

Exposure to organophosphorous pesticides and kidney damage. A systematic review study.

Exposición a plaguicidas organofosforados y daño renal. Un estudio de revisión sistemática.

Norma R. Ramírez Salazar¹, Martha Angélica Quintanar Escorza¹

¹ Facultad de Medicina y Nutrición- UJED. Avenida Universidad y Fanny Anitua s/n. Zona centro. C.P. 34000. Durango, Dgo. México

Dirección (autor principal): Facultad de Medicina y Nutrición- UJED. Avenida Universidad y Fanny Anitua s/n. Zona centro. C.P. 34000. Durango, Dgo. México

Correo electrónico de contacto: ln.ramirez95@gmail.com

Fecha de envío: 06/04/2021

Fecha de aprobación: 26/06/2021

Abstract

Introduction.

Objective: The objective of this study was to perform a review of scientific studies about exposure to organophosphorus pesticides and how it is related to kidney disease, through cases and control studies and several proposes about the damage mechanism in systems, included the renal one.

Methods: Via searching of many scientific studies published until the date of elaboration of this review in dataTM which make us sure the information was corrected, taking as principal types of studies: clinical cases, reviews, cohort and cases, and controls.

Results: In studies in vitro and in vivo where the main study population was winstar rats was found changes in renal tissue, as well as anomalies in nephron levels, specifically Bowman capsule damage and the highest concentration of pesticides in tubular lever.

Conclusion: Despite the lack of in vivo studies about the organophosphorus pesticides exposure and the action mechanisms to cause renal damage, if found some mechanisms proposed witch take the worker to developed renal damage, as well, it recommended keep searching to improve the life quality of the workers with has a chronic pesticide exposure.

Keywords: organophosphorus pesticides, kidney disease.

Resumen

Introducción.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de estudios científicos sobre la exposición a plaguicidas organofosforados y su relación con la enfermedad renal, a través de estudios de casos y controles y varias propuestas sobre el mecanismo de daño en los sistemas, incluido el renal.

Métodos: Mediante la búsqueda de muchos estudios científicos publicados hasta la fecha de elaboración de esta revisión en datos que nos aseguren que la información fue corregida, tomando como principales tipos de estudios: casos clínicos, revisiones, cohortes y casos y controles.

Resultados: En estudios in vitro e in vivo donde la principal población de estudio fueron ratas Winstar se encontraron cambios en el tejido renal, así como anomalías en los niveles de nefrona, específicamente daño de la cápsula de Bowman y la mayor concentración de plaguicidas en palanca tubular.

Conclusión: A pesar de la falta de estudios in vivo sobre la exposición a plaguicidas organofosforados y los mecanismos de acción para causar daño renal, si se encuentran algunos mecanismos propuestos que lleven al trabajador a desarrollar daño renal, también recomendó seguir buscando para mejorar la calidad de vida de los niños. los trabajadores tienen una exposición crónica a plaguicidas.

Palabras clave: plaguicidas organofosforados, enfermedad renal.

Revisión del estado del arte

Introducción.

Se define a un plaguicida como una sustancia o mezcla de sustancias cuyo fin es prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, así como especies indeseables capaces de causar daño o interferir en la producción, almacenamiento y transporte de alimentos o productos. Su utilización es dentro de la agricultura en un 85%, en la salud pública en un 10% y el resto en el control de plagas como ratones, potabilización de agua y el consumo en hogares. (La Rosa Cruz, Sánchez-Salinas y Ortiz-Hernández, 2014) Dentro de los plaguicidas, existen los plaguicidas organofosforados, que se definen como compuestos de esteres de ácido fosfórico y sus derivados que comparten como característica farmacológica la acción de inhibir enzimas con actividad esterásica, específicamente la acetilcolinesterasa (AChE). Los plaguicidas organofosforados se encuentran dentro de la clasificación altamente lipofílicos, manteniendo como característica un alto volumen de distribución y una baja concentración en plasma. (Daniel G. Fernández A, Liliana C. Mancipe G y Diana C. Fernández A., 2010; Robert S. Hoffman y Mary Ann Howland., 2015).

Los plaguicidas se clasifican según su función de plagas sobre las que se usan. Otra manera es hacer una clasificación en relación con la familia química. En general, se tiende a hacer una clasificación mixta por ambos criterios (Tabla 1) (Ferrer, 2003)

Tabla 1. Clasificación de los principales plaguicidas

Insecticidas	Organoclorados. Organofosforados. Carbamatos. Piretroides,
Fungicidas.	Organoclorados. Organomercuriales.
Herbicidas.	Bipiridílicos. Organoclorados. Otros.
Raticidas.	Otros.

Fuente: Ferrer, A. (2003). Intoxicación por plaguicidas. *Anales sis san Navarra*, 26(1), 155–171.

Toxicidad

La toxicidad aguda de los plaguicidas organofosforados (POF) viene por consecuencia de la inhibición de las enzimas esterases carboxílicas de las cuales, la AChE es la más importante clínicamente. El síndrome atribuible a esta inhibición conlleva a una disfunción presináptica y postsináptica de la transmisión neuromuscular. (Lee y Lin, 2006)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado una clasificación según su peligrosidad, entendiéndose ésta como su capacidad de producir daño agudo a la salud cuando se da una o múltiples exposiciones en un tiempo relativamente corto. Esta clasificación se basa en la dosis letal media (DL50) aguda (mg/kg del animal), (Ortega Freyre et al., 2016) (Tabla 2)

Tabla 2. DL 50 para la rata según la Organización mundial de la salud (OMS).

Clasificación OMS	DL50 para la rata (mg/kg de peso corporal)	
	Oral	Dérmica
Ia Extremadamente peligroso	< 5	< 50
Ib Altamente peligroso	5–50	50–200
II Moderadamente peligroso	50–2000	200–2000
III Ligeramente peligroso	más de 2000	más de 2000
U Es poco probable que presente riesgo agudo	5000 o superior	

Cultivos principales de utilización

Los cultivos principales donde se utilizan los plaguicidas organofosforados son el maíz, la papa, el tomate, el frijol y el café. (SEMARNART) Diversos estudios han reportado los efectos nocivos de los plaguicidas en los trabajadores que los aplican (agricultores, fumigadores y

Revisión del estado del arte

jardineros), así como en la población en general debido a la contaminación del ambiente o por consumo de alimentos con residuos de estos plaguicidas. (Wieseler B y Kühn K-H, 1998)

Enfermedad Renal Crónica

La enfermedad renal crónica (ERC), definida como la pérdida lenta y progresiva de la función renal, es un problema de salud pública que crece de manera preocupante en México y a nivel mundial. (Lopez-Giacoman y Madero, 2015) En México, este problema es especialmente preocupante puesto que la ERC ha cuadruplicado su frecuencia en el periodo 1990-2010, llegando a ser la quinta causa de muerte general y la tercera a nivel hospitalario. Una elevada incidencia de nefropatías como la ERC, ha sido reportada en personas de edad media (40-60 años) que viven en áreas agrícolas, con mayor prevalencia en el hombre. (Chen, Knicely y Grams, 2019; Stevens y Levey, 2005)

Los trabajadores agrícolas están expuestos a una variedad de condiciones climáticas que afectan la hemodinámica renal (p. ej., calidad del aire, calidad del agua, temperatura cambios y sequía). También están expuestos de forma rutinaria a una variedad de productos químicos agrícolas que son potencialmente nefrotóxicos (p. ej., fertilizantes, herbicidas, fungicidas, pesticidas y acondicionadores del suelo) (Wilke, Qamar, Lupu, Gu y Zhao, 2019); los plaguicidas, han sido considerados como factores de riesgo de daño renal. Al respecto, estudios realizados en Sri-Lanka reportan una relación significativa entre la falla renal crónica y los factores ambientales en personas que habitan áreas de cultivo (Jayasumana Channa, Gayanayake Ranil, Siribaddana Sisira, 2014)

Las nefropatías ocurren principalmente en trabajadores adultos en zonas agrícolas tropicales cálidas, encabezando en su incidencia hombres. La nefropatía progresa silenciosamente hasta la etapa final de la enfermedad renal, provocando muerte prematura en miles de trabajadores. Por ello, la detección temprana de esta patología renal es muy relevante, dado que proporciona más tiempo y oportunidades para su evaluación y

tratamiento. La detección temprana requiere pruebas diagnósticas apropiadas para identificar individuos asintomáticos con riesgo incrementado. Al respecto, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad renal crónica puede ser detectada con dos pruebas relativamente sencillas: análisis de orina para la detección de proteinuria y la determinación de creatinina sérica para estimar la tasa de filtración glomerular.

Reportes de daño por exposición

Plaguicidas organofosforados como el malatión, han sido punto de partida para estudios o reporte de casos de progresión de enfermedad renal crónica, en animales de experimentación, ha sido reportado que los riñones, pulmones y el diafragma de ratas Wistar son blancos sensibles al daño oxidante generado por el malatión luego de un tratamiento agudo, mientras que el hígado, los músculos cuádriceps y algunas enzimas plasmáticas son mayormente afectados durante las intoxicaciones subcrónicas (Possamai et al., 2007)

En países como el salvador y Nicaragua en el año 2009 las tasas de mortalidad fueron 12 veces más altas entre hombres y 8 veces más en mujeres en comparación con países como Estados Unidos. (Valcke, Levasseur, Soares da Silva y Wesseling, 2017). En el mundo existe el uso común de nefrotoxinas humanas conocidas causantes de lesión renal aguda (LRA), particularmente glifosfato, paraquat, carbofurano, deltametrina, plaguicidas organofosforados y plaguicidas Organoclorados. (Sonne et al., 2008). Se ha demostrado que estos desencadenan efectos epigenéticos y daño renal resultante en ratas después de una exposición crónica. (Valcke et al., 2017). A este daño, no solo se carga la exposición a plaguicidas, sino también las comorbilidades asociadas que el sujeto presenta en el momento, como hipertensión, diabetes, obesidad o sobrepeso, consumo de AINES. (Mendoza et al., 2015).

Diversos autores han determinado los efectos causados en el riñón y otras funciones de excreción y eliminación de productos de desechos tóxicos; la mayoría de los casos se encontraron en adultos mayores a los 60 años,

Revisión del estado del arte

principalmente en áreas rurales. Una encuesta encabezada por Loza y colaboradores encontró en personas de 15 a 70 años, el 17.9% de la población tenían deficiencias renales, de los cuales el 54.7% no había encontrado factores de riesgo tales como hipertensión arterial o diabetes. (Saldarriaga Mendoza y Sánchez García Yamileth, 2020)

Metodología

El estudio es una revisión sistemática sobre el tema de la relación entre los plaguicidas organofosforados y daño renal. Para este estudio se utilizaron diversas bases de datos como Pubmed, Redalyc, Scielo, Elsevier para la

revisión de literatura científica, seleccionando estudios de entre los años 2010 al 2020 para su consulta, predominando aquellos con enfoque de caso clínico, casos y controles, cohorte y experimentales. Sin embargo, también se consultó literatura clásica para la definición y soporte de los datos obtenidos. (Tabla 3)

La mayoría de los estudios consultados fueron in vivo con una población de ratas macho Winstar y ratas albinas para posteriormente pasar al sacrificio y evaluar los daños anatómicos, histológicos y morfológicos de los riñones, en muestra sanguínea se

Tabla 3. Ejemplo de fuentes consultadas

Título	Autores	Año
Organophosphate Poisoning and Subsequent Acute Kidney Injury Risk A Nationwide Population-Based Cohort Study	Lee, F.-Y., Chen, W.-K., Lin, C.-L., Lai, C.-Y., Wu, Y.-S., Lin, I.-C. y Kao, C.-H.	2015
Nephrotoxicity issues of organophosphates	Georgiadis, G., Mavridis, C., Belantis, C., Zisis, I. E., Skamagkas, I., Fragkiadoulaki, I., Ma-moulakis, C.	2018
Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities	Wilke, R. A., Qamar, M., Lupu, R. A., Gu, S. y Zhao, J.	2019
Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review	Valcke, M., Levasseur, M.-E., Soares da Silva, A. y Wesseling, C.	2017

evaluaron los niveles de acetilcolinesterasa, enzimas hepáticas, concentraciones séricas de urea, creatinina, proteínas totales, glucosa, colesterol y albúmina. En población humana, los casos clínicos incluyen la ingesta de plaguicidas organofosforados de manera intencional a manera de suicidio y exposición crónica de trabajadores en campos de cultivo, tomando en cuenta variables como: enfermedades crónicas, enfermedades mentales, consumo de tóxicos, consumo de fármacos y uso de protección adecuada al laborar. A dicha muestra se le determinó Ache, concentraciones séricas de glucosa, colesterol, proteínas totales, albúmina, creatinina y urea, perfil hepático, por mencionar algunos valores bioquímicos. Los POF más frecuentes en dichos estudios fueron: Parathion, Malathion, Metamidofos y Spinosad,

Toxicidad Renal por uso de plaguicidas organofosforados

Es bien sabido que la toxicidad principal de los POF radica en el sistema nervioso con la inhibición de la AchE, como antes ya se mencionó, sin embargo, su daño se limita a ese sistema, diversos estudios proponen un daño renal, a pesar de que la literatura es limitada, se ha sugerido un mecanismo donde se implican niveles de pseudocolinesterasa a nivel tubular debido a la alta concentración de esta en túbulos distales de la nefrona. Georgiadis et al., (2018) reportó rabdomiólisis e hipovolemia debido a la deshidratación. En estudios en ratas se han observado cambios en el tejido renal, incluyendo glomérulos encogidos, infiltración de células inflamatorias del tejido intersticial, dilatación y congestión de los vasos sanguíneos, degeneración del

Revisión del estado del arte

citoplasma de los túbulos renales y ruptura de la capsula de Bowman. (Zidan, 2015)

Nefrotoxicidad por POF sugerida en estudios en humanos.

Los estudios de la toxicidad por variedad de plaguicidas organofosforados son aún más escasos a comparación con la evidencia científica in vivo encabezada en ratas, sin embargo, algunos autores reportan nefrotoxicidad en humanos en presencia de plaguicidas como paratión y malatión. Cabe destacar que la intoxicación se agudiza cuando el paciente es portador de enfermedades de base como diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad obstructiva crónica, enfermedad de las arterias coronarias y accidente cerebrovascular. En un estudio de cohorte realizado por Lee y colaboradores donde se incluyeron 8924 individuos, se encontró un aumento del riesgo de 6,17 veces a comparación con los pacientes control del estudio, las variables encontradas para su correlación además de las enfermedades de base antes mencionadas, fueron la edad, sexo y exposición al plaguicida. (Lee et al., 2015)

Conclusión.

El uso de los plaguicidas organofosforados no se limita a países en desarrollo, estos son altamente utilizados en la práctica diaria debido a sus resultados en el ámbito de sanidad vegetal. No obstante, los efectos en la salud están más que comprobados ya sea en estudios in vitro como in vivo, evidente sus efectos bioquímicos, así como nefrotóxicos estructurales en mamíferos. Los estudios consultados destacan el daño en modelos animales con ratas, que pueden extrapolarse a humanos y hace poner especial atención en los pacientes que están en contacto con los plaguicidas. Es necesario concientizar los posibles efectos que desarrollen, se debe reconocer rápidamente los síntomas y tratar de proporcionar apoyo y tratamiento a los pacientes que se lleguen a ver afectados. Sugerimos más investigación en el ámbito de salud en el trabajo y el daño a humanos dada a una prologada exposición a organofosforados para mejorar la calidad de vida y laboral de los trabajadores.

Referencias

- Chen, T. K., Knicely, D. H. y Grams, M. E. (2019). *Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review.* JAMA, 322(13), 1294–1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- Daniel G. Fernández A, Liliana C. Mancipe G y Diana C. Fernández A. (2010). *Intoxicación por Organofosforados.* Revista Med., 18(1), 84–92.
- Ferrer, A. (2003). *Intoxicación por plaguicidas.* ANALES sis san Navarra, 26(1), 155–171.
- Georgiadis, G., Mavridis, C., Belantis, C., Zisis, I. E., Skamagkas, I., Fragkiadoulaki, I., ... Mamoulakis, C. (2018). *Nephrotoxicity issues of organophosphates.* Toxicology, 406-407, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.019>
- Jayasumana C., Gayanayake R.I, Siribaddana S. (2014). *Importance of Arsenic and Pesticides in epidemic chronic kidney disease in Sri Lanka.* BMC Nephrology, 15(124), 1–5.
- La Rosa Cruz, N. L. de, Sánchez-Salinas, E. y Ortiz-Hernández, M. L. (2014). *Biosurfactantes y su papel en la biorremediación de suelos contaminados con plaguicidas.* Revista Latinoamericana de Biotecnología Ambiental y Algal, 5(1), 246. <https://doi.org/10.7603/s40682-014-0004-8>
- Lee, F. y Lin, J.-L. (2006). *Intermediate syndrome after organophosphate intoxication in patient with end-stage renal disease.* Renal failure, 28(2), 197–200. <https://doi.org/10.1080/08860220500531294>
- Lee, F.-Y., Chen, W.-K., Lin, C.-L., Lai, C.-Y., Wu, Y.-S., Lin, I.-C. y Kao, C.-H. (2015). *Organophosphate Poisoning and Subsequent Acute Kidney Injury Risk: A Nationwide Population-Based Cohort Study.* Medicine, 94(47), e2107. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002107>
- López-Giacoman, S. y Madero, M. (2015). *Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage.* World journal of nephrology, 4(1), 57–73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>
- Mendoza, E. C., González-Ramírez, C., Martínez-Saldaña, M. C., Avelar-González, F. J., Valdivia-Flores, A. G., Aldana-Madrid, M. L., Jaramillo-Juárez, F. (2015). *Estudio de exposición a malatión y cipermetrina y su relación con el riesgo de daño renal en habitantes del municipio de Calvillo Aguascalientes, México.* Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, 3(43), 62–72.
- Ortega Freyre, E. G., Carrera Gracia, M. A., Delgadillo Guzmán, D., Intriago Ortega, M. P., Lares Bayona, E. F. y Quintanar Escorza, M. A. (2016). *Asociación de la exposición ocupacional a plaguicidas organofosforados con el daño oxidativo y actividad de*

Revisión del estado del arte

- acetilcolinesterasa. *Revista de toxicología*, 33(1), 39–43.
- Possamai, F. P., Fortunato, J. J., Feier, G., Agostinho, F. R., Quevedo, J., Wilhelm Filho, D. y Dal-Pizzol, F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental toxicology and pharmacology*, 23(2), 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.09.003>
- Robert S. Hoffman y Mary Ann Howland. (2015). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies 10/E (Goldfrank's Toxicologic Emergencies) (10.a ed.)*. United States.: McGraw Hill.
- Saldarriaga Mendoza, Y. y Sánchez García Y. (2020). *Afecciones renales y hepáticas por la exposición a organofosforados en los agricultores de la parroquia Boyavá del cantón chone. Jipijapa-Manabí- Ecuador. SEMARNART. Casos Reportados por Intoxicación de plaguicidas. México. 2018*
- Sonne, C., Wolkers, H., Leifsson, P. S., Jenssen, B. M., Fuglei, E., Ahlstrøm, O., Jørgensen, E. (2008). Organochlorine-induced histopathology in kidney and liver tissue from Arctic fox (*Vulpes lagopus*). *Chemosphere*, 71(7), 1214–1224. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.12.028>
- Stevens, L. A. y Levey, A. S. (2005). Measurement of kidney function. *The Medical clinics of North America*, 89(3), 457–473. <https://doi.org/10.1016/j.mena.2004.11.009>

- Valcke, M., Levasseur, M.-E., Soares da Silva, A. y Wesseling, C. (2017). Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: An epidemiologic review. *Environmental Health*, 16(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0254-0>
- Wieseler B y Kühn K-H. (1998). *Effects of pyrethroid insecticides on pest control operators*. Springer-Verlang,
- Wilke, R. A., Qamar, M., Lupu, R. A., Gu, S. y Zhao, J. (2019). Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities. *The American journal of medicine*, 132(10), e727-e732. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.036>
- Zidan, N. E.-H. A. (2015). Hepato- and nephrotoxicity in male albino rats exposed to malathion and spinosad in stored wheat grains. *Acta Biologica Hungarica*, 66(2), 133–148. <https://doi.org/10.1556/018.66.2015.2.1>

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún interés comercial o asociativo que represente un conflicto de intereses en relación con el trabajo presentado.

Obra protegida con una licencia

Creative Commons

