

Cómo mejorar las métricas de exposición en epidemiología

Estudio de caso: Estudio de cohorte prospectivo de operarios expuestos al clorpirifós

Antecedentes: El clorpirifós (CPF) es un plaguicida organofosforado cuya toxicidad depende del equilibrio entre la formación de oxones y la inhibición de esterasas-B por parte de los oxones versus la desintoxicación por citocromo P450 y paraoxonasa (PON1). La exposición suele ocurrir en ambientes con presencia de múltiples agentes (aplicación de plaguicidas, agricultura), donde hay pocas oportunidades de estudiar la toxicidad del CPF solo. Los estudios del CPF en ausencia de otros agentes son importantes para evaluar la toxicidad de dicho producto.

Objetivo: Estudiamos la relación entre la exposición al CPF, la excreción urinaria de 3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCPy), la medición sérica de la actividad de la enzima butirilcolinesterasa (BuChE) y la actividad de la acetilcolinesterasa en hematíes (AChE) en una cohorte de operarios expuestos al CPF (N=53) que no tenían exposición a otras sustancias organofosforadas y un grupo referente de obreros de la industria química (n=60). Comparamos los resultados epidemiológicos con un modelo farmacocinético de la relación entre la exposición a clorpirifós y la inhibición de la BuChE.

Métodos: Se analizaron las mediciones de BuChE en plasma y la actividad de la AChE en hematíes (RBC) y la concentración de TCPy en orina recolectadas durante todo el año en que se realizó el estudio en los trabajadores expuestos a CPF y en los referentes, utilizando modelos lineales mixtos para caracterizar las relaciones exposición-respuesta.

Resultados: Las concentraciones urinarias de TCPy en operarios expuestos a CPF fueron muy elevadas en comparación con las observadas en los referentes. La variabilidad intraindividual en las actividades de la colinesterasa fue considerable, con el 17% de los referentes no expuestos que experimentaron una o varias medidas de BuChE en plasma más del 20% o más por debajo de la línea de base durante un año de mediciones periódicas y reiteradas. La actividad de la AChE en hematíes, un biomarcador temprano del efecto, no se relacionó con la concentración de TCPy en orina durante el rango de exposición completo, hasta 1.000 µg TCPy/g creatinina (Cr).

La actividad de la BuChE en plasma, un biomarcador no adverso de la exposición, se relacionó en forma negativa con las concentraciones urinarias de TCPy por encima aproximadamente de 110 µg TCPy/g Cr.

Conclusiones: Se identificaron niveles de no-efecto para la inhibición de BuChE en plasma y de AChE en hematíes correspondientes a las dosis absorbidas de CPF de aproximadamente 5 y más de 50 µg/kg-d, respectivamente. Estos resultados son consistentes con determinaciones previas de niveles de no-efecto para la inhibición de ChE en humanos y sugieren un margen de exposición considerable en comparación con los niveles de no-efecto para los niveles de exposición a CPF en la población general. Las relaciones dosis-respuesta observadas en el presente estudio son consistentes con las predicciones del modelo farmacocinético/farmacodinámico de base fisiológica para CPF publicado anteriormente.

David H. Garabrant, MD, MPH

(Profesor Emérito de Medicina Ocupacional y Epidemiología)

Emeritus Professor of Occupational Medicine and Epidemiology. The University of Michigan