

# FUNGICIDAS

Andrea Baztán Ubani; Arantxa Bezunartea Pascual; Leyre Cristina Urueña Zamora.

## INTRODUCCION. DEFINICIÓN.

Los fungicidas son sustancias utilizadas para eliminar o impedir crecimiento de hongos y mohos.

Son sustancias extensamente utilizadas en industria, agricultura, jardinería y hogar.

Están catalogadas dentro del grupo de plaguicidas. Los plaguicidas son sustancias utilizadas para combatir (controlar o destruir) una plaga. Definida una plaga cómo todo ser vivo (microorganismo, animal o planta) que es perjudicial para otro ser vivo (en general, para el ser humano) o que es vector de enfermedades.

El potencial dañino de dichas sustancias para el ser humano es muy variable. Históricamente, el consumir semillas tratadas con mercurio orgánico o hexaclorobenceno fue una de las principales epidemias por fungicidas. La mayoría de los fungicidas que se absorben a nivel sistémico son altamente tóxicos para los mamíferos. Sin embargo, hoy en día la capacidad de envenenamiento sistémico de dichos productos se ha reducido exponencialmente ya que la mayoría de los fungicidas comercializados tienen baja toxicidad y son absorbidos ineficazmente. Así mismo el mecanismo de aplicación de dichos productos disminuye la exposición al mismo. Por ello, los daños más frecuentemente provocados en humanos se limitan a daños irritantes en la piel y mucosa.

Es a partir del siglo XIX, con la intensificación de utilización de dichos productos en contexto del aumento y la profesionalización de la producción agrícola y ganadera, cuando se inicia un control a nivel legal, administrativo y sanitario. Se han establecido convenios sanitarios con el objetivo de disminuir potencial dañino de los fungicidas, entre otros, en la salud y medio ambiente. Esta registrado el *Convenio de Estocolmo*, *Convenido de Rotterdam*, *Convenio de Basilea*.

## CARACTERISTICAS GENERALES. CLASIFICACIÓN.

La principal fuente de entrada al organismo es la vía respiratoria, después la digestiva y por último la cutánea.

Los fungicidas se pueden clasificar según su composición, su mecanismo acción y su campo de aplicación.

- Según su composición: estaño; zinc; azufre; organofosforados; ditiocarbamatos; carbamatos; nitrocompuestos; mercurio; cobre; quininas: anilinas; pirimidinas; compuestos heterocíclicos; antibióticos; aldehídos; cetonas; óxidos; extractos vegetales; halogenados etc.
- Según su mecanismo acción: protectores; erradicadores
- Según su campo aplicación: semillas; suelos; plantas.

## TOXICOLOGÍA

Algunos ejemplos DL50 (cantidad de la dosis de una sustancia, radiación o patógeno necesaria para matar a la mitad de un conjunto de animales de prueba después de un tiempo determinado) en diferentes tipos de fungicidas

- Metoxi Metil Mercurio: 2-20 mg/Kg
- Fenil Mercurio: 20-50 mg/Kg
- Pentaclorofenol: 300-500 mg/Kg
- Sales de Cu: 500-1000 mg/Kg
- Ditiocarbamatos: + 1000 mg/Kg

El mecanismo de toxicidad es muy variable en función del tipo de fungicida al que haya sido expuesto. La absorción sistémica varía y por lo tanto las manifestaciones clínicas y la gravedad del cuadro también.

En general, se ha determinado que los fungicidas provocan una inhibición de la fosforilación oxidativa que tiene lugar en las mitocondrias celulares. Esto provoca alteración en generación ATP y ADP por lo que se consigue una alteración en la generación energía. Los tejidos con alta demanda de energía (p. ej., encéfalo, nervios, retina, músculo esquelético y cardíaco) son particularmente vulnerables a los defectos de la fosforilación oxidativa.

El metabolismo de fungicidas es hepático y la eliminación renal.

#### CUADRO CLÍNICO

La sintomatología es variable en función del tipo fungicida que origine la intoxicación. Posteriormente se hace un repaso por cada subgrupo de fungicida del cuadro clínico característico.

En general, la exposición a fungicidas provoca un estado hipermetabólico caracterizado por fiebre, aumento de frecuencia cardiaca y respiratoria y malestar general.

A nivel sistémica nerviosos central presentan cefalea, mareo, convulsiones, alteración nivel conciencia y convulsión.

A nivel digestivo asocian dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. DIAGNÓSTICO

Fundamentalmente clínico. No existen determinaciones en laboratorio definitorias de intoxicación, salvo compuestos fungicidas determinados (se especifica en apartado de repaso de cada fungicida)

Debemos valorar y tratar al paciente ante toda sospecha de intoxicación cómo si así lo fuera independientemente de que se pueda confirmar posteriormente por prueba objetiva.

La anamnesis y exploración física son piezas clave en la atención inicial, así como un ECG de 12 derivaciones. Es fundamental, la monitorización continua del paciente para determinar la existencia de arritmias.

Se debe solicitar un análisis de sangre con hemograma completo, bioquímica, función hepática y renal. Solicitar radiografía de tórax de inicio y si se sospecha inhalación de bencenos debe repetirse a las 6 horas por riesgo de neumonitis.

#### TRATAMIENTO

Lo primero es retirar al paciente de fuente de exposición y trabajar con medidas de seguridad por parte del personal sanitario o rescatador.

Realizamos una atención basada en sistema ABCD.

Se aconseja realización de descontaminación cutánea y/u ocular. Lavar con abundante agua y jabón en el caso exposición cutánea; agua exclusivamente en caso ocular.

Está indicada la realización de descontaminación gastrointestinal si no se presentan contraindicaciones como nivel de conciencia o tiempo tras exposición mayor de 2 horas. Está indicada la utilización de carbón activado.

Debemos realizar tratamiento sintomático en función de la situación clínica de cada paciente.

## REPASO POR GRUPOS DE FUNGICIDAD 1

### FUNGICIDAS ORGÁNICOS MODERNOS

- Anilazina; Benomilo; Cicloheximida; Dodina; Metalaxil; Iprodiona; Terrazol: No casos reportados de toxicidad sistémica
- Tiabendazol: uso como fungicida y como antiparasitario. Se han reportado casos de toxicidad asociado a su uso como antiparasitario en persona susceptibles con enfermedad hepática o renal previa. Síntomas y signos que usualmente se producen son mareo, náuseas, vómitos, diarrea, molestia epigástrica, letargo, fiebre, acaloramiento, escalofrío, salpullido y edema local, dolor de cabeza, tinnitus, parestesia e hipotensión.

### 2 COMPUESTOS ORGANOMERCÚRICOS. COMPUESTOS DE METILMERCURIO Y COMPUESTOS DE METOXIETIL MERCÚRICO, ACETATO DE FENILMERCURIO

Los fungicidas mercúricos son los pesticidas de mayor toxicidad. Asocian importante morbimortalidad con alta tasa de letalidad y secuelas neurológicas permanentes.

Son absorbidos de forma eficiente a través de piel, mucosas y membrana pulmonar. Se acumulan en células sanguíneas y en tejido nervioso. La excreción es intestinal a través del hígado y vía biliar; vida media de 65 días.

Cuadro clínico inicial sabor mercúrico en boca y clínica neurológica. Es característico presentar labilidad emocional, desorientación, parestesias en cara y manos, temblores, cefalea. Posteriormente, se suele presentar descoordinación, alteración marcha, alteración lenguaje, pérdida de audición y alteración campo visual.

Determinación:

- Espectrometría de absorción atómica. Se considera significativo cuando los niveles de mercurio en sangre son igual o mayores de 5 mcg/dL.

Tratamiento:

- Descontaminación dérmica, gastrointestinal.
- Agentes quelantes: esencial. Se ha descrito que el de mayor eficacia es el dimercapto-succínico (DMSA o succimer) es un quelante de algunos metales, aprobado por la FDA para el tratamiento de la intoxicación por plomo (saturnismo) arsénico y otros metales. Posología para adultos es 10 mg/Kg cada 8 horas durante 5 días y 10 mg/Kg cada 12 horas durante 14 días. Para menores de 5 años se calcularía en función de superficie corporal (350mg/m2/dosis cada 8h durante 5 días y 350mg/m2/dosis cada 12h, 14 días)

### 3 BENCENOS SUSTITUIDOS (cloroneb; clorotalonil; diclorán; hexaclorobenceno (Uso suspendido en Estados Unidos) pentacloronitrobenceno)

- Cloroneb, Clorotalonil; Dicloran: baja absorción sistémica en humanos. En el caso de Dicloran a altas dosis se ha objetivado daño hepático y opacidad en córnea en estudios con animales, nunca en humanos. Pentacloronitrobenceno podría sospecharse efecto metahemoglobinémico pero no se ha notificado en humanos.
- Hexaclorobenceno: causa de porfiria tóxica semejante a porfiria cutánea tardía. Provoca daño en la síntesis de hemoglobina, produciendo porfirinas tóxicas en los tejidos corporales. Caracterizado clínicamente por orina teñida de rojo, ampollas y cicatrices en piel, proliferación excesiva de cabello, anorexia, artritis. Fue mortal para lactantes de mujeres expuestas.

#### Determinación

- Se puede medir en sangre por cromatografía de gases. En caso de sospecha clínica de porfiria cutánea o exposición a hexaclorobenceno se podría medir porfirinas en orina.

#### Tratamiento:

- Descontaminación dérmica u ocular: abundante agua, jabón.
- Descontaminación gastrointestinal: carbón activado.
- En caso de porfiria: evitar contacto solar. Resolución espontánea tras retirar exposición la fuente.

### 4 TIOCARBAMATOS: ferbam; metam sódico (prohibido en España); thiram; aules; ziram.

En general, de bajo riesgo para la salud humana al contrario a los insecticidas carbámicos. Varios poseen actividad anticolinesterásica débil.

Pudiera darse una reacción tipo "Antabús" en individuos expuestos a dichos fungicidas que posteriormente consumen alcohol ya que se inhibe la enzima deshidrogenasa que interviene en la conversión de acetaldehído en ácido acético.

Cuadro clínico caracterizado por náuseas y vómitos, dolor abdominal y torácico, diaforesis y enrojecimiento cutáneo.

#### Determinación

- No existen pruebas disponibles

#### Tratamiento

- Descontaminación dérmica y ocular con lavado abundante agua y jabón.
- Descontaminación gastrointestinal: utilización de carbón activado.
- Reacción antabús: fluidoterapia, oxigenoterapia.

### 5 COMPUESTOS DE CADMIO: Cloruro/succinato/sulfato de cadmio Kromad Miller 531.

Todos los fungicidas derivados de cadmio están prohibidos en EEUU.

Importante toxicidad a nivel respiratorio y gastrointestinal. Las sales y óxidos de cadmio causan mucha irritación en tracto respiratorio.

Cuadro clínico de gravedad. Desde afectación leve caracterizado por tos, malestar, cefalea y fiebre. Clínica gastrointestinal, tenesmo, hinchazón abdominal, dolor, náuseas y vómitos. Hasta cuadros graves con neumonitis tóxica, edema pulmón, fallo renal y/o hepático. Anemia y fracturas patológicas por estrés.

Los síntomas pueden prevalecer durante semanas.

Determinación:

- En orina y sangre con espectrometría de absorción de flama. Niveles mayores de 5 mcg/dL en sangre o 100 mcg/dL en orina reflejan exposición.

Tratamiento:

- Descontaminación dérmica y gastrointestinal
- Edema de pulmón: según guías manejo de edema agudo pulmón no cardiogénico.
- Fluidoterapia
- Agentes quelantes: pueden provocar una rápida exposición renal a cadmio provocando fallo renal agudo. Monitorear proteinuria, creatinina y urea en sangre estrechamente. Ha demostrado eficacia el compuesto disodio de calcio EDTA. Posología 75 g/kg/día, dividido en 3-6 tomas, durante 5 días.

## 6 COMPUESTOS ORGANOESTÁNICOS acetato/cloruro de fenilestaño (prohibido en EEUU) Hidróxido de fenilestaño; Trifenilestaño.

Son absorbidos a nivel mucosa intestinal, tracto respiratorio y piel.

Cuadro clínico se debe a toxicidad generada a nivel de sistema nervioso central. Cefalea, náuseas y vómitos; mareo y fotofobia. Casos reportados de hiperglucemia simple con glucosuria.

Determinación:

- no disponible

Tratamiento:

- descontaminación piel
- descontaminación gastrointestinal.
- No hay agentes quelantes eficaces descritos.

## 7 ETILÉN BIS DITIOCARBAMATOS (COMPUESTOS EBDC) mancozeb; maneb; nabam; zineb

Toxicidad sistémica es extremadamente rara. Nabam y maneb son las sustancias más hidrosolubles con mayor absorción sistémica. Se han descrito casos de anémica hemolítica, fallo renal agudo crítico que requirió hemodiálisis y síntomas neurológicos como crisis tónico-clónica.

Determinación

- No existen pruebas disponibles

## Tratamiento

- Descontaminación cutánea, ocular, gastrointestinal.
- Soporte en cada caso excepcional de clínica sistémica según signos y síntomas.



## 8 TIOFTALAMIDAS: captafol (no comercializado en España); captán; folpet

Hay casos notificados de reagudización asmática grave tras exposición a tioftalamidas. No casos clínica sistémica en humanos, si en estudios animales. Cuadros clínicos en animales asociados a exposición de grandes dosis de captán consistentes en hipotermia, irritabilidad, desgano, anorexia, hiporeflexia; oliguria, glicosuria y hematuria.

### Determinación

- Dos metabolitos de captan en orina (THPI (tetrahydrophthalimide) and TTCA (thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid))

### Tratamiento

- Descontaminación cutánea, ocular y gastrointestinal.
- Tratamiento de soporte si clínica sistémica.

9 COMPUESTOS DE COBRE: inorgánicos (acetato de cobre; carbonato básico de cobre; carbonato de cobre y amonio; hidróxido de cobre; oxiclورو de cobre; óxido cúprico; óxido cuproso; polvo de cobre y cal; silicato de cobre; sulfato de cobre sulfuro de cobre y potasio; tribasic; Mezcla Bordeaux) Orgánicos (fenilsalicilato de cobre; linoleato de cobre; naftenato de cobre oleato de cobre; quinolinolato de cobre; resinato de cobre)

La toxicidad de estos compuestos se debe principalmente a su contenido de arsénico. La solubilidad y absorción limitadas probablemente justifican la baja toxicidad sistémica que presentan la mayoría de los compuestos. Los compuestos de

cobre orgánico con mayor absorbencia son los que posan una mayor toxicidad sistémica en animales de laboratorio.

Cuadro clínico complejo. En las primeras etapas del envenenamiento están descritos los síntomas digestivos como sabor metálico, náusea, vómitos y dolor epigástrico.

En casos más severos, la irritación gastrointestinal puede llegar a provocar hemorragias digestivas manifestadas como hematemesis y melenas. Es común que ocurra ictericia y hepatomegalia por alteración hepática.

Se han descrito casos de hemólisis masiva que conlleva un colapso circulatorio y shock. En estos casos se ha informado de la existencia de metahemoglobinemia También puede ocurrir un fallo renal crítico acompañado con oliguria.

La causa principal de muerte durante las primeras fases de la intoxicación es el shock; fallo renal y hepático, así como el shock "distributivo".

### Tratamiento

- Descontaminación dérmica: lavado con agua y jabón.
- Descontaminación gastrointestinal: No hay evidencia sobre la eficacia del carbón activo en la intoxicación por metales.

- Fluidoterapia: compuestos que contengan glucosa y electrolitos. Determinar alteraciones electrolíticas y darles corrección de forma adecuada si es necesario. Si se produce situación de shock, manejo según guías actuales como shock distributivo.
- Hemólisis: estudio del plasma para la evidencia hemoglobinemia y las células rojas para la indicación de metahemoglobina. Si ocurriera hemólisis hay que aportar bicarbonato de sodio en la fluidoterapia para conseguir alcalinizar la orina (pH de la orina a una alcalinidad de 7,5) Debe considerarse la inducción de diuresis con manitol. Si la metahemoglobinemia es severa (>30%), o si el

paciente se encuentra cianótico está indicado utilizar azul de metileno. La dosis para adultos/niños es 1-2 mg/kg, administrada lentamente vía intravenosa a lo largo de varios minutos, cada cuatro horas según sea necesario.

- Control del dolor: escala analgésica
- Agentes quelantes: no han sido determinado para la intoxicación por metales.
- Hemodiálisis. Aunque se recomienda la hemodiálisis para pacientes con fallo renal, el cobre no es removido efectivamente en la diálisis.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC y col. Informe anual de 2019 del Sistema Nacional de Datos de Intoxicaciones (NPDS) de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamientos: 37.º informe anual. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58:1360.
2. Krieger RI and Thongsinthusak T. Captan metabolism in humans yields two biomarkers, tetrahydrophthalimide (THPI) and thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid (TTCA) in urine. *Drug Chem Toxicol* 1993; 16:207-25. +
3. A., J., & Lacasaña, Y. (2001). *Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición*. Archivos de prevención. Eu. [https://archivosdeprevencion.eu/view\\_document.php?tpd=2&i=1270](https://archivosdeprevencion.eu/view_document.php?tpd=2&i=1270)
4. Ferrer, A. (2003). Intoxicación por plaguicidas. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 26, 155–171. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000200009](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000200009)
5. <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=fungicidas+toxicologia &ie=UTF-8&oe=UTF-8>
6. Variados, •. (n.d.). *Señales y Síntomas*: Epa.gov. Retrieved April 29, 2024, from <https://espanol.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/spch15.pdf>
7. [https://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia\\_clinica\\_libro.pdf](https://www.fetoc.es/asistencia/Toxicologia_clinica_libro.pdf)