, de 6 a 9). En cualquier caso, el metabolito de oxidación, el paraoxon, es hasta 9000 veces más tóxico que el paration.

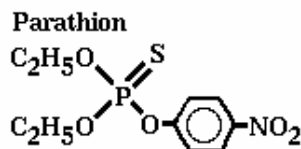
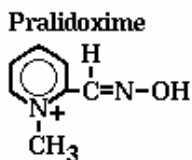


Mientras tanto en insectos la vía oxidativa de malation a malaoxon es mayoritaria y este metabolito es un fuerte inhibidor de la acetilcolinesterasa. La toxicidad selectiva del malation para aves e insectos, radica en que las esterasas no son tan abundantes en estas especies. No obstante, en ciertas cepas de insectos que son resistentes al malation, el mecanismo se asocia con un alto nivel de arilesterasa, con la que pueden detoxicarse por hidrólisis del insecticida. En cualquier caso, hay que tener en cuenta todas las posibles veces más tóxico en moscas que el fenitrooxon, pero en humanos es 50 veces más tóxico.

Hay que recordar aquí que las esterasas no son las únicas enzimas con capacidad hidrolítica sobre los XBs, sino que el P-450, las FMO y las GT-SH transferasas, también puede hidrolizar ésteres carboxílicos o fosfóricos.

Ultimamente se ha investigado mucho en buscar un insecticida sustitutivo del paration, que se usa mucho en control de plagas en agricultura. El insecticida ideal debe de ser aquel que sea muy fácilmente detoxicado en mamíferos pero con una alta afinidad por la acetilcolinesterasa de insectos.

CUESTIÓN: Cómo puede el Pralidoxime restaurar los niveles normales de acetilcolinesterasa sináptica en un paciente que ha sufrido envenenamiento con Parathion?



- a. Activando la acetilcolina transferasa
- b. Inactivando el Parathion
- c. Reactivando la acetilcolinesterasa
- d. Reactivando los transportadores de acetilcolina
- e. Aumentando el número de receptores de acetilcolina