



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESCONTAMINACIÓN DE COMPUESTOS
ORGANOFOSFORADOS TÓXICOS
CON SISTEMAS BASADOS EN OXIMAS**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
GUY JONATHAN RUIZ PICHARDO**

**ASESOR DEL TEMA
Dra. CLAUDIA PAOLA GOMEZ TAGLE CHAVEZ**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: HERNANDEZ LUIS FRANCISCO
VOCAL: Profesor: GOMEZ TAGLE CHAVEZ CLAUDIA PAOLA
SECRETARIO: Profesor: ESPINOZA GUILLEN ADRIAN
1er. SUPLENTE: Profesor: LEYVA GOMEZ GERARDO
2° SUPLENTE: Profesor: PAEZ LOPEZ RICARDO DANIEL

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO B, UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO, LABORATORIO 213,
CIUDAD UNIVERSITARIA, COYOACÁN, CIUDAD DE MÉXICO.**

ASESOR DEL TEMA:

DRA. CLAUDIA PAOLA GÓMEZ TAGLE CHÁVEZ

SUSTENTANTE:

GUY JONATHAN RUIZ PICHARDO

Agradecimientos

Agradezco el apoyo recibido de DGAPA-UNAM-PAPIIT a través del Proyecto IN221321.

Agradezco el apoyo de la Facultad de Química de la UNAM a través de recursos PAIP 5000-9161

A las Bibliotecas y Hemeroteca de la Facultad de Química por el acceso a recursos impresos y digitales.

A la Dirección General de Bibliotecas de la Universidad Nacional Autónoma de México por el acceso a las plataformas digitales para búsquedas y descarga de las publicaciones internacionales consultadas (SciFinder, Scopus, SciDirect, RSC, ACS, PubMed, Springer y otras).

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 Planteamiento del problema.....	14
1.2 Objetivos.....	17
1.3 Hipótesis.....	17
2. GENERALIDADES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL USO DE PLAGUICIDAS	18
3. CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS	21
4. ESTRUCTURA Y PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS (OP)	21
5. DETECCIÓN DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS (OP)	29
6. AGENTES DE GUERRA QUÍMICOS DERIVADOS DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS	32
6.1 Estructura y parámetros fisicoquímicos de los agentes nerviosos organofosforados.....	34
7. FORMAS DE DEGRADACIÓN Y DESCONTAMINACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS	38
8. ¿POR QUÉ SON TÓXICOS LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS? MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OP	51
8.1 Estructura y función de la enzima AChE.....	51
8.2 Toxicocinética de los OP.....	56
8.2.1 <i>Inhibición de las enzimas serina esterasas (AChE, BChE, NTE)</i>	57
8.3 Toxicidad en medioambiente.....	69
8.4 Toxicidades en humano derivadas del uso y exposición a los OP.....	71
8.4.1 <i>Toxicidad aguda</i>	71
8.4.2 <i>Neurotoxicidad retardada inducida por ésteres organofosforados (OPIDN)</i>	72
8.4.3 <i>Toxicidad crónica</i>	75
9. PROTOCOLO DE ATENCIÓN HOSPITALARIO VIGENTE	77
9.1 Estrategias vigentes para el tratamiento de pacientes con intoxicación aguda por OP utilizando oximas.....	79
10. NUEVOS ENFOQUES PARA EL DISEÑO, OPTIMIZACIÓN Y USO TERAPÉUTICO DE OXIMAS PARA EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES CON OP	81

10.1	Diseño de profármacos basados en oximas reactivadoras de AChE.	81
10.2	Uso de nanopartículas en conjunto con oximas reactivadoras de AChE.	82
10.3	Glicosilación de oximas reactivadoras de AChE.	84
10.4	Administración de inhibidores de la bomba de eflujo glicoproteína P (P-gp) en conjunto con oximas reactivadoras de AChE.	85
10.5	Vías alternativas de administración de las oximas.	89
10.5.1	<i>Administración de oximas reactivadoras de AChE vía intranasal.</i>	89
10.5.2	<i>Loción reactiva para descontaminación de piel (Reactive Skin Decontamination Lotion, RSDL®).....</i>	90
10.5.2.1	<i>¿Qué es un RSDL®?.....</i>	90
10.5.2.2	<i>Composición de RSDL®.....</i>	91
10.5.2.3	<i>Usos de RSDL®.....</i>	93
11.	DESVENTAJAS DE LAS OXIMAS UTILIZADAS CONVENCIONALMENTE Y ESTRATEGIAS QUÍMICAS PARA EL REDISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE ESTOS COMPUESTOS.	94
11.1	Modificaciones de residuos estructurales en oximas.....	97
11.1.1	<i>Diseño de estructuras de oximas sin grupos cargados o cargas netas neutras.....</i>	<i>97</i>
11.1.2	<i>Modificaciones de residuos estructurales en oximas reactivadoras de AChE para incrementar su lipofilia.</i>	<i>104</i>
11.1.3	<i>Modificaciones de residuos estructurales en piridinio aldoximas y ácidos hidroxámicos</i>	<i>105</i>
11.1.4	<i>Estrategias en el diseño de compuestos reactivadores de AChE en el estado envejecido.....</i>	<i>108</i>
12.	DISCUSIÓN	111
12.1	Aspectos fundamentales en el diseño de agentes terapéuticos efectivos en la desintoxicación de OP.....	116
13.	CONCLUSIONES	120
14.	REFERENCIAS.....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa mental de las clasificaciones de los plaguicidas.....	22
Figura 2. Estructura de ésteres fosfato.....	23
Figura 3. Clasificación de Holmsted para plaguicidas triésteres fosfato.....	23
Figura 4. Estructuras de algunos OP de uso común.	27
Figura 5. Sensor basado en la 2-PAM y electrodo de carbono vítreo con puntos cuánticos de grafeno.	31
Figura 6. Síntesis de la oxima 2a y 2b a partir de un aldehído cumarínico.	31
Figura 7. Estructuras tipo G y B de los principales agentes nerviosos organofosforados utilizados como CWA's.	35
Figura 8. Estructura de dihaloformamidas y estructura general supuesta para los agentes Novichok.....	38
Figura 9. Productos comunes de hidrólisis de agentes nerviosos.....	40
Figura 10. Reacción de neutralización alcalina de sarín	41
Figura 11. Hidrólisis de somán y sarín a ácido metilfosfónico.	42
Figura 12. Hidrólisis completa de tabún hasta el ácido fosfórico.....	43
Figura 13. Hidrólisis de VX dependiente del pH	45
Figura 14. Mecanismos de hidrólisis de OP por sustitución nucleofílica S _N 2	46
Figura 15. Estructuras de complejos metal-oximato probados en la hidrólisis de paratión, paraoxón y NPDPP.	50
Figura 16. Esquema del sitio activo de AChE humana.....	52
Figura 17. Esquema de los aminoácidos encontrados en los sitios activo, cuello de botella y sitio aniónico periférico de AChE de Torpedo californica	52
Figura 18. Triada catalítica del sitio activo de AChE, subsitio oxianión y subsitio aniónico sin y con acetilcolina	53
Figura 19. Aminoácidos y modelo espacial del cuello de botella para acceder al sitio activo de AChE	54
Figura 20. Pasos elementales de la toxicocinética de los OP en mamíferos	57
Figura 21. Biotransformación de los OP.....	60
Figura 22. Inhibición y envejecimiento de AChE con OP tipo fosfonato.....	61
Figura 23. Reacción de serina esterasas con ésteres carboxílico, inhibidores organofosforados, ésteres fosfato y fosfonatos.....	64
Figura 24. Esquema del proceso de inhibición y envejecimiento de la esterasa diana de la neuropatía.....	67
Figura 25. Inhibición y envejecimiento de serina esterasas por Mipafox®.....	68
Figura 26. Vías y ciclos de contaminación en el medio ambiente de los OP.....	70
Figura 27. Reacción de degradación de la fosfatidilcolina a glicerofosfocolina mediada por la esterasa diana de neuropatía.	74
Figura 28. Reactivador derivado de glucosa y 2-PAM.....	85
Figura 29. Estructura química de la oxima RS194B.	87

Figura 30. Estrategia para incrementar la concentración de la oxima reactivadora de AChE RS194B en sistemas nervioso central y circulatorio	88
Figura 31. Versión comercializada del Kit RSDL® sin y con Dekon-139.....	92
Figura 32. Modo de uso del kit RSDL® en la piel.....	92
Figura 33. Modo general de acción de neutralización de las oximas KDAM y 2-PAM contra OP y en la reactivación de la AChE humana.....	93
Figura 34. Estructuras de las principales oximas utilizadas para tratar intoxicaciones con OP.....	95
Figura 35. Estructuras de la monoisonitrosoacetona y de la diacetilmonooxima..	98
Figura 36. Estructura ejemplo de reactivador sin carga basado en la unión de feniltetrahydroisoquinolina y piridinaldoxima	99
Figura 37. Equilibrios de ionización y porcentaje de abundancia de las formas ionizadas más relevantes a pH 7.4 para la monooxima RS194B y la bisoxima LG-703.	100
Figura 38. Mecanismo general de reactivación de hAChE con VX por la oxima LG-703.	101
Figura 39. Estructuras químicas de derivados de obidoxima mono y bifluorados comparados con propranolol y warfarina.	104
Figura 40. Estructuras químicas de la oxima K203 y de su derivado monofluorado KR-22836.	105
Figura 41. Sitio activo de AChE de Torpedo californica envejecida con fosfonato	109
Figura 42. Estructura del compuesto C8	109
Figura 43. Esquema de reactivación de AChE envejecida con el compuesto C8.	110
Figura 44. Diseño estructural propuesto como posible agente terapéutico basado en oxima para la desintoxicación y degradación de OP.....	118

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estructura química de los OP	23
Tabla 2. Valores de la logP de algunos plaguicidas organofosforados determinados experimentalmente..	28
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de algunos agentes nerviosos organofosforados	36
Tabla 4. Comparativo de tiempos de vida media de hidrólisis para algunos OP. .	48
Tabla 5. Aminoácidos involucrados en los subsitios de AChE y BChE.....	55
Tabla 6. Tiempo promedio de envejecimiento para varios OP.....	59
Tabla 7. Tipos de OP inhibidores de AChE que ocasionan envejecimiento de la AChE, ejemplos y el complejo con AChE envejecido.....	62
Tabla 8. Signos y síntomas en intoxicaciones por inhibidores de la AChE en función de la ubicación del receptor involucrado.....	72
Tabla 9. Estructuras de bisoximas diseñadas a partir de RS194B y sus respectivos valores de log P para sus especies neutras y valores para oximas de uso común (DAM, MINA, 2-PAM, Obidoxima (LuH-6), etc.)	102
Tabla 10. Compuestos con núcleos de piridinio aldoxima (PAM) modificados con unión a residuos polares o cargados y sus valores de pK _a y logP	106
Tabla 11. Compuestos con núcleos de ácidos hidroxámicos (HA) modificados con residuos polares o cargados y sus valores de pK _a y logP	107
Tabla 12. Resumen de los usos y desventajas de las principales oximas reportadas en la literatura	114

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
2-PAM	Cloruro de metilo de 2-piridina aldoxima
Å	Unidades de longitud Angstrom
AA	Aminoácido
ABC	Casetes de unión a ATP
ABP	Subsitio de unión acilo
AChE	Enzima acetilcolinesterasa
AChE-OP	Acetilcolinesterasa inhibida por OP
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEPLA	Asociación Empresarial para la Protección de las Plantas
Apo	Apolipoproteínas
AS	Subsitio aniónico
ATP	Trifosfato de adenosina
AV	Auriculoventricular
BBB	Barrera hematoencefálica
BC1-hBMEC	Células endoteliales microvasculares cerebrales humanas derivadas de células madre
BChE	Butirilcolinesterasa
BCRP	Proteína relacionada con el cáncer de mama
C-18	Éter corona C-18

C8	Compuesto C8 basado en precursores de metido-quinona
CaE	Carboxilesterasa
CANP	Calpaína
CAS	Triada catalítica
CED	Administración mejorada por convección
CONAHCyT	Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías
CVX	Agente nervioso CVX
CWA	Agentes de guerra químicos, por sus siglas en inglés Chemical Warfare Agent.
CWMD	Armas químicas de destrucción masiva, por sus siglas en inglés Chemical Weapons of Mass Destruction.
CYP	Enzimas del citocromo P450
DAM	monooxima de 2,3-butanodiona, diacetilmonoxima
DAP	Dialquil fosfato
Dekon-139	Loción descontaminante del kit RSDL®
DESH	Diisopropiletilmercaptoamina
DFP	Diisopropilfluorofosfato
DFPasa	Diisopropil fluorofosfatasa
EA-2192	Diisopropilaminoetil metil tiolofosfonato
EMA	Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés, European Medicines Agency.
EMPA	Ácido etilmetilfosfónico, por sus siglas en inglés ethylmethylphosphonic acid.

FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, por sus siglas en inglés Food and Agriculture Organization.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration
GA	Agente nervioso tabún
GB	Agente nervioso sarín
GC	Cromatografía de gases
GCE	Electrodo de carbono vítreo
GC-MS	Cromatografía de gases-espectrómetro de masas
GD	Agente nervioso somán
GF	Agente nervioso ciclosarín
GLUT-1	Transportador de glucosa 1
GQD	Puntos cuánticos de grafeno
HA	Ácido hidroxámico
HI-6	Asoxima
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HSA	Albúmina sérica humana
IMPA	Ácido isopropilmetilfosfónico
K203	Oxima de bispiridinio
Kcal	Kilocalorías
KDAM	monooximato de 2,3-butanodiona de potasio
KIAA1363	Acetil monoalquilglicerol éter hidrolasa

KR-22836	Derivado monofluorado de KR-22836
LC-MS/MS	Cromatografía líquida-espectrómetro de masas
LMR	Límites máximos de residuos
log P	Logaritmo del coeficiente de partición octanol-agua
LuH6,	Obidoxima
MDCKII	Células de riñón canino Madin-Darby
MDR	Resistencia a múltiples fármacos, por sus siglas en inglés Multiple Drug Resistance.
MINA	Monoisonitrosoacetona
MMB4	Bisoxima de bis-piridinio
mol	Cantidad de sustancia
MPA	Ácido metilfosfónico
MPEG	éter monometílico de polietilenglicol
NP	Nanopartículas
NPDPP	4-nitrofenil difenilfosfato
NTE	Esterasa diana de neuropatía, por sus siglas en inglés.
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Compuesto organofosforado tóxico
OPAQ	Organización para la Prohibición de las Armas Químicas
OPIDN	Neuropatía retardada inducida por ésteres organofosforados, por sus siglas en inglés, Organophosphate Induced Delayed Neuropaty.
OT	Subsitio de oxianión
OTAN	Organización del Tratado del Atlántico Norte

PAMPA	Método de ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela, por sus siglas en inglés, Parallel Artificial Membrane Permeability Assay.
PAS	Sitio aniónico periférico
pBCEC	Células endoteliales capilares cerebrales porcinas
PEG	Polietilenglicol
PET	Transferencia de electrones fotoinducida
P-gp	Glicoproteína P
pK_a	Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida
PKC	Proteína cinasa C
PON1	Paraoxonasa 1
POX	Etilparaoxon
PTE	Fosfatriesterasa
QMPs	Precusores de metido-quinona
R	Grupo alquilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
RS194B	Oxima zwitteriónica RS194B
RSDL®	Kit de loción de descontaminación cutánea reactiva
R-VX	Agente nervioso R-VX
SCWO	Oxidación con agua en condiciones supercríticas
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SMP30	Proteína marcador de senescencia 30
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular

SNC	Sistema nervioso central
TEPP	Agente nervioso tetron
TLC	Cromatografía en capa fina
TMB-4	Bromuro de trimedoxima
TQD	Tariquidar
UV-vis	Ultravioleta-Visible
VG	Agente nervioso VG
VX	Agente nervioso VX
VX	Agente nervioso VX

1. INTRODUCCIÓN

En general, cuando se usa el término “compuesto organofosforado” (abreviado como OP del término en inglés *Organophosphate*) se hace referencia a un grupo de compuestos organofosforados tóxicos, los cuales tienen al menos un sustituyente orgánico que no necesariamente se encuentra unido por un enlace fósforo-carbono (P-C). El fósforo puede tener desde uno hasta seis sustituyentes y puede formar varios enlaces se han planteado varias clasificaciones para estos compuestos: por el número de coordinación, por el estado de oxidación del fósforo (0, I, II, III, IV), etc., que incluyen desde los fosfoalcanos, fosfoalquenos, fosfinas, y oxofosfinos hasta los fosforanos, alquil fosfatos y ésteres fosfato.

El descubrimiento de la toxicidad de estos compuestos ocurrió por accidente durante la década de 1930 cuando el químico alemán Gerhard Schrader realizaba investigación sobre nuevos compuestos para su uso como pesticidas y junto con su equipo padecieron de los efectos de la exposición al tetraetil-pirofosfato (TEPP), mientras trabajaban en el laboratorio.¹ Esta característica llevó a impulsar su desarrollo y uso como plaguicidas para matar, prevenir, repeler o afectar negativamente a ciertos organismos (plagas), atendiendo así la necesidad de garantizar la producción de alimentos que resulta indispensable y siempre creciente. A nivel mundial, aproximadamente un tercio de los productos agrícolas se cultivan con el empleo de plaguicidas, y sin el uso de estos productos químicos, se vería afectada la producción de diferentes alimentos de la siguiente manera: la producción de frutas sufriría una disminución del 78%, la de hortalizas un 54% y la de cereales un 32%.²

1.1 Planteamiento del problema

En el transcurso del tiempo, al usar estos plaguicidas organofosforados se ha encontrado que si bien no resultan tan tóxicos como los hidrocarburos clorados que antes se utilizaban para los mismos fines; tienen muchos efectos colaterales en el medioambiente y en la salud humana.

Hoy en día la demanda de alimentos tal como la población crece de forma exponencial, a la vez que las condiciones climáticas van cambiando y ocasionan mayor estrés a todos los cultivos debilitándolos. Por estas razones fundamentales se estima que no habrá una disminución en el uso de plaguicidas organofosforados, sino al contrario, un incremento en su uso a nivel mundial y junto con ello los problemas de contaminación y salud asociados a ello. Desde luego, existe el desarrollo de otras estrategias para combatir plagas utilizando compuestos menos tóxicos o mediante estrategias como el uso de feromonas cuando se trata de insectos, sin embargo, estos desarrollos avanzan de una forma más lenta que la necesidad de tener cultivos sanos y productivos ante la demanda a nivel mundial.

En México, los plaguicidas organofosforados se han utilizado durante décadas en la producción agrícola, en particular en los cultivos de frutas y hortalizas, donde son ampliamente utilizados para controlar plagas como el gusano del tomate y la mosca blanca. La producción de alimentos en México es una fuente importante de ingresos y empleo, pero también es una fuente importante de contaminación ambiental. Los plaguicidas organofosforados son en buena parte responsables de la contaminación de los suelos, el agua y el aire en las zonas agrícolas de México.³

En 2017, México prohibió el uso de 25 plaguicidas que se consideran altamente tóxicos, entre ellos varios organofosforados. Esta medida fue tomada en respuesta a las preocupaciones sobre el impacto de estos productos en la salud humana y el medio ambiente.

A pesar de los esfuerzos del gobierno mexicano para controlar el uso de estos plaguicidas, los niveles de exposición siguen siendo altos en algunas zonas rurales y urbanas del país. Muchos trabajadores agrícolas, así como las personas que viven cerca de los campos de cultivo, están expuestos a estos productos químicos peligrosos y pueden sufrir graves efectos adversos para la salud y pese a las regulaciones aplicadas, todavía existen preocupaciones sobre el uso de plaguicidas organofosforados tóxicos en México, pues los agricultores a menudo no tienen acceso a información adecuada sobre el uso seguro de estos productos, y la falta de alternativas seguras para el control de plagas puede llevar a un uso excesivo

de los plaguicidas. Además, la supervisión y la aplicación de las regulaciones resultan inconsistentes en algunas áreas del país.

La regulación de los plaguicidas organofosforados en México ha sido objeto de críticas por parte de grupos de defensa del medio ambiente y de la salud pública. Se ha argumentado que las normas y regulaciones actuales no son lo suficientemente estrictas para proteger a las personas y al medio ambiente de los efectos nocivos de estos productos químicos. Un problema crítico es la falta de control en la venta y distribución de estos plaguicidas. En algunos casos, los productos químicos han sido falsificados o adulterados, lo que aumenta el riesgo de intoxicación para los usuarios y la población en general.

Además, en algunos casos se observa que los límites máximos de residuos (LMR) permitidos para los plaguicidas organofosforados son demasiado altos⁴ (de 5 a 4000 partes por billón dependiendo del plaguicida y el producto agropecuario) y no están actualizados o exceden su concentración permitida⁵ en función de la evidencia científica más reciente, en donde se busca que los alimentos no tengan este tipo de residuos⁶ (específicamente para plaguicidas altamente peligrosos como clorpirifós y ometoato) o que oscilen en cantidades mínimas^{7,8,9} (de 1 a 50 partes por billón). Esto significa que los alimentos que se producen y consumen en México pueden contener niveles peligrosamente altos de estos productos químicos. La falta de transparencia en la regulación y los procesos de aprobación de los plaguicidas organofosforados también ha sido criticada. Muchas veces, los intereses de las empresas productoras de pesticidas parecen tener más peso en las decisiones regulatorias que la protección de la salud pública y el medio ambiente.

Una más de las carencias en la regulación de los plaguicidas organofosforados tóxicos en México es la falta de información a nivel médico y agrícola sobre los tratamientos para las intoxicaciones con estos productos químicos. Aunque existen tratamientos efectivos para las intoxicaciones por plaguicidas organofosforados tóxicos, como la administración de antídotos y la terapia de soporte, muchas personas no tienen acceso a estos tratamientos debido

a la falta de información y a la falta de servicios de salud adecuados en las zonas rurales y urbanas más pobres del país.

Dado que el uso de plaguicidas organofosforados está en aumento, vale la pena hacer una revisión del problema de salud que generan y las soluciones que existen a la fecha.

Los estudios en este rubro han adquirido una gran importancia debido a la problemática que los rodea y ahora pertenecen al Área Prioritaria Nacional Agentes Tóxicos y Procesos Contaminantes establecida recientemente por el CONAHCyT, debido a que en México existe una grave crisis causada por la circulación abundante de diversos agentes tóxicos acumulados y mezclados a lo largo de en el agua superficial y subterránea, así como en los suelos y los organismos vivos, lo cual sucede con los compuestos organofosforados tóxicos.

1.2Objetivos

En este trabajo se hace una revisión y análisis en el desarrollo y uso de sistemas basados en oximas como agentes descontaminantes tanto clínicos como medioambientales, actualizado a 2023, de los trabajos reportados en la literatura científica internacional, así como de los resultados obtenidos en la implementación de estos para tratar las intoxicaciones con plaguicidas organofosforados y agentes nerviosos.

También se plantean las perspectivas de uso y se contrasta el nivel de conocimiento de estos sistemas a nivel mundial y en nuestro país.

1.3Hipótesis

Dado el aumento en el uso de plaguicidas organofosforados en la producción agrícola, así como los efectos colaterales en el medioambiente y la salud humana, se plantea la hipótesis de que existe una necesidad urgente de desarrollar y utilizar sistemas basados en oximas como agentes descontaminantes tanto clínicos como medioambientales para tratar las intoxicaciones con plaguicidas organofosforados

y agentes nerviosos, y que se requiere una mayor investigación y conocimiento en México sobre el uso de estos sistemas para abordar los problemas de salud y contaminación asociados con los plaguicidas organofosforados. Adicionalmente, se emplean oximas como métodos de detección de agentes de guerra químicos (CWA) mediante diversas técnicas.

2. GENERALIDADES Y SITUACIÓN ACTUAL DEL USO DE PLAGUICIDAS

El artículo 2° del Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los plaguicidas como *“cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o agentes para evitar la caída prematura de la fruta, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra la deterioración durante el almacenamiento y transporte”*.¹⁰

Según el informe "Statistical Yearbook" publicado en 2022 por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la producción mundial de cultivos primarios aumentó en un 52% entre 2000 y 2020, hasta las 9.3 billones de toneladas reportadas en 2020, para lo cual se han utilizado 4.6 millones toneladas de plaguicidas (herbicidas, insecticidas y fungicidas) anualmente.¹¹ En México, según datos del Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC), en el año 2018 se importaron alrededor de 167,000 toneladas de plaguicidas y se produjeron alrededor de 48,000 toneladas en el país.¹²

Los plaguicidas plantean graves riesgos para la salud debido a la exposición del usuario. La Dirección General de Epidemiología Mexicana reportó de 2018 a 2020 respectivamente 2,890, 3,062 y 2,049 incidentes de intoxicación por plaguicidas,¹³ con tres principales causas: la mezcla y aplicación de plaguicidas, el consumo de alimentos contaminados y la ingestión de agua contaminada. Ya sea por intoxicaciones accidentales o bien, por el uso rutinario de plaguicidas, su uso representa riesgos para la salud de las personas tanto a corto como a largo plazo.¹⁴

En el mundo, se estiman 385 millones de intoxicaciones agudas cada año por el uso de plaguicidas y que de ellas 200,000 personas mueren cada año como consecuencia.¹⁵ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que hay un millón de envenenamientos accidentales debido a plaguicidas solo en América Latina, de los cuales al menos una quinta parte deriva en la muerte de los individuos.¹⁶ En México los datos que existen son menos fidedignos. Por ejemplo, según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), para el estado de Michoacán, solo entre 2017 y 2018, hubo un total de 427 casos de envenenamiento por plaguicidas, con el mayor porcentaje en hombres, sin embargo, se sospecha que existen otros casos iguales o más graves, donde los afectados no van al médico, algo que se ha vuelto recurrente en las personas que sienten los síntomas de envenenamiento agudo, lo cual no queda reflejado en un cien por ciento de los informes.¹⁷

Aunque el envenenamiento causado por los plaguicidas en el mundo representa un problema significativo de salud pública debido a los múltiples usos a los que están destinados, especialmente en el campo agrícola, las estadísticas sobre el envenenamiento con organofosforados son muy bajas, principalmente debido a una baja tasa de notificaciones de casos nuevos y a una preparación médica local deficiente para enfrentar este tipo de casos, especialmente en comunidades pequeñas o alejadas de ciudades grandes y debido a la confusión de los síntomas de intoxicación con otros tipos de reacciones más comunes.¹⁸

Otro factor, además de los mencionados, es que la población que trabaja en cultivos o con el uso directo de plaguicidas tiende a migrar mucho, debido a que es principalmente un trabajo temporal. Además, la peregrinación entre el campo y la

ciudad hecha en todo el mundo ayuda a que en países como México no haya estudios epidemiológicos toxicológicos claros que muestren a la población los efectos de la aplicación de plaguicidas o su mala gestión.¹⁸ De la misma manera, en el círculo ambiental, el uso casi permanente de plaguicidas ha generado varios efectos no deseados, como la proliferación de organismos resistentes, la persistencia ambiental de los desechos tóxicos, la contaminación del agua y la flora, y la degradación de vida silvestre.¹⁹

Por otra parte, si bien los plaguicidas organofosforados son los más utilizados por sus “bajos impactos”, al menos en México, no existen estudios que verifiquen efectivamente la ausencia de dichos efectos, con respecto a estudios relacionados con los plaguicidas de origen sintético, la mayoría de ellos son dirigidos a impactos ambientales negativos, pero realmente existen también para la salud pública, sin embargo, se han pasado por alto las preocupaciones de las autoridades responsables. Los ingredientes activos utilizados en varios cultivos domésticos conocidos por su alta toxicidad incluyen paratión metílico, malatión, metamidofós, clorpirifós, monocrotofos, paraquat, glifosato, carbofurán, metomilo, mancozeb, clorotalonil, dimetoato, carbarilo, atrazina, 2,4-D, fosforo de aluminio, imidacloprid, cipermetrina, lambda cialotrina y endosulfán.²⁰

Sin embargo, los plaguicidas siguen siendo productos necesarios para la agricultura debido a la necesidad de protección de los cultivos ante la creciente demanda de alimentos a nivel mundial. De acuerdo con datos de la Asociación Empresarial para la Protección de las Plantas (AEPLA), la tendencia del mercado español, así como en el resto del mundo, la venta y el consumo de plaguicidas está al alza, sobre todo los herbicidas, insecticidas y fungicidas.²¹ Por lo tanto, podemos esperar que, a mediano plazo, se sigan empleando.

Actualmente en nuestro país, los estudios relacionados a este tema pertenecen al Área Prioritaria Nacional en uno de los Programas Nacionales Estratégicos titulado “*Agentes Tóxicos y Procesos Contaminantes*” establecido recientemente por el CONAHCyT, esto debido a que existe una grave crisis causada por la circulación abundante de diversos agentes tóxicos acumulados y mezclados

a lo largo de en el agua superficial y subterránea, así como en los suelos y los organismos vivos, lo cual sucede con los compuestos organofosforados tóxicos.²²

3. CLASIFICACIÓN DE LOS PLAGUICIDAS

Los plaguicidas se clasifican de diferentes formas, principalmente de acuerdo con su uso, estructura química, toxicidad y persistencia en el medio ambiente. A continuación, se resumen en un mapa mental las diferentes clasificaciones de estos, algunos ejemplos y la ubicación de los plaguicidas organofosforados en estas clasificaciones, Figura 1. ^{23,24}

4. ESTRUCTURA Y PARÁMETROS FISICOQUÍMICOS DE PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS (OP).

Actualmente, se sabe que los plaguicidas más utilizados en el mundo pertenecen a la familia de los organofosforados (OP). La química de los OP empleados como plaguicidas los describe minuciosamente como compuestos de fósforo (V) con un óxido terminal y tres sustituyentes unidos individualmente como lo son ésteres del ácido fosfórico y sus derivados, los cuales contienen un átomo de fósforo central (P) con enlace fosfórico (P=O) o tiosfosfórico (P=S) característico, dos grupos laterales R1 y R2, que son más comúnmente grupos alcoxi (es decir, OCH₃ o OC₂H₅) y un grupo saliente (X), que es sustituido por el oxígeno de las enzimas serina-esterasas mediante una reacción de sustitución nucleofílica, Figura 2. ^{25,26}

En el caso de aquellos plaguicidas triésteres de fosfato es común tener dos grupos sustituyentes iguales y uno diferente que es mucho más reactivo y se le llama grupo saliente. Es habitual emplear la clasificación de *Holmsted* dependiendo el tipo de grupo saliente, Figura 3.²⁷

Las características de cada grupo pueden variar de manera sustancial y esto les confiere especificidad a los compuestos para reaccionar contra un tipo de organismo u otro.

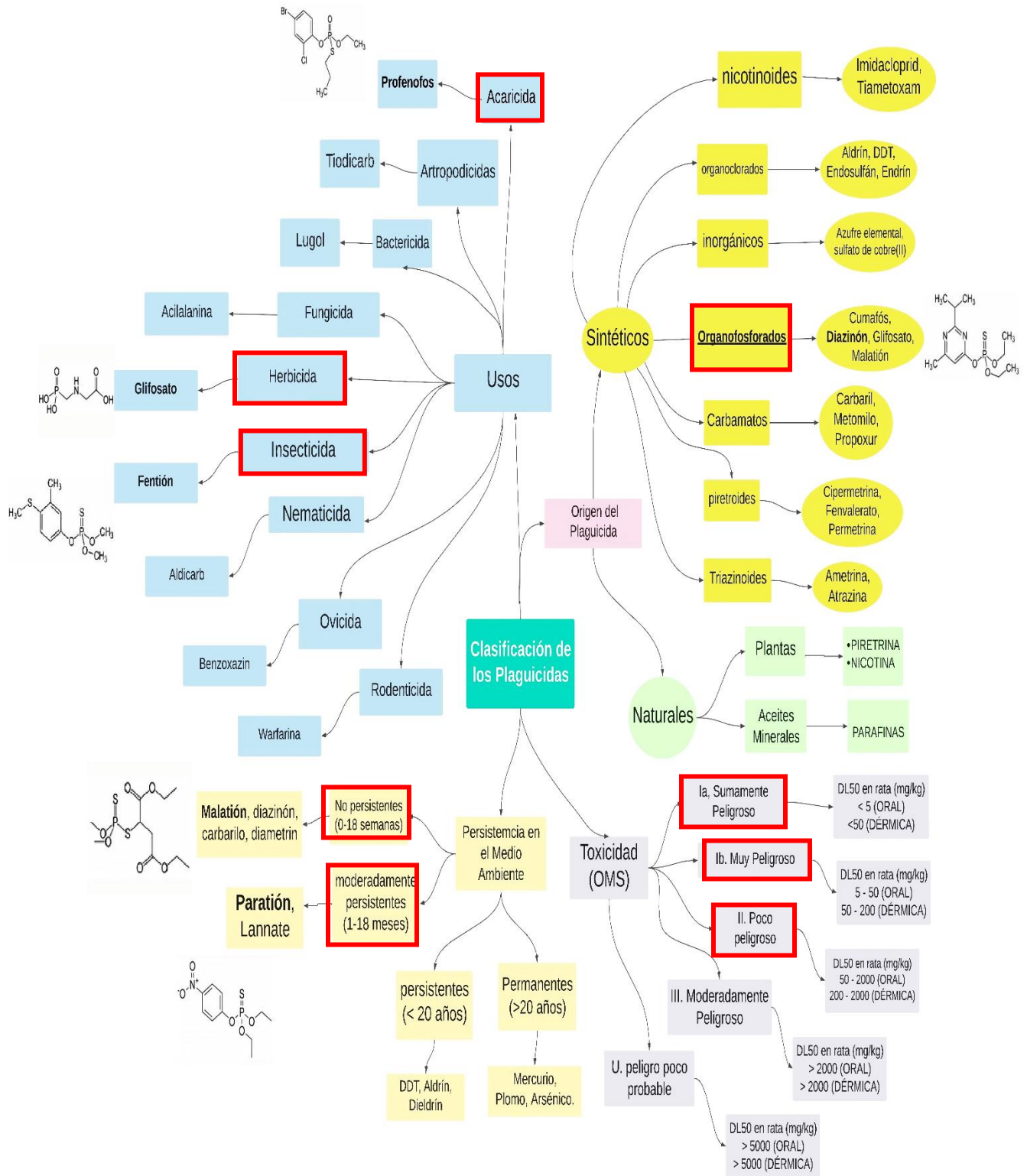


Figura 1. Mapa mental de las clasificaciones de los plaguicidas. OP en rojo.

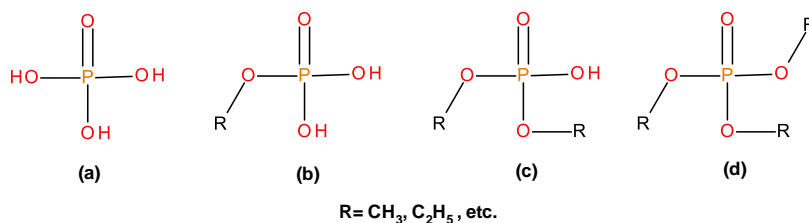


Figura 2. Estructura de: (a) ácido fosfórico, (b) mono, (c) di y (d) triéster de fosfato.

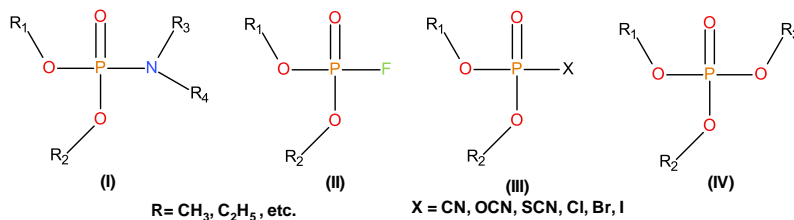


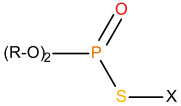
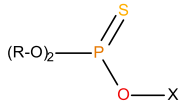
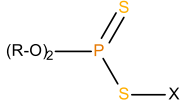
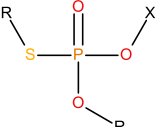
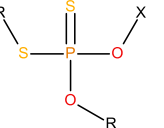
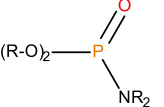
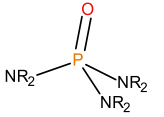
Figura 1. Clasificación de Holmsted para plaguicidas triésteres fosfato. Adaptado de la Ref. 21.

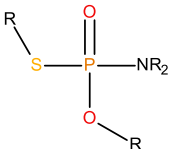
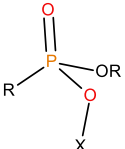
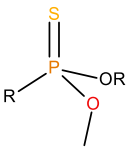
Los OP se utilizan principalmente como plaguicidas con dos funciones. El primero es el contacto. Esto significa que afectan directamente al organismo plaga,²⁸ así como su función secundaria como plaguicida sistémico o indirecto, en la cual se aplica a las áreas de los cultivos afectados para evitar que los organismos plaga accedan a estas y sus alrededores.²⁹

Los OP pueden clasificarse con base en sus grupos funcionales sustituyentes como fosfatos, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos y otros como se resume a continuación, Tabla 1.²⁵

Tabla 1. Estructura química de los OP. Adaptado de Ref.25

Estructura molecular	Ejemplos de OP (nombres comunes)
<p style="text-align: center;">Fosfato</p>	clorfenvinfós, crotoxifós, diclorvos, dicrotofós, heptenfós, mevinfós, monocrotofós, fosfamida, tetraclorvinfós, triazofós.
Estructura molecular	Ejemplos de OP (nombres comunes)

 <p>O-alkil fósforotioato</p>	<p>amitón, s-metil-demetón, ometoato, metil-oxidemeton, foxim, vamidotión.</p>
 <p>O-alkil fósforotioato</p>	<p>azotoato, clorpirifós, metil-clorpirifós, cuafós, diazinón, diclofentián, fenclorfós, fenitrotión, fentián, yodofenfós paratián, metil-paratián, pirazofos, etil-pirimifós, metil-pirimifós.</p>
 <p>Fósforoditioato</p>	<p>amiditián, etil-azinofós, metil-azinofós, dimetoato, dioxatián, disulfotón, etián, formotián, malatián, mecarbam, menazón, metidatián, morfotián, fentoato, horato, protoato, tiometón.</p>
 <p>S-alkil fósforotioato</p>	<p>profenofós, trifenofós.</p>
 <p>S-alkil fósforoditioato</p>	<p>protiofós, sulprofós.</p>
 <p>Fósforamidato</p>	<p>cruformatio, fenamifós, fostietán.</p>
 <p>Fósfortriamidato</p>	<p>triamifós.</p>

Estructura molecular	Ejemplos de OP (nombres comunes)
 <p data-bbox="332 430 516 457">Fósforotioamidato</p>	metamidofós, isofenfós.
 <p data-bbox="376 672 483 699">Fosfonato</p>	butonato, triclorfón.
 <p data-bbox="360 913 506 940">Fosfonotioato</p>	triclornat, leptofós, cianofenfós.

Los compuestos pertenecientes a este grupo de plaguicidas, dadas las diferencias en cuanto a su estructura, ver Figura 4, presentan una gran diversidad en sus parámetros fisicoquímicos expresadas como: polaridad, solubilidad en agua, presión de vapor, coeficiente de reparto octanol-agua e ionización.³⁰

La mayor parte de los OP son líquidos incoloros que poseen un aroma característico bastante fuerte. La gran mayoría son poco o moderadamente solubles en agua y dada su naturaleza son altamente solubles en disolvente orgánicos. Como cualquier grupo éster estos compuestos sufren hidrólisis en un medio alcalino, en tierra y en líquidos biológicos, el grado de ruptura de estos grupos funcionales varía en función de sus grupos sustituyentes.³⁰

Los OP son generalmente no polares, (lo que significa que apenas son solubles en agua) y muchos de ellos permanecen en el medio ambiente antes de degradarse. Desde un punto de vista biológico, generalmente se disuelven en grasa o tejido; por esta razón, la piel es el receptor principal y el mayor acumulador. Su alta liposolubilidad y presión de vapor son características de este tipo de

compuestos que lo ayudan a absorberse más rápido a mayores temperaturas (mayores a 25 ° C) y también mucho más fácil en presencia de dermatitis o lesiones cutáneas.³¹ Sin embargo, la inhalación de vapores o polvos, debido a la absorción gastrointestinal y las membranas mucosas expuestas, pueden constituirse como rutas de entrada importantes para los organismos vivos.^{29,18}

La toxicidad de los OP aumenta con la liposolubilidad, ya que generalmente una mayor liposolubilidad facilita el paso de la sustancia a través de las membranas celulares lipídicas, la barrera hematoencefálica y la unión a proteínas. Esta propiedad también está estrechamente asociada con la bioacumulación y el transporte de compuestos en el suelo, los sedimentos y las aguas subterráneas.³²

Una estrategia general empleada para estimar la polaridad de los OP es mediante el parámetro $\log P$, que es el coeficiente de partición de una sustancia entre dos disolventes: uno polar (agua) y uno no polar (octanol). Entonces de acuerdo con el criterio del $\log P$ ³³:

- Si los valores de $\log P$ son mayores a 4, son no polares o liposolubles.
- Si $\log P$ es menor a 3, los compuestos son polares o no liposolubles.
- Los valores de $\log P$ que se tienen entre 3-4 se consideran compuestos moderadamente polares.

En la Tabla 2, se reúnen valores de $\log P$ para OP. Los OP pueden clasificarse como compuestos de polaridad media o baja, aunque esto varía significativamente en relación con su estructura química.³⁴

Los OP se consideran como plaguicidas de amplio espectro debido a que eliminan múltiples tipos de plagas. Mediante el uso de este tipo de plaguicidas las plagas generan una resistencia lenta por lo que son muy efectivos a corto y largo plazo. Una de las grandes desventajas de los OP es que todos son neurotóxicos, principalmente en especies vertebradas. Su neurotoxicidad es debida a que inhiben la acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) la cual tiene como principal función, regular la concentración del neurotransmisor acetilcolina y con ello la transmisión de los impulsos nerviosos que van desde las fibras nerviosas hasta las

células musculares y glandulares, como también al sistema nervioso central (SNC).³⁴

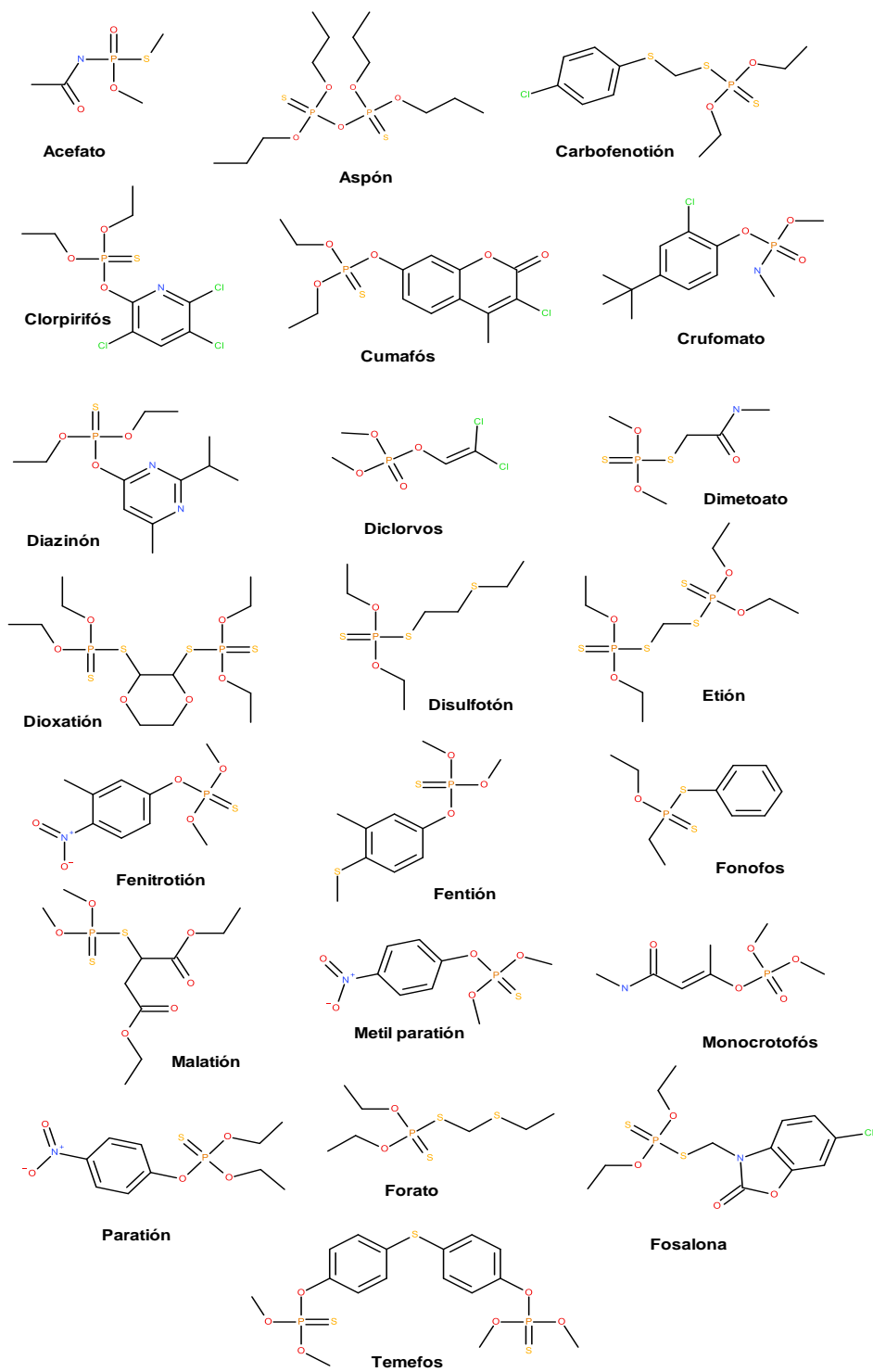


Figura 2. Estructuras de algunos OP de uso común.

A pesar de su neurotoxicidad, los OP se utilizan frecuentemente como plaguicidas debido a sus dos grandes ventajas:

- ✓ Son menos persistentes en el medio ambiente que los plaguicidas organoclorados.
- ✓ Son igual o mejor de efectivos para eliminar plagas respecto a los plaguicidas organoclorados.

Tabla 2. Valores de la $\log P$ de algunos OP, determinados experimentalmente. Adaptado de la Ref.32.

#	Compuesto	$\log P_{\text{Exp}}$
1	Acefato	-0.80
2	Aspón	6.00
3	Carbofenotión	5.30
4	Clorpirifos	5.00
5	Coumafos	4.50
6	Crufomate	3.40
7	Diazinón	3.80
8	Diclorvos	1.40
9	Dimetoato	0.80
10	Dioxatión	4.30
11	Disulfotón	4.00
12	Etión	5.10
13	Fenitrotión	3.30
14	Fentión	4.10
15	Fonofos	3.90
16	Malatión	2.40
17	Metil paratión	2.90
18	Monocrotofos	-0.20
19	Paratión	3.80
20	Forato	3.60
21	Fosalona	4.40
22	Temephos	6.00

5. DETECCIÓN DE OP

Una vez establecido un caso de intoxicación aguda por OP la detección de estos compuestos inhibidores de acetilcolinesterasa y sus subproductos se pueden realizar mediante pruebas químicas en el residuo gástrico, sangre y orina.³⁵ A pesar de que la medición directa de los inhibidores de la acetilcolinesterasa o sus subproductos metabólicos es muy precisa, los resultados generalmente no están disponibles a tiempo para guiar las decisiones de tratamiento agudo, con lo que la mayor utilidad termina siendo en cuanto a fines forenses y de salud pública.³⁶

Para la detección de OP y sus metabolitos en muestras biológicas, se emplean técnicas estándar analíticas como la cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para comparar con estándares, cromatografía líquida-espectrómetro de masas (LC-MS/MS), resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía de gases-espectrómetro de masas (GC-MS) y cromatografía de gases (GC) combinada con varios detectores. Sin embargo, debido a ciertas limitaciones de estas técnicas, como el tiempo de respuesta lento, el alto costo de los instrumentos y su complejidad, los procedimientos prolongados, la necesidad de técnicos altamente calificados y el manejo complejo de las muestras, su facilidad de uso y disponibilidad son muy limitados.³⁷

Una alternativa para la detección *in situ* de OP son la detección por métodos de fluorescencia y métodos de detección colorimétricos con una reacción previa con un sensor específico. Sin embargo, existen muy pocos métodos de detección que puedan distinguir entre OP de alta y baja toxicidad.³⁸ Por ello, en las últimas décadas, se han desarrollado muchos otros métodos de detección para detectar y monitorear los OP basados en biosensores, inmunosensores, ensayos enzimáticos, la detección electroquímica, técnicas de electroforesis y las superficies de película fina con soporte de cristal líquido, las cuales son técnicas más específicas para los OP como agentes nerviosos. Sin embargo, estos métodos presentan una limitante habitual: se requiere un pre-tratamiento de la muestra complicado, muchas veces tienen baja selectividad y sensibilidad, o se necesita personal experto para manejar los instrumentos, también tienen un tiempo de respuesta lento o un límite de detección mayor al necesario o bien, los instrumentos utilizados no son prácticos,³⁹

por lo tanto, se busca contar con métodos analíticos alternativos de detección que sean rápidos, confiables y altamente sensibles para detectar selectivamente compuestos OP de alta toxicidad lo cual es prioritario para garantizar la seguridad ambiental y la salud humana.⁴⁰

Las oximas son compuestos orgánicos que contienen un grupo funcional oxima (-NOH) en un carbono alfa a un grupo carbonilo (-C=O) y debido a su gran reactividad nucleofílica con los OP se han desarrollado algunos métodos analíticos de alta sensibilidad basados en su interacción los cuales permiten detectarlos por métodos electroquímicos GQD, espectrofotometría UV-vis y fluorescencia. Uno de estos desarrollos se fundamenta en la detección electroquímica de OP no electroactivos de una forma sensible y práctica mediante la fabricación de un sensor basado en la fijación de la oxima pralidoxima (2-PAM) en un electrodo de carbono vítreo (GCE) modificado con puntos cuánticos de grafeno (GQD). En este desarrollo la introducción de los GQD aumenta significativamente el área efectiva del electrodo, donde la corriente de oxidación de la 2-PAM se incrementa y mediante la reacción de sustitución nucleofílica entre la 2-PAM y los OP, se han logrado detectar compuestos como el fentión utilizando la 2-PAM como sonda electroactiva. En condiciones óptimas, la diferencia de la corriente de oxidación de la 2-PAM es proporcional a la concentración de fentión en el rango de 1×10^{-11} M a 5×10^{-7} M con un límite de detección de 6.8×10^{-12} M. Además, el favorable rendimiento, la alta sensibilidad, y la reproducibilidad de los resultados en la detección de fentión en muestras de agua y suelo puede indicar futuras aplicaciones de este tipo de sensores en la detección de OP *in situ*, Figura 5.⁴¹

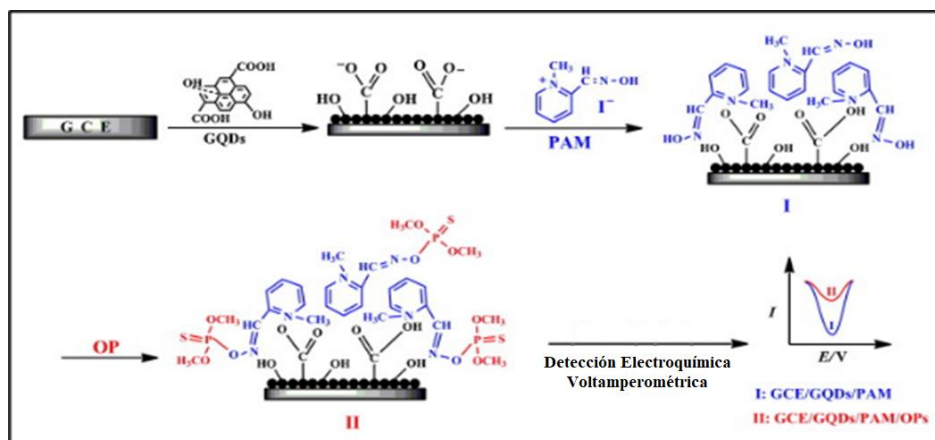


Figura 3. Sensor basado en la 2-PAM y electrodo de carbono vítreo con puntos cuánticos de grafeno. Recuperado de la Ref. 41

Otro enfoque en la detección de agentes de guerra química relacionados con los OP se relaciona con el mecanismo Transferencia de Electrones Fotoinducida (PET) que da una respuesta fluorescente "off-on" con una vida media de aproximadamente 50 ms tras la fosforilación de una funcionalidad reactiva de compuestos oximatos.⁴⁰ Por ejemplo, se ha reportado el uso de un aldehído cumarínico que simplemente se convierte en una oxima, Figura 6.

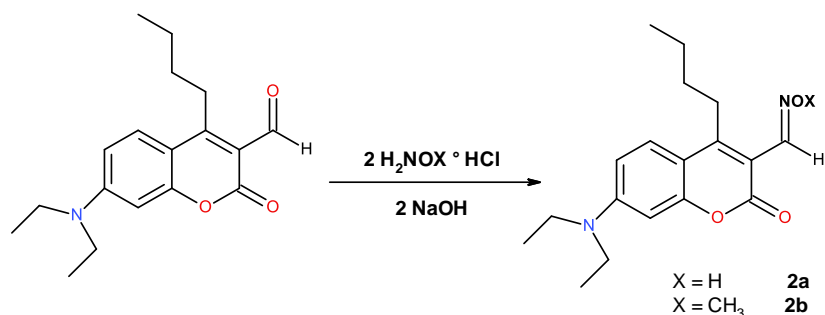


Figura 4. Síntesis de la oxima 2a y 2b a partir de un aldehído cumarínico. Recuperado de la Ref. 42.

En este desarrollo el compuesto 2a puede ser desprotonado con una base fuerte que no es nucleofílica. La fosforilación de un sustituto de sarín como el diisopropilfluorofosfato (DFP) produce una modulación en la longitud de onda en los espectros UV-Vis como consecuencia de la desprotonación de la oxima. El par solitario en el oximato apaga la señal de fluorescencia, pero tras la fosforilación con

la adición de DFP, la fluorescencia se "enciende" dentro de una escala de tiempo de ms.⁴²

6. AGENTES DE GUERRA QUÍMICOS DERIVADOS DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.

Los agentes de guerra químicos, CWA por sus siglas en inglés (Chemical Warfare Agents) son una de las grandes amenazas en la civilización moderna.^{43,44} Los CWA más tóxicos son los agentes nerviosos, clasificados químicamente como compuestos organofosforados (OP).⁴⁵

En el período previo a la Segunda Guerra Mundial, los alemanes cambiaron para siempre la guerra química con el descubrimiento de los agentes nerviosos organofosforados, en 1936, Gerhard Schrader, un químico alemán que trabajaba en el desarrollo de insecticidas para la compañía IG Farben, desarrolló un compuesto organofosforado altamente tóxico que llamó "tabún"; este fue el primer miembro de una serie de compuestos denominados "gases nerviosos" aunque en la actualidad se conocen como "agentes nerviosos", ya que estas sustancias no son gases, sino líquidos dispersos como aerosoles finos.⁴³

Antes, durante y después de la Segunda Guerra Mundial, los agentes nerviosos organofosforados se desarrollaron principalmente en Alemania, Estados Unidos, el Reino Unido y Rusia, y se produjeron en grandes volúmenes, miles de toneladas, de estos compuestos en muchos otros países; esta producción y almacenamiento tuvo un máximo histórico en la "Guerra Fría". Desde entonces y desafortunadamente, estos agentes nerviosos han sido utilizados en guerras y con fines de control por dictadores, extremistas, líderes de culto y grupos terroristas como armas químicas de destrucción masiva (CWMD) en muchas ocasiones.⁴⁶

Tras el final de la Segunda Guerra Mundial en 1945, el campo de la investigación de insecticidas y pesticidas se hizo cada vez más popular. En 1952, un investigador de las Industrias Químicas Imperiales, Ranajit Gosh, descubrió una nueva clase de agentes nerviosos. Gosh estaba investigando el uso de agentes organofosforados como pesticidas potenciales mediante la síntesis de análogos de nitrógeno y azufre. Uno de estos compuestos fue capaz de matar eficazmente a los

piojos y se puso en el mercado bajo el nombre comercial de *Amiton*® (O, O-dietil-S-[2-(dietilamino)etilo] fosforotioato). Finalmente, la empresa tuvo que retirar del mercado el *Amiton*® debido a su toxicidad. Este compuesto se convirtió en parte de lo que se conoce como la serie V, "V" que significa "venenoso", y actualmente se conoce como VG, ver Figura 7.⁴⁷

La amenaza del uso de CWA's, utilizados por los estados o las partes en la convención sobre las armas químicas (Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción, el almacenamiento y el empleo de armas químicas y sobre su destrucción) o por grupos terroristas, nunca ha atraído tanta atención pública como en las últimas décadas. A pesar de que existen documentos jurídicos relativos a la prohibición de las armas químicas, por ejemplo, el protocolo de Ginebra de 1925 y la Convención sobre las armas químicas, se han observado incidentes de utilización de armas químicas en diferentes conflictos y ataques terroristas hasta hoy en día (Ucrania, febrero 2023). Por lo tanto, cabe destacar que los intereses bélicos fomentan la producción, el almacenamiento y el empleo de armas químicas y pese a los esfuerzos internacionales para el desarme, las armas químicas han seguido siendo utilizadas en varios lugares y en grandes cantidades. Particularmente los CWA del tipo organofosforado se caracterizan por su alta efectividad y gran alcance y se conocen como "armas de vía aérea" o "armas silenciosas". Son de costo relativamente bajo y con su uso es posible lograr la destrucción de todo lo que está vivo, evitando la destrucción de materiales y edificios.⁴⁸

Durante las últimas décadas el uso indebido de agentes nerviosos se observó expresamente durante la Guerra del Golfo, los ataques terroristas en la ciudad de Matsumoto (1994), en el metro de Tokio con el uso de sarín (1995) y en Osaka (1994) con el agente VX por el culto religioso Aum Shinrikyo. Además, los recientes ataques con sarín en Siria (2017) y Ucrania (2023) marcan en la actualidad la importancia de contrarrestar el uso indebido de CWA y la importancia de la investigación adicional para encontrar antídotos efectivos, accesibles y prácticos para la desintoxicación por exposición a estos agentes nerviosos.

Hoy en día, más de 25 países y posiblemente muchos grupos terroristas poseen CWA, además de los países y grupos terroristas que están tratando de obtenerlos, debido a su fácil acceso. Algunos de estos agentes se almacenan en enormes cantidades (miles de toneladas) y su destrucción y remediación no solo son costosas, sino que están asociadas con riesgos significativos para la salud. También existe la posibilidad latente de liberación accidental de CWA o CWMD en los sitios de su producción, almacenamiento, transporte, difusión y despliegue.⁴⁶

6.1 Estructura y parámetros fisicoquímicos de los agentes nerviosos organofosforados.

Los agentes nerviosos se pueden dividir en dos grupos principales, Figura 7. El primer grupo etiquetado como "agentes G" (tomado del código de la OTAN para "German") como lo son tabún (GA), sarín (GB), somán (GD) y ciclosarín (GF) que son sustancias más volátiles, por lo que representan una amenaza en vapor y líquido, pero, con una persistencia bastante menor en terrenos abiertos. El segundo grupo de "agentes V" (tomado de "Venom") incluye a VX (originario de Gran Bretaña), CVX (isómero chino de VX) y R-VX (VR; el isómero ruso de VX) y son relativamente no volátiles, pero con alta persistencia en el medio ambiente y mayor toxicidad que los agentes G.⁴⁵

Los agentes G son todos líquidos viscosos de volatilidad variable (densidad de vapor en relación con el aire entre 4.86 kg/m^3 y 6.33 kg/m^3) con olores débiles ("ligeramente afrutado", o "picante", "olor a alcanfor"). El agente VX es un líquido de color ámbar con una densidad de vapor de 9.2 kg/m^3 y se considera inodoro. Por lo tanto, los vapores de estos agentes nerviosos poseen poca o ninguna propiedad de advertencia olfativa.⁴⁹

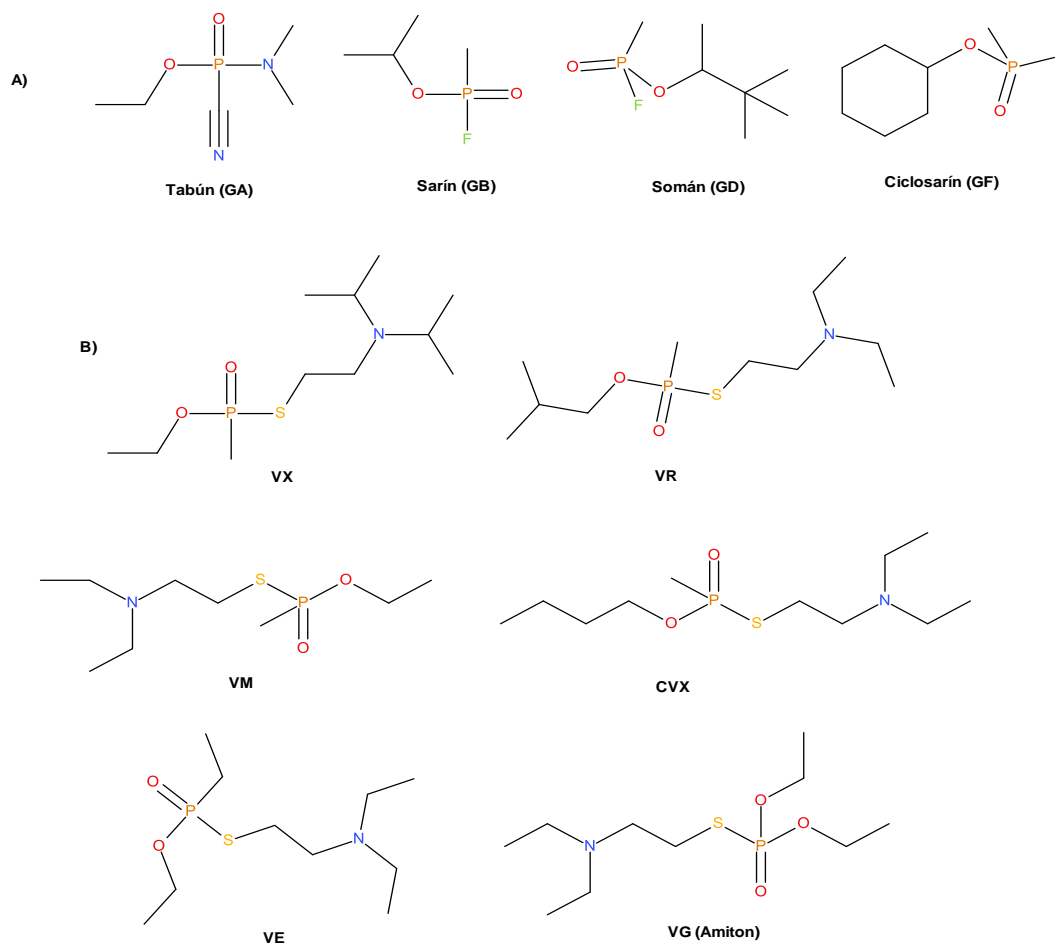


Figura 5. Estructuras de los principales agentes nerviosos organofosforados utilizados como CWA's. A) Los del tipo G y B) del tipo V. Adaptado de la Ref.47

Los OP, específicamente empleados como agentes nerviosos, representan una clase de compuestos altamente reactivos cuando son sometidos a sustitución nucleofílica de su grupo saliente (por ejemplo, F, CN, S-(CH₂)₂-N(isopropil)₂), por acoplamiento casi irreversible a nucleófilos, por ejemplo, grupos hidroxilo fuertemente polarizados en cadenas laterales de aminoácidos o grupos funcionales -OH en medios acuosos.⁵⁰ El diseño de estos compuestos están dirigidos hacia ciertas biomoléculas, en particular algunas enzimas, como se verá más adelante.

Las presiones de vapor y la toxicidad aguda de estos agentes son lo suficientemente altas como para que los vapores sean rápidamente letales. Dentro de la serie G, se considera que GB presenta una mayor probabilidad de evaporación (el orden de riesgo de evaporación se aproxima a GB > GD > GF > GA). El agente

VX fue formulado deliberadamente para poseer una baja volatilidad; VX es aproximadamente 2.000 veces menos volátil que el agente nervioso GB y como consecuencia, el agente VX se considera un compuesto militar persistente en las superficies terrestres con el potencial de ser un peligro de contacto o generar concentraciones de vapor tóxico de gases residuales durante un período de días después de la aplicación en la superficie, particularmente en condiciones climáticas frías o cuando se trata de cantidades de liberación masiva de agente líquido. Aunque no son fácilmente volátiles, los vapores de VX (si se permite que se acumulen) se consideran más tóxicos que los del agente GB o los otros agentes de la serie G, Tabla 3.⁴⁹

Tabla 3. *Propiedades fisicoquímicas de algunos agentes nerviosos organofosforados. Adaptado de la Ref.51*

Agente	Código OTAN	Masa molar (g/mol)	Punto de ebullición (°C)	Presión de vapor (mbar)	Solubilidad en agua (g/l)	logP (octanol/agua)
Ciclosarín	GF	180.2	239	0.059 (25°C)	3.7 (20°C)	1.04
Sarín	GB	140.1	158	2.8 (20°C)	Miscible	0.3
Somán	GD	182.2	190	0.53 (20°C)	21 (20°C)	1.82
Tabún	GA	162.1	237-240	0.049 (20°C)	98 (25°C)	0.38
VX	VX	267.4	298	0.0009 (20°C)	30 (20°C)	2.09

Como consecuencia de las volatilidades exhibidas por los agentes nerviosos de la serie G, la vía de exposición más probable (y fuente de peligro primario) es a través de la exposición directa al vapor a los ojos y los tejidos del tracto respiratorio superior, y la inhalación de vapor (con la consiguiente absorción sistémica). Se considera ampliamente que el agente nervioso VX presenta una mayor amenaza de

la vía de exposición cutánea (en comparación con los agentes de la serie G), así como una amenaza de inhalación de vapor a temperaturas ambiente elevadas (por ejemplo, >40 ° C).⁵¹

Hay otros OP conocidos que tienen una toxicidad relativamente alta como amiton (tetram), armin, dimefox (Hanane, Terrasytam), paraoxón (E600), TEPP (tetron), etc. Estos complejos podrían utilizarse con fines militares y terroristas; Sin embargo, para los militares reemplazar estas sustancias sería poco económico. Sin embargo, se ha descrito y caracterizado un nuevo grupo de compuestos OP que puede describirse en general como 2-dialquilaminoalquiloalquil-(dialquilamida)-fluorofosfatos. En sus fórmulas químicas, se encuentran similitudes estructurales con el grupo de los llamados compuestos G (es decir, sarín, somán, tabún) y compuestos V (es decir, VX y otros). Estos productos químicos fueron designados como compuestos GP o GV. La volatilidad de los compuestos GV está entre VX y sarín y, por lo tanto, estos agentes son efectivos cuando penetran a través de la tela de los uniformes.⁵¹

Hay fuentes de información reciente que sugieren un nuevo agente nervioso conocido como Novichok o Novichok 5. En 1982, los soviéticos comenzaron un programa secreto de desarrollo de CWA con nombre en código Foliant. El programa tenía el objetivo aparente de desarrollar nuevas armas binarias de agentes nerviosos. Novichok ha sido descrito como un nuevo agente tóxico y es muy difícil de tratar (prácticamente imposible; la toxicidad es aproximadamente diez veces mayor que el agente VX). Su estructura química exacta es desconocida. Se piensa que la clase de productos químicos Novichok seguramente pertenece a los compuestos organofosforados que contienen el grupo dihaloformamida, Figura 8.⁴⁸

Debido a su alta toxicidad y dificultad para tratar, el uso de Novichok ha sido objeto de preocupación por parte de la comunidad internacional, y ha llevado a la implementación de medidas de control y regulación de armas químicas. Además, el hecho de que su estructura química exacta sea desconocida hace que sea difícil detectar y prevenir su uso en futuros incidentes.

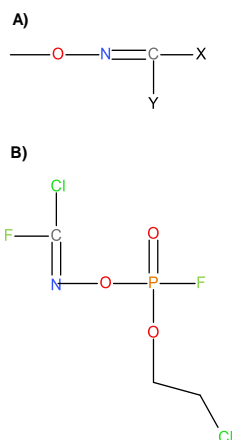


Figura 6. A) Estructura de dihaloformamida; X e Y son Cl, F, Br, pseudohalógeno.
B) Estructura general propuesta de Novichok. Adaptado de la Ref.51

7. FORMAS DE DEGRADACIÓN Y DESCONTAMINACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS

Durante los años 40's a mediados de la segunda guerra mundial y 60's durante la guerra fría se produjeron grandes cantidades de armas químicas (se estiman cientos de miles de toneladas, pero la cantidad exacta producida es desconocida debido a la naturaleza secreta de estos programas). Posterior a observar los estragos que estas armas ocasionan, a partir del año de 1993 se hizo un llamado a la comunidad química para diseñar nuevas formas de detoxificación en vista de los acuerdos de desarme a nivel mundial debido a la gran cantidad remanente de armas químicas producidas y almacenadas que presentan un riesgo latente para las poblaciones. La Convención sobre las Armas Químicas es un tratado internacional de desarme que prohíbe el desarrollo, la producción, el almacenamiento, la adquisición y el uso de armas químicas y requiere que las naciones sujetas al tratado *destruyan* cualquier arma química y las instalaciones de producción que puedan poseer. La Convención entró en vigor en 1997 y actualmente son 192 países los que se han adherido, esto deja sólo cuatro países fuera de sus obligaciones que son la República Popular Democrática de Corea, Egipto, Israel y Sudán del Sur. La aplicación de la Convención incluye un régimen de verificación que permite realizar inspecciones *in situ* y vigilar los datos de las actividades pertinentes relacionadas con los productos químicos en los estados que forman

parte. Este régimen tiene por objeto verificar que esas actividades sean compatibles con los objetivos de la convención. La Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ), una organización internacional con sede en La Haya, Países Bajos, la cual funciona como el órgano de aplicación de la Convención. La OPAQ fue galardonada con el premio nobel de la paz veinte años después en 2013 por sus "extensos esfuerzos para eliminar las armas químicas" y continúa trabajando para liberar al mundo permanentemente de las armas químicas.⁴⁴

En la mayoría de los casos, la única opción para tratar con las existencias de OP no utilizados es destruirlos. Pero destruir los residuos de OP no es barato ni técnicamente sencillo. Los procesos de destrucción varían según el tipo de contaminante.

Si bien la incineración es un enfoque de destrucción de OP atractivo, la creciente preocupación pública derivada de los posibles peligros de las emisiones de las instalaciones de incineración ha llevado a la revisión de tecnologías alternativas para la destrucción de agentes nerviosos. En general la hidrólisis alcalina es el método más utilizado y el más eficiente, por encima de la pirólisis y otros medios, debido a que no genera sustancias más tóxicas, sin embargo, la hidrólisis alcalina no está exenta de problemas, se requieren grandes cantidades de hidróxido y la desactivación es relativamente lenta, se dañan los reactores por la alta concentración de hidróxido y, en algunos casos, puede haber emisiones tóxicas como subproductos y genera grandes cantidades de residuos básicos contaminantes,^{52,53} por ello, el ejército de los Estados Unidos eligió dos tecnologías alternativas basadas en neutralización por hidrólisis básica para destruir las reservas de sus agentes nerviosos: hidrólisis de agua seguida de biotratamiento e hidrólisis de agua seguida de oxidación con agua en condiciones supercríticas.²⁶

Los CWA generalmente reaccionan extremadamente lento con agua y, a menudo, con otros agentes químicos nucleofílicos y la velocidad de hidrólisis depende de la temperatura y el pH. Los agentes nerviosos (tabún, sarín, somán y VX) se hidrolizan a una velocidad que depende de su solubilidad acuosa y susceptibilidad al ataque de moléculas de agua. Algunos productos químicos de

interés pueden sufrir oxidación adicional como en el caso de la degradación del agente VX.⁴⁴

Los OP producen algunos subproductos característicos comunes tras la hidrólisis, sin embargo, dependiendo de la estabilidad de los enlaces se han observado rupturas P-C, P-O, P-S, P-F, P-N, lo cual puede dar lugar a varios productos de reacción dependiendo de las condiciones. La mayoría de los OP, excepto el tabún, tienen como producto final al ácido metilfosfónico (MPA) más los subproductos característicos de cada agente: la hidrólisis de tabún puede dar [O-P(CN)] y dimetilamina o nitrilo; la hidrólisis de sarín, somán y ciclosarín, además de producir iones fluoruro F⁻ también puede dar los respectivos alcóxidos o alcoholes: isopropóxido, óxido de picolil y óxido de ciclohexilo, Figura 9.²⁶

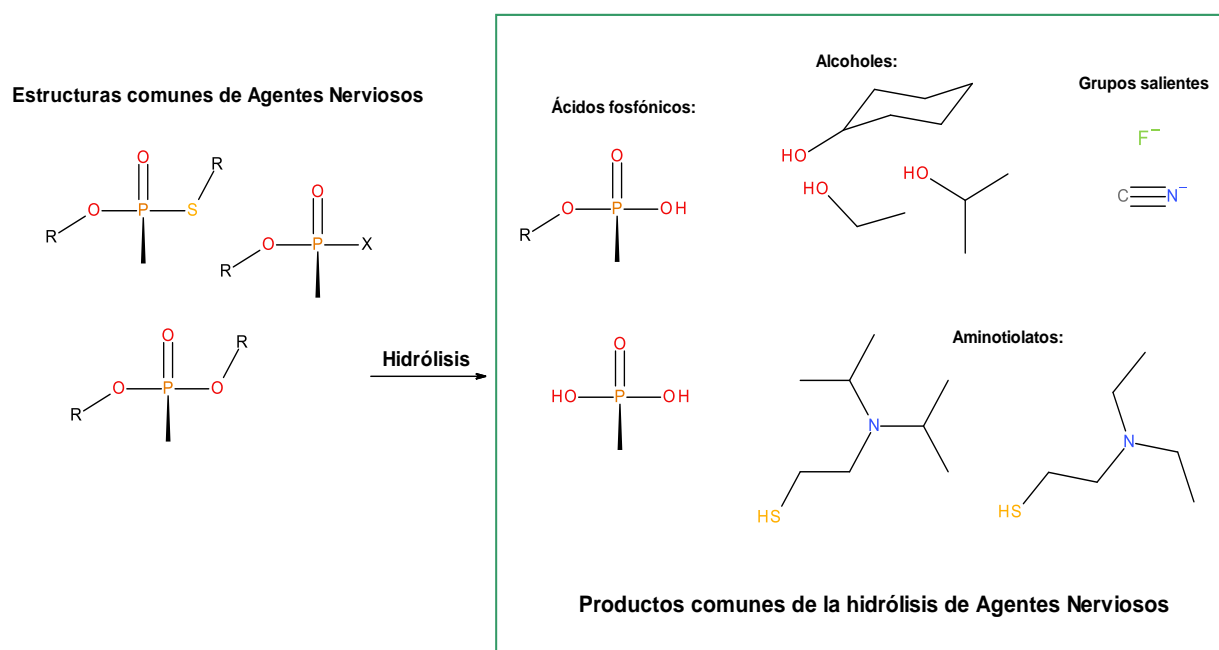


Figura 7. Productos comunes de hidrólisis de agentes nerviosos. Adaptado de la Ref.26

Un ejemplo de tratamiento por hidrólisis alcalina a temperatura ambiente es la destrucción de cantidades significativas de sarín (GB), que ha sido ampliamente estudiada y descrita, Figura 10. El sarín se bombea a un tanque de retención, luego

se mezcla con un gran exceso de hidróxido de sodio acuoso para producir una solución acuosa de sales inorgánicas y el producto orgánico de degradación. Este material se envasa en bidones y se deposita en un vertedero de residuos peligrosos. El vapor de agua resultante antes de su descarga atmosférica se somete a un proceso de lavado. Las aguas residuales se transfieren a un sumidero industrial o laguna. Además de las reservas del ejército estadounidense, los procesos de neutralización se han utilizado para destruir agentes nerviosos del tipo G en Gran Bretaña, Canadá, territorios de la antigua Unión Soviética e Irak.²⁶

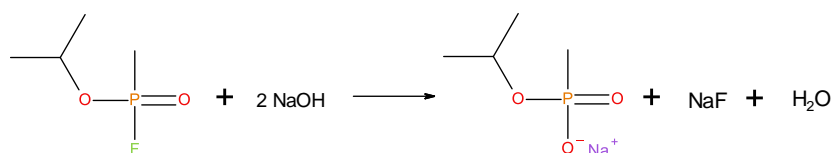


Figura 8. Reacción de neutralización alcalina de Sarín (GB). Adaptado de la Ref.26

Dado que los agentes nerviosos de tipo G reaccionan con el agua, la hidrólisis puede considerarse un método básico para la degradación de estos compuestos. Tanto el somán como el sarín son solubles en agua y su hidrólisis bajo diferentes condiciones de pH ha sido estudiada meticulosamente. La hidrólisis procede mediante un mecanismo del tipo S_N2 mediante un ataque nucleofílico hacia el grupo fosforilo; la rapidez de hidrólisis depende de la temperatura y el pH. Esta reacción da como resultado subproductos no tóxicos en la primera etapa de la hidrólisis como el ácido isopropilmetilfosfónico (IMPA) en el caso del sarín y el ácido pinacolil metilfosfónico en el caso de somán y como de la segunda etapa el producto final, ácido metilfosfónico (MPA), Figura 11.²⁶

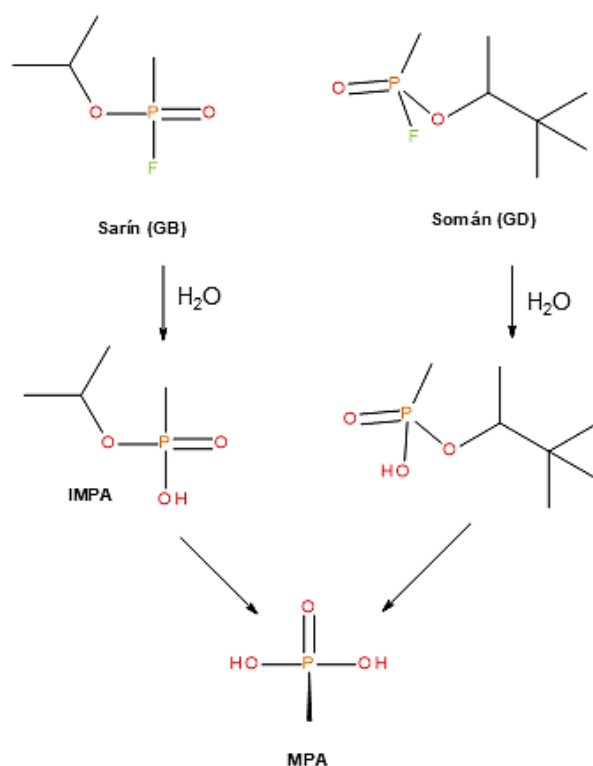


Figura 9. Hidrólisis de somán y sarín a ácido metilfosfónico (MPA). Adaptado de la Ref.54

La oxidación también se ha empleado para la destrucción y la descontaminación de productos químicos pertinentes al Convenio. La oxidación sólo es posible cuando el átomo afectado no está en su estado máximo de oxidación. El enlace P-C resistente permanece intacto a lo largo de la hidrólisis ambiental de agentes nerviosos como sarín, mientras que el enlace P-F y luego más lentamente el enlace isopropil-P, es escindido lentamente por el agua.⁴⁴

En el caso de tabún su hidrólisis da como resultado el ácido fosfórico como producto final. En condiciones neutras y básicas, la hidrólisis se produce a través de la formación de ácido O-etil-N, N-dimetilamidofosfórico y cianuro; bajo un ambiente ácido, la hidrólisis da cianidato de etilfosforilo y dimetilamina, Figura 12.²⁶

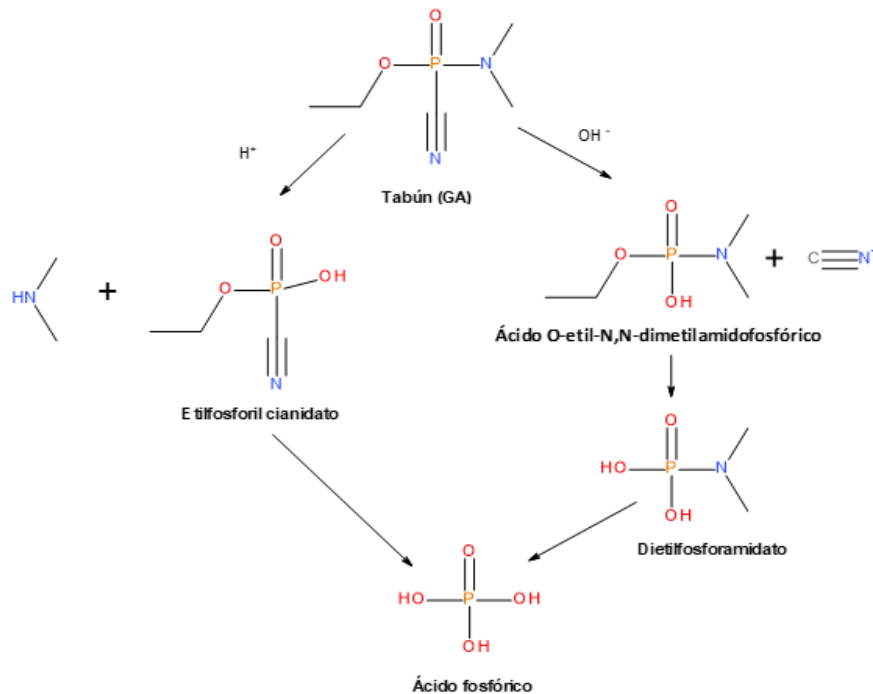


Figura 10. Hidrólisis completa de tabún al ácido fosfórico. Adaptado de la Ref. 54

La hidrólisis de VX es compleja e involucra varias vías, Figura 13. En condiciones neutras y débilmente básicas, la hidrólisis es lenta con una vida media de 60 h, pero la constante de velocidad disminuye a medida que el pH disminuye de 10 a 7.5. A valores de pH de 6-10, la escisión del enlace P-S es el proceso predominante, lo que resulta en la formación de ácido etilmetilfosfónico (EMPA) y diisopropiletilmercaptoamina (DESH). Los estudios computacionales sobre la solvólisis de VX también indican que los procesos de escisión del enlace P-O y P-SR son cinéticamente competitivos, pero la vía de escisión P-SR es favorable sobre la escisión del enlace P-OEt en 3.2 kcal / mol. Los estudios de RMN con ^{31}P y ^{13}C muestran que uno de los subproductos de VX, EA-2192, se produce a partir de la escisión de enlace P-O, no O-C. EA-2192, subproducto de la hidrólisis de VX puede ser hidrolizado a DESH y MPA. Sin embargo, a temperatura ambiente, la hidrólisis es excepcionalmente lenta, y EA-2192 se considera igual o más tóxico que VX. Por lo tanto, y a diferencia de los agentes G, VX no puede ser desintoxicado por hidrólisis catalizada por bases a bajas temperaturas. No obstante, se utiliza la hidrólisis básica a temperatura elevada para efectuar la neutralización. EA-2192 en

NaOH concentrado a 90 °C deriva en las especies no tóxicas MePO_3^- y tiolato (RS^-).²⁶

VX también se hidroliza con hidróxido de sodio, el agente dentro de un tanque se alimenta lentamente en un reactor agitado vigorosamente junto con una solución acuosa de hidróxido de sodio precalentada a 90 °C. La hidrólisis ocurre en la interfase orgánica-agua, por lo que la mezcla adecuada del reactor es muy importante; VX está presente como una fase orgánica separada. La mezcla se calienta durante 6 h. Después del enfriamiento, se agrega una cantidad igual de solución de lejía (hipoclorito de sodio) para oxidar los subproductos de reacción. El hidrolizado se analiza periódicamente mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas.²⁶

Después de la neutralización y el análisis químico, el hidrolizado se transfiere con un agente oxidante (aire u oxígeno) a una sección denominada SCWO (supercritical water oxidation) y se calienta a 600-650 °C con aproximadamente 270 atm de presión. El mecanismo de reacción del tipo SCWO generalmente sigue las vías de la cadena de radicales libres que involucran radicales oxidativos importantes, como $\cdot\text{OH}$ y $\cdot\text{OOH}$. En aproximadamente 30 segundos, los componentes orgánicos se oxidan en gran medida a agua y carbonato de sodio, fosfatos y sulfatos, así como a productos gaseosos que contienen nitrógeno (por ejemplo, N_2 y N_2O). Después de enfriar con agua, la mezcla del reactor SCWO se libera a través de un sistema de reducción de presión. El efluente resultante es una mezcla de gases (O_2 , N_2CO_2), una solución salina acuosa concentrada y sales sólidas arrastradas. Las sales acuosas se someten a destilación para eliminar el agua en la sección de evaporación. Las sales cristalizadas de esta solución se filtran y se envasan para su eliminación en vertederos. La desventaja de la tecnología es la corrosión de los elementos de calefacción y refrigeración a ambos lados del reactor.²⁶

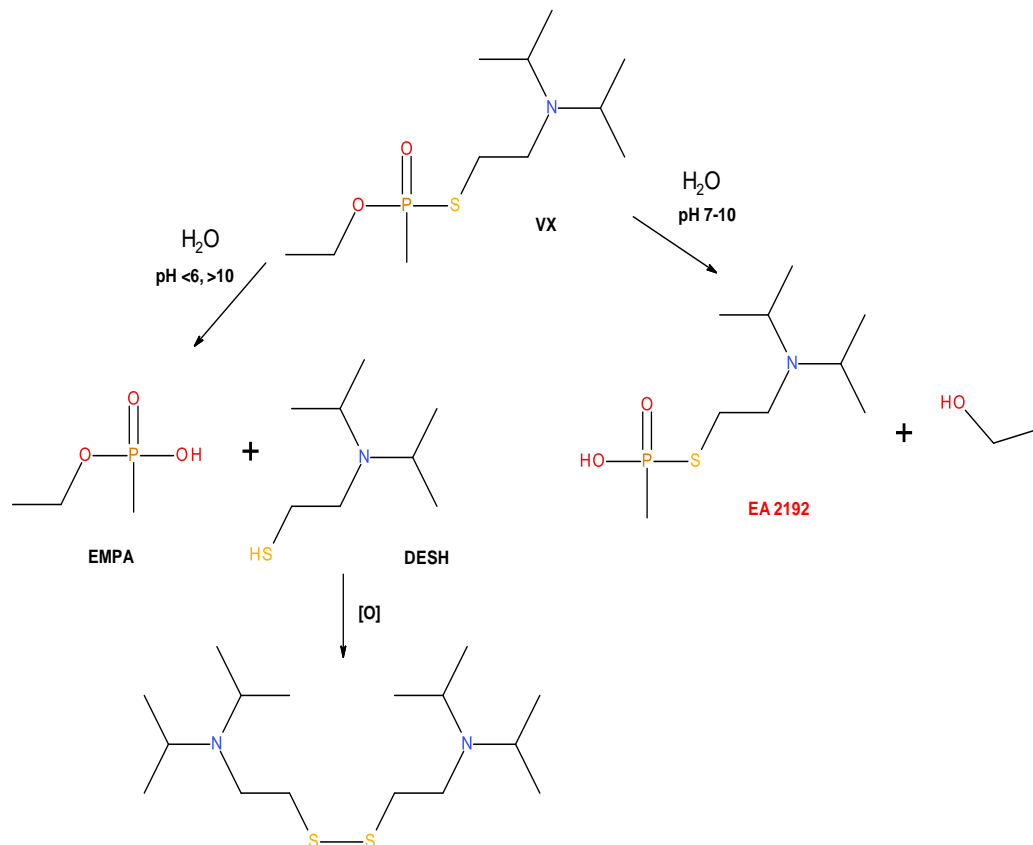


Figura 11. Hidrólisis de VX dependiente del pH con producción de EA2192 y subproductos de oxidación. Adaptado de la Ref.44

La descontaminación ambiental de los OP depende del cambio del pH para promover la hidrólisis a compuestos diéster de fosfato inactivos. El sitio contaminado puede tratarse con sustancias alcalinas (carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de calcio y carbonato de calcio) o compuestos activos de cloro (hipoclorito de sodio o hipoclorito de calcio).⁵⁵

El mecanismo de hidrólisis de los OP a través de la sustitución nucleofílica parece seguir una vía asociativa, para la cual existen dos vías, la adición-eliminación y el desplazamiento directo. El mecanismo de adición-eliminación implica la presencia de un intermediario fosforano pentacoordinado que da lugar a la forma de triple pozo de la superficie de energía potencial. A continuación, puede describirse como un proceso de dos pasos que consiste en la formación del intermediario y su posterior descomposición. La vía de desplazamiento directo procede a través de un

único estado de transición tipo S_N2 directamente hacia los productos, que se describe mediante un perfil de energía de doble pozo. La aproximación del ion hidróxido nucleófilo va acompañada de la expulsión del grupo saliente. Independientemente del número de pasos a lo largo de la vía de hidrólisis, el mecanismo favorable implica grupos entrantes y salientes situados en lados opuestos del plano formado por los tres átomos restantes unidos al centro del fósforo.⁵⁴

Se ha demostrado que la vía de múltiples pasos en adición-eliminación se produce en el caso de la hidrólisis del enlace P-F de compuestos de fosforofluoridato (por ejemplo, sarín, fosforofluoridato de O, O-diisopropilo), así como acefato (enlace P-S), metilfosfonotiolato de O, S-dimetilo (VX; enlace P-S) y tabún (enlace P-CN). El proceso de adición-eliminación en dos pasos descrito para estos compuestos implica un intermediario trigonal bipyramidal, cuya formación constituye el paso determinante de la velocidad. Por el contrario, los compuestos que contienen enlaces P-O (p. ej., paraoxón, paratión, fenitrotión) junto con el demetón-S (enlace P-S) parecen hidrolizarse mediante un mecanismo de un solo paso, Figura 14.⁵⁶

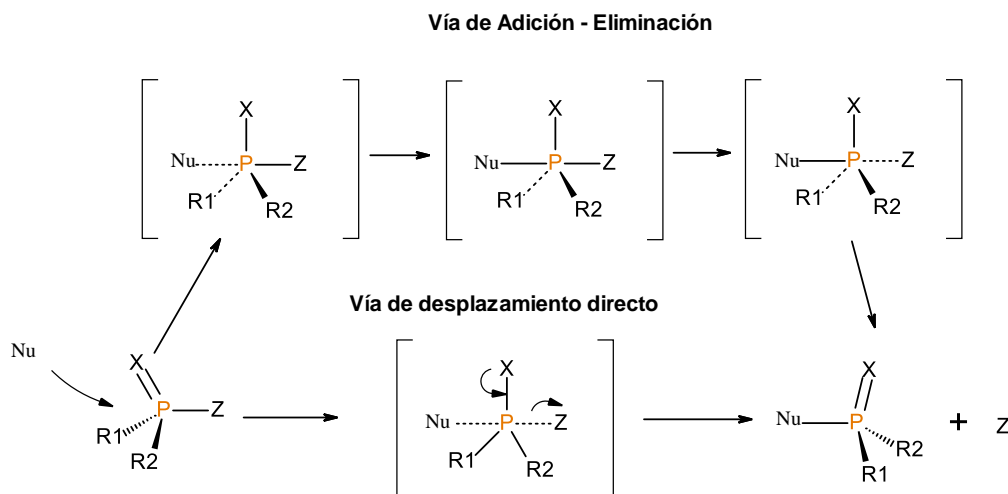


Figura 12. Mecanismos de hidrólisis de OP por sustitución nucleofílica S_N2 , donde X puede ser O o S, por adición-eliminación o desplazamiento directo. Adaptado de la Ref.54

La dificultad relativa con la que se puede hidrolizar estos compuestos se puede analizar mediante la comparación de las constantes de sus tiempos de vida media dispuestos para algunos OP a modo de ejemplo en la Tabla 4.

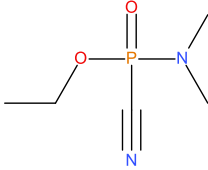
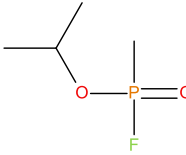
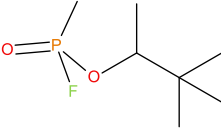
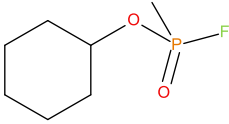
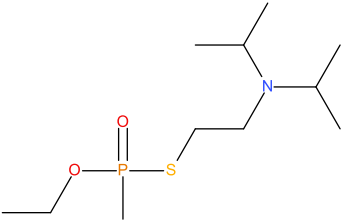
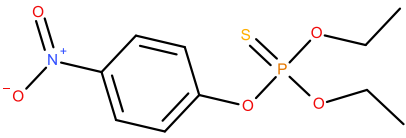
La tecnología para tratar estos desechos químicos peligrosos de manera segura no existe actualmente en la mayoría de los países en desarrollo. Proporcionar soluciones temporales como el reenvasado y el almacenamiento con la esperanza de que surja una mejor solución en un futuro previsible es inaceptable, ya que no se puede garantizar la seguridad e integridad a largo plazo de los OP y sus envases. La búsqueda de tecnologías de destrucción benignas y amigables con el medio ambiente también ha sido hasta ahora infructuosa.⁵³

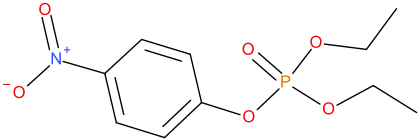
El desarrollo de nuevos tratamientos es importante porque los OP y los agentes nerviosos son una amenaza real para la salud humana y el medio ambiente. Anteriormente establecimos que estos compuestos se utilizan ampliamente en la agricultura y la industria, y su toxicidad puede afectar a los trabajadores expuestos, a las personas que viven cerca de las áreas de aplicación de plaguicidas y a los animales que se alimentan de cultivos tratados con estos productos químicos.

A nivel mundial, existe una creciente preocupación por la posibilidad de que agentes nerviosos puedan ser utilizados como armas químicas por grupos terroristas o países hostiles. En caso de un ataque con agentes nerviosos, es por ello por lo que contar con tratamientos efectivos y seguros podría ser vital para salvar vidas y minimizar los daños.

Las oximas son compuestos químicos que tienen la capacidad de reactivar la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que es esencial para la función normal del sistema nervioso. Los OP y los agentes nerviosos inhiben la actividad de la AChE, lo que puede llevar a una acumulación de la sustancia neurotransmisora acetilcolina y provocar síntomas como convulsiones, parálisis y, en casos graves, la muerte.

Tabla 4. Comparativo de tiempos de vida media de hidrólisis para algunos OP.

Nombre común	Estructura	Tiempo de vida media para la hidrólisis ⁵⁷ (20°C, pH 7.0, H ₂ O)
tabún		8.5 h
sarín		80 h
somán		45 – 83 h
ciclosarín		42 h
VX		400-1000 h
paratión		880 años (25°C)

<p>paraoxón</p>		<p>27.5 años (25°C)</p>
------------------------	---	-------------------------

Las oximas, por su reactividad nucleofílica, pueden neutralizar el efecto de OP y acelerar su degradación en el medio ambiente, principalmente en agua y suelos contaminados. Adicionalmente, las oximas también han sido usadas en sensores de este tipo de compuestos, no obstante, las oximas disponibles actualmente tienen limitaciones importantes, como una eficacia condicionada contra algunos tipos de inhibidores de la AChE y una corta duración de acción. Esto significa que se necesitan dosis repetidas de oximas para tratar una intoxicación, lo que puede llevar a efectos secundarios indeseables. Además, algunos agentes nerviosos como VX son resistentes a la acción de las oximas existentes.

Por lo tanto, el desarrollo de nuevas oximas con una mayor eficacia y duración de acción, y que sean efectivas contra una amplia gama de inhibidores de la AChE, es esencial para mejorar el tratamiento de las intoxicaciones con OP y agentes nerviosos. Las nuevas oximas también deben ser seguras y fáciles de administrar en situaciones de emergencia.

Entre los nucleófilos ampliamente estudiados como alternativas se encuentran las oximas, de hecho, los aniones oximato, la forma reactiva son un tipo de los llamados alfa-nucleófilos que poseen un par de electrones libres junto al átomo nucleofílico y exhiben una mayor reactividad en comparación con nucleófilos de basicidad similar. No obstante, como ocurre con otros nucleófilos, la reactividad de los oximatos aumenta al aumentar su basicidad, pero se estabiliza en soluciones acuosas cuando el pK_a de los oximatos alcanza valores entre 7 y 8. Este efecto interpretado en términos de "desequilibrio de solvatación", resultante de la necesidad de desolvatación del nucleófilo antes de un ataque nucleofílico, supone una seria limitación de la reactividad de los oximatos, por lo que es deseable diseñar catalizadores más eficientes.⁵⁸

Recientemente se ha dado un enfoque en los sistemas que contienen metales y estudios relacionados debido a la utilidad de los metales para lograr procesos degradativos selectivos y de baja temperatura y detección selectiva para OP.^{59,26} Las moléculas quelantes que contienen la función de oxima pueden formar complejos de oxima unidos a metal y nitrógeno que muestran una reactividad bastante mejorada en relación con las oximas libres.⁵⁸

Es importante destacar que la reactividad reportada de los oximatos coordinados con metales para hidrolizar OP como paratión, paraoxón y NPDPP (4-nitrofenil difenilfosfato) supera en aproximadamente dos órdenes de magnitud la reactividad límite de los oximatos altamente básicos, atribuido al efecto de desequilibrio de solvatación. Al emplear compuestos de coordinación de oximas con cationes metálicos, se ha observado la eliminación de este efecto de solvatación sobre el nucleófilo. Esto se debe a que la coordinación de la oxima con cationes metálicos de transición trae como consecuencia una fuerte disminución del pK_a del grupo oxima coordinado que se suma a la estabilización electrofílica por interacción directa del catión metálico con el sustrato en el estado de transición; la suma de estos factores es responsable de la eficiente reactividad de estos complejos.^{58,60,61} Esta forma de catalizar la hidrólisis de OP es prometedora pues se han logrado ver incrementos en la rapidez de hidrólisis hasta de 10,000 veces con algunos ésteres modelo, Figura 15.

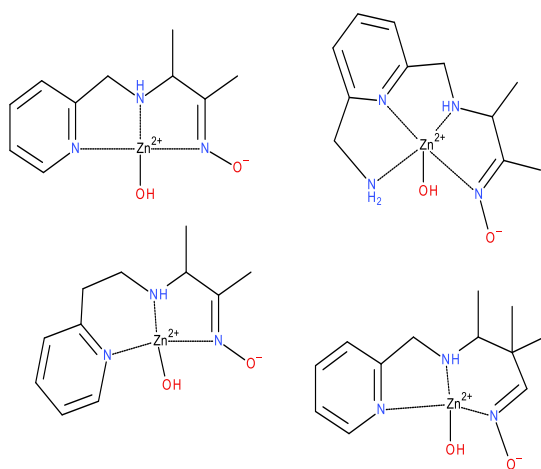


Figura 13. Estructuras de complejos e hidroxocomplejos Zn-oximato probados en la hidrólisis de paratión, paraoxón y NPDPP. Adaptado de la Ref.60

8. ¿POR QUÉ SON TÓXICOS LOS OP? MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OP.

Los OP ejercen su toxicidad al inhibir enzimas con actividad esterasa, particularmente la acetilcolinesterasa.⁶² Esto resulta en una estimulación excesiva de los receptores de acetilcolina, lo que produce cambios en el estado de conciencia, debilidad muscular y actividad secretoria excesiva, un síndrome conocido como síndrome colinérgico.⁶² La inhibición de la acetilcolinesterasa se produce mediante la formación de un enlace fosfato estable con el grupo hidroxilo serínico en el centro activo de la enzima.⁶³ Esto provoca una acumulación de acetilcolina en la sinapsis, causando una sobrestimulación de los receptores muscarínicos y nicotínicos.⁶³ La severidad de la intoxicación depende de varios factores, como la cantidad de plaguicida absorbido, la vía de entrada y la toxicidad del agente.⁶³

8.1 Estructura y función de la enzima AChE.

La acetilcolinesterasa (AChE) es una enzima extremadamente eficiente ubicada en todo el cuerpo, se encuentra en las sinapsis del sistema nervioso central, en las uniones neuromusculares en el sistema nervioso periférico y unida a las membranas de los eritrocitos en la sangre. Esta enzima está involucrada en el proceso de comunicación neurosináptica, específicamente para mantener niveles adecuados del neurotransmisor acetilcolina en la hendidura sináptica. La enzima logra esta regulación por medio de la hidrólisis catalítica de acetilcolina, formando acetato y colina, que luego se utilizan para regenerar acetilcolina en el nervio periférico.⁴⁷

El sitio activo de AChE consiste en una triada catalítica de serina (Ser203), histidina (His447) y glutamato (Glu334). Esta triada catalítica es común en una variedad de enzimas clasificadas como serina hidrolasas. Además de la triada catalítica, dos subsitios ayudan en la hidrólisis de la acetilcolina: el subsitio oxianión y el subsitio aniónico. El subsitio de oxianión está compuesto por los grupos N-H de Gly121, Gly122 y Ala204. Estos residuos están alineados para formar fuertes enlaces de hidrógeno con el oxígeno carboxilo de acetilcolina y ayudar a estabilizar la carga negativa generada durante la reacción de hidrólisis. El subsitio aniónico se

compone de Trp86 y Glu202, y estabiliza la fracción colina en el sitio activo a través de interacciones catión- π ,⁴⁷ Figura 16 y Figura 17.

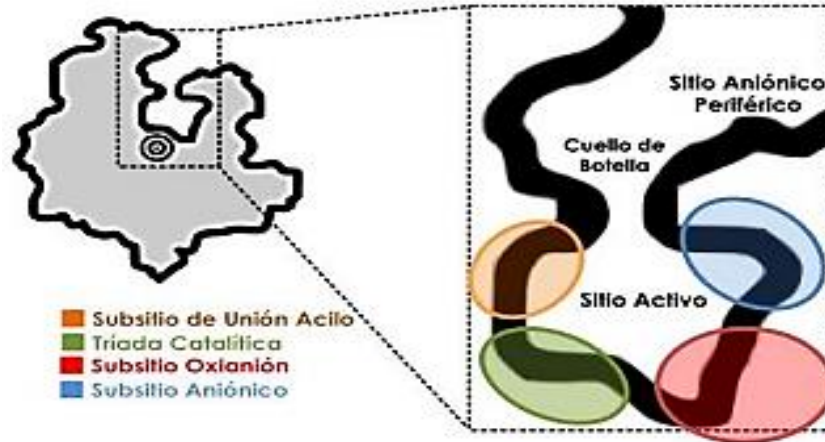


Figura 14. Esquema del sitio activo de AChE humana. Adaptado de la Ref.64

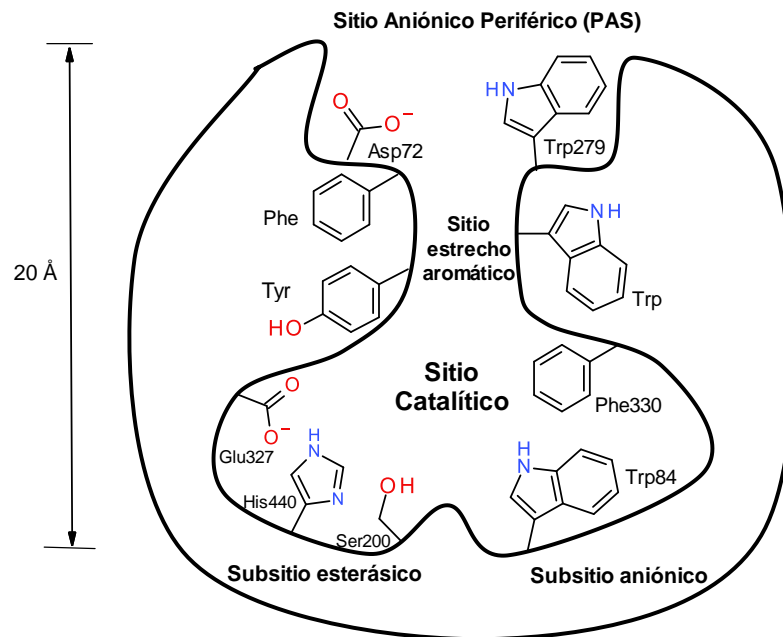


Figura 15. Esquema de los aminoácidos encontrados en el sitio activo (subsilio esterásico con la tríada catalítica y subsilio aniónico), sitio estrecho aromático y subsilio aniónico periférico (PAS) de AChE en *Torpedo californica*. Adaptado de la Ref.45

La acetilcolina, al alcanzar el sitio catalítico, sufre un ataque nucleofílico en el carbono del carbonilo con serina como nucleófilo (Ser203), formando un enlace covalente con la enzima. A través de reacciones posteriores con agua en el sitio activo, la acetilcolina se escinde en acetato y colina y la enzima se regenera a su estado nativo, en la Figura 18 se muestra el sitio catalítico de la enzima AChE modelado por un software de visualización molecular.⁴⁷

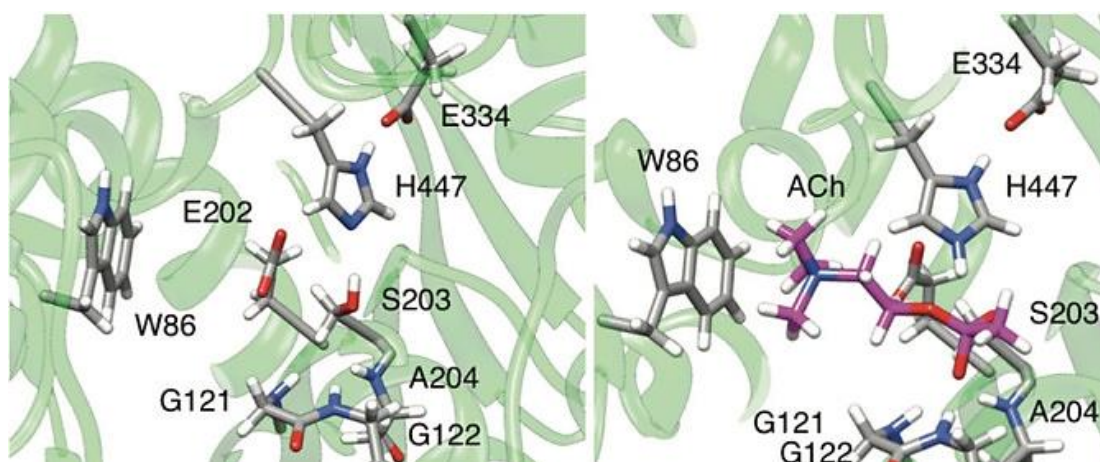


Figura 16. Triada catalítica del sitio activo de AChE (Ser203, His447, Glu334), subsitio oxianión (Gly121, Gly122, Ala204) y subsitio aniónico (Trp86, Glu202), sin acetilcolina (izquierda) y con acetilcolina (derecha). Recuperado de la Ref.47

En la Figura 19 se observa con detalle el sitio catalítico de la enzima AChE modelado por un software de visualización molecular. Aquí podemos observar el sitio activo que no reside en la superficie de la proteína, sino en el interior de la proteína, conectado al exterior por un túnel estrecho de aproximadamente 20 Å de profundidad. El punto más estrecho, conocido como el cuello de botella, es demasiado compacto para acomodar el movimiento del sustrato desde el exterior de la proteína hasta el sitio catalítico.⁴⁷

La pre-asociación de acetilcolina con la enzima es un requisito para la catálisis rápida y ocurre a través de un sitio de unión que se ha denominado sitio aniónico periférico (PAS). El PAS es una región de la proteína con una abundancia de residuos aromáticos que forma interacciones catión- π con la porción de colina

de acetilcolina, e incluye a los residuos Trp286, Tyr72, Tyr124 y el residuo aniónico Asp74.⁴⁷

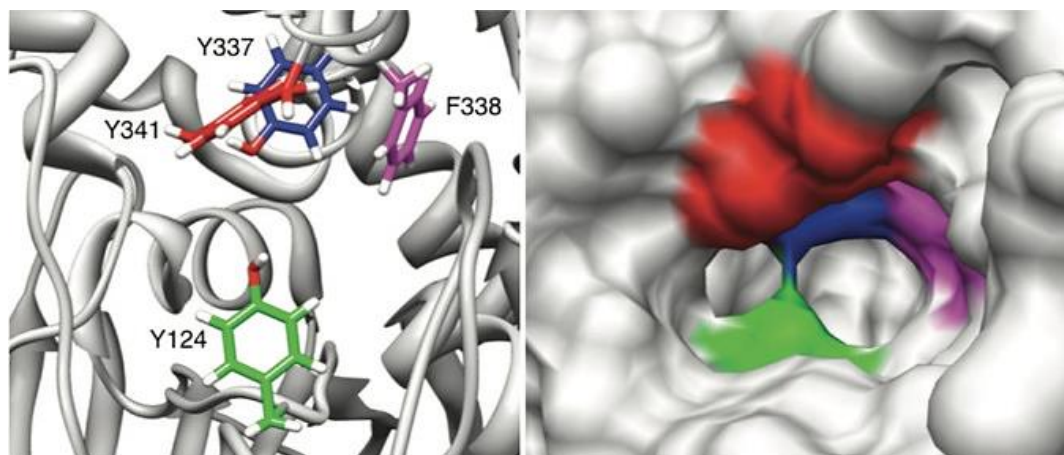


Figura 17. Cuello de botella para acceder al sitio activo de AChE. Residuos aromáticos (izquierda) y modelo de relleno de espacio (derecha). Recuperado de la Ref.47

El revestimiento del cuello de botella del sitio activo está ensamblado principalmente por cadenas laterales aromáticas que forman una entrada estrecha hacia la serina que está en el sitio catalítico, Ser203. En la superficie de la proteína, el sitio aniónico periférico (PAS) se encuentra en el borde del cuello de botella del sitio activo donde proporciona un sitio de unión para moduladores alostéricos e inhibidores. Hasta donde se conoce hoy en día, el PAS se compone de tres residuos aromáticos de tirosina (Tyr72, Tyr124 y Tyr341), un residuo de triptófano (Trp286) y un residuo de ácido aspártico Asp74, se establece que la conformación de este sitio periférico puede verse afectada tras la unión de OP en el sitio activo de la enzima, en la Tabla 5 se resumen los aminoácidos involucrados en los subsitios de AChE y BChE.⁶⁵

Tabla 5. Aminoácidos involucrados en los subsitios de AChE y BChE. Adaptado de la Ref.66

serina esterasa	Sitio Aniónico Periférico (PAS)	Subsitio de Unión Acilo (ABP)	Subsitio de Oxianión (OT)	Subsitio Aniónico (AS)	triada catalítica (CAS)
AChE	Tyr72	Phe295	Gly121	Trp86	Ser203
	Asp74	Phe297	Gly122	Tyr133	His447
	Tyr124	Trp236	Ala204	Glu202	Glu334
	Ser125	Phe338		Gly448	
	Trp286			Ile451	
	Tyr337				
	Tyr341				
BChE	Asn68	Leu286	Gly116	Trp82	Ser198
	Asp70	Val288	Gly117	Tyr128	His438
	Gln119	Trp231	Ala199	Glu197	Glu325
	Thr120	Phe329		Met437	
	Ala328			Tyr440	
	Tyr332				

Cabe mencionar que, hasta la fecha, todas las estructuras de AChE depositadas en la base de datos de proteínas PDB se resolvieron a partir de la difracción de rayos X en cristales a temperaturas muy bajas (aproximadamente 100 K o -173.15 °C) muy por debajo de la temperatura fisiológica. No solo la dinámica molecular de las proteínas se reduce significativamente a bajas temperaturas, sino que, lo que es más importante, la relación entre la temperatura y la reducción de la dinámica no es lineal y por ende el promedio de tiempo y espacio de la densidad electrónica determinada a partir de la difracción de rayos X para una proteína a 100 K puede ser tanto cuantitativa como cualitativamente diferente del estado en el que resulta fisiológicamente funcional. La gran mayoría de las estructuras de AChE revelan una similitud significativa e independiente del ligando de las conformaciones

de la columna vertebral de la proteína de carbono alfa (C α) que incluso se extienden a la gran mayoría de las orientaciones de la cadena lateral.⁶⁷

La geometría de las aberturas del cuello de botella del sitio activo en todas las estructuras de AChE luce estrecha, con apenas el ancho suficiente para permitir que una molécula de acetilcolina se acerque al sitio catalítico. Las moléculas de los ligandos reversibles y covalentes más diversos estructuralmente de AChE son más grandes en tamaño y volumen que acetilcolina, sin embargo, estos ligandos pueden unirse eficientemente dentro del centro activo, asociándose con la enzima a tasas limitadas por difusión, a pesar del acceso aparentemente restringido al sitio activo observado en las estructuras de rayos X, no obstante, ninguna de las conformaciones de AChE depositadas en la base de datos PDB, las cuales exhiben una variabilidad estructural limitada, revelan cómo esos ligandos acceden a sus sitios de unión. Lo más probable es que las geometrías disponibles se rijan no solo por rotaciones llevadas a cabo en la cadena lateral de aminoácidos, sino también por la flexibilidad de la columna vertebral de la proteína AChE. Dicha flexibilidad conformacional de la columna vertebral de proteínas en la AChE luce esencial para la asociación rápida del sustrato y otros ligandos, y parece cambiar localmente, acomodando la formación de un complejo reversible o conjugado covalente.⁶⁷

8.2 Toxicocinética de los OP

Los OP se incorporan siguiendo diferentes vías de exposición. Una vez que el OP ha llegado a la circulación, se distribuye sistémicamente causando toxicidad en el sistema nervioso central y periférico por inhibición de la acetilcolinesterasa. Varios procesos de metabolismo (por ejemplo, hidrólisis enzimática y no enzimática) y eliminación (por ejemplo, formación de aductos mediante la unión a proteínas y múltiples serina esterasas seguidas de una reactivación espontánea marginal) reducen la cantidad de OP circulante. La intervención terapéutica por oximas reactiva las colinesterasas bajo la liberación de un intermediario tóxico OP-Oxima (fosforiloxima) que a su vez sufre hidrólisis inmediata. Los OP hidrolizados que

emanan de estas conversiones químicas son excretados por el riñón de manera más frecuente que por el hígado, Figura 20.⁵⁰

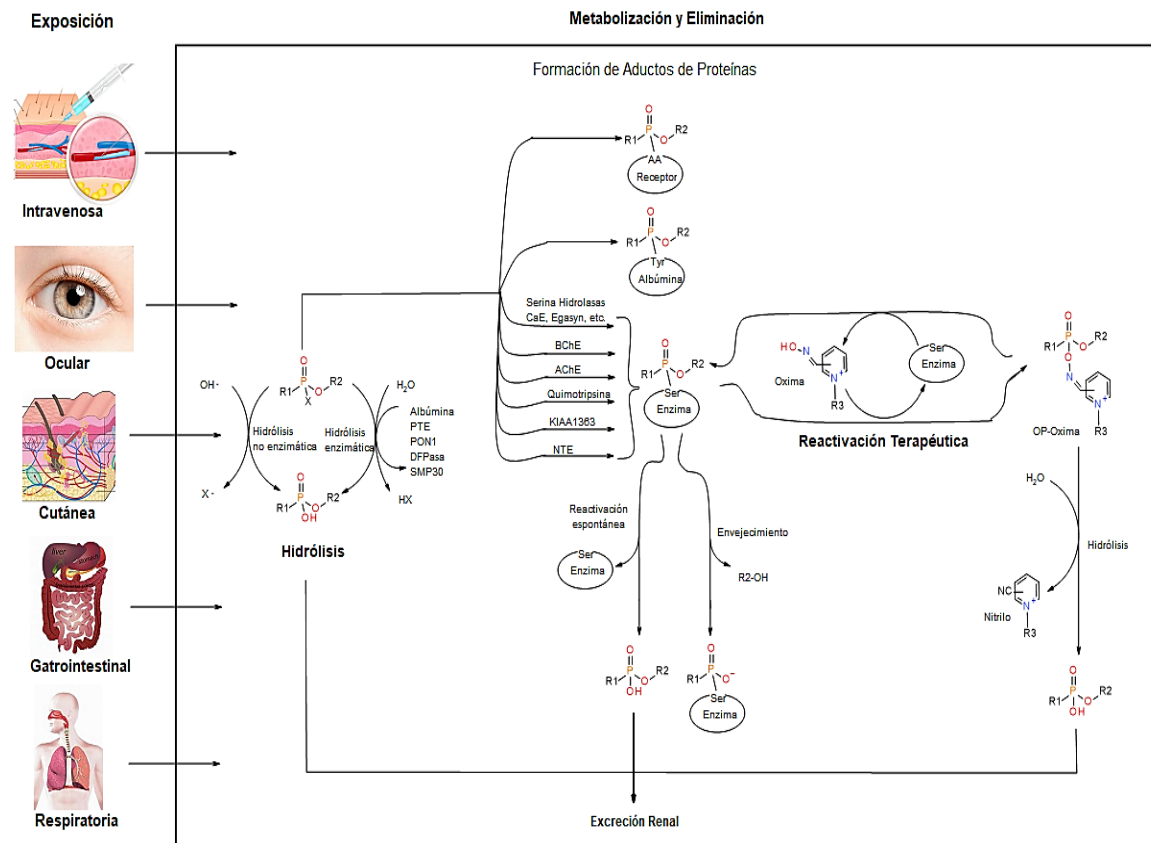


Figura 18. Pasos elementales de la toxicocinética de los OP en mamíferos. AA: aminoácido; AChE: acetilcolinesterasa; BChE: butirilcolinesterasa; CaE: carboxilesterasa; DFPasa: diisopropil fluorofosfatasa; KIAA1363, acetil monoalquilglicerol éter hidrolasa; NTE: esterasa diana de neuropatía; PON1: paraoxonasa 1; PTE: fosfatriesterasa; SMP30: proteína marcadora de senescencia 30; X: grupo saliente (F, CN, $(CH_2)_2-N(iprop)_2$). Adaptado de la Ref.50

8.2.1 Inhibición de las enzimas serina esterases (AChE, BChE, NTE)

Una vez que un organismo entra en contacto con un plaguicida, inician procesos de biotransformación de OP ocurre mediante reacciones oxidativas, reductoras e hidrolíticas, catalizadas por enzimas de la fase I o II de biotransformación. Después de la exposición, los plaguicidas OP se metabolizan con la ayuda de enzimas del citocromo P450 (CYP) mediante la desulfuración oxidativa en el caso de los OP

azufrados, dando como resultado un metabolito tóxico del oxón específico del pesticida OP y átomo activo de azufre, ver Figura 21.

El metabolito tipo oxón del OP actúa como un fuerte inhibidor de AChE y está relacionado con efectos neurotóxicos basados en la dosis, el tipo de OP, la frecuencia de exposición y otros factores que afectan la vulnerabilidad y sensibilidad de un individuo. La exposición a OP muestra tres acciones neurotóxicas distintas relacionadas con la organofosforilación de objetivos proteicos como AChE, NTE, o la unión directa a receptores nicotínicos o muscarínicos en el sistema nervioso.²⁵

Los OP, al reaccionar con la serina del sitio catalítico y en la disociación de su grupo saliente, forman un fosfato o fosfonato tetraédrico que reside en el sitio catalítico de AChE y evita cualquier hidrólisis adicional de acetilcolina. Como el ataque nucleofílico al fósforo es significativamente más lento que al carbono, el agua en el sitio activo no es lo suficientemente nucleofílica para reaccionar con el centro P de la serina fosforilada para escindir el OP unido covalentemente del sitio catalítico. Por lo tanto, la modificación covalente del residuo catalítico Ser203 da como resultado la incapacidad de AChE para unirse e hidrolizar acetilcolina, lo que lleva a una rápida acumulación de Acetilcolina y la posterior sobreestimulación de los receptores de acetilcolina.⁴⁷

Se han postulado fuertes interacciones de enlace de hidrógeno con His447 para estabilizar este residuo de serina fosforilado aniónico. La O-desalquilación del OP unido a AChE da como resultado un residuo de serina fosforilado aniónico, proceso denominado como “envejecimiento”, lo que hace que la forma envejecida sea resistente al ataque nucleofílico de las oximas, ver Figura 22.

Después de que la enzima ha sufrido envejecimiento, se consideraba que no era reactivable hasta hace un par de años. Las tasas de envejecimiento varían entre los OP, pero un rango aproximado de tiempos de envejecimiento puede abarcar desde 37 h (VX) hasta solo 4 minutos en el caso de somán (GD),⁴⁷ Tabla 6. El potencial neurotóxico de los OP depende del grado de hidrólisis del grupo saliente, que resulta más alto para los grupos flúor y menor para los grupos alquilo o arilo.²⁵

Tabla 6. Tiempo promedio de envejecimiento para varios OP. Adaptado de la Ref.47

OP	Tiempo promedio de envejecimiento (h)
<i>tabún</i>	19.2
<i>sarín</i>	3.0
<i>somán</i>	0.07
<i>ciclosarín</i>	7.0
VX	36.5
VR	138.6
CVX	32.2
<i>etil paraoxón</i>	31.5
<i>metil paraoxón</i>	3.7

Durante el estado de envejecimiento de la AChE lo que ocurre con mayor frecuencia además del efecto neurotóxico es la inhibición de la NTE (esterasa diana de neuropatía) y la alquilación de macromoléculas, incluyendo ARN y ADN.²⁵

BChE es inhibida por los OP de manera similar que AChE y también sufre un proceso de envejecimiento similar después de la inhibición. El proceso de envejecimiento es aún más rápido para BChE que para AChE y la BChE envejecida es igualmente resistente a la reactivación.⁴⁷

La biotransformación de OP azufrados se da por el citocromo P450 (CYP) hacia el metabolito tóxico (oxón), lo que resulta en la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE), butirilcolinesterasa (BChE) y de la esterasa diana de neuropatía (NTE), ocasionando neurotoxicidad. El proceso de desintoxicación ya sea por hidrólisis enzimática con ayuda de la paraoxonasa 1 (PON1) y carboxilesterasa (CE) para formar metabolitos específicos del plaguicida y metabolitos dialquil fosfato (DAP) no específicos o por la hidrólisis terapéutica

inducida por oximas, las cuales intervienen en la reactivación de enzimas inhibidas, Figura 21.

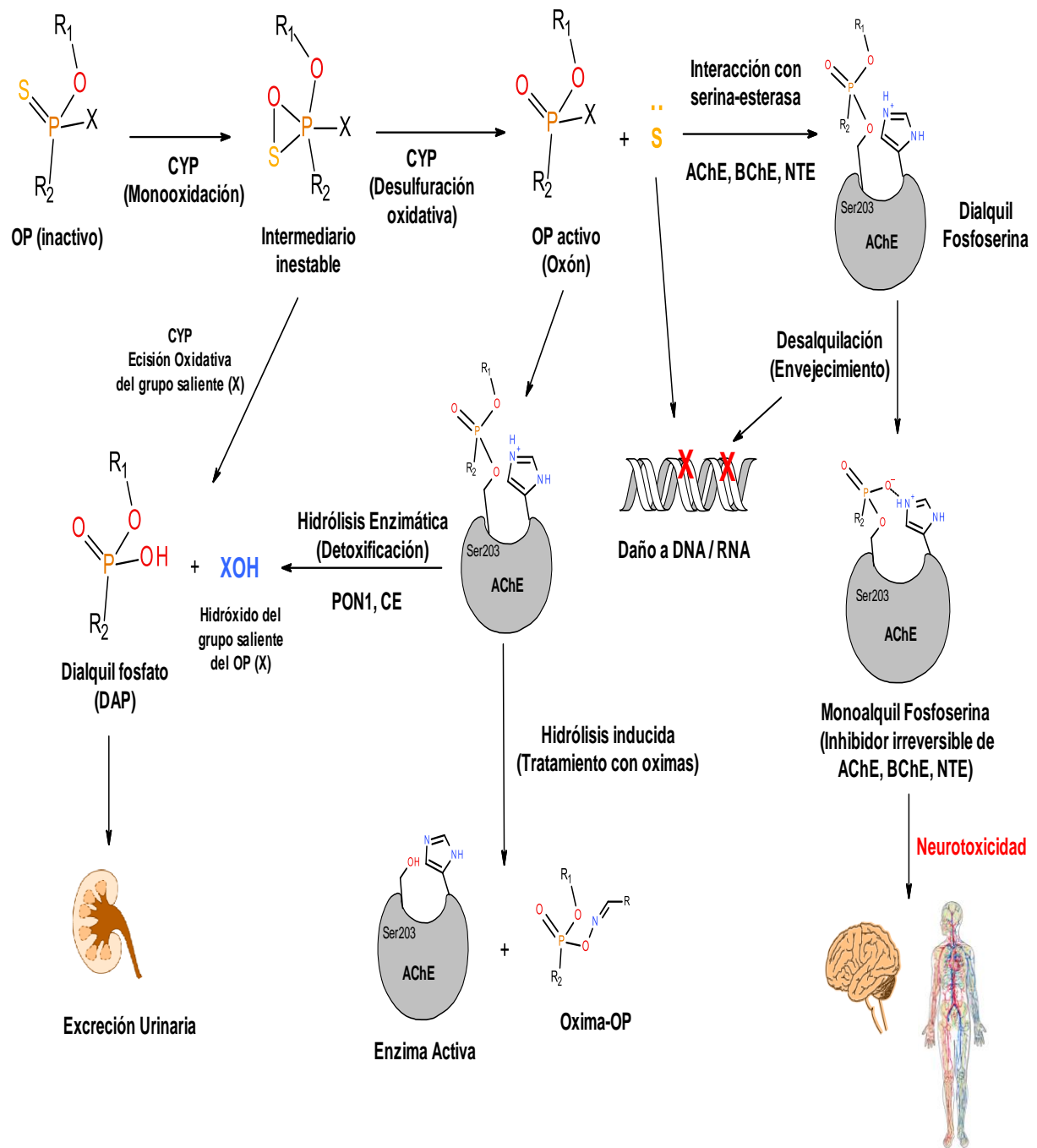


Figura 19. Biotransformación de OP. Esquema adaptado de la Ref.25

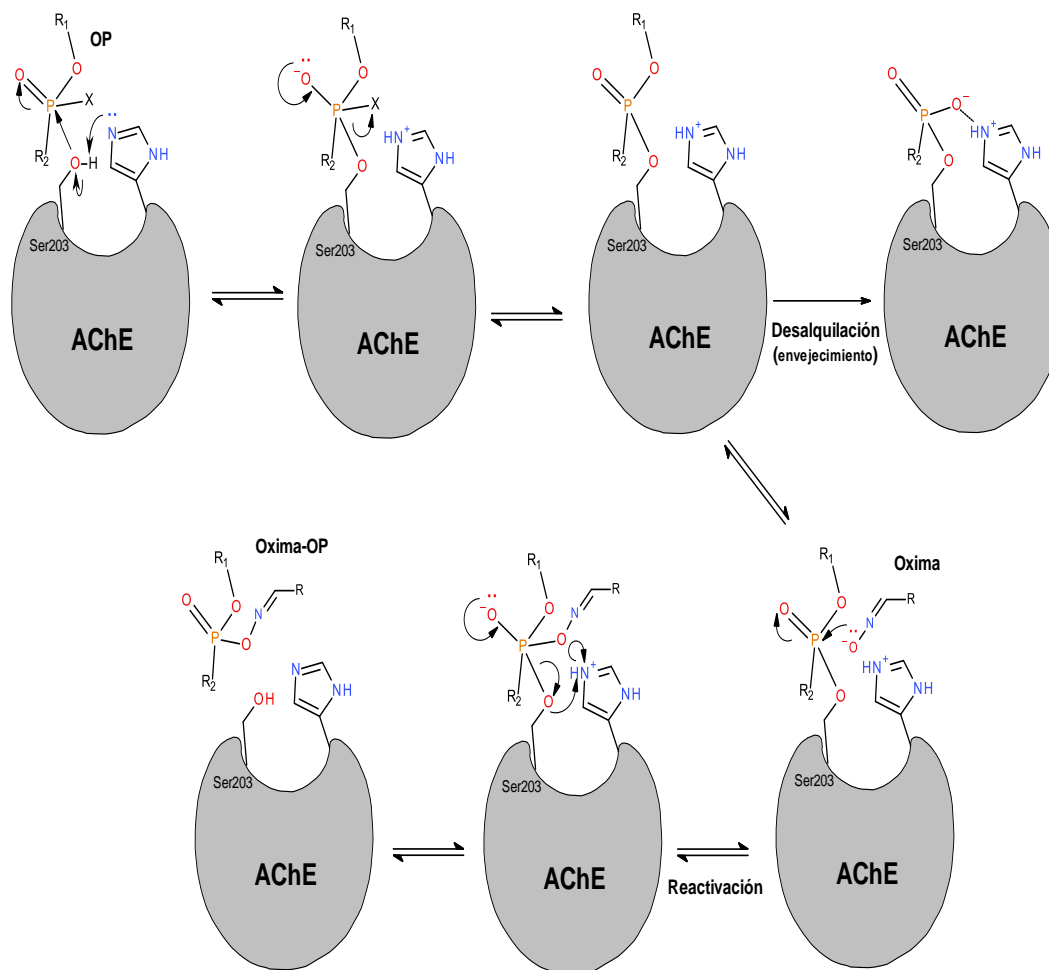
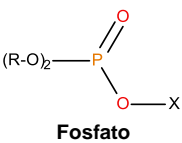
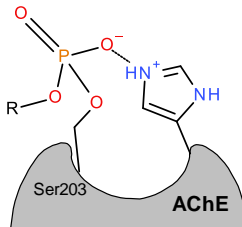
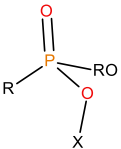
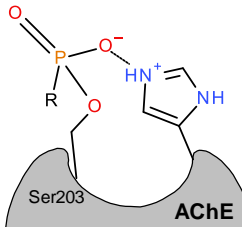
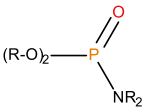
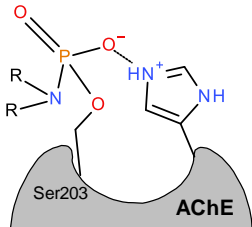


Figura 20. Inhibición y envejecimiento de AChE con OP del tipo fosfonato. Esquema adaptado de la Ref.47

Si bien la reactivación de la AChE inhibida ha demostrado ser una tarea desafiante durante los últimos 70 años, el proceso solo se complica más por la competencia entre el envejecimiento y la tasa de reactivación de los antidotos. Dado que el envejecimiento es la desalquilación espontánea del grupo alquilo (R) en el residuo de serina fosforilado (inhibido), lo que lleva a una serina fosforilada aniónica, el envejecimiento de AChE elimina la cadena lateral alquilo del OP original.⁴⁷

Por lo tanto, el proceso de envejecimiento conduce a solo tres estructuras únicas de AChE envejecidas, que se esquematizan junto con el tipo de compuesto organofosforado tóxico que les da origen en la Tabla 7.

Tabla 7. Tipos de OP inhibidores de AChE que ocasionan envejecimiento de la AChE, ejemplos y el complejo con AChE envejecido.

Clasificación del OP (Estructura molecular)	Ejemplos de OP (nombres comunes)	Complejo AChE-OP resultante en el estado envejecido.
 <p style="text-align: center;">Fosfato</p>	<p>clorfenvinfós, crotoxfós, diclorvos, dicrotofós, heptenfós, mevinfós, monocrotofós, fosfamida, tetraclorvinfós, triazofós, paraoxon, DFP, etc.</p>	
 <p style="text-align: center;">Fosfonato</p>	<p>Agentes G y V, con la excepción de GA. butonato, triclorfón.</p>	
 <p style="text-align: center;">Fósforamidato</p>	<p>tabún (GA) cruformatio, fenamifós, fostietán.</p>	

Las enzimas serina esterasas catalizan la hidrólisis de los ésteres de carboxilato por un mecanismo común que implica la formación de un intermediario covalente de la enzima acilo, por lo tanto, al estar en contacto con los OP que son ésteres hidrolizables estos actúan como pseudo-sustratos para una variedad de serina esterasas y proteasas. La tasa de hidrólisis de la enzima fosforilada es muy

reducida (6-10 órdenes de magnitud) en comparación con la de la enzima acilo y requiere de un reactivador que contenga grupos altamente nucleófilos para desplazar el intermediario Enzima-OP.

No obstante, la enzima fosforilada puede sufrir posteriormente una segunda reacción, conocida como "envejecimiento", que, en el caso mostrado de un organofosfonato, resulta en la liberación del grupo R que se había unido al fósforo a través de un átomo de oxígeno. Esta desalquilación deja la serina del sitio activo unida covalentemente a una fracción organofosforilada cargada negativamente, que es significativamente más resistente que el grupo organofosforilado no envejecido a la eliminación por nucleófilos terapéuticos. A diferencia de los OP, los organofosfinatos también reaccionan covalentemente con la serina del sitio activo, pero no pueden sufrir la reacción de envejecimiento porque ambos grupos R están unidos al fósforo por enlaces C-P estables.⁶⁸

En la Figura 23 se muestran tres casos donde el residuo de serina reactiva en el sitio activo de la enzima está representado por -OH. (A) Después de la activación a través de la extracción de su hidrógeno, el residuo de serina realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono acilo del éster y forma un intermediario tetraédrico. La fracción alcohólica se expulsa rápidamente de este intermediario para producir una enzima acilo covalente. La hidrólisis acuosa rápida de la enzima acilo libera el ácido carboxílico y regenera la enzima libre. (B) Parte de la eficacia de los ésteres OP como inhibidores de las enzimas serina esterasas resulta de su semejanza estructural con el intermediario tetraédrico formado entre la enzima y el sustrato del éster carboxilato. La velocidad de hidrólisis/reactivación de la enzima organofosforilada u organofosfenilada es mucho más lenta que la de la enzima acilo, lo que resulta en una inhibición esencialmente irreversible.

Además, los OP neuropáticos, como ciertos organofosfonatos (como el ejemplo de la Figura 23) y organofosforados, pueden sufrir una segunda reacción denominada "envejecimiento". Esto implica la pérdida de uno de los grupos R de la enzima organofosforilada, dejando una especie cargada negativamente unida al sitio activo y se cree que es el paso inicial para ocasionar OPIDN (neuropatía

retardada inducida por organofosforados). (C) Por otro lado, aunque la etapa inicial de la inhibición de serina esterasas por organofosfinatos se asemeja a la de los organofosforados y organofosfonatos, estos compuestos no pueden sufrir la reacción de desalquilación y tampoco envejecimiento y, por lo tanto, no pueden iniciar OPIDN.⁶⁹

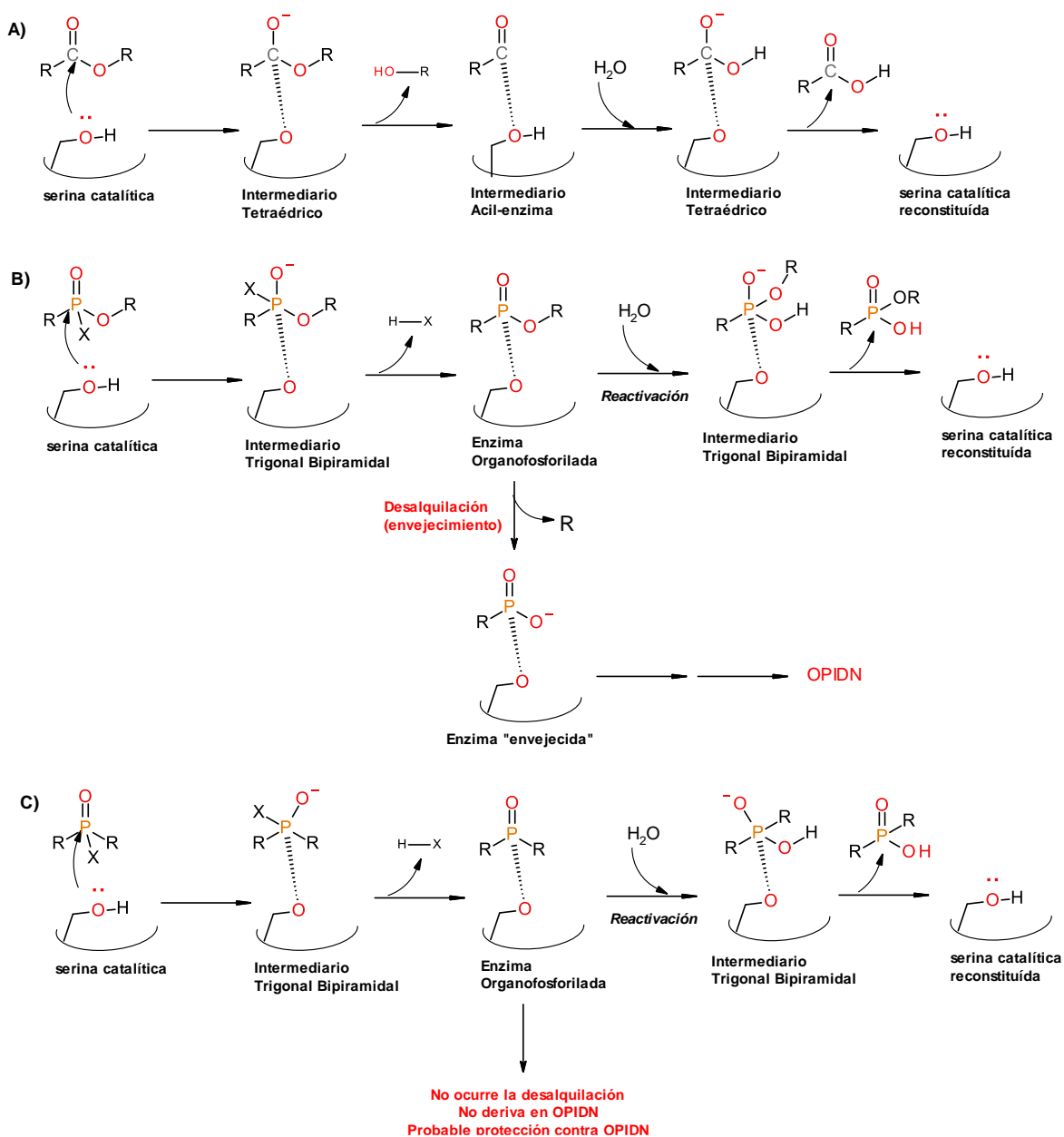


Figura 21. Reacción de serina esterasas A) con éster carboxílico, e inhibidores organofosforados B) éster fosfato y C) fosfonato. Adaptado de la Ref.69

Desde la década de los 60's se llevaron a cabo estudios que establecían la hipótesis de la inhibición mediante la fosforilación del sitio activo de otra enzima ubicada en el SNC e independiente de AChE y BChE posterior a la exposición a OP, lo que derivaba en los efectos de una especie de neurotoxicidad retardada que se presentaba posterior a los 8-14 días de la exposición al OP. En ese momento los mecanismos de inhibición que derivaban en la toxicidad referida no estaban definidos, simplemente se conocía que el efecto patológico sólo se observaba en los axones largos de las neuronas en el SNC y que existían diferencias significativas en la inhibición de esta esterasa y la presencia de efectos neurotóxicos retardados tras la administración de mipafox, diisopropil fluorofosfato (DFP) y algunas especies de carbamatos. A partir de aquí se establece una necesidad a futuro de investigar la relación estructura-actividad de esta enzima desconocida para dilucidar los mecanismos de inhibición tras la exposición a OP y como derivan en los efectos de la neurotoxicidad retardada y enfocar dicho conocimiento en el Desarrollo de antídotos efectivos para tratar este tipo de toxicidad, puesto que la identificación de una enzima sólo por su comportamiento frente a sus inhibidores queda muy lejos de comprender su capacidad catalítica o su función fisiológica.^{70,71}

A mediados de la década de los 70's se denomina como 'esterasa neurotóxica' a esta enzima correlacionada con los efectos neurotóxicos retardados inducidos por exposición a OP y se comienzan a establecer los mecanismos de inhibición de esta enzima, apuntando que las secuelas neurotóxicas dependen de la naturaleza del grupo acilo unido covalentemente al sitio activo de la esterase y no solo de la inhibición de la enzima, proponiendo un mecanismo adicional de 'envejecimiento' de la enzima que ocasiona los efectos de la neurotoxicidad retardada. Así mismo tras probar una serie de OP se derivan una serie de conclusiones con relación a su estructura química y el efecto neurotóxico que provocan:

- En una serie de inhibidores homólogos, la actividad neurotóxica aumenta rápidamente a medida que se incrementa el tamaño y/o la naturaleza hidrófoba del sustituyente R, hasta que se alcanza una actividad casi máxima con el n-butilo.

- Los fosfonatos parecen tener una mayor tendencia a la neurotoxicidad en comparación con los fosfatos.
- Los fosfinatos no son neurotóxicos y los que atacan a la Esterasa Neurotóxica son agentes protectores contra la exposición a otros OP
- La mayoría de los ésteres que tienen grupos salientes fluoruro o 2,2-diclorovinilo son neurotóxicos.
- Un sustituyente orto junto a un enlace éster aromático en un inhibidor directo reduce la neurotoxicidad.

La aplicación de estas premisas ha tenido como propósito el ayudar a la comunidad científica en el diseño de ésteres organofosforados con bajo potencial neurotóxico; no obstante, esta información se ha tomado como punto de partida para el desarrollo de OP con potencial neurotóxico elevado, con la finalidad de ser utilizados como armas químicas con fines bélicos. Por lo tanto, el énfasis que se le tendría que dar a los estudios de estructura-actividad de las enzimas serina esterases tiene un punto de inflexión en esta época, pues a partir de entonces su importancia es aún más marcada con la finalidad de desarrollar antídotos efectivos que contrarresten los efectos de la toxicidad aguda por exposición a OP y que prevengan o mitiguen los efectos neurotóxicos retardados.⁷²

En la actualidad se conoce que estos OP señalados también pueden inhibir NTE y ocasionar OPIDN (neuropatía retardada inducida por organofosforados). Lo que también tienen en común es la capacidad de someterse a una segunda reacción dependiente del tiempo después de la inhibición llamada envejecimiento, que mecánicamente implica la pérdida de un grupo R de la fracción fosforilo que resulta en la formación de un grupo fosforilo cargado negativamente todavía unido covalentemente a la serina del sitio activo. A pesar de que el paraoxón es un fosfato y el sarín es un fosfonato, cada uno capaz de envejecer, estos representan una excepción a la regla para ocasionar OPIDN, pues estos compuestos no son neuropáticos porque no son buenos inhibidores de NTE.⁷³

El proceso de envejecimiento para producir OPIDN contrasta con la organofosforilación y el envejecimiento de AChE para ocasionar toxicidad

colinérgica. El envejecimiento de AChE no cambia la respuesta tóxica; sólo descarta el uso de las oximas actualmente disponibles para reactivar la enzima inhibida, porque la enzima envejecida, se considera intratable para la reactivación con oximas.⁷³

Con NTE el escenario es fundamentalmente diferente al de AChE y la toxicidad colinérgica, pues la inhibición de NTE por sí sola es insuficiente para producir neuropatía; también se requiere del envejecimiento de la enzima. La inhibición de NTE por un inhibidor que no ocasiona envejecimiento, incluso si persiste durante un tiempo prolongado, no produce neuropatía, pero da como resultado una protección contra la neuropatía de un OP neuropático administrado posteriormente, Figura 24.⁶⁹

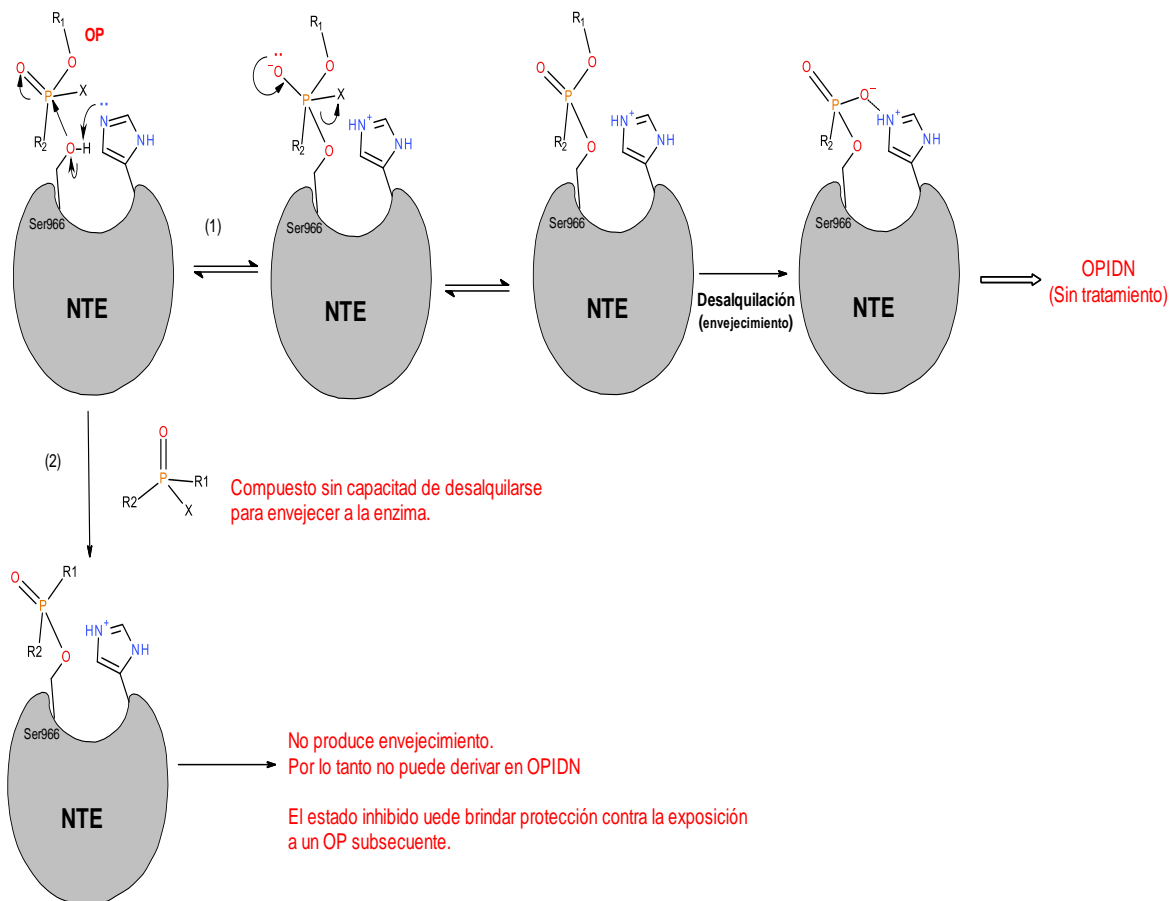


Figura 22. Esquema del proceso de inhibición y envejecimiento de la esterasa diana de la neuropatía (NTE) que puede derivar en OPIDN. Adaptado de Ref.74

El potencial neuropático de un compuesto OP depende de su capacidad para inhibir NTE (y para que el conjugado NTE-OP sufra envejecimiento), Figura 25. Sin embargo, un compuesto OP no será capaz de inhibir NTE en un grado suficiente para producir OPIDN si su toxicidad colinérgica es demasiado alta para permitir la supervivencia del organismo a una dosis neuropática. Por lo tanto, el potencial neuropático de un compuesto OP es un concepto relativo que depende de la capacidad del compuesto para inhibir NTE en comparación con su actividad anti-AChE.⁷⁴

Es importante remarcar que las estrategias en el diseño de agentes terapéuticos para la reactivación de AChE y la posterior hidrólisis del OP deben orientarse tomando en cuenta la importancia del ángulo limitado de acceso del nucleófilo dentro del estrecho desfiladero del sitio activo de la enzima, que se ve afectado aún más en una reducción del volumen con el OP conjugado.⁷⁵

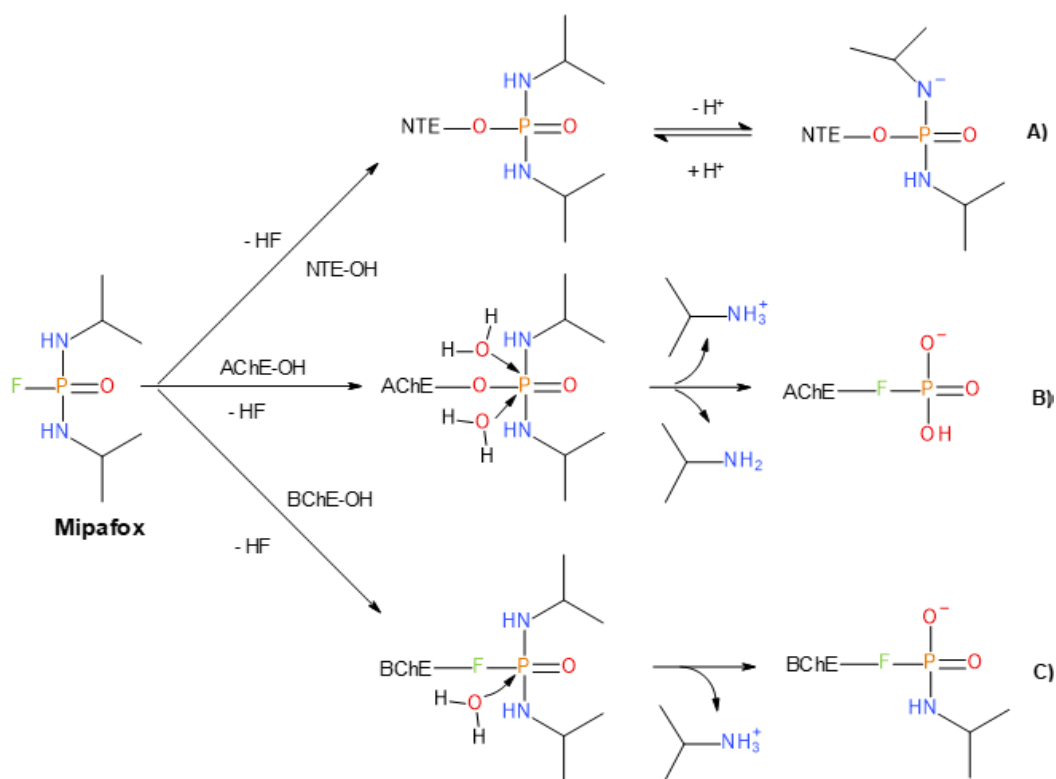


Figura 23. Inhibición y envejecimiento de serina esterasas por mipafox (fluoruro N, N'-diisopropilfosforodiamídico). Adaptado de Ref.74

8.3 Toxicidad en medioambiente.

Además de los humanos, hay seis áreas principales de contaminación con OP para tener en cuenta: suelo, aire, insectos, plantas, animales (salvajes y domésticos) y agua. Los plaguicidas generalmente se rocían en forma líquida, cultivos y/o suelo, y un pequeño porcentaje de los productos aplicados se volatilizan y pasan a la atmósfera, por lo que son transportados por el viento, y que a su vez pueden regresar a la superficie de la tierra con lluvia o sedimentos sólidos.³⁰

La contaminación de los plaguicidas al medio ambiente se produce principalmente por:

- Aplicación directa a los cultivos
- Limpieza inadecuada de los contenedores y tanques
- Fugas de los tanques de almacenamiento y residuos vertidos al suelo para su disposición
- Derrames accidentales y uso inadecuado

La combinación de estos factores conduce a su distribución en la naturaleza. Los residuos de estos plaguicidas se dispersan en el medio ambiente y se convierten en contaminantes tanto en sistemas bióticos (principalmente animales y plantas) como abióticos (suelo, aire y agua), amenazando su estabilidad y representando un peligro para la salud pública.⁷⁶

La mayoría de los plaguicidas, derivados del fósforo y carbamatos son degradados por microorganismos y sus residuos desaparecen en un período de tiempo relativamente corto. Es importante evaluar el grado en que dichos pesticidas contaminan el suelo ya que de ello depende la medida en que se transfieren a los alimentos y algunos pueden permanecer de 5 a 30 años dependiendo el tipo de suelo.³⁰

Los pesticidas se mezclan con el agua a través de diferentes mecanismos de contaminación como:

- Aplicación directa a los cursos de agua para controlar plantas acuáticas, insectos o peces no deseados

- De forma superficial o por infiltración en el manto freático o en ríos, arroyos, lagos y embalses de áreas agrícolas adyacentes
- Aplicación aérea sobre el suelo
- Descarga de aguas residuales de la industria de producción de plaguicidas

Algunos OP tardan años en descomponerse y son difíciles de remover, pues estos se acumulan en el tejido adiposo de los animales y con ello la concentración del plaguicida se incrementa gradualmente a lo largo del proceso de la cadena alimenticia.³⁰

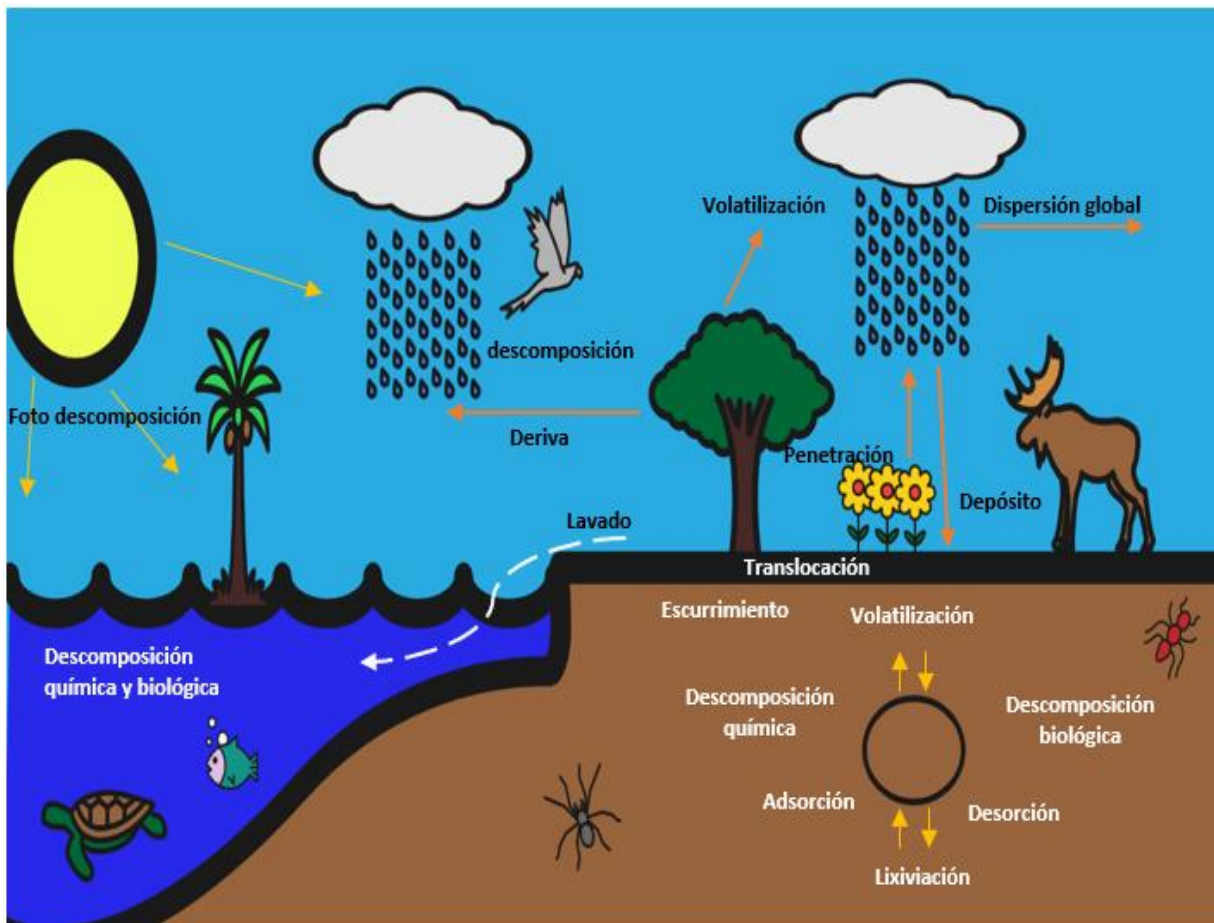


Figura 24. Vías y ciclos de contaminación en el medio ambiente de los OP. Adaptado de Ref. 77

Los medios ambientales que se contaminan por plaguicidas determinan el punto de contacto de los seres humanos con estas sustancias, entre los que se pueden

encontrar: el medio laboral, el doméstico, lugares de recreación o cuando se consumen alimentos que contienen residuos de estas sustancias, por lo tanto, se infiere que el uso de OP se puede asociar con el deterioro del ecosistema y la salud de la población, tanto históricamente como ahora.

Las diferentes vías de contaminación, así como el ciclo de traslado de los OP en el medio ambiente pueden verse resumidos en la Figura 26.

8.4 Toxicidades en humano derivadas del uso y exposición a los OP.

La intoxicación por organofosforados puede producir tres manifestaciones clínicas:

- Intoxicación aguda
- Neurotoxicidad retardada inducida por ésteres organofosforados (OPIDN)
- Neurotoxicidad tardía o crónica

Para fines prácticos estos efectos clínicos después de la exposición a OP se pueden dividir en manifestaciones agudas, retardadas y crónicas.

8.4.1 Toxicidad aguda

Los cuadros de intoxicación aguda producen un conjunto de signos y síntomas conocidos como síndrome colinérgico, que se produce por sobreestimulación de los receptores de acetilcolina. Esto ocurre entre unos pocos minutos y hasta 12 horas después de la exposición al agente tóxico, según la edad del paciente, la ingesta y la toxicidad inherente del compuesto.¹⁶

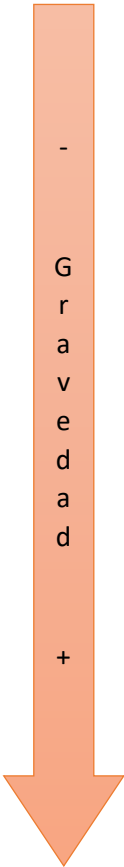
Los efectos agudos derivados de una intoxicación con OP dependen del sitio de exposición, que puede ser después de la inhalación, el contacto con la piel, introducción en vías oculares o la ingestión. Sin embargo, grandes dosis que involucren a todas las vías de exposición provocan efectos similares. Para la mayoría de los OP, la exposición dérmica y la subsiguiente absorción a través de la piel es la forma más común de envenenamiento en el ambiente ocupacional.⁷⁸

Tanto los OP como los carbamatos son inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, siendo los primeros generalmente más tóxicos, de mayor duración de acción y más frecuentes en toxicidad en el sistema nervioso central

(SNC). La toxicidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa resulta de la disminución de la capacidad de la colinesterasa para descomponer la acetilcolina, lo que lleva a niveles de acetilcolina excesivamente altos.³⁶

Los signos y síntomas por intoxicaciones agudas con inhibidores de la acetilcolinesterasa más frecuentes se resumen en la Tabla 8 por el tipo de receptor implicado.

Tabla 8. Signos y síntomas en intoxicaciones por inhibidores de la AChE en función de la ubicación del receptor involucrado. Adaptado de la Ref.35

	Sistema Nervioso Periférico		Sistema Nervioso Central
	Muscarínicos	Nicotínicos	
 - G r a v e d a d +	Sialorrea	Fatiga Muscular	Ansiedad
	Lagrimeo	Espasmo Muscular	Nerviosismo
	Incontinencia Urinaria	Fasciculaciones	Confusión
	Diarrea, tenesmo	Parálisis	Cefalea
	Broncoespasmo, broncorrea, sibilantes	Disminución del esfuerzo respiratorio	Insomnio
	Disminución de la presión Arterial	Taquicardia	Ataxia
	Bradicardia	Diaforesis	Dificultades del habla
	Náuseas	Hipertensión	Labilidad emocional
	Vómitos	Hipoglicemia	Respiración de Cheyne-Stokes
	Cólicos	Palidez	Convulsiones
	Sudoración	Cianosis	Depresión del centro respiratorio, Parálisis respiratoria central
	Miosis	Midriasis	Depresión del Centro cardiovascular
	Visión Borrosa		Coma

Los OP pueden causar síntomas similares a través de un mecanismo común que inhibe la acetilcolinesterasa. Debido a que comparten este mecanismo, la

exposición al mismo organofosforado a través de diferentes rutas (dérmica, mucosa, oral o inhalación) o múltiples organofosforados (incluso carbamatos) puede resultar en una toxicidad aditiva severa. Sin embargo, es vital comprender que existe una amplia gama de toxicidad entre los diferentes agentes y que la absorción dérmica varía ampliamente, lo que hace que la identificación y el manejo específico de los plaguicidas sean extremadamente importantes.³¹

8.4.2 Neurotoxicidad retardada inducida por ésteres organofosforados (OPIDN).

La neurotoxicidad retardada inducida por ésteres organofosforados (OPIDN por sus siglas en inglés, Organophosphate Induced Delayed Neurotoxicity) es una neuropatía distal simétrica que ocurre en un pequeño porcentaje de casos después de dos semanas de exposición aguda a OP y conduce a una parálisis transitoria. Se plantea que es causada por la inhibición de la Esterasa Diana de Neuropatía (NTE, Neuropathy Target Esterase), una proteína de membrana integral en el sistema nervioso. A las pocas horas de la intoxicación por OP, la NTE es permanentemente inhibida por dos mecanismos. El primero es la fosforilación, que disminuye la velocidad de hidrólisis de las enzimas fosforiladas, y el segundo es el envejecimiento, lo que resulta en la escisión de los grupos alquilo ligados a los residuos fosforilos que dejan residuos cargados negativamente en el sitio activo de la enzima. El envejecimiento y la fosforilación de más del 50-70% de la NTE funcional en nervios periféricos es uno de los principales procesos implicados en la OPIDN.²⁵

La inactivación de NTE reduce la degradación de la fosfatidilcolina a glicerofosocolina e induce una acumulación anormal de membranas que contienen fosfatidilcolina, lo que interrumpe la homeostasis y fluidez normal de los lípidos de la membrana, afectando la iniciación de neuritas, Figura 27. Dado que la NTE hidroliza la lisolecitina, una acumulación excesiva de lisolecitina también causa el retraso en el inicio de la neurita. La inactivación de NTE también promueve la transferencia de macromoléculas de la neurona a los extremos distales de los axones largos, interrumpe el proceso de mantenimiento axonal.²⁵

También se ha establecido que la NTE está implicada en el control de la afluencia de calcio en las células y en el mantenimiento del funcionamiento de los canales de calcio. Después de la inactivación de NTE, la concentración citoplasmática de calcio aumenta sustancialmente a través del aumento de la afluencia de calcio al citoplasma o por la reducción del flujo de calcio al exterior. Como resultado, enzimas como la proteasa neutra activada por calcio (calpaína, CANP) se activa y desencadena una cascada de eventos patológicos, como la destrucción del citoesqueleto, la inhibición de la autofagia y la activación de la vía apoptótica, derivando finalmente en la aparición de OPIDN.²⁵

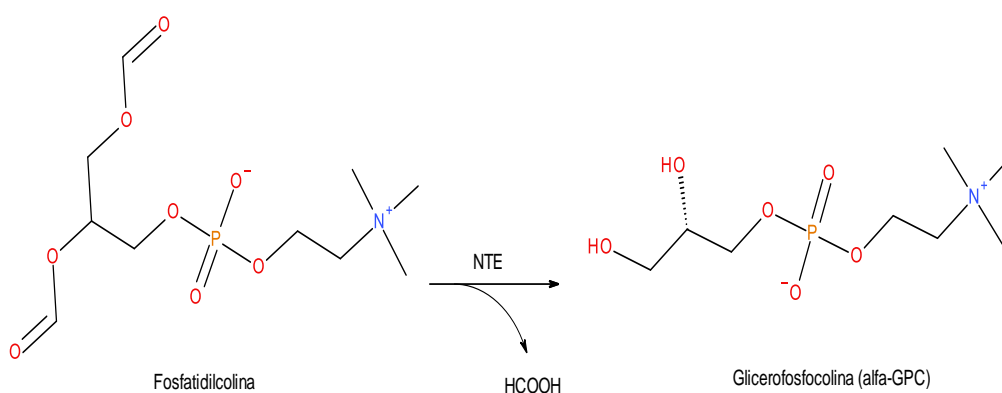


Figura 25. Reacción de degradación de la Fosfatidilcolina a Glicerofosfocolina mediada por la Esterasa Diana de Neuropatía (NTE). Adaptado de la Ref.79

Aproximadamente poco más de un tercio de los síntomas caracterizados de OPIDN se desarrollan entre 2 semanas y 3 semanas posteriores a la exposición a OP, como lo son dolores punzantes en ambas piernas, sensaciones cutáneas anormales de las extremidades, debilidad de los músculos distales de las extremidades, aumento de las latencias distales y reducción de las velocidades de conducción nerviosa, mientras que los síntomas de degeneración axonal con desmielinización secundaria, ataxia cerebelosa y síntomas extrapiramidales como pérdida temporal del habla, anomalías en el tono muscular, temblor y rigidez, expresión facial reducida, crisis oculógira y postura opistotónica ocasional, síntomas de inicio tardío generalmente aparecen después de 5 semanas a 6 semanas tras la exposición aguda a los OP. Aunque el padecimiento afecta principalmente a los nervios sensoriales, la debilidad menor y una elevación en el umbral de temblor

pueden continuar hasta por años, mientras que las neuronas motoras pueden perder sus capacidades de forma permanente, lo que dificulta la recuperación.²⁵

8.4.3 Toxicidad crónica.

La intoxicación crónica puede ocurrir en trabajadores (principalmente agrícolas) con exposición recurrente a OP y está asociada con el desarrollo de algunas enfermedades. Hay estudios que han demostrado que está asociada con enfermedades como el cáncer, la leucemia, la enfermedad de Parkinson, el asma, los trastornos neurológicos y los trastornos cognitivos. Además, se ha observado que los efectos sobre la salud varían según la exposición, la concentración y el grupo de edad (p.e.: niños, mujeres embarazadas, agricultores, ancianos).^{80,81}

En particular, cuando se trata de OP, existe evidencia científica de que la exposición de forma constante y de manera directa e indirecta a diversos compuestos de este tipo es una seria amenaza a largo plazo, provocando serios problemas de salud como cáncer, trastornos endocrinos, diabetes y otros. Sin embargo, muchos estudios se centran en la inhibición de la acetilcolinesterasa, por lo que se necesita más investigación sobre los mecanismos de toxicidad no colinérgicos y el papel de los metabolitos secundarios en los efectos sobre la salud a largo plazo.²⁵

Existe un consenso de que la exposición a dosis bajas con OP, así como el envenenamiento agudo previo, puede ocasionar efectos neurológicos y neuroconductuales persistentes, que no pueden asociarse únicamente a la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, pues se ha sugerido que pueden existir implicadas otras proteínas cerebrales más sensibles a estos compuestos. Posterior a diversos casos de sobreexposiciones agudas sintomáticas a OP en particular, existen reportes en centros de salud de que las personas expuestas presentan consecuencias neuroconductuales, psicológicas y psiquiátricas, que pueden demorar meses en revertirse o incluso ser permanentes. Varios autores han señalado que los efectos neuropsicoconductuales pueden resultar como consecuencia de la sobreexposición ocupacional a este tipo de plaguicidas. Los

signos y síntomas con mayor frecuencia derivados de exposiciones recurrentes incluyen: deterioro de la cognición, déficit de memoria, deterioro de la función mental, amnesia retrógrada, aumento del umbral vibrotáctil, depresión, mareos, irritabilidad, ansiedad, reacciones esquizoides y exacerbación de problemas psiquiátricos preexistentes.⁸²

Un número significativo de estudios demuestra que el contacto con OP, como el clorpirifós y el fentión, puede inducir estrés oxidativo que da como resultado daño tisular, incluida la peroxidación lipídica, daño al ADN nuclear, activación de la proteína cinasa C (PKC) y expresión génica alterada, así como neuropatía sensorial y teratogénesis. Algunos compuestos como el diazinón se han asociado con acciones inhibitorias inmediatas y directas sobre la síntesis del ADN y, por lo tanto, sobre la replicación de las células neurales, con preferencia por las células gliotípicas. Por lo tanto, los OP pueden causar toxicidad en humanos por varios mecanismos del daño al ADN e interferencia en los mecanismos expresivos, así como a través de la vía de señalización celular.⁸³

Los pesticidas organofosforados tienen efectos potentes en varios procesos de la respuesta inmune en algunos casos, pero no se ha establecido si estos están mediados a través de la inhibición de las colinesterasas o a través de otras esterasas que median las reacciones inmunológicas. La exposición a niveles bajos de pesticidas organofosforados no parece afectar negativamente al sistema inmunológico, pues los efectos observados no siempre están relacionados con la dosis y rara vez ocurren en exposiciones que no producen toxicidad sistémica.⁸⁴

Otros efectos adversos descritos con menor frecuencia y que se han asociado como consecuencia de la sobreexposición a los OP incluyen: miocardiopatía, rabdomiólisis, nefrotoxicidad y lesión pancreática.⁸⁵

9. PROTOCOLO DE ATENCIÓN HOSPITALARIO VIGENTE.

Las investigaciones existentes sugieren que muchos pacientes expuestos a productos químicos, después de ser transportados por ellos mismos o por acompañantes, llegan al hospital más cercano sin previo aviso, eludiendo efectivamente cualquier intento de descontaminación en el lugar.³⁶

Los pacientes en esta situación generalmente tienen la idea errónea de que cada hospital debe tener un plan para tratar las intoxicaciones con inhibidores de la acetilcolinesterasa, cuando en realidad el manejo efectivo de estos casos requiere planificación, capacitación, comunicación de emergencia y coordinación a nivel comunitario.

Asimismo, a pesar de que las disposiciones oficiales indican que deben tomarse las medidas de seguridad necesarias para proteger la integridad física del trabajador o usuarios con el manejo de plaguicidas, son pocos los productores brindan a sus trabajadores un equipamiento completo y de calidad en cuanto a equipos de seguridad se refiere ya sea porque tienen un costo elevado, por desconocimiento de los equipos o inadecuaciones prácticas de su uso durante las actividades.²⁰

A pesar de la importancia del envenenamiento por OP y su mortalidad resultante, su manejo ha cambiado poco en los últimos años. La prioridad en el manejo de pacientes con casos de intoxicación aguda por OP es prevenir la exposición secundaria y lesiones a otros.³⁶ Esta exposición secundaria puede ocurrir por contacto directo o liberación de residuos de agentes tóxicos derivados de:

- Contenido estomacal regurgitado por el paciente con el agente tóxico
- Restos en la piel, el cabello o la ropa de la persona intoxicada
- El vehículo contaminado (o su contenido) en el que se transportó al paciente.

La descontaminación es una prioridad, siendo para algunos el primer paso a realizar, pues los pacientes con contaminación de piel y prendas pueden tener absorción tópica en curso. Además, pueden significar un riesgo para el personal de

salud al contacto. Inmediatamente se debe retirar toda la ropa al paciente y lavar la piel con jabón alcalino y agua. La remoción de la ropa elimina 85 a 90% el riesgo de contaminación.³⁵

Los OP, así como otros agentes neurotóxicos ingresan al cuerpo principalmente a través de la penetración de la piel, causando daños severos e incluso la muerte del sujeto expuesto. Con ello debe seguirse un proceso de descontaminación de la superficie corporal rápido y eficiente para reducir la extensión de las lesiones cutáneas y sistémicas. En las directrices actuales, los procedimientos de descontaminación generalmente son en el siguiente orden:

- Descontaminación húmeda con agua o agua jabonosa que representa la opción más viable para la mayoría de los escenarios donde ocurre una intoxicación aguda con OP.
- Descontaminación seca mediante materiales adsorbentes como polvos, por ejemplo, tierra de Fuller (FE), la cual es capaz de adsorber y desplazar el agente tóxico, pero que resultan poco efectivas cuando éste atraviesa la capa exterior de la piel.
- Reactive Skin Decontaminant Lotion (RSDL®), que neutraliza las sustancias tóxicas en un corto periodo de tiempo y a la par remueve estas absorbiéndolas, sin embargo, resulta costosa y su distribución sigue siendo restringida al ámbito militar.⁸⁶

Una vez tomadas estas medidas, el tratamiento de la intoxicación depende de la gravedad, se realiza una evaluación de las vías respiratorias, ventilación, estado circulatorio, estado de conciencia y examen físico para tratar los hallazgos que amenazan la vida del paciente.⁸⁷ En la mayoría de los casos es necesario prolongar el seguimiento de los pacientes expuestos a estos agentes tóxicos debido a la posibilidad de aparición tardía de efectos derivados de la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE). El soporte respiratorio es particularmente importante, ya que la insuficiencia respiratoria es una causa habitual de muerte por intoxicación con OP.³⁶

En relación con los tipos de medicamentos utilizados para contrarrestar los efectos nocivos por intoxicaciones agudas con OP la atropina suele ser el tratamiento de primer uso, pues esta inhibe competitivamente los efectos de los inhibidores de la AChE en los receptores colinérgicos muscarínicos. Las mejores vías para la administración de atropina son, en este orden: intravenosa, autoinyectable e intramuscular. Las dosis administradas de esta sustancia deben ajustarse para lograr el control de la broncorrea y la broncoconstricción clínicamente significativas, así como para tratar las bradiarritmias peligrosas o los bloqueos auriculoventriculares (AV) en casos de intoxicaciones severas. No obstante, pueden resultar necesarias dosis extremadamente grandes para el envenenamiento dependiendo el grado de exposición a OP, y debe considerarse que la atropina no revierte los efectos inhibidores de la AChE en receptores colinérgicos nicotínicos.³⁶ En conjunto con la atropina, se administran oximas como la pralidoxima (2-PAM) y obidoxima (LuH6) inmediatamente después del envenenamiento por OP para regenerar acetilcolinesterasa activa (ver más adelante).³⁶

La intoxicación grave provoca una redistribución prolongada del agente tóxico, por lo que la terapia intravenosa continua debe ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, pudiendo ser necesario un tratamiento de varios días en el mejor de los casos.⁸⁸

9.1 Estrategias vigentes para el tratamiento de pacientes con intoxicación aguda por OP utilizando oximas.

La 2-PAM (cloruro de metilo de 2-piridina aldoxima), autorizada para su uso en EE.UU. por la Food and Drug Administration (FDA) así como la obidoxima (dicloruro de N,N-dimetilenoóxido-bis(piridinio-4-aldoxima)) autorizada en la unión europea por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son utilizadas inmediatamente luego de una intoxicación por OP para regenerar acetilcolinesterasa activa, ver figura 34.³⁶ Varias publicaciones sugieren que las oximas deben reservarse para los signos y síntomas nicotínicos.³⁵ Las oximas en realidad regeneran la acetilcolinesterasa en los receptores muscarínicos y nicotínicos, por lo que son eficaces en el tratamiento

de los síntomas muscarínicos y nicotínicos.⁸⁹ Actualmente, las oximas también se recomiendan para tratar todas las intoxicaciones por carbamatos, exceptuando aquellas derivadas de la exposición a carbarilo.³⁵

Estas oximas son nucleófilos que rompen el fuerte enlace que se forma entre los OP y el residuo de serina en el sitio activo de la enzima AChE, que es lo que hace que se inhiba o bloquee. La oxima empleada se queda al inhibidor OP de la AChE y lo retira de esta, lo que permite que la enzima vuelva a funcionar con normalidad. La oxima se queda unida al OP, es decir, fosforilada y la fosforiloxima puede o no volver a inhibir la enzima. Este tipo de oximas deben administrarse junto con atropina, con la que tienen un efecto sinérgico notable y la dosis necesaria puede variar dependiendo del inhibidor OP de AChE involucrado.

Es por ello que las oximas son importantes como antídoto para frenar los efectos negativos para la salud de los pacientes con intoxicaciones agudas debido al uso de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa, porque después de la unión inicial de los organofosforados a la acetilcolinesterasa, la acetilcolinesterasa parcialmente fosforilada puede desfosforilarse durante las primeras 48 horas (reactivación) por las oximas con propiedades de antídoto en cuestión descritas anteriormente.³¹

Es fundamental mencionar que después de un período de tiempo, algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa con excepción de los carbamatos pueden formar un vínculo permanente con la acetilcolinesterasa que las oximas como la 2-PAM no pueden revertir. Esto sucede en un proceso llamado “envejecimiento” y el tiempo que tarda un inhibidor de la acetilcolinesterasa en unirse irreversiblemente varía desde los 2 minutos (somán) hasta las más de 40 horas (VX), ver tabla 6.³⁶

También existen factores que pueden retrasar el inicio de la toxicidad y prolongar el período antes de que ocurra el envejecimiento.³⁶

- La toxicidad de los OP solubles en grasa, como el fentiión y el clorfentiión, que pueden redistribuirse de las reservas de grasa con el tiempo.
- Toxicidad de sustancias químicas, como el paratiión y el malatiión, que primero deben convertirse metabólicamente a sus formas activas.

- Exposición dérmica, que puede retrasar la absorción y la toxicidad hasta 18 horas.

Con lo mencionado anteriormente se observa que el tratamiento con 2-PAM y obidoxima pueden no resultar efectivos en situaciones donde el “envejecimiento” de algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa ocurre de manera rápida brindando un corto margen de administración de dichas oximas, así como puede retrasarse la absorción y/o liberación de estos inhibidores, lo cual acarrea la necesidad de tratamientos prolongados con 2-PAM o combinaciones sinérgicas de 2-PAM y atropina.³⁶

10. NUEVOS ENFOQUES PARA EL DISEÑO, OPTIMIZACIÓN Y USO TERAPÉUTICO DE OXIMAS PARA EL TRATAMIENTO DE INTOXICACIONES CON OP.

Hasta ahora, la tendencia más prometedora para diseñar oximas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica con una mayor eficiencia se centra en mejorar el transporte transcelular, esto incluye diversas estrategias como el uso de profármacos, aumentar la lipofilia del compuesto o usar transcitosis mediada por receptores. La transcitosis mediada por receptores como mecanismo de transporte juega un papel esencial mediante el uso de nanopartículas o la glicosilación de las oximas. Evitar la barrera hematoencefálica también es una estrategia en la que se ha puesto atención, a través de la administración intranasal, y de la administración mejorada por convección (CED) así como en el uso de microchips.⁹⁰

10.1 Diseño de profármacos basados en oximas reactivadoras de AChE.

Se ha descrito un método profármaco de transporte al SNC para 2-PAM, donde se sintetizó una estructura sin carga, llamada pro-2-PAM, para mejorar la penetración a través de la barrera hematoencefálica. Después de la penetración, pro-2-PAM sufre oxidación en el cerebro para producir 2-PAM activa. La eficacia contra animales expuestos a diisopropilfluorofosfato (DFP) condujo a la supresión e incluso

eliminación de las convulsiones. Sin embargo, la capacidad de reducir las convulsiones después de la intoxicación por sarín, VX y ciclosarín en conejillos de indias no fue tan alta como se esperaba. En el caso del sarín y el VX, se encontró que la pro-2-PAM proporciona una reactivación moderada de la AChE de conejillo de indias en el SNC, mientras que para el ciclosarín fue completamente inactiva. El uso práctico potencial se complica aún más por la síntesis compleja y una baja estabilidad debido a un mecanismo de autooxidación.⁹⁰

10.2 Uso de nanopartículas en conjunto con oximas reactivadoras de AChE.

El uso de nanopartículas (NP) como transportadores mejora la distribución de un fármaco en el cerebro, puede proteger el fármaco contra la degradación enzimática y permite la liberación lenta del fármaco. Las NP pueden ser de origen natural (liposomas,⁹¹ nanocelulosa,⁹² quitosano,⁹³ proteínas recombinantes⁹⁴) o de origen sintético (sílice,⁹⁵ zirconio^{96,97}, polímeros,⁹⁸ o crecidas en dendrímeros⁹⁹), y el tamaño de las NP no supera los 1000 nm.

Un ejemplo de agente en el que se ha realizado investigación para mejorar la administración y estabilidad a partir del uso de nanopartículas de origen natural y sintético es la oxima MMB4 DMS (1,1'-metilenbis[4-[(hidroxiimino)metil]-piridinio] dimetanosulfonato). En particular, se ha desarrollado una formulación destinada a un ensayo clínico de fase 1, que consiste en micro/nanopartículas de MMB4 suspendidas en aceite de semilla de algodón, un aceite vegetal biocompatible.¹⁰⁰ Además, se ha explorado el recubrimiento de nanopartículas de MMB4 con el anticonvulsivo midazolam (MDZ) y su conjugación con el péptido CRT. Estas nanopartículas recubiertas con MDZ y conjugadas con el péptido CRT tienen como objetivo lograr una dirección cerebral mediada por el receptor de transferrina (TfR).¹⁰¹ Este enfoque pretende mejorar la entrega específica de la oxima MMB4 al cerebro, potenciando así su eficacia terapéutica en casos de intoxicación por agentes neurotóxicos.

Aunque las NP naturales muestran menor toxicidad que las sintéticas, las NP naturales se ven obstaculizadas por la rápida biodegradación, la variabilidad de lote

a lote y la escasa capacidad de seguimiento. Los sintéticos no se degradan tan rápidamente y, como desventaja, pueden causar cierta toxicidad o pueden formar agregados en la sangre.⁹⁰

En general, después de la administración intravenosa, las NP ligadas al compuesto terapéutico migran en el torrente sanguíneo y luego migran a través de la barrera hematoencefálica mediante una variedad de tipos de endocitosis. El mecanismo de paso a través de la barrera hematoencefálica depende de las propiedades fisicoquímicas de las NP, así como de dichas propiedades de los ligandos que se han conjugado con las NP. Hay ligandos que median la absorción como las apolipoproteínas, o que interactúan directamente con un receptor o transportador como transferrina en la barrera hematoencefálica (péptido CRT); Los ligandos pueden reducir la carga y aumentar la hidrofobia (péptidos anfifílicos), o mejorar el tiempo de circulación sanguínea (polietilenglicol, PEG). El destino final de casi todas las NP conjugadas con el compuesto terapéutico es el sistema endolisosomal, donde el compuesto se libera de las NP. El mecanismo del transporte de los compuestos terapéuticos conjugados con NP a través de la barrera hematoencefálica no ha sido suficientemente dilucidado hasta ahora. Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de que poco después de la administración de los conjugados, las apolipoproteínas del torrente sanguíneo (Apo) se adsorben en la superficie de las NP, se transfieren por endocitosis al endotelio y, posteriormente, se reconocen por el mecanismo de transporte de lipoproteínas y se transportan al cerebro.⁹⁰

En el campo de los reactivadores de AChE basados en el uso de oximas, se ha probado el transporte de HI-6 (Asoxima) unido a NP con albúmina sérica humana (HSA). Las NP ligadas con HI-6 fueron bien transportadas a través del modelo de células endoteliales y la reactivación de AChE cerebral fue dos veces mayor que para HI-6 libre. Además, se informó que las NP con HSA que portaban HI-6 tenían una vida útil mejorada cuando se liofilizaban, conservando la alta efectividad de la oxima en el sitio terapéutico. Otro estudio describió un transporte mejorado de sales de HI-6 y obidoxima, ambas unidas a NP con HSA, en un modelo primario de células

endoteliales capilares cerebrales porcinos (pBCEC). En este caso, la reactivación de AChE inhibida por OP fue mayor que para las dos oximas libres.⁹⁰

Sin embargo, los resultados prometedores se ven obstaculizados por varios inconvenientes y limitaciones del concepto de administración de fármacos basado en NP. El diseño y el proceso de producción de los conjugados son muy caros y complicados, los principales problemas están relacionados con la baja capacidad de carga de compuestos terapéuticos, la baja eficiencia de carga y la poca capacidad para controlar el tamaño de las NP. Además, hay un gran número de interacciones secundarias no deseadas de NP en el organismo, como reacciones tóxicas y alérgicas. Otras limitaciones son la acumulación de partículas asociadas con la eliminación obstaculizada, o por otro lado su rápida degradación.⁹⁰

10.3 Glicosilación de oximas reactivadoras de AChE.

Los conjugados azúcar-oxima podrían ser potencialmente transportados a través de la barrera hematoencefálica mediante transportadores facilitadores de glucosa que pueden reconocer el azúcar, Figura 28.¹⁰² Específicamente, el transportador GLUT-1 es necesario para el funcionamiento del SNC, ya que suministra al cerebro D-glucosa. Este transportador se localiza tanto en el lado luminal (sangre) como en el abluminal (cerebro) de la barrera hematoencefálica. Teniendo esto en cuenta, se desarrollaron conjugados de glucosa o galactosa con 2-PAM (pralidoxima) y TMB-4 (Bromuro de trimedoxima). El transporte esperado se confirmó parcialmente en el estudio que demostró la atenuación de la hipotermia inducida por etilparaoxon (POX) en ratas, lo que indica un efecto central de los conjugados de oximas y azúcares. Un mecanismo para este efecto central fue probablemente un incremento en la biodisponibilidad, pero el transporte debido al transportador de glucosa no fue atribuido completamente. Estos conjugados también mostraron menos toxicidad que las oximas nativas. La actividad de reactivación alcanzó valores ligeramente más bajos que 2-PAM en AChE humano después de exposición a POX, diisopropilfluorofosfato (DFP) y AChE inhibida por VX. Los conjugados fueron ineficaces en el caso de la exposición a tabún, sarín y somán AChE. Cabe señalar

que el potencial de los transportadores para facilitar el transporte cerebral sería limitado, debido al hecho de que la presencia del azúcar puede dar lugar a muchas interacciones químicas con el entorno biológico del huésped, como los eritrocitos y los componentes plasmáticos.⁹⁰

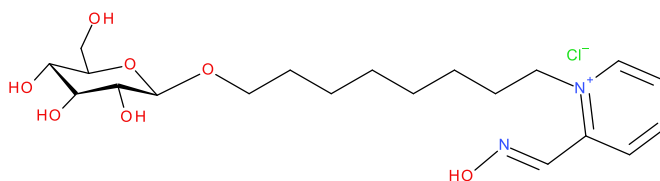


Figura 26. Ejemplo de un reactivador derivado de glucosa y 2-PAM enlazados a través de una cadena alifática. Adaptado de la Ref.45

10.4 Administración de inhibidores de la bomba de eflujo glicoproteína P (P-gp) en conjunto con oximas reactivadoras de AChE.

Dado que la barrera hematoencefálica (BBB) es una barrera física y metabólica entre el cerebro y la circulación sistémica que sirve para proteger y mantener la homeostasis en el cerebro existen transportadores de eflujo de la familia de los casetes de unión a ATP (ABC) expresados en la barrera hematoencefálica y que restringen en gran medida la entrada de xenobióticos en el cerebro para prevenir la toxicidad transportando dichas moléculas de vuelta al torrente sanguíneo; sin embargo, esto presenta un desafío farmacocinético significativo para los fármacos cuyos objetivos de acción se encuentran en el cerebro.¹⁰³

Las bombas de eflujo más importantes también son conocidas como proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MDR por sus siglas en inglés) debido a la disminución de las concentraciones del fármaco en el lugar de destino, y son la glicoproteína P (P-gp), la proteína relacionada con el cáncer de mama (BCRP) y varias otras proteínas relacionadas con la resistencia a múltiples fármacos.¹⁰⁴

P-gp y BCRP se expresan en la membrana apical de las células endoteliales capilares cerebrales que componen la barrera hematoencefálica. Como resultado, los sustratos de P-gp o BCRP que intentan cruzar la barrera hematoencefálica se bombean activamente de nuevo a la sangre, evitando así el acceso al cerebro. Por

lo tanto, P-gp y BCRP juegan un papel vital en la limitación de la exposición cerebral a sus sustratos y, por lo tanto, contribuyen sustancialmente a la protección del cerebro contra los xenobióticos.¹⁰³

Debido a su afinidad por una amplia gama de fármacos clínicamente relevantes y su expresión ubicua en múltiples órganos y tejidos, los transportadores de fármacos de eflujo desempeñan un papel integral en la mediación de la absorción, distribución, eliminación hepática y excreción renal de fármacos. La glicoproteína P (P-gp), es un transportador del tipo ABC que se expresa en el epitelio de numerosos tejidos, incluyendo el intestino, el hígado, el riñón, la barrera hematoencefálica, los testículos, la placenta y los pulmones. En general, la expresión de P-gp en las barreras del tejido sanguíneo sirve para restringir la entrada de xenobióticos en el tejido con el fin de proteger contra la toxicidad.¹⁰³

P-gp a menudo se describe como un "transportador promiscuo" debido a su gran diversidad de sustratos. Se han identificado más de 300 compuestos como sustratos potenciales de P-gp muchos de los cuales son medicamentos ampliamente utilizados, incluidos una variedad de agentes citotóxicos anticancerígenos, antiinfecciosos, inhibidores de la proteasa antirretroviral y medicamentos cardiovasculares. Estos sustratos son generalmente grandes, hidrófobos, anfipáticos y cargados positivamente a pH fisiológico; sin embargo, estos criterios no tienen en cuenta todos los sustratos de P-gp.¹⁰³

Este enfoque se basa en el hecho de que algunos reactivadores de oxima pueden ser sustratos de glicoproteína P (P-gp). P-gp al ser un transportador de eflujo activo, que se encuentra en la membrana luminal de las células endoteliales es susceptible a inhibirse y esto puede representar otro enfoque para aumentar el nivel de distribución cerebral de las oximas. Un estudio de inhibición de P-gp en ratas que usaron tariquidar, un inhibidor no competitivo de P-gp, resultó en el doble del nivel de HI-6 en el cerebro después de una hora en comparación con las ratas control. Curiosamente, el nivel plasmático de HI-6 se mantuvo igual en ambos grupos. Además, la AChE inhibida por somán mostró el doble de actividad en el cerebro de las ratas administradas con tariquidar y una combinación de HI-6 y atropina en comparación con las ratas administradas solo con HI-6 y atropina. Sin

embargo, no está claro si el efecto sobre el SNC en presencia de tariquidar fue el resultado de un aumento en el efecto de la atropina (la cual es sustrato de P-gp) o HI-6, o una combinación de ambos. También hay que mencionar que no todos los reactivadores son sustratos de P-gp. Un estudio que revisó la penetración de 2-PAM a través de células de riñón canino Madin-Darby (MDCKII) y células endoteliales microvasculares cerebrales humanas derivadas de células madre (BC1-hBMEC) que expresan P-gp, afirmó que 2-PAM no es un sustrato de P-gp. Por lo tanto, se puede inferir que la aplicación conjunta de 2-PAM con tariquidar no tendrá ningún efecto sobre la recuperación de AChE cerebral.⁹⁰

Para la oxima zwitteriónica RS194B, el piridinio catiónico de su estructura, así como las oximas zwitteriónicas están sujetos al transporte de eflujo desde la célula endotelial capilar del cerebro y con ello se da la rápida eliminación del cuerpo de este compuesto, Figura 29. Estas moléculas transportadoras que funcionan como bombas de eflujo, localizadas en el endotelio capilar del SNC pueden controlar críticamente las concentraciones de este compuesto en los tejidos diana del SNC. Recientemente se ha establecido el involucramiento de la P-gp en la regulación de las concentraciones en el SNC para RS194B mediante dos ensayos independientes:

- La inhibición de P-gp utilizando un inhibidor de referencia como Tariquidar (TQD)
- La administración de RS194B y su cuantificación en SNC en especies de ratones con delección de los genes que expresan P-gp (Knockout).

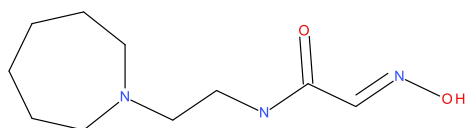


Figura 27. Estructura química de la oxima RS194B.

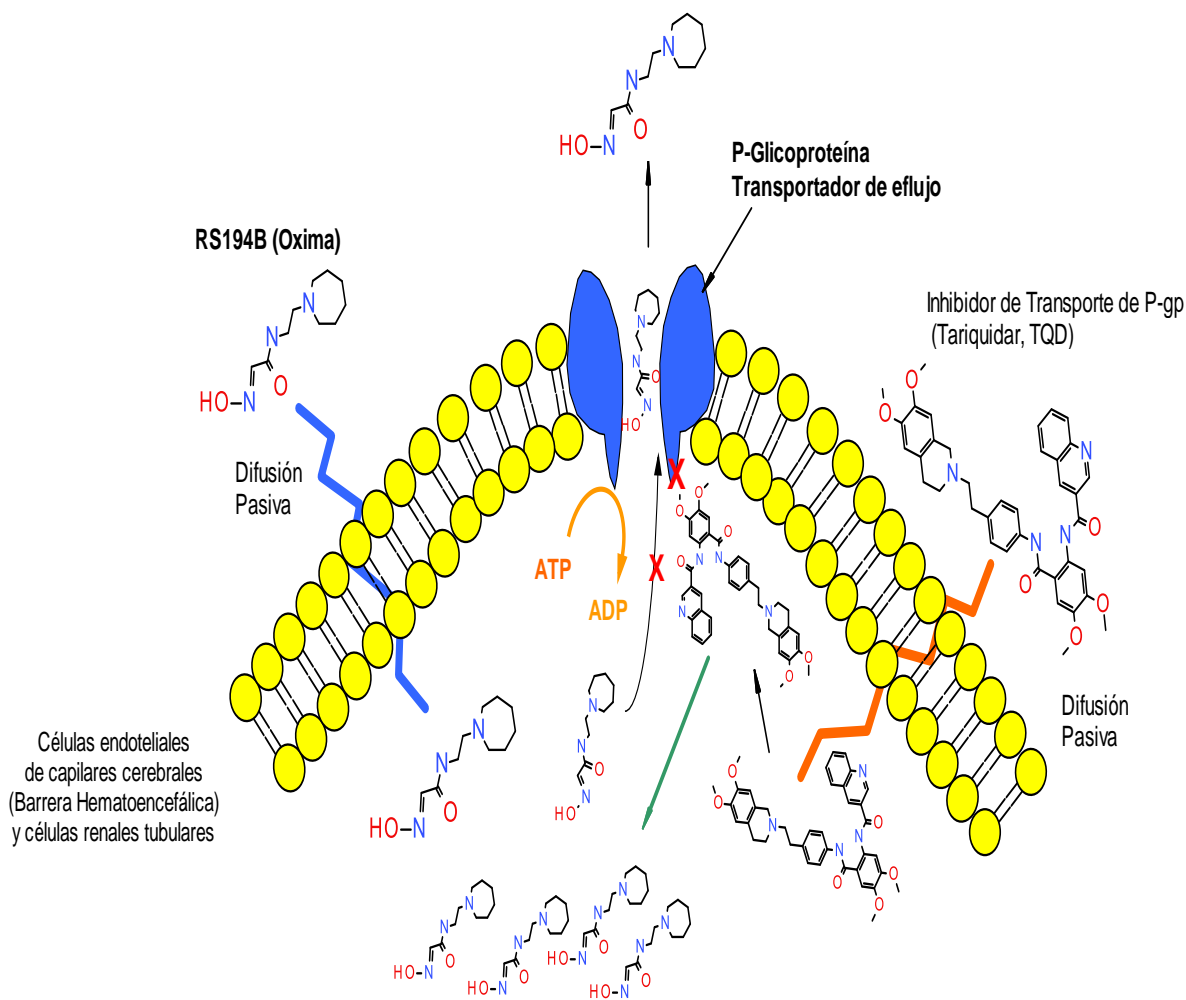


Figura 28. Estrategia para incrementar la concentración de la oxima reactivadora de AChE RS194B en SNC y circulatorio. Adaptado de Ref.105

La oxima RS194B ingresa al cerebro desde el capilar por difusión pasiva de sus especies neutras a través de la membrana endotelial capilar, donde se expulsa a través de la extrusión por transportadores endoteliales capilares en el SNC, lo que sirve para reducir las concentraciones cerebrales.¹⁰⁶ Por lo tanto, administrar inhibidores de P-gp como TQD para competir con RS194B o eliminar los genes que codifican el P-gp disminuye la extrusión de RS194B y mejora sus concentraciones de SNC (cerebro), Figura 30.¹⁰⁵

En ambos ensayos, Tariquidar ha demostrado tener éxito en el tratamiento conjunto con atropina y oxima RS194B para ratones expuestos a OP como sarín y etilparaoxón. Se observa que el uso concomitante de un inhibidor de P-gp como lo

es TQD, mejora y prolonga las concentraciones sanguíneas y tisulares diana (SNC) del reactivador zwitteriónico RS194B, por lo que se infiere que la administración de inhibidores de la P-gp puede aumentar la eficacia del antídoto y reducir las dosis y la frecuencia de dosificación de este.¹⁰⁵

10.5 Vías alternativas de administración de las oximas.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas vías alternativas de administración de las oximas, que han mejorado la eficacia y la seguridad del tratamiento. Estas alternativas de administración incluyen la administración intranasal y la aplicación tópica. Estas vías tienen la ventaja de ser menos invasivas y más convenientes que la aplicación intramuscular e intravenosa tradicionales.

La importancia de estas vías alternativas radica en la mejora de la eficacia y la rapidez de la administración de las oximas en situaciones de emergencia, como en casos de envenenamiento por agentes nerviosos. La administración intranasal permite una absorción más rápida y una distribución más efectiva del agente terapéutico en todo el cuerpo, lo que aumenta su eficacia en el tratamiento de la intoxicación. La administración tópica reduce el riesgo de efectos secundarios sistémicos y permite una aplicación localizada del medicamento en el sitio de la exposición. Además, la administración intranasal y la aplicación tópica pueden ser utilizadas como medidas preventivas en situaciones de exposición a agentes nerviosos, proporcionando una protección inmediata.¹⁰⁷

10.5.1 Administración de oximas reactivadoras de AChE vía intranasal.

La vía intranasal luce como otro método de administración aceptable y prometedor para las oximas. A través de esta vía los fármacos pueden ser absorbidos desde la cavidad nasal por la mucosa olfativa (que representa aproximadamente el 5-10% de la superficie de la cavidad) y llegar directamente al cerebro a través de las células o nervios del epitelio olfativo. También los fármacos pueden ser absorbidos por la

mucosa respiratoria, transitar por la circulación sistémica y luego ser distribuidos al cerebro a través de la Barrera Hematoencefálica.¹⁰⁴

Los requisitos de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos con buena biodisponibilidad nasal son cualitativamente similares a los de los fármacos que penetran a través de la Barrera Hematoencefálica, a su vez que podrían aplicarse potenciadores de la permeación u otras estrategias para mejorar adicionalmente la biodisponibilidad.¹⁰⁴

Es importante mencionar que una gran ventaja de la vía Intranasal es la facilidad que tiene para una autoadministración y su poca invasividad. Además, estudios comparativos han demostrado que el inicio de la acción tras la aplicación Intranasal es comparable al de la inyección intramuscular.¹⁰⁴

10.5.2 *Loción reactiva para descontaminación de piel (Reactive Skin Decontamination Lotion, RSDL®)*

Para que el tratamiento sea eficaz, la superficie expuesta al OP debe descontaminarse por vía tópica, ya que esta superficie sirve de depósito para una absorción prolongada del OP y, por tanto, para una toxicidad sostenida. Para ello se han desarrollado diversos tipos de materiales, kits y estrategias para la descontaminación de la piel. De todos ellos, el kit de loción de descontaminación cutánea reactiva (RSDL® por sus siglas en inglés) ha demostrado ser el método más eficaz para la descontaminación de OP en modelos animales.¹⁰⁸

10.5.2.1 ¿Qué es un RSDL®?

RSDL® es un dispositivo médico de descontaminación de la piel contra agentes químicos de guerra autorizado por la FDA por Health Canada y el Ministerio de Salud de Israel. También sido autorizado para su uso como producto terapéutico por la Administración Australiana. El kit RSDL® fue desarrollado por el Ministerio de Investigación y Desarrollo Canadiense como un sistema de descontaminación de la piel que contiene una esponja impregnada de una loción que contiene la formulación

del Dekon-139, utilizada para la descontaminación de CWA en la superficie de la piel. Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran su seguridad y eficacia para eliminar y neutralizar rápidamente un amplio espectro de CWA tradicionales como: tabún, sarín, somán, ciclosarín, VR, VX, gas mostaza y toxina T-2.¹⁰⁹

10.5.2.2 Composición de RSDL®.

El kit RSDL® contiene una loción viscosa de color ámbar de baja volatilidad impregnada en una esponja no reactiva. El componente de la loción del kit Dekon-19 consta de la sal nucleófila, monooximato de 2,3-butanodiona de potasio (KDAM) en concentración 1.25 M y su oxima correspondiente, la monooxima de 2,3-butanodiona (DAM) (0.58% m/m) un ácido débil con un pK_a de 9.34 que funge como buffer y éter corona C-18 (en la misma proporción de KDAM), todos disueltos en un disolvente semiacuoso que contiene en su gran mayoría (90-98%) éter monometílico de polietilenglicol (MPEG), ver Figura 33 (A).¹⁰⁹

Es importante comprender la estequiometría completa de la reacción entre el compuesto nucleofílico (KDAM) y el agente químico a neutralizar para garantizar un uso óptimo de la formulación. En el caso de KDAM, los agentes G (por ejemplo, tabún, sarín, somán) requieren menos de cuatro veces la proporción molar de este, mientras que VX requiere una 10 veces menor a KDAM para lograr una neutralización cuantitativa. Algunos estudios independientes han reportado la tasa de acción de esta loción en fase líquida y mostraron que la reacción con los agentes G fue rápida y la vida media se estimó en el orden de 20 a 22 segundos.¹⁰⁹

La esponja del sistema RSDL® tiene espacios abiertos que contienen la loción impregnada; la esponja se frota sobre la piel permitiendo que se extienda la formulación sobre la zona expuesta al CWA. El CWA es parcialmente removido físicamente por la esponja y reacciona con la loción, se mezcla en el proceso, y es absorbido de nuevo por las celdas de la esponja, dentro de las cuales se produce la mayor parte de la inactivación. La esponja impregnada de loción viene envasada en una bolsa individual y de un solo uso, Figura 31.¹⁰⁹



Figura 29. Versión comercializada del Kit RSDL® sin (azul) y con (verde) la loción Dekon-139. Recuperado de la Ref. 110



Figura 30. Ejemplo del modo de uso del kit RSDL® en la piel. Recuperado de la Ref. 111

Mientras que el componente de la loción, KDAM, es responsable de la neutralización de los CWA, en el uso real para la descontaminación de la piel, la esponja proporciona el modo de acción de descontaminación primario, ya que elimina los contaminantes de la piel, secuestrándolos mientras que al mismo tiempo mezcla los contaminantes con la loción en las entradas de la esponja forzándolos a un contacto cercano, y fomentando la reacción nucleofílica, Figura 32. La combinación de eliminación física y la inactivación derivan en un sistema eficaz para la descontaminación de la piel tras la exposición a CWA o compuestos como OP y carbamatos.¹⁰⁹

Como se mencionó anteriormente, estudios realizados con aldoximas de piridinio y ácidos hidroxámicos han proporcionado varias pruebas de que la inactivación de los OP se produce a través de la catálisis nucleofílica, Figura 33.¹⁰⁸

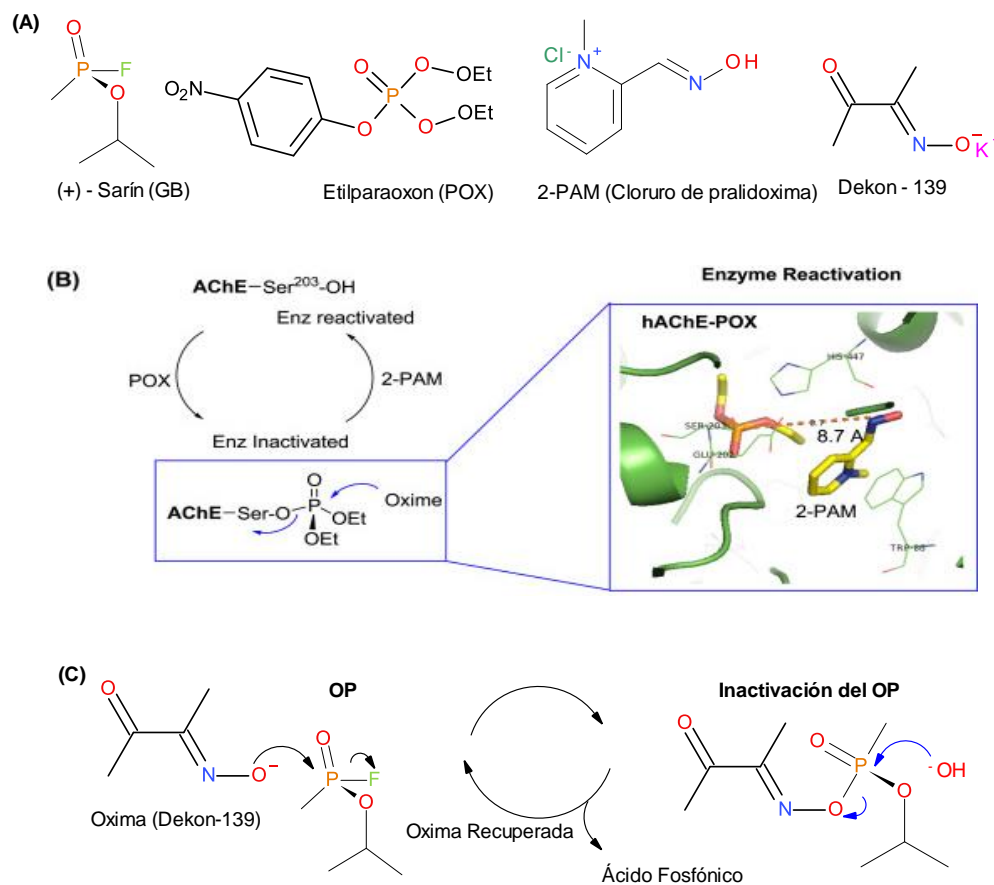


Figura 31. Modo general de acción de neutralización de las oximas KDAM y 2-PAM contra OP y en la reactivación de la AChE humana. Adaptado de la Ref. **¡Error! Marcador no definido.**

10.5.2.3 Usos de RSDL®

El objetivo principal en el desarrollo del kit RSDL® fue cumplir con los requisitos de las Fuerzas Armadas Canadienses para una respuesta efectiva contra la exposición de la piel a CWA. Algunos plaguicidas agrícolas, como el paratión, pertenecen a la misma familia química que los OP y la posibilidad de utilizar OP en equipos terroristas es motivo de preocupación.¹¹² Dado que se ha demostrado que la loción

RSDL® es un método de descontaminación eficaz para los agentes OP tradicionales, es importante investigar la eficacia de la loción RSDL® para pesticidas organofosforados y toxinas relacionadas con compuestos de este tipo.¹⁰⁹

Por lo tanto, es concebible que el desarrollo y optimización de este tipo de sistemas dérmicos pueda aplicarse al sitio de exposición a OP y que contengan oximas con tiempos reducidos de unión a inhibidores en sus composiciones pueden ser una alternativa muy práctica para el tratamiento de casos agudos de intoxicación resultante a partir del uso de estos plaguicidas, que comparten características con los inhibidores de la acetilcolinesterasa y agentes nerviosos. No obstante, todavía queda un largo camino por recorrer para ejecutar la transición de estos sistemas de desintoxicación de entornos de uso militar y/o de guerra a las comunidades agrícolas y sistemas locales de salud.

11. DESVENTAJAS DE LAS OXIMAS UTILIZADAS CONVENCIONALMENTE Y ESTRATEGIAS QUÍMICAS PARA EL REDISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DE ESTOS COMPUESTOS.

A pesar de su papel central como tratamiento terapéutico, hemos visto que las oximas utilizadas en la actualidad, las cuales incluyen a 2-PAM y obidoxima tienen inconvenientes importantes, como una duración de acción corta (vida media plasmática ~ 1–2 h) y una deficiencia en la respuesta del sistema nervioso central (SNC) relacionada con su biodisponibilidad. Por lo tanto, ha sido fundamental desarrollar nuevos descontaminantes de OP más eficaces que permitan la prevención de toxicidades persistentes debidas a absorciones extendidas de OP.¹⁰⁸

En las últimas décadas se han sintetizado varios miles de compuestos con estructura de oxima, pero sólo unas pocas y bastante antiguas (pralidoxima (2-PAM), trimedoxima (TMB-4), obidoxima (LuH-6) y asoxima (HI-6)), Figura 34, siguen en uso clínico activo, lo que indica que ninguna de las nuevas estructuras tiene propiedades superiores en comparación con las oximas descritas o bien que otros factores como la síntesis, estabilidad o toxicidad, ha impedido la transferencia de estos compuestos experimentales a un desarrollo avanzado. La investigación en

curso está dirigida hacia tres temas principales: la búsqueda de un verdadero reactivador de amplio espectro, la identificación de oximas con una penetración en la barrera hematoencefálica más eficiente y de compuestos que sean capaces de reactivar la butirilcolinesterasa (BChE) inhibida por OP.¹¹³

Según las estructuras químicas, las oximas se pueden dividir en dos grupos, incluidas las oximas de monopiridinio y bispiridinio. La única oxima de monopiridinio que se utiliza actualmente es la pralidoxima (2-PAM). Las oximas de bispiridinio más eficaces son: trimedoxima (TMB-4), obidoxima (LuH-6, toxogonina) y asoxima (HI-6). Actualmente, la pralidoxima y la obidoxima se usan clínicamente, mientras que trimedoxima y asoxima se usan en condiciones de campo y son específicas de cada país.⁹⁰

La elección del tipo de oxima como tratamiento por intoxicación con OP debe realizarse respecto a los datos actualmente disponibles y puede depender de factores distintos a la protección contra la letalidad, como el costo y la disponibilidad de estas, así como de sus efectos secundarios, por ejemplo, las oximas de monopiridinio se usan principalmente contra la AChE inhibida por OP en el sistema nervioso periférico (SNP) y no tanto en el sistema nervioso central (SNC) debido a una penetración limitada a través de la barrera hematoencefálica.

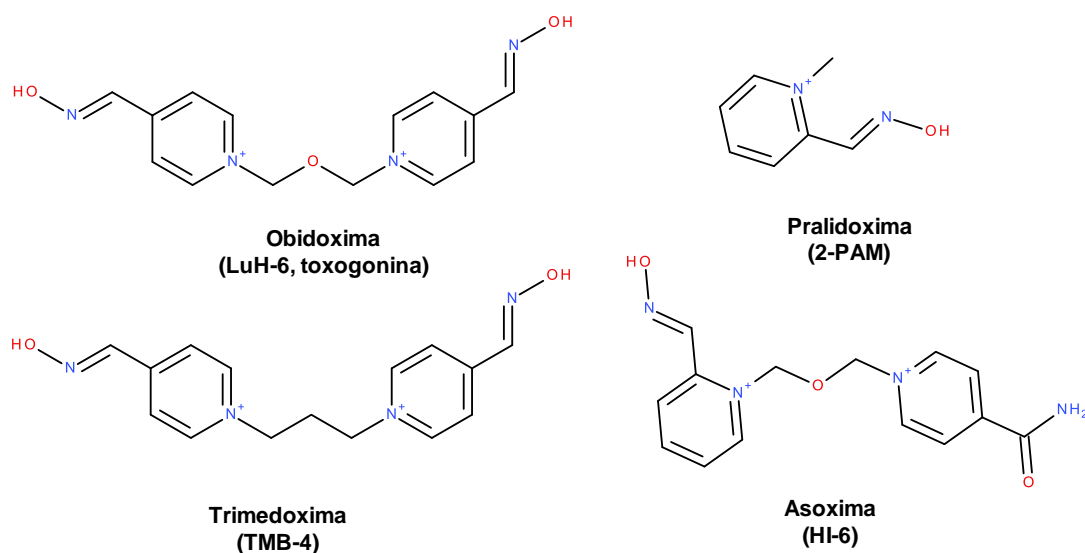


Figura 32. Estructuras de las principales oximas utilizadas para tratar la intoxicación con OP.

Esta limitada penetración se debe a que oximas como la 2-PAM o la toxogonina, tienen carga y deben reaccionar en un medio más lipofílico. Esto se refleja en los valores del coeficiente de partición octanol-agua, $\log P$, que mide la distribución de un compuesto entre estas dos fases en contacto: los compuestos más lipofílicos son más solubles en octanol, mientras que los hidrofílicos lo son en agua.

Hoy en día las intoxicaciones ocasionadas por exposición a OP y algunos agentes nerviosos siguen manejándose con terapias basadas en el uso de compuestos piridinio aldoximas, cuyas tasas de éxito son actualmente limitadas. El catión piridinio dificulta la absorción de OP en el sistema nervioso central (SNC). Además, con frecuencia se une a residuos aromáticos de acetilcolinesterasa inhibida por OP (AChE-OP) en orientaciones que no son efectivas para la reactivación de AChE, esto aunado a la diversidad estructural de los OP impide la reactivación eficiente de AChE.¹¹⁴ Vale la pena mencionar que el mecanismo de la fosforilación de las enzimas en contacto con OP resulta análogo con el de hidrólisis (es decir, los OP son análogos estructurales del sustrato durante el estado de transición en la hidrólisis) y en cada caso da como resultado un conjugado enzimático fosforilado estructuralmente diferente.¹¹⁵ Por lo tanto, ninguna oxima individual, reportada en la literatura, es igualmente eficiente contra una variedad de OP tanto para la reactivación de AChE como BChE.¹¹⁶ Las mejoras de los antídotos OP deben incluir un acceso mucho mejor de los reactivadores de AChE al SNC y una orientación optimizada del nucleófilo de los antídotos dentro del cuello de botella del centro activo de AChE.¹¹⁴

Hablando un poco sobre de la estructura de la oxima 2-PAM y derivadas, las estructuras y las eficacias de reactivación in vitro de antídotos como este basados en núcleos de piridinio aldoxima han evolucionado durante 70 años de investigación para producir bisoximas de bis-piridinio más eficientes, como obidoxima o MMB4. Sin embargo, esos compuestos catiónicos son ineficaces in vivo para la reactivación de la AChE cerebral o para la reactivación de la AChE en cualquier tejido cuando se administran por vía oral, debido a la incapacidad que tienen los cationes piridinio para atravesar las membranas biológicas.¹¹⁴

Con relación a la estructura de la barrera hematoencefálica debido a la presencia de las uniones estrechas entre células endoteliales la única vía de traspaso de esta barrera es el paso transcelular a través de mecanismos de difusión pasiva o cruce mediado por transportador. La membrana fosfolipídica es permeable para pequeñas moléculas lipofílicas y gases, por lo tanto, el peso molecular y el grado de ionización son factores cruciales para el cruce de la barrera. Los iones pequeños tienen limitantes en el acceso al cerebro debido a la alta resistencia transendotelial en el endotelio cerebral. Por lo tanto, es evidente que las moléculas permanentemente cargadas e hidrófilas como las oximas apenas cruzan la barrera hematoencefálica y no pueden alcanzar una concentración terapéutica adecuada. En los últimos años se ha reportado que las oximas utilizadas actualmente para fines terapéuticos si pueden penetrar la barrera hematoencefálica, pero en una proporción de alrededor del 4-10% del nivel plasmático, esto resulta insuficiente para proteger el cerebro contra los OP tomando en cuenta las dosis administradas. Otros estudios han reportado una permeación aún menor, en un rango de 0-3%.⁹⁰

11.1 Modificaciones de residuos estructurales en oximas.

Para mejorar la actividad de las oximas, se han realizado modificaciones estructurales en los residuos de estas moléculas, lo que ha permitido mejorar su estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad y eficacia en el tratamiento de la intoxicación por OP. Estas modificaciones pueden mejorar la capacidad de los médicos para tratar la intoxicación de manera más efectiva y segura.

11.1.1 Diseño de estructuras de oximas sin grupos cargados o cargas netas neutras.

En la última década, se ha vuelto cada vez más claro que para una recuperación efectiva y completa de una intoxicación OP, se necesita una acción antídoto tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso central (SNC). Uno de los mecanismos para que los antídotos atraviesen las membranas biológicas y lleguen al sistema nervioso central (SNC) se basa en la difusión, donde esta resulta más efectiva para las especies moleculares sin carga que se forman por equilibrio con especies ionizadas.¹¹⁴

Los primeros estudios dentro de esta estrategia están relacionados con las oximas terciarias neutras MINA (Monoisonitrosoacetona) y DAM (Diacetilmonooxima), que cruzan muy bien la barrera hematoencefálica, pero su potencia reactivadora es mucho menor que la de las oximas cuaternarias, Figura 35. Además, se ha reportado que dosis ligeramente más altas de la oxima MINA respecto a las administradas con las oximas habituales condujeron a toxicidad, probablemente causada por el producto de descomposición del cianuro de MINA.⁹⁰

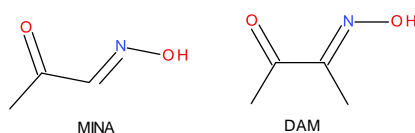


Figura 33. Estructuras de la Monoisonitrosoacetona (MINA) y de la Diacetilmonooxima (DAM)

La estrategia de unión de doble sitio se basa en la interacción del ligando con ambos subsitios aniónicos de AChE, es decir, con el sitio aniónico periférico (PAS), donde el llamado ligando de sitio periférico asegura el anclaje del reactivador, y con el sitio aniónico catalítico (CAS), donde la piridinaaldoxima está enterrada profundamente asegurando la reactivación. Partiendo de esta hipótesis, un estudio informó un reactivador sin carga que consiste en feniltetrahydroisoquinolina unida a piridinaldoxima, Figura 36. Se demostró una buena potencia de reactivación en varios estudios posteriores con AChE in vitro inhibida por tabún y VX, pero el experimento in vivo en el modelo de ratón no ha confirmado los resultados preliminares in vitro, con HI-6 reestableciendo completamente su actividad. El enlace de la fracción feniltetrahydroisoquinolina a la aldoxima de imidazolio mostró una buena reactivación en comparación con los reactivadores estándar in vitro, pero los datos in vivo son insuficientes.⁹⁰

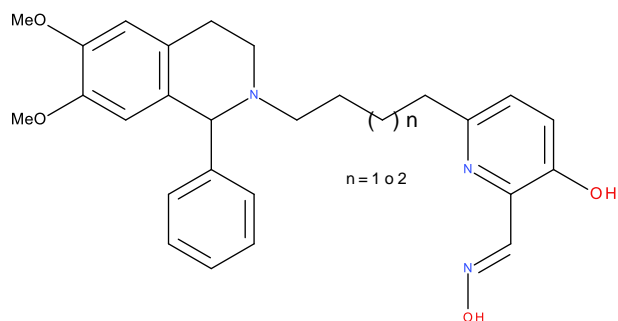


Figura 34. Estructura ejemplo de reactivador sin carga basado en la unión de feniltetrahidroisoquinolina y piridinaldoxima. Adaptado de Ref. 117

Una nueva serie que sigue a las aldoximas de imidazolio, involucró análogos de aminas terciarias zwitteriónicas. Estos compuestos zwitteriónicos se basan en el equilibrio de los estados cargados y no cargados de la molécula, con la presunción de que la forma no cargada podría cruzar la barrera hematoencefálica. La baja toxicidad, la buena disponibilidad general en el SNC y la buena eficacia de reactivación hacen de estos compuestos algunos de los antídotos más prometedores.¹⁰⁶ Sin embargo, a pesar de la buena eficacia *in vitro*, su potencia solo ha sido comparable con 2-PAM. El compuesto principal de este tipo, el RS194B, ha sido probado en macacos después de la administración de etilparaoxón y sarín, y ha mostrado atenuación de los síntomas colinérgicos después de ambos escenarios.⁹⁰

Esta acetamido oxima RS194B, ver Figura 29, es un ejemplo de un antídoto sin carga, pero ionizable con capacidad demostrada para atravesar membranas biológicas, incluida la barrera hematoencefálica, y recuperar eficazmente la actividad de AChE inhibida por OP, tanto *in vitro* como *in vivo*. Los estados de protonación de sus dos grupos ionizables (oxima y amina heterocíclica) se equilibrarán en un ambiente acuoso entre cuatro especies: catiónica, aniónica, zwitteriónica y sin carga. A pH fisiológico, su abundancia relativa se calcula como 93% catiónica, 0.51% zwitteriónica, 6.4% sin carga y una fracción insignificante en la forma aniónica. La buena penetración barrera hematoencefálica de RS194B y su alta biodisponibilidad sugieren que incluso el 6,4% de las especies no cargadas, con

un reequilibrio rápido y constante, puede ser suficiente para una difusión eficiente a través de las membranas biológicas, Figura 37.

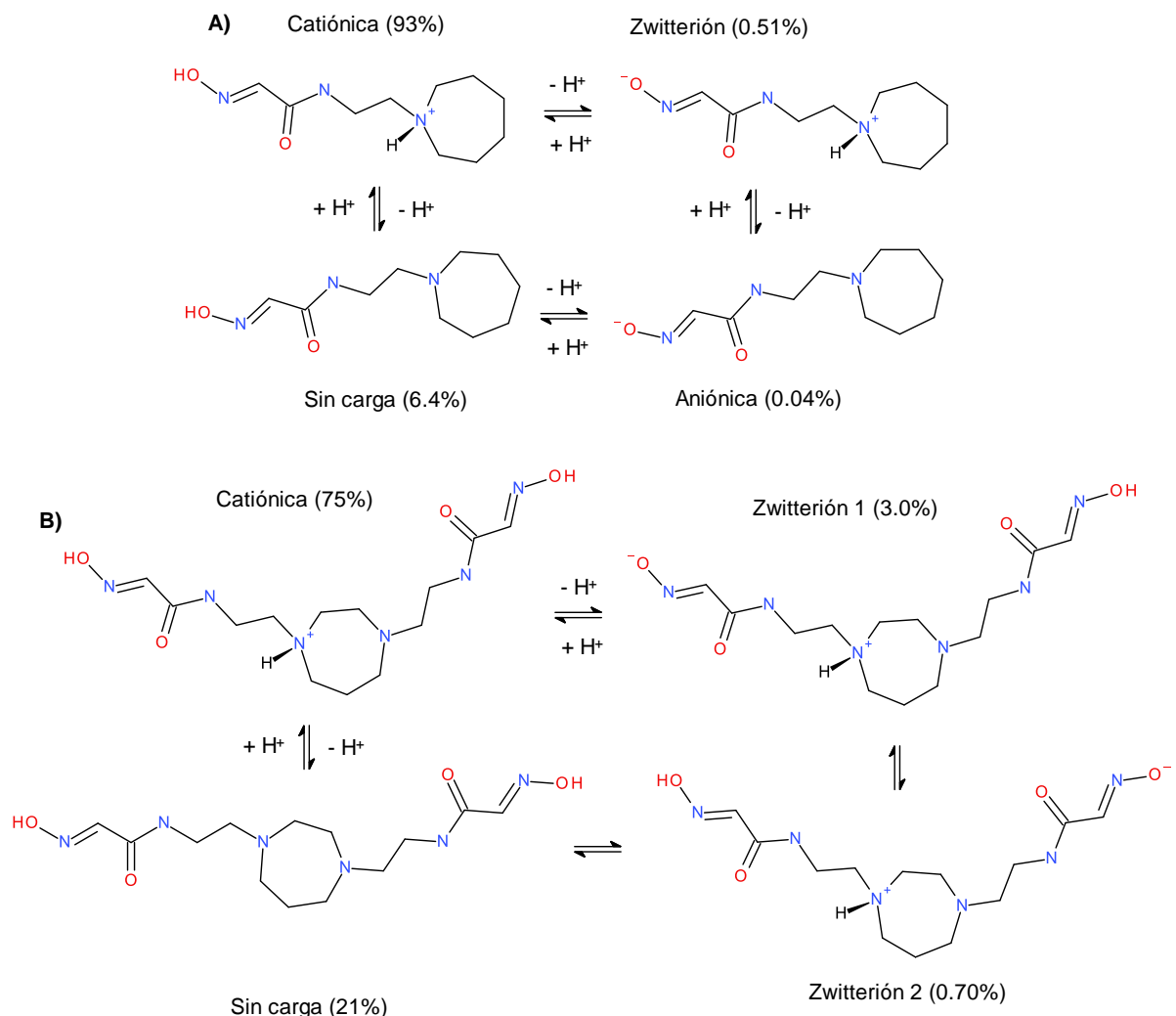


Figura 35. Equilibrios de ionización y porcentaje de abundancia de las formas ionizadas a pH 7.4, (A) para la monoxima RS194B y (B) para la bisoxima LG-703 (4 de las 16 formas más abundantes). Adaptado de la Ref. 114

La reactivación de AChE inhibida por OP (AChE-OP), se basa principalmente en el pequeño porcentaje de RS194B en la forma zwitteriónica que combina un centro catiónico crítico para la unión de AChE con un oximato aniónico que puede iniciar un ataque nucleofílico. La cinética de la reactivación de RS194B reveló una afinidad relativamente débil por la unión productiva de esta monoxima a AChE-OP.

Esto podría ser una consecuencia de la competencia entre sus formas zwitteriónicas menos abundantes y reactivas con las abundantes y mucho menos reactivas, pero también debido a una orientación no productiva del zwitterión RS194B cuando se une al conjugado AChE-OP. Aumentar la fracción de zwitterión o mejorar la unión a AChE-OP en una orientación efectiva lleva a una mayor eficacia del compuesto, ver Figura 38. Una modificación apropiada de la estructura molecular del antídoto tiene el potencial de mejorar ambas propiedades.

Múltiples estudios han comparado grupos de reactivadores cuaternarios estándar y representantes de los no cargados in vitro. Se ha sugerido que el aumento de la lipofilia puede ser deseable para la penetración del SNC, pero se mantiene sujeta a la capacidad de reactivación, la toxicidad y los problemas con la administración parenteral in vivo debido a la disminución de la solubilidad en medios acuosos, ver Tabla 9. Una mayor afinidad de los reactivadores sin carga también puede ser perjudicial en términos de inhibición inversa por parte de los propios reactivadores.¹⁰² Una mayor afinidad con AChE es aceptable solo en el caso de un efecto de reactivación superior, que no se ha observado en ningún estudio.⁹⁰

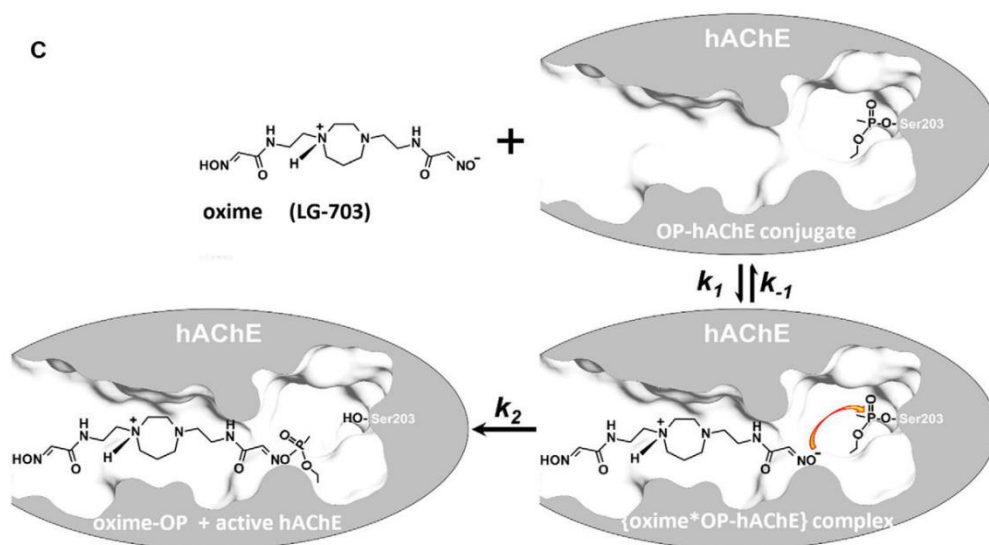
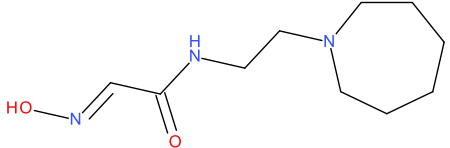
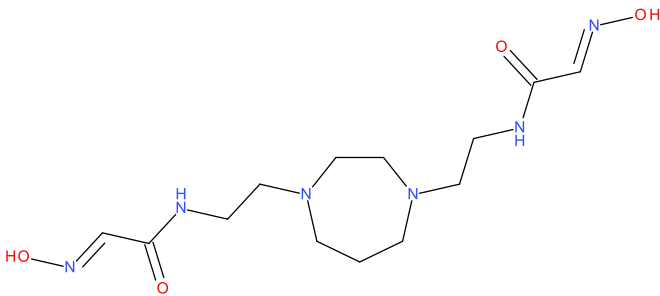
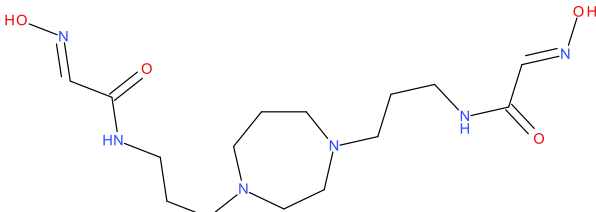
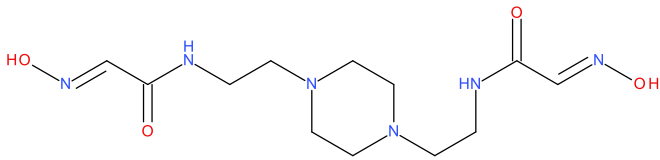
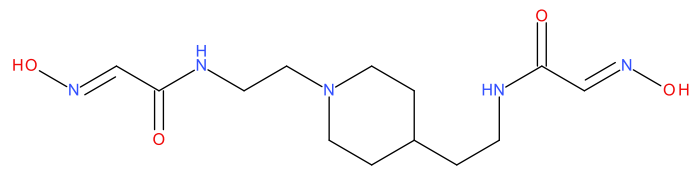
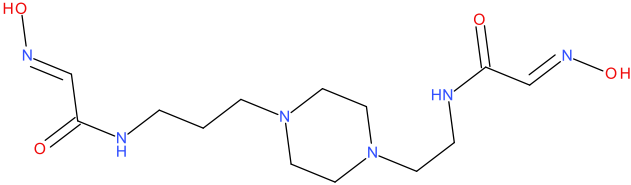
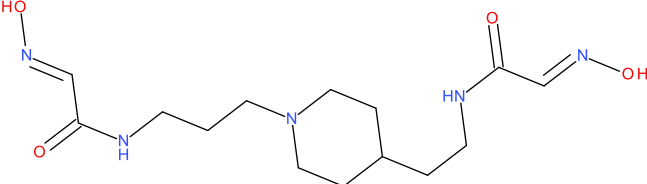
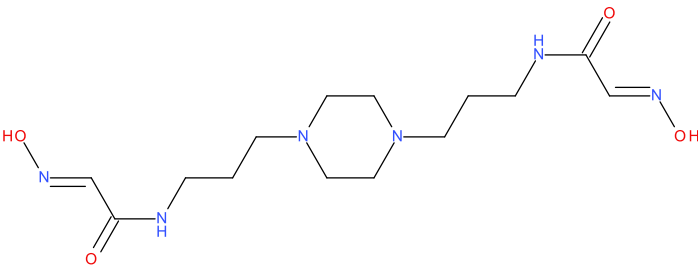
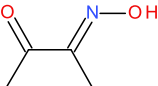
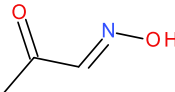
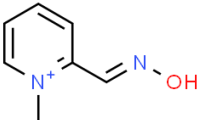
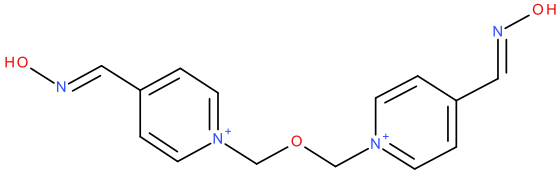


Figura 36. Mecanismo general de reactivación de hAChE con VX: formación del complejo VX-AChE y liberación de la Ser-203 por la oxima LG-703. Adaptado de la Ref.114

Tabla 9. Estructuras de bisoximas diseñadas a partir de RS194B y sus respectivos valores de log P para sus especies neutras y valores para oximas de uso común (DAM, MINA, 2-PAM, Obidoxima (LuH-6), etc.). Adaptado de la Ref. 114

Oxima	Estructura química	log P neutral
RS194B		0.58
LG-703		-1.44
LG-804		-1.45
LG-700		-0.55
LG-823		-0.52

Oxima	Estructura química	log P neutral
LG-750		-1.42
LG-829		-1.29
LG-747		-1.16
DAM		0.4
MINA		0.4
2-PAM		1.0
LuH-6		1.1

11.1.2 Modificaciones de residuos estructurales en oximas reactivadoras de AChE para incrementar su lipofilia.

Aumentar la lipofilia de un compuesto es otra ruta posible para mejorar la penetración en el cerebro. La síntesis de análogos de 2-PAM con una cadena más larga en el nitrógeno cargado en lugar de metilo para mejorar la lipofilia condujo a compuestos con una penetración mejorada a través de la barrera hematoencefálica. Se determinó una relación de penetración del 30% mediante microdiálisis in vivo en ratas, pero la eficacia de reactivación de AChE fue dos veces menor que la de 2-PAM original, y la utilidad de estos compuestos se vio limitada aún más por su toxicidad significativa.⁹⁰

La incorporación de un átomo de flúor en el anillo heterocíclico de oximas de piridinio ha mostrado un aumento de la lipofilia y una mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica. Las mediciones de permeabilidad de membrana utilizando el método de ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (PAMPA) mostraron que la permeabilidad se correlaciona positivamente con el número de átomos de flúor. El valor de log P para la oxima bisfluorada (-6.2) fue mejor que para la oxima monofluorada (-6.7), y ambos valores fueron mejores que para los estándares propranolol (-5.1) y warfarina (-6.0), Figura 39.⁹⁰

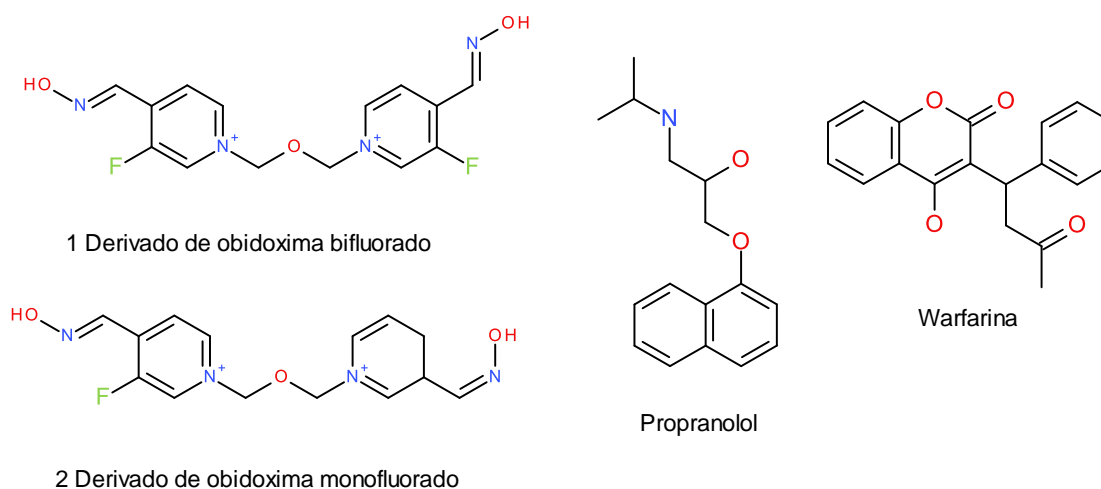


Figura 37. Estructuras químicas de un derivado de obidoxima bifluorado y otro monofluorado, en comparación con Propranolol y Warfarina. Adaptado de la Ref.90

La eficacia de los análogos fluorados de la oxima K203 para reactivar la AChE inhibida por tabún se comparó con la de la oxima K203, un reactivador estructuralmente adecuado para reestablecer la actividad de AChE después de la exposición a tabún, Figura 40. K203 posee una penetración deficiente en el cerebro, mientras que se estimó que su análogo fluorado tendría una mayor biodisponibilidad cerebral y, por lo tanto, un perfil de reactivación mejorado. Desafortunadamente, ni la penetración de la barrera hematoencefálica ni la eficacia de reactivación fueron mejores que para K203.⁹⁰

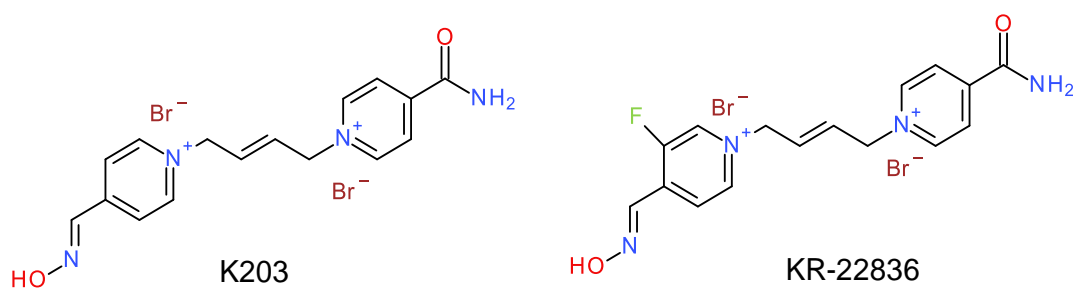


Figura 38. Estructuras Químicas de la Oxima K203 y de su derivado monofluorado KR-22836.

Algunos otros estudios han descrito otros análogos lipofílicos de reactivadores basados en oximas, como las oximas de fenoxialquil piridinio, que tienen un mejor potencial de reactivación en el SNC.¹¹⁸ Las pruebas in vivo en ratas después de la administración de sustitutos de sarín y VX mostraron una mayor reducción en las convulsiones en comparación con 2-PAM. Sin embargo, en general, el aumento de la lipofilia de las oximas reactivadoras y con ello la mejora de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica van de la mano con un mayor riesgo de neurotoxicidad y poca solubilidad.⁹⁰

11.1.3 Modificaciones de residuos estructurales en piridinio aldoximas y ácidos hidroxámicos

En general, se han desarrollado y probado diversos tipos de oximas derivadas de modificaciones de residuos de α -nucleófilos como piridinio aldoxima (PAM) y ácido hidroxámico (HA) que ofrecen beneficios sustanciales como eliminadores de OP en función de sus desempeños con base en su estructura-reactividad, su mecanismo

catalítico de inactivación de OP y su potente eficacia demostrada para la descontaminación de etil-paraoxon (POX) en el modelo de piel porcino.¹⁰⁸ Estos resultados respaldan fuertemente su potencial de desarrollo como descontaminante tópico de OP. Como un enfoque para prevenir la posible absorción percutánea asociada con moléculas lipofílicas de α -nucleófilos o de tamaño pequeño como lo es el componente neutro diacetil monoxima (DAM) contenido en Dekon-139 en RSDL®, estos núcleos de compuestos α -nucleófilos se han conjugado con diversos residuos ® que constan de un espaciador terminado con un grupo polar o cargado, como lo es un carboxilato, alcohol o amina primaria, Tabla 10 y Tabla 11.¹¹⁹

Tabla 10. Compuestos con núcleos de piridinio aldoxima (PAM) modificados con unión a residuos polares o cargados y sus valores de pK_a y $\log P$. Adaptado de la Ref. 119

Compuesto	Núcleo de Oxima (Oxime core)	Residuo modificado (Scaffold R)	pK_a (oxima)	$\log P$ calculado
Dekon 139	DAM	—	9.32	0.3
2-PAM	2-PAM	H ₃ C —	7.75	0.9
2	3-PAM	HO ₂ CCH ₂ —	9.2	-6.783
3	3-PAM	HO ₂ C(CH ₂) ₂ —	9.2	-6.287
4	3-PAM	HO(CH ₂) ₂ —	9.2	-3.509
9	4-PAM (3-Cl)	HO ₂ C(CH ₂) ₂ —	8.3	-6.287
10	4-PAM (3-Cl)	HO(CH ₂) ₂ —	8.3	-3.509
11	4-PAM (3-F)	HO ₂ CCH ₂ —	7.9	-6.721
12	4-PAM (3-F)	HO ₂ C(CH ₂) ₂ —	8.0	-6.546

13	Distinto a piridinio (Non Pyridinium)	HO-	10.8	1.830
----	--	-----	------	-------

Tabla 11. Compuestos con núcleos de ácidos hidroxámicos (HA) modificados con residuos polares o cargados y sus valores de pK_a y $\log P$. Adaptado de la Ref. 119

Compuest o	Núcleo de Oxima (Oxime core)	Residuo modificado (Scaffold R)	pK_a (HA)	$\log P$ calculado
15	Ácido hidroxámico (HA)	HO ₂ CCH ₂ -	8.4	-0.811
16	Ácido hidroxámico (HA)	HO ₂ C(CH ₂) ₂ -	9.1	-0.711
17	Ácido hidroxámico (HA)	HO ₂ C(CH ₂) ₃ -	9.3	-0.436
18	Ácido hidroxámico (HA)	HO ₂ CCH ₂ NHCH ₂ -	6.8	-3.871
19	Ácido hidroxámico (HA)	HO ₂ CCH ₂ N(CH ₃) CH ₂ -	6.8	-3.115
24	Ácido hidroxámico (HA)	HN(CH ₃)CH ₂ -	10.1	-1.857
25	Ácido hidroxámico (HA)	HO(CH ₂) ₃ -	9.3	-1.701
26	Ácido hidroxámico (HA)	H ₂ NCH(CH ₂ OH)-	9.0	-2.928
28	Dímero de HA	HO ₂ CCH ₂ -	8.8	-3.580
29	Dímero HA	HO(CH ₂) ₂ -	8.8	-2.12

Estos compuestos en general han demostrado mediante su empleo en ensayos *in vitro* beneficios sustanciales actuando como descontaminantes de OP en función de sus tendencias de estructura-reactividad, su mecanismo catalítico de inactivación de OP y su potente eficacia demostrada para la descontaminación de POX en el modelo de piel porcina, mejorando su tamaño molecular, hidrofiliidad, estabilidad a valores menores de pH y eficacia en la hidrólisis de OP con respecto a Dekon-139.

Asimismo, se ha planteado que los conjugados de oxima/HA-polímero pueden ser muy ventajosos en aplicaciones tópicas, ya que proporcionan una vía excelente para reducir aún más la permeación y facilitar la duración prolongada de acción a través de la farmacocinética de polímeros.¹¹⁹

11.1.4 Estrategias en el diseño de compuestos reactivadores de AChE en el estado envejecido.

El estado envejecido de AChE es una forma termodinámicamente estable, y la reactivación de la AChE en este estado de envejecimiento (resurrección) presenta algunas dificultades para superar los cambios conformacionales y las redes de enlaces de hidrógeno dentro del sitio activo de AChE envejecido. Se señala que el estado envejecido de la enzima establece cuatro puentes de hidrógeno con el residuo envejecido, uno entre el oxianión fosforilado y el residuo de histidina de la tríada catalítica y tres enlaces de hidrógeno adicionales con el agujero de oxianión, Figura 41.⁴⁷

Múltiples autores han establecido que la barrera de energía significativa para la sustitución nucleofílica entre las oximas y la AChE envejecida se debe a la fuerte interacción π - π entre Trp86 y los sustratos de piridinio. Así mismo se han propuesto algunas soluciones para superar esta barrera energética, como introducir un sustituyente como enlace entre el piridinio y el electrófilo, aumentar el tamaño y la reactividad del átomo a S o Se, o aumentar el tamaño del anillo aromático para inducir efectos estéricos para alejar el compuesto de Trp86, o aumentar la electrofilicidad del grupo metilo en las oximas derivadas de metilpiridinio, a través de la sustitución. Esto sugiere una razón adicional por la cual las oximas han encontrado un uso limitado en la reactivación de AChE envejecido, que la mayoría contienen piridinio en sus estructuras.⁴⁷

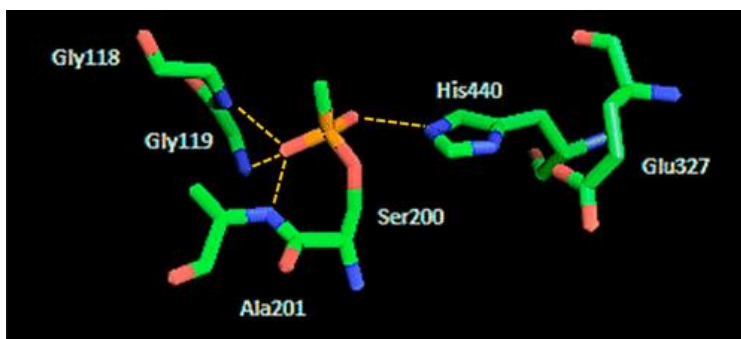


Figura 39. Sitio activo de AChE envejecida con un OP del tipo fosfonato de *Torpedo californica*. Las líneas discontinuas muestran las interacciones de puente de hidrógeno del monoanión fosfonilo en el sitio del oxianión (Gly118, Gly119, Ala201) y con His440. Los colores de los átomos son: C-verde, N-azul, O-rojo y P-anaranjado. Recuperado de la Ref. 120

Por lo tanto, un reactivador exitoso de AChE envejecida tiene que unirse para interrumpir esta red de puentes de hidrógeno o para causar cambios conformacionales significativos dentro del sitio activo, reduciendo así la fuerza del puente de hidrógeno para permitir la reactividad del oxianión fosforilado, al tiempo que facilita el estado de transición deseado para una realquilación electrofílica de la AChE envejecida, lo que puede proporcionar una ruta para revertir el envejecimiento.⁴⁷

El reciente descubrimiento de nuevos nucleófilos no pertenecientes al grupo de oximas presenta marcos químicos completamente nuevos para crear una mejora en el estándar de atención. Uno de los compuestos que se ha desarrollado y probado en los últimos años para estos fines es el C8 (2-(pirrolidina-1-ilmetil) piridina-3-ol) perteneciente a los compuestos denominados bases de Mannich y que es derivado de precursores de metido-quinona (QMPs por sus siglas en inglés), Figura 42.¹²¹

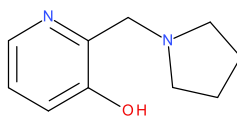


Figura 40. Compuesto C8, 2-(pirrolidina-1-ilmetil) piridina-3-ol.

Una ventaja clave de este tipo de compuestos es que abordan el problema adicional del envejecimiento, ya que se ha demostrado que recuperan pequeñas cantidades de actividad del AChE envejecida.¹⁰² Las bases de Mannich son β -aminoalcoholes aromáticos, de los cuales se ha reportado que interrumpen esta red de puentes de Hidrógeno en el estado envejecido de AChE. La orientación muy específica de los donantes y aceptores de puentes de hidrógeno puede explicar la alta afinidad por el sitio activo de AChE y la rápida tasa de reactivación, además de la capacidad de reestablecer el residuo aniónico de Ser203 de AChE envejecida, Figura 43.⁴⁷

Después de casi 70 años de esfuerzo, se ha logrado recuperar la actividad de la forma envejecida de AChE, dicha reactivación se ha demostrado después del envejecimiento ocasionado por pesticidas organofosforados y por agentes nerviosos organofosfonados. Sin embargo, queda trabajo por hacer para crear un fármaco terapéutico con toda la actividad, eficacia y selectividad deseadas.⁴⁷

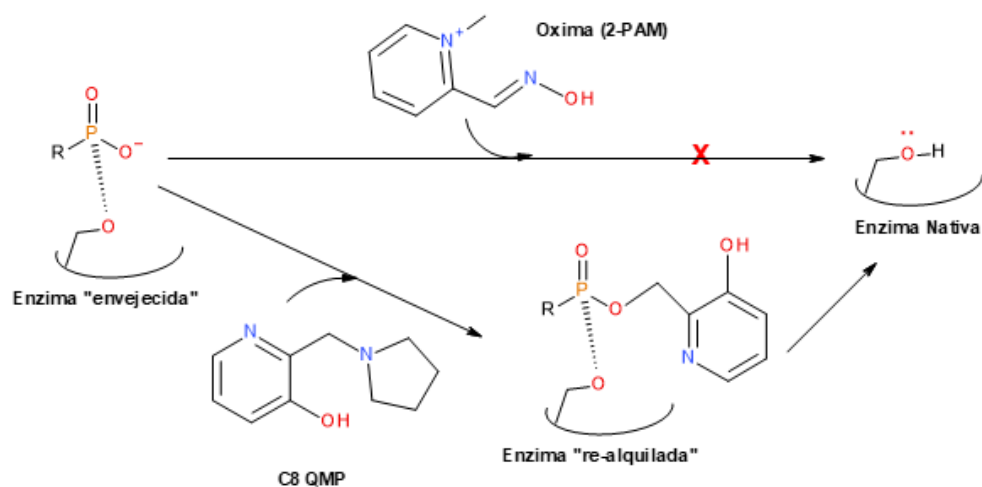


Figura 41. Esquema de reactivación de AChE envejecida con ayuda del compuesto C8. Adaptado de la Ref. 121

12. DISCUSIÓN

Dado lo expuesto en los párrafos anteriores, resulta importante desarrollar sistemas basados en oximas como una estrategia importante y estudiada para tratar la intoxicación ocasionada por OP dado que la exposición a estos agentes tóxicos sigue resultando un tema vigente de preocupación en el sector salud y en la seguridad de la población a nivel internacional, ya sea por contacto con los crecientes medios agrícolas o bajo la existencia de un riesgo latente de exposición en temas relacionados al terrorismo y la guerra, dos fines para los cuales desafortunadamente siguen siendo empleados estos compuestos.

A través de una revisión en bases de datos públicas como la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos,¹²² se han analizado diversos estudios clínicos relacionados con la administración de sistemas basados en oximas para tratar las intoxicaciones con OP. Los resultados de esta revisión resaltan la necesidad de realizar más investigaciones en la fase preclínica para el uso de este tipo de sistemas. En el análisis de los estudios encontrados, solamente se observaron investigaciones relacionadas con el uso de sistemas basados en la oxima MMB4 DMS y la 2-PAM, en la fase preclínica y en las fases I y II clínicas. Sin embargo, desde esta base de datos no es posible acceder a los resultados completos como ensayos clínicos formales para dichos estudios, faltando tanto el tratamiento que se hizo de los datos como las conclusiones derivadas del estudio. Esto evidencia una brecha de conocimiento en cuanto a la eficacia y seguridad de este sistema en etapas más avanzadas de la investigación clínica.

En contraste, y en relación con otros compuestos utilizados de forma complementaria para el tratamiento de intoxicaciones por OP, los estudios identificados se centraron en la fase I clínica de compuestos antagonistas muscarínicos ampliamente conocidos en el campo, como atropina y escopolamina. Estos estudios se enfocaron en mejorar la determinación de la dosis terapéutica adecuada y comparar las distintas vías de administración disponibles para el tratamiento de intoxicación por OP.

Además, algunos estudios de fase I también exploraron el uso de bioeliminadores, como el PRX-105, una versión recombinante de la enzima AChE que se une a los OP por afinidad y promueve su eliminación del organismo. Estos enfoques buscan desarrollar terapias más efectivas y mejoradas para el tratamiento de intoxicaciones por OP.

Dado que la efectividad de las oximas puede verse comprometida por la falta de disponibilidad de estos fármacos en algunas áreas, así como por la resistencia que algunos plaguicidas han desarrollado a lo largo del tiempo resulta crucial fomentar la investigación sobre el desarrollo de nuevas terapias basadas en oximas para el tratamiento de intoxicaciones por OP, sobre todo en México, puesto que resulta esencial para mejorar la atención médica y la prevención de estas intoxicaciones en el país, las cuales se han ido incrementando de forma exponencial en relación a la demanda de producción agrícola de la región.

El desarrollo de nuevas terapias basadas en oximas podría mejorar significativamente la capacidad de los médicos y profesionales de la salud para tratar las intoxicaciones por OP en México. Esto podría ayudar a reducir el número de muertes y enfermedades relacionadas con el uso de OP en el país y en el mundo.

Existen diversas estrategias farmacéuticas que pueden mejorar la biodisponibilidad de los agentes terapéuticos basados en oxima y permitir que estos lleguen al sistema nervioso central para revertir los efectos tóxicos de los OP, tales como: la formulación de nanopartículas, la utilización de sistemas de liberación controlada y la modificación química de las oximas. Estas estrategias son de gran importancia en el tratamiento de la intoxicación por agentes nerviosos y pueden mejorar la eficacia terapéutica de las oximas. A pesar de la diversidad de estrategias para optimizar el uso de estos agentes el desarrollo de sistemas farmacéuticos con compuestos basados en oxima para tratar intoxicaciones por OP es un área de investigación activa. Las formulaciones de liberación controlada, los sistemas de administración transdérmica y la nanotecnología son algunas de las estrategias que se están investigando para mejorar la eficacia terapéutica de los compuestos basados en oxima en el tratamiento de la intoxicación por OP.

Los agentes basados en oxima que catalizan la hidrólisis de los OP podrían diseñarse utilizando principios similares a los utilizados en el diseño de agentes terapéuticos basados en oxima para tratar la intoxicación por OP. Es decir, estos agentes deberían tener grupos funcionales de oxima que sean capaces de reactivar las enzimas colinesterasas y que también sean capaces de catalizar la hidrólisis de los OP.

El incorporar otros grupos funcionales durante el diseño del agente basado en oxima para mejorar la afinidad por los OP y la velocidad de hidrólisis de estos compuestos, como lo es la coordinación con metales como Zn resulta una estrategia prometedora no solo para mejorar la catálisis de la hidrólisis de los OP, sino también para revertir el efecto inhibitorio que tienen los OP en AChE y posiblemente en otras serina esterasas como BChE y NTE, y junto con alguna de las diversas estrategias para el diseño, mejorar de forma sustancial los agentes terapéuticos utilizados para tratar este tipo de intoxicaciones de forma expedita.

Una vez diseñados, los agentes basados en oxima que catalicen la hidrólisis de los OP podrían utilizarse en aplicaciones ambientales, como la limpieza de sitios contaminados con OP. Estos agentes también podrían ser utilizados en aplicaciones industriales, como la degradación de OP utilizados en procesos químicos, o mejor aún, podrían atender una necesidad persistente para degradar toneladas de agentes químicos de guerra organofosforados que aún continúan resguardados en varios países o bajo la posesión de grupos terroristas, que siguen siendo utilizados con fines bélicos y que representan un riesgo latente para la seguridad de la población a nivel mundial.

La intoxicación por OP es un problema de salud pública a nivel mundial, pero hay diferencias significativas en la cantidad de proyectos de investigación y publicaciones científicas que tratan sobre terapias para esta afección entre México y el resto del mundo. A pesar de que México es uno de los países con mayor uso de plaguicidas a nivel mundial, lo que ha llevado a que la intoxicación por estos productos resulte un problema de salud pública relevante no se ha tenido el impulso suficiente para el desarrollo de proyectos de investigación y estudios científicos que

busquen desarrollar, mejorar o siquiera percibir sistemas para tratar la intoxicación por OP, algo que resulta como una asignatura pendiente hoy en día.

La regulación sanitaria en México necesita fomentar el uso, desarrollo y mejora de tratamientos contra la intoxicación por OP para disminuir y prevenir los casos de intoxicación en las regiones agrícolas del país. La exposición a estos plaguicidas es un riesgo grave para la salud humana y la regulación debe ser más estricta para garantizar la seguridad de los trabajadores agrícolas y las comunidades cercanas a los campos de cultivo. También debe garantizarse que los trabajadores agrícolas reciban capacitación adecuada sobre los riesgos asociados con el uso de plaguicidas y los protocolos de seguridad para minimizar la exposición. Además, es necesario establecer medidas para monitorear la exposición y registrar los casos de exposición, así como para asegurar que los trabajadores agrícolas tengan acceso a atención médica de calidad en caso de intoxicación.

Así mismo sabiendo que los OP pueden contaminar el suelo y el agua, lo que puede tener consecuencias graves para la salud humana y la biodiversidad, estos productos químicos también pueden afectar a los organismos presentes en un sitio de cultivo, como los polinizadores, los depredadores naturales y otros animales salvajes. Es entonces que la regulación ambiental mexicana también debe incrementar los esfuerzos para fomentar el uso, desarrollo y mejora de compuestos como pueden ser las oximas para degradar los OP persistentes y con ello tratar la contaminación ambiental ocasionada por el uso desmedido de estos compuestos, con el fin de contrarrestar el efecto contaminante que se lleva a cabo desde hace años en estas zonas.

*Tabla 12. Resumen de los usos y desventajas de las principales oximas reportadas en la literatura. A: Detección de OP, B: Descontaminación de suelo, C: Descontaminación por contacto, D: Tratamiento preventivo, E: Tratamiento por intoxicación. * En estudio.*

Oxima	Uso	Tipos de OP	Vía de administración	Desventajas
Pralidoxima	A y E	Malatión Paratión Clorpirifós Diclorvos	Intravenosa Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Poca biodisponibilidad • Baja estabilidad en circulación • Eficacia limitada

		Paraoxón Fentión Acefato Dimetoato		<ul style="list-style-type: none"> • Ventana terapéutica reducida (dosis)
Obidoxima	E	Sarín Somán Tabún VX	Intravenosa Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Poca biodisponibilidad • Baja estabilidad en circulación • Toxicidad • Interacciones con otros medicamentos • Eficacia limitada
Trimedoxima	C	paraoxón DFP VX tabún sarín somán	Intravenosa	Escasa información pre-clínica
Asoxima	C	Paratión Tabún Sarín	Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Poca biodisponibilidad • Baja estabilidad en circulación • Eficacia limitada
RS194B	E*	Sarín Paraoxón	Escasa información pre-clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa información pre-clínica • Poca afinidad por el complejo AChE-OP
MMB4 MDS	D* y E*	tabún VX Ciclosarín Sarín somán	Intravenosa Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> • Poca biodisponibilidad • Baja estabilidad en circulación • Eficacia no comprobada
DAM	C y E	Paratión Malatión Clorpirifós TEPP Fentión Diclorvos Sarín Somán VX	Tópica (RSDL®)	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones de aplicación agresivas para la piel (pH > 11) • Uso limitado en descontaminación tóxica.
2a, 2b	A*	sarín	N/A	Poca información científica

		DFP		
Complejos Zinc-Oximato	B*, C* y E*	paraoxón paratión	Escasa información pre-clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Poca solubilidad en matrices hidrofóbicas • Interacción con agentes químicos de la matriz
LG-703	E*	Sarín Somán VX	Escasa información pre-clínica	Escasa información pre-clínica
K203	E*	sarín tabún VX	Escasa información pre-clínica	Escasa información pre-clínica

12.1 Aspectos fundamentales en el diseño de agentes terapéuticos efectivos en la desintoxicación de OP.

En lo que respecta al desarrollo de un agente ideal de oxima para revertir la intoxicación por OP, este debe cubrir múltiples aspectos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos para resultar factible.

Algunos aspectos farmacocinéticos y de administración del posible agente conllevan:

- El estar presente en concentraciones suficientes durante un periodo de tiempo suficiente tanto en el compartimento periférico (sinapsis neuromusculares) como en el central (áreas cerebrales colinérgicas)
- Contar con una vía estándar de autoadministración para primeros auxilios o que pueda ser administrada de forma práctica por un compañero (Intramuscular, Intranasal, tópica)
- Coadministración de un inhibidor del transportador de eflujo P-gp para prolongar sus concentraciones plasmáticas y su biodisponibilidad en el SNC.
- Verificar que tenga un bajo nivel de unión a proteínas plasmáticas.
- Encapsulamiento en nanopartículas, lo cual serviría para prolongar el tiempo de circulación y la orientación cerebral (los reactivadores deben alcanzar sus concentraciones efectivas en su forma libre en el líquido extracelular del cerebro, específicamente en el sistema colinérgico que es el principal sitio

diana), así como la administración de más de un compuesto activo en conjunto.

Algunos aspectos farmacodinámicos y de diseño químico implican:

- Tener una amplia ventana terapéutica o concentraciones eficaces y tóxicas bien definidas.
- Estructuras no cargadas o con carga total neutra que contenga sustituyentes añadidos del tipo detergente fenoxialquilo, cloro y/o flúor que aumenten la lipofilia general de la molécula y que favorezcan la penetración en la barrera hematoencefálica.
- Estructuras con espaciadores (linkers) de cadena alifática de entre 8C y 12C aproximadamente, para favorecer la introducción del residuo nucleofílico al subsitio catalítico a través del cuello de garganta de la AChE y la interacción del terminador con el PAS.
- La coordinación con metales como Zn (II) y Cd (II) para potenciar el efecto nucleofílico al disminuir el pK_a del grupo oxima y estabilizar el sustrato en el estado de transición de forma electrofílica por interacción directa del catión metálico. Lo cual aumenta la efectividad y selectividad en los procesos de detección y degradación de OP.
- La conjugación con glucosa o galactosa puede facilitar su transporte a través de GLUT-1. También puede mejorar la biodisponibilidad del agente, con ello atravesar en mayor proporción la Barrera hematoencefálica.

Tomando en cuenta los aspectos detallados anteriormente, se podrían proponer diversos diseños estructurales de agentes terapéuticos basados en oximas para la desintoxicación y degradación de OP, como lo es uno de ellos el siguiente ejemplo de la Figura 44.

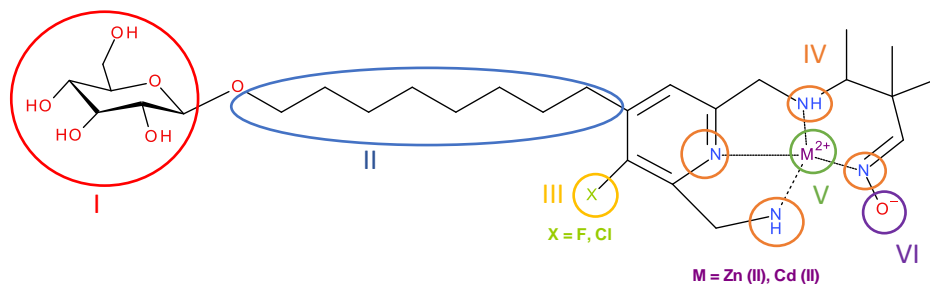


Figura 42. Diseño estructural propuesto como posible agente terapéutico basado en oxima para la desintoxicación y degradación de OP. I. Residuo de Glucosa, II. Cadena alifática de 8 Carbonos como espaciador, III. Grupo Halógeno que puede ser Flúor o Cloro, IV. Ligando polidentado, V. Cation metálico, VI. Anión Oximato.

La estructura anterior de la Figura 44 es una de las propuestas derivada del abánico de estrategias que pueden implementarse en el diseño y desarrollo de agentes basados en oximas para el tratamiento de pacientes con intoxicaciones provocadas por OP, y contempla aspectos relevantes en su estructura que pueden coadyuvar no sólo en su absorción y distribución para llegar al sitio de interés terapéutico, sino que también pueden ser planteados para mejorar su eficacia terapéutica, tal como el apartado I, en el cual el residuo de glucosa puede ayudar a facilitar la permeación de la barrera hematoencefálica a través del transporte con GLUT1 y en general participar en la mejora de la biodisponibilidad del agente, así como también puede interactuar con el PAS al exterior del sitio activo de la AChE y con ello mejorar el arribo al sitio catalítico y posteriormente su estabilidad al interior. De igual forma el apartado II de la estructura propuesta puede interactuar con los residuos aromáticos del sitio estrecho o cuello de botella de la enzima y junto con la longitud que este enlazador le aporta a la estructura puede mejorar de la difusión hacia el sitio activo de la enzima a través de este sitio estrecho. Como se revisó anteriormente la adición de grupos alógenos como en el apartado III de esta propuesta pueden mejorar la lipofilia de la molécula y con ello la biodisponibilidad de esta. La inclusión de ligantes polidentados como se señala en la sección IV de la molécula propuesta favorece la formación de ciclos de 5 o 6 miembros que brindan estabilidad al compuesto de coordinación y que junto al cation metálico como estrategia señalada en el apartado V incrementa el potencial nucleofílico del

grupo oxima, favoreciendo su desprotonación para tener como estrategia adicional señalada en la sección VI una forma con mayor actividad nucleofílica como lo es el anión oximato, además de participar en la estabilización del sustrato (OP) durante el estado de transición en la reactivación de la enzima y posteriormente en la hidrólisis del OP.

Adicionalmente pueden considerarse para su uso estrategias complementarias relacionadas con la administración de estos posibles agentes terapéuticos, como lo es la coadministración junto con un inhibidor de transporte de la P-glicoproteína como el tariquidar (TQD) para mejorar la biodisponibilidad del agente terapéutico en el sistema nervioso central y en la circulación. De igual forma la vía de administración es un aspecto fundamental para tomar en cuenta y una estrategia implicaría el desarrollo de una vía alternativa como la administración intranasal para fomentar la acción inmediata del agente o una formulación tópica si se desea descontaminar sitios de exposición directos e importantes como la piel. Con la finalidad de tratar de prevenir cualquier tipo de interacción con macromoléculas del entorno biológico y con ello favorecer la orientación cerebral hacia el sistema colinérgico como principal diana puede recurrirse al encapsulamiento del posible agente terapéutico en nanopartículas.

Finalmente cabe destacar una vez más que el desarrollo de este tipo de propuestas para encontrar nuevos tratamientos dirigidos a las intoxicaciones por OP estará soportado en los esfuerzos que las agencias de investigación científica del país y del mundo dediquen a la síntesis y evaluación tanto in vitro como in vivo de estas moléculas, para evaluar su eficacia y seguridad, dos aspectos que han quedado rezagados dentro de los intereses de la investigación en este campo y que valdría la pena retomar e impulsar para aspirar al desarrollo de nuevos tratamientos que puedan ser sometidos a ensayos preclínicos, clínicos y posteriormente a su aprobación regulatoria sanitaria para llegar a cubrir un tema de salud pública latente.

13. CONCLUSIONES

- El uso de los sistemas basados en oximas ha mostrado resultados prometedores en la descontaminación y tratamiento de intoxicaciones por OP de acuerdo con lo publicado en estudios internacionales.
- Existe la necesidad de desarrollar y utilizar nuevos sistemas basados en oximas más eficientes como agentes descontaminantes clínicos y medioambientales para tratar las intoxicaciones por OP y agentes nerviosos así como problemas de contaminación asociados con los OP.
- La información sobre estudios preclínicos de oximas y otras alternativas terapéuticas para abordar intoxicaciones por OP es escasa e incompleta en la literatura científica internacional.
- Se observa una falta de investigación en este campo en México, Latinoamérica y en países en vías de desarrollo con producción agrícola relevante y una problemática particular en este tema.
- Los estudios realizados en el diseño de alternativas terapéuticas para intoxicaciones por OP, como los sistemas basados en oximas, se han realizado principalmente en países en los que ya no se emplean este tipo de compuestos.
- Hay una brecha en el conocimiento de tratamientos para intoxicaciones con OP y protocolos de atención tanto para el personal de salud como para los usuarios que manejan directamente los OP.
- Se debe promover la difusión y divulgación de información científica actualizada sobre los tratamientos para intoxicaciones por OP, especialmente en contextos agrícolas donde el uso de estos productos es frecuente.
- La capacitación de profesionales de la salud y trabajadores agrícolas en el manejo adecuado de OP y en el reconocimiento y tratamiento de intoxicaciones es fundamental para reducir los riesgos para la salud humana.
- Es necesario fomentar la colaboración entre investigadores, instituciones y agencias reguladoras, tanto en México como en otros países agrícolas, para impulsar la investigación y el desarrollo de soluciones efectivas y seguras para el tratamiento de las intoxicaciones por OP y acciones de remediación medioambientales.
- La detección y degradación de CWA mediante el uso de oximas ha emergido como un campo prometedor. Sin embargo, a pesar de los avances logrados hasta la fecha, existen desafíos persistentes relacionados con la selectividad, la sensibilidad y la simplicidad de los métodos de detección.

14. REFERENCIAS

- ¹ Sydnes, L. K. Nerve agents: from discovery to deterrence. *Nature* **2020**, 583 (7814), 28–29. DOI: 10.1038/d41586-020-01910-8
- ² Tudi, M.; Daniel Ruan, H.; Wang, L.; Lyu, J.; Sadler, R.; Connell, D.; Chu, C.; Phung, D. T. Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18 (3), 1112. DOI: 10.3390/ijerph18031112
- ³ García Hernández, J.; Leyva Morales, J. B.; Martínez Rodríguez, I. E.; Hernández Ochoa, M. I.; Aldana Madrid, M. L.; Rojas García, A. E.; Betancourt Lozano, M.; Perez Herrera, N. E.; Perera Rios, J. H. ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN SOBRE PLAGUICIDAS EN MÉXICO. *Rev. Int. Contam. Ambient.* **2018**, 34 (esp01), 29–60. DOI: 10.20937/rica.2018.34.esp01.03
- ⁴ Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. *Tabla de límites máximos de residuos*. Gobierno de México, **2020**. <https://www.gob.mx/senasica/documentos/limites-maximos-de-residuos-toxicos-y-contaminantes?state=published> (accedido el 15/05/2023).
- ⁵ Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. *Registro sanitario de plaguicidas y nutrientes vegetales*. Gobierno de México, **2019**. <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/registro-sanitario-de-plaguicidas-y-nutrientes-vegetales> (accedido el 15/05/2023).
- ⁶ Díaz-Vallejo, J.; Barraza-Villarreal, A.; Yañez-Estrada, L.; Hernández-Cadena, L. Plaguicidas en alimentos: riesgo a la salud y marco regulatorio en Veracruz, México. *Salud Publica Mex.* **2021**, 63 (4), 486–497. DOI: 10.21149/12297
- ⁷ The 2017 European Union Report on Pesticide Residues in Food. *EFSA J.* **2019**, 17 (6). DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5743
- ⁸ Bryant Christie Inc.'s (BCI). *Pesticide MRLS | Maximum Residue Levels*. FoodChain ID, **2023**. <https://www.foodchainid.com/regulatory-limits/pesticide-mrls/> (accedido el 15/05/2023).
- ⁹ Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. *Residuos de plaguicidas en los alimentos y piensos*. Codex Alimentarius. Normas Internacionales de los Alimentos., **2019**. <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/es/> (accedido el 15/05/2023).
- ¹⁰ Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). *Código internacional de conducta para la distribución y utilización de plaguicidas*. Directrices para el control de calidad de plaguicidas; WHO/HTM/NTD/WHOPE/2011.4.SPA; Roma, **2011**. <https://www.paho.org/es/documentos/codigo-internacional-conducta-para-distribucion-utilizacion-plaguicidas-2016> (accedido el 02/10/2022).
- ¹¹ Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). *Statistical Yearbook 2022*; Roma, **2022**. DOI: 10.4060/cc2211en
- ¹² Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC). *Perspectivas de las importaciones y Exportaciones de Plaguicidas en México*; Ciudad de México, **2020**. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/559746/PerspectivasImportacionesExportacionesPlaguicidas.pdf> (accedido el 20/12/2022).
- ¹³ Dirección General de Epidemiología. *Anuarios de Morbilidad 1984 a 2020*. Secretaría de Salud, 16 de septiembre de **2021**. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-a-2020> (accedido el 24/09/2022).
- ¹⁴ Damalas, C. A.; Eleftherohorinos, I. G. Pesticide Exposure, Safety Issues, and Risk Assessment Indicators. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2011**, 8 (5), 1402–1419. DOI: 10.3390/ijerph8051402
- ¹⁵ Boedeker, W.; Watts, M.; Clausing, P.; Marquez, E. *The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review*. *BMC Public Health* **2020**, 20 (1). DOI: 10.1186/s12889-020-09939-0
- ¹⁶ Fernández A., D. G.; Mancipe G., L. C.; Fernández A., D. C. Intoxicación por organofosforados. *Revista Med* **2010**, 18 (1), 84. DOI: 10.18359/rmed.1295
- ¹⁷ Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). *Boletín Epidemiológico*. Secretaría de Salud, 26 de septiembre de **2022**. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico> (accedido el 27/09/2022).
- ¹⁸ Badii, M. H.; Varela, S. Insecticidas Organofosforados: Efectos Sobre La Salud Y El Ambiente. *Cultura Científica y Tecnológica*. **2015**
- ¹⁹ Galagovsky, L. R. *Química y Civilización*; Asociación Química Argentina: Buenos Aires, **2011**. <http://aqa.org.ar/images/quimica-y-civilizacion.pdf> (accedido el 22/09/2022).
- ²⁰ Mireles Bernabé, I. Y. Uso de pesticidas en huertas de aguacate tradicionales y de exportación del municipio de Tingambato, Michoacán. Tesis de Licenciatura, Escuela Nacional de Estudios Superiores, UNAM, Morelia, **2018**. https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000784010 (accedido el 24/09/2022).
- ²¹ García, A. M.; Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universitat de València. Plaguicidas: ¿Un riesgo para la salud de la población? *El País: Tribuna Salud Pública*, 20 de marzo de **2005**. https://elpais.com/diario/2005/03/21/cvalenciana/1111436304_850215.html (accedido el 22/09/2022).

- ²² Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Agentes Tóxicos y Procesos Contaminantes. Programas Nacionales Estratégicos (PRONACES), s. f. <https://conacyt.mx/pronaces/pronaces-agentes-toxicos-y-procesos-contaminantes/> (accedido el 20/10/2022).
- ²³ World Health Organization (WHO). *Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification*; ISBN 9789240005662; Chemical Safety and Health Unit: Ginebra, **2020**. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240005662> (accedido el 22/10/2022).
- ²⁴ Díaz, O.; Betancourt Aguilar, C. R. Pesticides; classification, need of an integrated management and alternatives to reduce its undue consumption: a review. *Scientific Journal Agro-ecosystems* **2018**, 6 (2), 14–30. <http://aes.ucf.edu.cu/index.php/aes/index> (accedido el 22/10/2022).
- ²⁵ Ganie, S. Y.; Javaid, D.; Hajam, Y. A.; Reshi, M. S. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal. *Toxicology* **2022**, 153181. DOI: 10.1016/j.tox.2022.153181
- ²⁶ Kim, K.; Tsay, O. G.; Atwood, D. A.; Churchill, D. G. Destruction and Detection of Chemical Warfare Agents. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (9), 5345–5403. DOI: 10.1021/cr100193y
- ²⁷ Corbridge, D. E. C. Phosphorus: Chemistry, biochemistry, and technology, 6a ed.; Taylor & Francis: Boca Raton, **2012**.
- ²⁸ Ferrer, A. Intoxicación por plaguicidas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* **2003**, 26. DOI: 10.4321/s1137-66272003000200009
- ²⁹ Ponce, G.; Cantú, P.; Flores, A.; Badii, M.; Zapata, R.; López, B.; Fernández, I. MODO DE ACCIÓN DE LOS INSECTICIDAS. *Revista de Salud Pública y Nutrición (RESPLYN)* **2006**, 7 (4), 1–18. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2006/spn064i.pdf> (accedido el 24/09/2022).
- ³⁰ Mejía Esquivel, R. A. Análisis de pesticidas organofosforados en muestras biológicas por microextracción en fase sólida (spme) y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (gc-ms). Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, **2017**. https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000754664 (accedido el 12/11/2022).
- ³¹ Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Guía metodológica de la prevención y manejo de la intoxicación por plaguicidas carbamatos y organofosforados y medición de la colinesterasa en los trabajadores de vectores. 2 de febrero de **2016**, México. <https://www.gob.mx/salud/en/documentos/guia-de-prevencion-y-manejo-de-intoxicacion-por-plaguicidas> (accedido el 21/09/2022).
- ³² Magomedov, K. E.; Zeynalov, R. Z.; Suleymanov, S. I.; Tataeva, S. D.; Magomedova, V. S. Calculation of Lipophilicity of Organophosphate Pesticides Using Density Functional Theory. *Membranes* **2022**, 12 (6), 632. DOI: 10.3390/membranes12060632
- ³³ Noble, A. Partition coefficients (n-octanol—water) for pesticides. *J. Chromatogr. A* **1993**, 642 (1-2), 3–14. DOI: 10.1016/0021-9673(93)80072-g
- ³⁴ Jett, D. A. Chemical toxins that cause seizures. *NeuroToxicology* **2012**, 33 (6), 1473–1475. DOI: 10.1016/j.neuro.2012.10.005
- ³⁵ Virú Loza, M. A. Manejo actual de las intoxicaciones agudas por inhibidores de la colinesterasa: conceptos erróneos y necesidad de guías peruanas actualizadas. *Anales de la Facultad de Medicina* **2016**, 76 (4), 431. DOI:10.15381/anales.v76i4.11414
- ³⁶ Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cholinesterase Inhibitors: Including Insecticides and Chemical Warfare Nerve Agents. *Environmental Health and Medicine Education*, 16 de octubre de **2012**. <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/cholinesterase-inhibitors/cover-page.html> (accedido el 22/09/2022).
- ³⁷ Kumaran, A.; Vashishth, R.; Singh, S.; U, S.; James, A.; Velayudhaperumal Chellam, P. Biosensors for detection of organophosphate pesticides: Current technologies and future directives. *Microchemical Journal* **2022**, 178, 107420. DOI: 10.1016/j.microc.2022.107420
- ³⁸ Zhang, Y.; Li, T.; Zhang, Y.; Sun, X.; Liu, H.; Wang, Y.; Nie, Z. Acetylcholinesterase-capped mesoporous silica gated switches for selective detection of high-toxicity organophosphate compounds. *Analytica Chimica Acta* **2022**, 1207, 339708. DOI: 10.1016/j.aca.2022.339708
- ³⁹ Mia, R.; Cragg, P. J.; Wallace, K. J. Low Molecular Weight Fluorescent probes for the detection of organophosphates. *Journal of Luminescence* **2021**, 235, 118053. DOI: 10.1016/j.jlumin.2021.118053
- ⁴⁰ Kumar, V.; Kim, H.; Pandey, B.; James, T. D.; Yoon, J.; Anslyn, E. V. Recent advances in fluorescent and colorimetric chemosensors for the detection of chemical warfare agents: a legacy of the 21st century. *Chem. Soc. Rev.* **2023**. DOI: 10.1039/d2cs00651k
- ⁴¹ Dong, J.; Hou, J.; Jiang, J.; Ai, S. Innovative approach for the electrochemical detection of non-electroactive organophosphorus pesticides using oxime as electroactive probe. *Analytica Chimica Acta* **2015**, 885, 92–97. DOI: 10.1016/j.aca.2015.05.033
- ⁴² Wallace, K. J.; Fagbemi, R. I.; Folmer-Andersen, F. J.; Morey, J.; Lynth, V. M.; Anslyn, E. V. Detection of chemical warfare simulants by phosphorylation of a coumarin oximate. *Chemical Communications* **2006**, (37), 3886. DOI: 10.1039/b609861d

- ⁴³ Johnson, N. H.; Larsen, J. C.; Meek, E. Historical Perspective of Chemical Warfare Agents. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 7–16. DOI: 10.1016/b978-0-12-374484-5.00002-x
- ⁴⁴ Timperley, C. M.; Forman, J. E.; Abdollahi, M.; Al-Amri, A. S.; Alonso, I. P.; Baulig, A.; Borrett, V.; Cariño, F. A.; Curty, C.; Berrutti, D. G.; et al. Advice on chemical weapons sample stability and storage provided by the Scientific Advisory Board of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons to increase investigative capabilities worldwide. *Talanta* **2018**, 188, 808–832. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.04.022
- ⁴⁵ Gorecki, L.; Korabecny, J.; Musilek, K.; Malinak, D.; Nepovimova, E.; Dolezal, R.; Jun, D.; Soukup, O.; Kuca, K. SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides. *Archives of Toxicology* **2016**, 90 (12), 2831–2859. DOI: 10.1007/s00204-016-1827-3
- ⁴⁶ Gupta, R. C. Introduction. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 3–5. DOI:10.1016/b978-0-12-374484-5.00001-8
- ⁴⁷ Franjesevic, A. J.; Sillart, S. B.; Beck, J. M.; Vyas, S.; Callam, C. S.; Hadad, C. M. Resurrection and Reactivation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *Chemistry – A European Journal* **2019**, 25 (21), 5337–5371. DOI: 10.1002/chem.201805075
- ⁴⁸ Bajgar, J.; Fusek, J.; Kassa, J.; Kuca, K.; Jun, D. Global Impact of Chemical Warfare Agents Used Before and After 1945. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 17–24. DOI: 10.1016/b978-0-12-374484-5.00003-1
- ⁴⁹ Watson, A.; Opresko, D.; Young, R.; Hauschild, V.; King, J.; Bakshi, K. Organophosphate Nerve Agents. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 43–67. DOI: 10.1016/b978-0-12-374484-5.00006-7
- ⁵⁰ John, H.; Balszuweit, F.; Kehe, K.; Worek, F.; Thiermann, H. Toxicokinetics of Chemical Warfare Agents. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 755–790. DOI: 10.1016/b978-0-12-374484-5.00050-x
- ⁵¹ Bajgar, J.; Kassa, J.; Fusek, J.; Kuca, K.; Jun, D. Other Toxic Chemicals as Potential Chemical Warfare Agents. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 331–338. DOI: 10.1016/b978-0-12-374484-5.00024-9
- ⁵² Munro, N. B.; Talmage, S. S.; Griffin, G. D.; Waters, L. C.; Watson, A. P.; King, J. F.; Hauschild, V. The sources, fate, and toxicity of chemical warfare agent degradation products. *Environmental Health Perspectives* **1999**, 107 (12), 933–974. DOI: 10.1289/ehp.99107933
- ⁵³ Food and Agriculture Organization of the United Nations. Obsolete Pesticides: Prevention and Disposal. Food and Agriculture Organization of the United Nations, s. f. <https://www.fao.org/agriculture/crops/obsolete-pesticides/how-deal/disposal/vn/> (accedido el 02/03/2023).
- ⁵⁴ Che Sulaiman, I. S.; Chieng, B. W.; Pojol, F. E.; Ong, K. K.; Abdul Rashid, J. I.; Wan Yunus, W. M. Z.; Mohd Kasim, N. A.; Abdul Halim, N.; Mohd Noor, S. A.; Knight, V. F. A review on analysis methods for nerve agent hydrolysis products. *Forensic Toxicology* **2019**, 38 (2), 297–313. DOI: 10.1007/s11419-019-00513-x
- ⁵⁵ Wismer, T. Chemicals of Terrorism. En *Veterinary Toxicology*; Elsevier, **2018**; pp 71–88. DOI: 10.1016/b978-0-12-811410-0.00005-2
- ⁵⁶ Dyguda-Kazmierowicz, E.; Roszak, S.; Sokalski, W. A. Alkaline Hydrolysis of Organophosphorus Pesticides: The Dependence of the Reaction Mechanism on the Incoming Group Conformation. *The Journal of Physical Chemistry B* **2014**, 118 (26), 7277–7289. DOI: 10.1021/jp503382j
- ⁵⁷ U.S. Army. Potential Military Chemical/Biological Agents and Compounds; Health & Environmental Research Online (HERO): Washington, DC., **2005**. http://www.castpics.net/pdfs/m/AR/fm_3-9%20-%20Potential%20Military%20Chemical%20Biological%20Agents%20and%20Compounds.pdf (accedido el 27/02/2023).
- ⁵⁸ Lugo-González, J. C.; Gómez-Tagle, P.; Flores-Alamo, M.; Yatsimirsky, A. K. Mechanistic study of carboxylic acid and phosphate ester cleavage by oximate metal complexes surpassing the limiting reactivity of highly basic free oximate anions. *Dalton Transactions* **2020**, 49 (8), 2452–2467. DOI: 10.1039/c9dt04733f
- ⁵⁹ Jabbour, C. R.; Parker, L. A.; Hutter, E. M.; Weckhuysen, B. M. Chemical targets to deactivate biological and chemical toxins using surfaces and fabrics. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5 (6), 370–387. DOI: 10.1038/s41570-021-00275-4
- ⁶⁰ Lugo-González, J. C.; Gómez-Tagle, P.; Huang, X.; M. del Campo, J.; Yatsimirsky, A. K. Substrate Specificity and Leaving Group Effect in Ester Cleavage by Metal Complexes of an Oximate Nucleophile. *Inorganic Chemistry* **2017**, 56 (4), 2060–2069. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.6b02739
- ⁶¹ Tirel, E. Y.; Williams, N. H. Enhancing Phosphate Diester Cleavage by a Zinc Complex through Controlling Nucleophile Coordination. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21 (19), 7053–7056. DOI: 10.1002/chem.201500619
- ⁶² John, H.; Thiermann, H. Poisoning by organophosphorus nerve agents and pesticides: An overview of the principle strategies and current progress of mass spectrometry-based procedures for verification. *J. Mass Spectrom. Adv. Clin. Lab* **2021**, 19, 20–31. DOI: 10.1016/j.jmsacl.2021.01.002
- ⁶³ Mukherjee, S.; Gupta, R. D. Organophosphorus Nerve Agents: Types, Toxicity, and Treatments. *J. Toxicol.* **2020**, **2020**, 1–16. DOI: 10.1155/2020/3007984

- ⁶⁴ Gino, R. Estudio de modelado molecular de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. En *Jornada 26 de Jóvenes Investigadores AUGM*, Mendoza, Argentina, 17 de octubre de 2018; Universidad Nacional de Cuyo: Mendoza, **2018**; pp 1–14. <https://bdigital.uncuyo.edu.ar/13269> (accedido el 04/02/2023).
- ⁶⁵ Ekström, F.; Pang, Y.-P.; Boman, M.; Artursson, E.; Akfur, C.; Börjegen, S. Crystal structures of acetylcholinesterase in complex with HI-6, Ortho-7 and obidoxime: Structural basis for differences in the ability to reactivate tabún conjugates. *Biochemical Pharmacology* **2006**, 72 (5), 597–607. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.05.027
- ⁶⁶ De La Torre Moreno, J. M. *Diseño basado en la estructura. Fundamentos y un caso práctico*. Trabajo Fin de Grado, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, **2016**. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49756/> (accedido el 03/02/2023).
- ⁶⁷ Kovalevsky, A.; Blumenthal, D. K.; Cheng, X.; Taylor, P.; Radić, Z. Limitations in current acetylcholinesterase structure-based design of oxime antidotes for organophosphate poisoning. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2016**, 1378 (1), 41–49. DOI: 10.1111/nyas.13128
- ⁶⁸ Wijeyesakere, S. J.; Richardson, R. J. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology, 3a ed.; Elsevier, **2010**; Vol. 67. DOI: 10.1016/c2009-1-03818-0
- ⁶⁹ Wijeyesakere, S. J.; Richardson, R. J. Neuropathy Target Esterase. En *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*; Elsevier, **2010**; pp 1435–1455. DOI: 10.1016/b978-0-12-374367-1.00067-7
- ⁷⁰ Johnson, M. K. The delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. Identification of the phosphorylation site as an esterase. *Biochemical Journal* **1969**, 114 (4), 711–717. DOI: 10.1042/bj1140711
- ⁷¹ Johnson, M. K. A phosphorylation site in brain and the delayed neurotoxic effect of some organophosphorus compounds. *Biochemical Journal* **1969**, 111 (4), 487–495. DOI: 10.1042/bj1110487
- ⁷² Johnson, M. K. Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects. *Archives of Toxicology* **1975**, 34 (4), 259–288. DOI: 10.1007/bf00353848
- ⁷³ Richardson, R. J.; Hein, N. D.; Wijeyesakere, S. J.; Fink, J. K.; Makhaeva, G. F. Neuropathy target esterase (NTE): overview and future. *Chemico-Biological Interactions* **2013**, 203 (1), 238–244. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.10.024
- ⁷⁴ Richardson, R. J.; Worden, R. M.; Makhaeva, G. F. Biomarkers and Biosensors of Delayed Neuropathic Agents. En *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents*; Elsevier, **2009**; pp 859–876. DOI: 10.1016/b978-012374484-5.00057-2
- ⁷⁵ Sit, R. K.; Kovarik, Z.; Maček Hrvat, N.; Žunec, S.; Green, C.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Radić, Z.; Taylor, P. Pharmacology, Pharmacokinetics, and Tissue Disposition of Zwitterionic Hydroxyiminoacetamido Alkylamines as Reactivating Antidotes for Organophosphate Exposure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2018**, 367 (2), 363–372. DOI: 10.1124/jpet.118.249383
- ⁷⁶ Rodríguez, A. M.; Suárez Tamayo, S.; Palacio Estrada, D. E. Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología* **2014**, 52, 372–387. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000300010 (accedido el 01/10/2022).
- ⁷⁷ Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT). Peligro y Riesgo de los Residuos. Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático (INECC), 15 de noviembre de **2007**. http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones2/libros/139/peligro_y_riesgo.html (accedido el 04/10/2022).
- ⁷⁸ Mood, M. B.; Saber, H. Recent Advances in the Treatment of Organophosphorous Poisonings. *Iranian journal of medical sciences* **2012**, 37 (2), 74–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470074/> (accedido el 08/10/2022).
- ⁷⁹ Tyagi, M. G.; Ranjalkar, J. Neuropathy Target Esterase; Its Role In Phosphatidylcholine Regulation And Implications For Patho-Physiology. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research* **2015**, 4 (1), 10–14.
- ⁸⁰ Kim, K.-H.; Kabir, E.; Jahan, S. A. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment* **2017**, 575, 525–535. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009
- ⁸¹ Muñoz-Quezada, M. T.; Lucero, B.; Iglesias, V.; Muñoz, M. P.; Achú, E.; Cornejo, C.; Concha, C.; Grillo, A.; Brito, A. M. Plaguicidas organofosforados y efecto neuropsicológico y motor en la Región del Maule, Chile. *Gaceta Sanitaria* **2016**, 30 (3), 227–231. DOI: 10.1016/j.gaceta.2016.01.006
- ⁸² Ballantyne, B.; Salem, H. Occupational Toxicology and Occupational Hygiene Aspects of Organophosphate And Carbamate Anticholinesterases With Particular Reference To Pesticides. *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* **2006**, 567-595.
- ⁸³ Bagchi, M.; Zafra, S.; Bagchi, D. DNA Damage, Gene Expression, And Carcinogenesis by Organophosphates and Carbamates. *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* **2006**, 533-548.
- ⁸⁴ Sharma, R. Organophosphates, Carbamates, And The Immune System. *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* **2006**, 495-507.
- ⁸⁵ Bereda, G. Poisoning by Organophosphate Pesticides: A Case Report. *Cureus* **2022**. DOI: 10.7759/cureus.29842
- ⁸⁶ Magnano, G. C.; Rui, F.; Larese Filon, F. Skin decontamination procedures against potential hazards substances exposure. *Chemico-Biological Interactions* **2021**, 344, 109481. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109481

- ⁸⁷ Saborío Cervantes, I. E.; Mora Valverde, M.; Durán Monge, M. d. P. Intoxicación por organofosforados. *Medicina Legal de Costa Rica*, **2019**, 36 (1), 110–117. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152019000100110#B2 (accedido el 08/10/2022).
- ⁸⁸ Toloza Villalobos, E.; Servicio de Urgencias Generales del Complejo Hospitalario de Navarra. Intoxicación por agentes organofosforados. *Libro electrónico de Toxicología clínica FITOSANITARIOS*, **2015**, 1–17. <https://administracionelectronica.navarra.es/AccesoFicheros/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=Toxicologia\Organofosforados%20Edwin.pdf> (accedido el 08/10/2022).
- ⁸⁹ Thiermann, H.; Worek, F. Pro: Oximes should be used routinely in organophosphate poisoning. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2022**. DOI: 10.1111/bcp.15215
- ⁹⁰ Kobrlova, T.; Korabecny, J.; Soukup, O. Current approaches to enhancing oxime reactivator delivery into the brain. *Toxicology* **2019**, 423, 75–83. DOI: 10.1016/j.tox.2019.05.006
- ⁹¹ Nakhaei, P.; Margiana, R.; Bokov, D. O.; Abdelbasset, W. K.; Jadidi Kouhbanani, M. A.; Varma, R. S.; Marofi, F.; Jarahian, M.; Beheshtkhoo, N. Liposomes: Structure, Biomedical Applications, and Stability Parameters With Emphasis on Cholesterol. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 9. DOI: 10.3389/fbioe.2021.705886
- ⁹² Vanderfleet, O. M.; Cranston, E. D. Production routes to tailor the performance of cellulose nanocrystals. *Nat. Rev. Mater.* **2020**. DOI: 10.1038/s41578-020-00239-y
- ⁹³ Matalqah, S. M.; Aiedeh, K.; Mhaidat, N. M.; Alzoubi, K. H.; Bustanji, Y.; Hamad, I. Chitosan Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System: A Review Article. *Curr. Drug Targets* **2020**, 21 (15), 1613–1624. DOI: 10.2174/1389450121666200711172536
- ⁹⁴ Hong, S.; Choi, D. W.; Kim, H. N.; Park, C. G.; Lee, W.; Park, H. H. Protein-Based Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* **2020**, 12 (7), 604. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070604
- ⁹⁵ Janjua, T. I.; Cao, Y.; Yu, C.; Popat, A. Clinical translation of silica nanoparticles. *Nat. Rev. Mater.* **2021**, 6 (12), 1072–1074. DOI: 10.1038/s41578-021-00385-x
- ⁹⁶ González, L.; Martín-Romera, J. D.; Sánchez-Sánchez, P.; Navarro, J. A. R.; Barea, E.; Maldonado, C. R.; Carmona, F. J. Oxime@Zirconium-Metal–Organic Framework Hybrid Material as a Potential Antidote for Organophosphate Poisoning. *Inorg. Chem.* **2023**. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c00121
- ⁹⁷ Turetsky, D.; Alzate-Sánchez, D. M.; Wasson, M. C.; Yang, A.; Noh, H.; Atilgan, A.; Islamoglu, T.; Farha, O. K.; Dichtel, W. R. Hot Press Synthesis of MOF/Textile Composites for Nerve Agent Detoxification. *ACS Mater. Lett.* **2022**, 1511–1515. DOI: 10.1021/acsmaterialslett.2c00258
- ⁹⁸ Kamali, H.; Nosrati, R.; Malaek-Nikouei, B. Nanostructures and their associated challenges for drug delivery. En *Hybrid Nanomaterials for Drug Delivery*; Elsevier, **2022**; pp 1–26. DOI: 10.1016/b978-0-323-85754-3.00015-0
- ⁹⁹ Mittal, P.; Saharan, A.; Verma, R.; Altalbawy, F. M. A.; Alfaidi, M. A.; Batiha, G. E.-S.; Akter, W.; Gautam, R. K.; Uddin, M. S.; Rahman, M. S. Dendrimers: A New Race of Pharmaceutical Nanocarriers. *BioMed Res. Int.* **2021**, **2021**, 1–11. DOI: 10.1155/2021/8844030
- ¹⁰⁰ Dixon, H.; Clark, A. P. Z.; Cabell, L. A.; McDonough, J. A. MMB4 DMS Nanoparticle Suspension Formulation With Enhanced Stability for the Treatment of Nerve Agent Intoxication. *Int. J. Toxicol.* **2013**, 32 (4_suppl), 18S–29S. DOI: 10.1177/1091581813489314
- ¹⁰¹ Du, Y.; Gao, J.; Zhang, H.; Meng, X.; Qiu, D.; Gao, X.; Zheng, A. Brain-targeting delivery of MMB4 DMS using carrier-free nanomedicine CRT-MMB4@MDZ. *Drug Deliv.* **2021**, 28 (1), 1822–1835. DOI: 10.1080/10717544.2021.1968977
- ¹⁰² Mohamed, R. A.; Ong, K. K.; M. Kasim, N. A.; A. Halim, N.; M. Noor, S. A.; Knight, V. F.; Ab. Rahman, N. N.; W. Yunus, W. M. Z. Transitioning from Oxime to the Next Potential Organophosphorus Poisoning Therapy Using Enzymes. *J. Chem.* **2021**, **2021**, 1–16. DOI: 10.1155/2021/7319588
- ¹⁰³ McColl, E. R.; Vassileva, V.; Piquette-Miller, M. Drug Transporters: Efflux. En *Reference Module in Biomedical Sciences*; Elsevier, **2021**. DOI: 10.1016/b978-0-12-820472-6.00054-2
- ¹⁰⁴ Zorbaz, T. Neuropharmacology: Oxime antidotes for organophosphate pesticide and nerve agent poisoning. *Periodicum Biologorum* **2020**, 121-122 (1-2), 35–54. DOI: 10.18054/pb.v121-122i1-2.10623
- ¹⁰⁵ Shyong, Y.-J.; Sepulveda, Y.; Garcia, A.; Samskey, N. M.; Radic', Z.; Sit, R.; Sharpless, K. B.; Momper, J. D.; Taylor, P. W. Enhancing target tissue levels and diminishing plasma clearance of ionizing zwitterionic antidotes in organophosphate exposures. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2021**, JPET—AR—2021—000715. DOI: 10.1124/jpet.121.000715
- ¹⁰⁶ Čadež, T.; Kolić, D.; Šinko, G.; Kovarik, Z. Assessment of four organophosphorus pesticides as inhibitors of human acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Sci. Rep.* **2021**, 11 (1). DOI: 10.1038/s41598-021-00953-9
- ¹⁰⁷ Faiz Norrrahim, M. N.; Idayu Abdul Razak, M. A.; Ahmad Shah, N. A.; Kasim, H.; Wan Yusoff, W. Y.; Halim, N. A.; Mohd Nor, S. A.; Jamal, S. H.; Ong, K. K.; Zin Wan Yunus, W. M.; et al. Recent developments on oximes to improve the blood brain

- barrier penetration for the treatment of organophosphorus poisoning: a review. *RSC Adv.* **2020**, 10 (8), 4465–4489. DOI: 10.1039/c9ra08599h
- ¹⁰⁸ Tang, S.; Wong, P. T.; Cannon, J.; Yang, K.; Bowden, S.; Bhattacharjee, S.; O'Konek, J. J.; Choi, S. K. Hydrophilic scaffolds of oxime as the potent catalytic inactivator of reactive organophosphate. *Chemico-Biological Interactions* **2019**, 297, 67–79. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.10.022
- ¹⁰⁹ Fentabil, M.; Gebremedhin, M.; Purdon, J. G.; Cochrane, L.; Goldman, V. S. Degradation of pesticides with RSDL[®] (reactive skin decontamination lotion kit) lotion: LC–MS investigation. *Toxicology Letters* **2018**, 293, 241–248. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.11.003
- ¹¹⁰ Emergent BioSolutions. RSDL[®] (Reactive Skin Decontamination Lotion) Chemical Warfare Agent Skin Decon Kit. *Amazon.com*, 28 de junio de **2017**. <https://www.amazon.com/-/es/dp/B01N16XZBX> (accedido el 04/10/2022).
- ¹¹¹ Capoun, T.; Kryorkova, J. Comparison of Selected Methods for Individual Decontamination of Chemical Warfare Agents. *Toxics* **2014**, 2 (2), 307–326. DOI: 10.3390/toxics2020307
- ¹¹² Central Intelligence Agency (CIA). Terrorist CBRN: Materials and Effects; Washington D.C., **2007**. https://www.cia.gov/library/reports/general-reports-1/terrorist_cbrn/terrorist_CBRN.htm (accedido el 03/10/2022).
- ¹¹³ Worek, F.; Thiermann, H.; Wille, T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chemico-Biological Interactions* **2016**, 259, 93–98. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.04.032
- ¹¹⁴ Gorecki, L.; Gerlits, O.; Kong, X.; Cheng, X.; Blumenthal, D. K.; Taylor, P.; Ballatore, C.; Kovalevsky, A.; Radić, Z. Rational design, synthesis, and evaluation of uncharged, “smart” bis-oxime antidotes of organophosphate-inhibited human acetylcholinesterase. *Journal of Biological Chemistry* **2020**, 295 (13), 4079–4092. DOI: 10.1074/jbc.ra119.012400
- ¹¹⁵ Amitai, G.; Plotnikov, A.; Chapman, S.; Lazar, S.; Gez, R.; Loewenthal, D.; Shurrush, K. A.; Cohen, G.; Solmesky, L. J.; Barr, H.; et al. Non-quaternary oximes detoxify nerve agents and reactivate nerve agent-inhibited human butyrylcholinesterase. *Commun. Biol.* **2021**, 4 (1). DOI: 10.1038/s42003-021-02061-w
- ¹¹⁶ Zorbaz, T.; Braiki, A.; Maraković, N.; Renou, J.; de la Mora, E.; Maček Hrvat, N.; Katalinić, M.; Silman, I.; Sussman, J. L.; Mercey, G.; et al. Potent 3-Hydroxy-2-Pyridine Aldoxime Reactivators of Organophosphate-Inhibited Cholinesterases with Predicted Blood-Brain Barrier Penetration. *Chemistry - A European Journal* **2018**, 24 (38), 9675–9691. DOI: 10.1002/chem.201801394
- ¹¹⁷ Mercey, G.; Verdelet, T.; Saint-André, G.; Gillon, E.; Wagner, A.; Baati, R.; Jean, L.; Nachon, F.; Renard, P.-Y. First efficient uncharged reactivators for the dephosphorylation of poisoned human acetylcholinesterase. *Chemical Communications* **2011**, 47 (18), 5295. DOI: 10.1039/c1cc10787a
- ¹¹⁸ Chambers, J. E.; Dail, M. B.; Meek, E. C. Oxime-mediated reactivation of organophosphate-inhibited acetylcholinesterase with emphasis on centrally-active oximes. *Neuropharmacology* **2020**, 175, 108201. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108201
- ¹¹⁹ Wong, P. T.; Bhattacharjee, S.; Cannon, J.; Tang, S.; Yang, K.; Bowden, S.; Varnau, V.; O'Konek, J. J.; Choi, S. K. Reactivity and mechanism of α -nucleophile scaffolds as catalytic organophosphate scavengers. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, 17 (16), 3951–3963. DOI: 10.1039/c9ob00503j
- ¹²⁰ Quinn, D. M. Resurrection Biology: Aged Acetylcholinesterase Brought Back to Life. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 61 (16), 7032–7033. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01122
- ¹²¹ Zhuang, Q.; Franjesevic, A. J.; Corrigan, T. S.; Coldren, W. H.; Dicken, R.; Sillart, S.; DeYong, A.; Yoshino, N.; Smith, J.; Fabry, S.; et al. Demonstration of In Vitro Resurrection of Aged Acetylcholinesterase after Exposure to Organophosphorus Chemical Nerve Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 61 (16), 7034–7042. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01620
- ¹²² U.S. National Institutes of Health. *U.S. National Library of Medicine*. *ClinicalTrials.gov*, **2023**. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=oxime&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search> (accedido el 20/05/2023).