

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS:
INTOXICACIONES AGUDAS, FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS
CLINICAS.
INTOXICACIONES CRONICAS: INCIDENCIA DE LA NEUROTOXI-
CIDAD RETARDADA (OPIDN) EN TRABAJADORES DE INVERNADE-
ROS APARENTEMENTE SANOS. PREVENCION.

FERNANDO YELAMOS RODRIGUEZ

Almeria, Mayo 1990

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN Medicina

Curso de 1989 a 1990

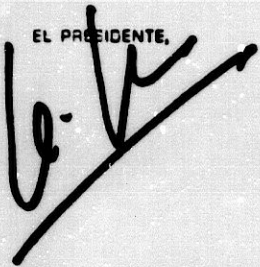
Folio 89

Número 178

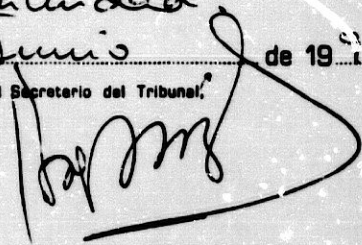
Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Fernando
Yelamos Rodríguez, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente
tema, que libremente había elegido: Instituciones orgánicas y características tóxicas
agudas, crónicas y características tóxicas crónicas: Tercer
serie de la neurotoxicidad del alcohol (OPTON) en trabajadores de
minería a pequeña escala.
Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este
le calificó de APTO "Cum laude" por unanimidad

Granada 27 de Junio de 1990

EL PRESIDENTE.



El Secretario del Tribunal.



Fdo.: J. Rico Liles.

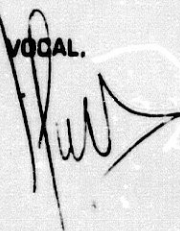
Fdo.: José M. Bermejo

EL VOCAL.



Fdo.: Manuel Conde

EL VOCAL.



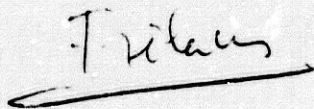
Fdo.: José María Pérez

EL VOCAL.



Fdo.: R. SAUCEJO

FIRMA DEL GRADUANDO.



D. JUAN FRANCISCO PEÑA ANGULO, PROFESOR TITULAR DE
PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE GRANADA

C E R T I F I C A :

Que D. Fernando Yelamos Rodriguez ha realizado personalmente y bajo mi dirección el trabajo de investigación de la Tesis Doctoral: "INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS: Intoxicaciones agudas, frecuencia y características clínicas. Intoxicaciones crónicas: Incidencia de la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN) en trabajadores de invernaderos aparentemente sanos. Prevención", que ha concluido con todo aprovechamiento habiendo sido revisado la presente, y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, 25 de Mayo de 1990.

III

A mis hijos.

IV

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento para todas las personas que han intervenido en la realización de este estudio (Servicio de Urgencias, Dr. Rubi (UCI), Dr. Blanco (UCI), Dr. Amérigo (Jefe de Servicio de Anatomía Patológica), Dr. Goberna (Jefe de Sección de Neurología), a los enfermos y al grupo de voluntarios).

En especial al Dr. Lardelli (Neurofisiólogo) y la Dra. Gomez (Nefrólogo), sin su colaboración hubiera sido imposible la realización de este estudio.

A mi Profesor Peña Angulo que por su dedicación y confianza en mi ha sido un continuo estímulo.

Mi agradecimiento también al Profesor Elias Moreno (Director del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada), por la supervisión y orientación de los resultados y test estadísticos.

INDICE

I.- INTRODUCCION.....	1
II) INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	6
1.- HISTORIA.....	6
2.- ESTRUCTURA QUIMICA.....	15
3.- INSECTICIDAS OF MAS UTILIZADOS.....	21
4.- METABOLISMO.....	33
III) TOXICOLOGIA DE LOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS....	41
1.- MECANISMO DE ACCION.....	44
2.- SINTOMATOLOGIA AGUDA.....	48
3.- DIAGNOSTICO.....	52
4.- TRATAMIENTO.....	58
5.- COMPLICACIONES.....	63
IV) NEUROTOXICIDAD RETARDADA INDUCIDA POR ORGANOFOSFORADOS (OPIDN).....	68
1.- HISTORIA.....	68
2.- MECANISMO BIOQUIMICO DE LA OPIDN.....	71
3.- CLINICA.....	74
4.- HISTOPATOLOGIA.....	76
5.- ELECTROFISIOLOGIA.....	78
6.- ESTERASA NEUROTOXICA (NTE).....	80

V) JUSTIFICACION Y PLAN DE TRABAJO.....	82
VI) MATERIAL Y METODOS.....	87
I.- MATERIAL CLINICO.....	87
1.- INTOXICACIONES AGUDAS.....	87
2.- INTOXICACIONES CRONICAS.....	100
II.- METODOS.....	103
1.- DETERMINACION DE LA COLINESTERASA SÉRICA.....	103
2.- ESTUDIO NEUROFISIOLOGICO.....	105
3.- OTROS METODOS.....	107
4.- METODO ESTADISTICO.....	108
VII) RESULTADOS.....	110
I.- INTOXICACIONES AGUDAS.....	110
1.- GRAVES.....	114
2.- LEVES.....	119
II.- INTOXICACIONES CRONICAS.....	123
1.- GRUPO DE SUJETOS CONTROL.....	123
2.- GRUPO DE SUJETOS PROBABLEMENTE INTOXICADOS.....	125
III.- FIGURAS Y LAMINAS.....	128

VIII) DISCUSION.....	129
1.- CLINICA.....	129
2.- COLINESTERASA.....	134
3.- COMPLICACIONES.....	135
4.- NEUROTOXICIDAD RETARDADA.....	137
5.- TLI.....	139
IX) CONCLUSIONES.....	142
X) BIBLIOGRAFIA.....	146

I.- INTRODUCCION.

I.- INTRODUCCION.

Con la expresión el "milagro de Almería" refiriéndose a la transformación económica de la provincia, basado fundamentalmente en la agricultura que ha pasado en los últimos 20 años de utilizar técnicas prácticamente iguales a la de los romanos a los cultivos con aplicación de alta tecnología con semillas seleccionadas genéticamente, utilización del plástico, el enarenado, que rompe la capilaridad del suelo evitando la evaporación del agua y que unido a la bonanza del clima protegido de los vientos fríos del norte, el hallazgo de cantidades de agua considerables en el subsuelo, ha convertido a la provincia de Almería en la primera productora de España y de Europa de productos hortofrutícolas extratemperanos.

Los primeros invernaderos en nuestra provincia arrancan de forma experimental en el año 1957 en Roquetas del Mar, pero empiezan a tener importancia a partir de 1970 (Palomar, 1982). En el año 1981 ya contábamos con más de 8.000 Ha referido sólo al Campo de Dalías, todo esto supone más de 70.000 millones de pesetas en exportación según datos de la Conserjería de agricultura de la Junta de Andalucía.

El "Boom" económico con la demanda de mano de obra, ha provocado movimientos migratorios procedentes de zonas del interior o de otras provincias, pasando en el Campo de Dalias de los 2.641 habitantes en 1960 a 33.681 en el último censo (1981) y que en las últimas estimaciones alcanza los 100.000 habitantes en la comarca del Poniente (Díaz, 1984).

Los cultivos bajo plástico representan una inversión económica considerable; las semillas seleccionadas habitualmente importadas, los abonos y la mano de obra, etc., hacen que se protejan los cultivos en exceso de las plagas, con la utilización masiva de pesticidas.

Las características de los invernaderos (Ministerio de Trabajo 1976, Martínez Martínez, 1973); ambiente cerrado y aumento de temperatura.

- La aplicación en concentraciones excesivas de insecticidas y sin medios de protección adecuada.

- La consumición de frutos sin guardar el margen de seguridad de unos 30 días, dependiendo el tipo de insecticidas.

- La ingesta voluntaria y por error, etc.

Todo esto hace que las intoxicaciones agudas por insecticidas sean muy frecuentes en nuestro medio.

En la actualidad los insecticidas organofosforados son los más utilizados habiendo reemplazado casi por completo a los compuestos organoclorados debido a su escasa persistencia en el medio ambiente.

Desde 1945 se han sintetizado más de 50.000 compuestos, de los cuales unos 50 son los habitualmente empleados (Davies, 1987).

Su toxicidad en el ser humano es elevada, produciéndose gran número de intoxicaciones en los procesos de fumigación y en los manipuladores de las factorías (Baket et al., 1987; Gupta et al., 1984). Por otra parte, dada su fácil disponibilidad, vienen siendo utilizados con mayor frecuencia como agentes suicidas (Wadia et al., 1974). Las intoxicaciones por organofosforados en España suelen ser frecuentes en las zonas agrícolas, especialmente Canarias, Murcia, Región Levantina (Sole y col., 1985a y b, Felices y col., 1981) y en la provincia de Almería en la zona

del Poniente debido al uso masivo de estos plaguicidas en los invernaderos.

Los insecticidas OF inhiben a la acetilcolinesterasa, produciendo la sintomatología aguda colinérgica (Sterling, 1983; Tafuri y Roberts, 1987). Algunos OF, también pueden producir un tipo de Neurotoxicidad Retardada (OPIDN) que no se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa pero está relacionada con la inhibición de otra enzima denominada Esterasa de implicación neurotóxica (NTE) (Abou-Donia, 1981; Johnson, 1982).

Los primeros casos de polineuropatía producida por OF, se remontan a principios de siglo en enfermos de tuberculosis pulmonar tratados con "Fosfato de Creosota" (Mestre y cols., 1971).

En 1930 se descubren en Estados Unidos unos 20.000 casos de polineuropatía debido a la ingesta de un licor "Jamaica ginger", a la que adulteraron con TOCP (Morgan y Penovich, 1978). En Marruecos en el 59 se dieron 10.000 casos al ingerir un tipo de aceite con TOCP (Spalding 1959). Desde entonces vienen produciéndose este tipo de polineuropatías con la implicación de un gran número de tóxicos nuevos existentes

en el mercado.

Los numerosos estudios de Neurotoxicidad Retardada , hoy en día van encaminados a la prevención de esta polineuropatía, debido al uso extensivo de los insecticidas OF (Johnson, 1982; Lotti et al., 1984).

Actualmente se tiende a la medición de la NTE en linfocitos para controlar la aparición de OPIDN, sin embargo es una técnica limitada a unos pocos centros (ninguno en España) (Martinez Chuecos, 1988).

Nosotros hemos intentado en este sentido de la prevención de OPIDN, buscar algún índice sencillo e incruento para poder aplicarlo a cientos de trabajadores expuestos a estos insecticidas organofosforados.

II.- INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

II.- INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

1.- HISTORIA.

Desde el inicio de la civilización el hombre ha luchado continuamente para mejorar sus condiciones de vida. En su afán por producir las provisiones necesarias de alimentos, ha combatido los estragos ocasionados por plagas de insectos y por las enfermedades de las cosechas. La Enciclopedia Británica de 1958, cita la existencia de un papiro, de 1.500 A. de C. en el que se describen formulas para la preparación de insecticidas irrepelentes contra piojos, pulgas abispas, etc. (Garcia, 1986).

El azufre se conocía como preventivo de diferentes enfermedades y se empleaba para combatir los insectos antes del año 1000 a. de C. su uso como fumigante fué mencionado por Homero. Plinio (79 d. de C.) recomendaba usar el arsénico como insecticida, y en el siglo XVI, los chinos ya aplicaban cantidades moderadas de compuestos de arsénico con este fin (Cremllyn, 1985a). En el siglo XVII apareció el primer insecticida natural; la nicotina, obtenida de los extractos de hoja de tabaco. Hamberg propuso el cloruro

de mercurio como preservativo para la madera (1705) y, cien años después, Prévost describió la inhibición de las esporas de añublo por el sulfato de cobre (Cremllyn, 1985a).

Hacia 1950 se introdujeron dos importantes insecticidas naturales: la retenona obtenida de las raíces de la planta derris y el piretró, procedente de las cabezuelas de las flores de una especie de crisantemo. En esta misma época también se usaba el jabón para matar afidos y el azufre como fungicida en los durazneros (De Ong, 1956).

En el siglo XIX, se empezaron a usar otros materiales inorgánicos para combatir plagas de insectos, por ejemplo, una investigación sobre uso de nuevos compuestos de arsenito de cobre impuro (Verde Paris) para el control de la "catarinita de Colorado" (Cremllyn, 1985a).

Un tratamiento químico valioso para el control de hongos patógenos como el mildiú de la vid y el tizón de la patata, fué descubierto accidentalmente por Millardet en 1882. Millardet llevó a cabo una serie de experimentos que establecieron la efectividad de la mezcla de Bordeaux (cobre, sulfato, cal y

agua) contra el mildiú de la vid (Mc Callan, 1967).

El cianuro, generalmente en forma de cianuro de hidrógeno gaseoso que se usaba en los edificios como fumigante para matar la chinche común y la carcoma, también se aplicó contra las escamas de los cítricos en California a partir de 1886. En 1897, el formaldehído fué introducido como fumigante y, en 1913, los organomercuriales se usaron por primera vez, para el recubrimiento de las semillas con fungicidas contra las "royas" de cereales y los "carbones" (Cremllyn, 1985a).

En 1896, un campesino francés que empleaba el calco bordelés en sus viñedos, notó que, en un campo adyacente, las hojas de las plantas de mostaza amarilla se volvían negras. Esta observación probablemente fortuita dió origen al concepto de los herbicidas selectivos. Un poco después, se descubrió que rociando una solución de sulfato de hierro en un sembrado de cereales invadido por malezas dicotiledóneas, solamente morían las malas hierbas. Durante la década siguiente se descubrió que muchos otros compuestos inorgánicos, tales como el sulfato de cobre, sulfato de amonio y ácido sulfúrico, a concentraciones adecuadas, tenían una acción herbicida selectiva

(Martin H, 1975).

En 1912 W.C.Piver descubrió el arseniato de calcio, como sustituto de Verde Paris y del arseniato de plomo; dicho compuesto muy pronto resultó muy importante para combatir al "picudo" del algodón, en los Estados Unidos. En los comienzos de los años veinte, la amplia aplicación de insecticidas arsenicales causó desaprobación pública, ya que los frutos y hortalizas tratados con estos insecticidas a veces, contenían residuos venenosos. Esto estimuló la búsqueda de otros plaguicidas menos peligrosos, lo que llevó a la introducción de compuestos orgánicos como el alquitran los aceites de petróleo y el dinitro-o-cresol. Este último compuesto reemplazó posteriormente el aceite de alquitrán para el control de huevos de áfidos, y, en 1933 fue patentado como un herbicida selectivo (sinox). Es una sustancia muy venenosa la cual se usó por primera vez como un insecticida en 1982 para combatir la "palomilla monja", una importante plaga forestal (Mellanby, 1970).

La década de los treinta marca el verdadero comienzo de la era moderna, con la introducción de los pesticidas orgánicos sintéticos; entre los ejemplos más importantes estaban los insecticidas deriva-

dos del tiocianato de alquilo (1930), la salicilánida (Shirlan) 1931, el primer fungicida orgánico y los fungicidas ditiocarbámicos (1934), valiosos en rociados foliares para el control de una serie de hongos patógenos, tales como las "roñas" y pudriciones de frutos y el "tizón" de la patata (De Ong, 1956); otros dos fungicidas protectores fueron el 2, 4-dinitro 6- (1' metil-n-heptil) fenil crotonato o dinocap (1946) y el cloranil (tetracloro-1, 4-benzoquinona, 1938). El primero de ellos era especialmente valioso contra los mildiús polvorientos. Entre otros compuestos orgánicos, en este periodo, estaban el azobenceno y el disulfuro de carbono, usados como fumigantes, y la fenotiazina, el p-dicloro benceno, el naftaleno y la tiodifenilamina, como insecticidas (Cremllyn, 1985a).

En 1939, el Dr. Paul Müller descubrió las extraordinarias propiedades insecticidas del diclorodifeniltricloroetano o DDT, y luego del éxito inicial de las pruebas de campo realizadas en Suiza contra la "catarinita del Colorado", se comenzó a comercializarlo (1943). El DDT pronto se convirtió en el insecticida más ampliamente utilizado en el mundo. Los temores actuales acerca de los efectos nocivos a largo plazo del DDT y de otros insecticidas organocloro-

dos en la ecosfera, no se comparan con los grandes beneficios que trajo este insecticida. Este compuesto extermina los piojos que transmiten el Tifus y es igualmente efectivo contra los mosquitos que propagan el paludismo; su uso, sin duda fue una gran ayuda para el triunfo de las potencias occidentales en la Segunda Guerra Mundial, ya que permitió que se llevasen a cabo las operaciones militares en los trópicos, en donde, si no hubiera sido por éste, el peligro de las epidemias habría sido demasiado grande (Mellanby, 1970).

Después del éxito del DDT, varios insecticidas análogos muy útiles, como el metoxicloro fueron descubiertos y se encontró que un buen número de compuestos organoclorados de diferentes tipos eran excelentes insecticidas de contacto (O'Brian, 1967).

La química orgánica del fósforo se remonta a 1820 cuando Lassaigne estudió por primera vez las reacciones del alcohol con el ácido fosfórico. En 1854 Clermont preparó pirofosfato de tetraetilo (TEPP) por calentamiento de la sal de plata del ácido pirofosfórico con cloruro de etilo, aunque las poderosas propiedades insecticidas de este compuesto no fueron descubiertas hasta unos 80 años después

(Cremlyn, 1985b).

Las investigaciones modernas de los compuestos organofosforados, y la primera indicación de su toxicidad, datan de la publicación en 1932 de Lange y Krueger sobre la síntesis de dimetil y dietil-fluorofosfatos. Al parecer, la declaración de los autores de que la inhalación de los vapores de estos compuestos causaba una persistente sensación de ahogo y visión borrosa, fue lo que impulsó a Shrader a explorar la actividad insecticida de este tipo de compuestos (Taylor, 1980).

En Cambrig, Sander y sus colaboradores estudiaron los fluorofosfatos de alquilo, como el fluoruro tetrametilfosforamidico o dimefox mientras que en Alemania Schrader produjo los gases nerviosos altamente activos, el Tabun y sarin (Gisbert, 1985).

El malation (1950) fue el primero de los insecticidas de amplio espectro de acción, y a la vez, de una toxicidad muy baja para los mamíferos. Posteriormente aparecieron varios insecticidas de uso seguro, como el mezanón (1061), un insecticida selectivo. Una ventaja importante que tienen los insecticidas organofosforados es que, por lo general, se degradan

rapidamente en materiales atóxicos, después de su aplicación; en consecuencia, no tienen efectos duraderos, como los insecticidas organoclorados, de manera que no tienden a acumularse en el medio ambiente y, por lo tanto, no pasan a las cadenas alimentarias (Cremllyn, 1985a).

En 1947 la compañía Geigy en Suiza, descubrió varios insecticidas, todos del mismo grupo, el de los ésteres carbámicos, pero el miembro más efectivo de dicho grupo, el carbaryl o Sevín (N-metil-naftilcarbamato) no se comercializó sino una década más tarde. Este compuesto está adquiriendo importancia creciente como posible sustituto de DDT (Kay et al., 1975).

En 1943, Templeman y Sexton, de la compañía Imperial Chemical Industries, en Inglaterra, descubrieron de manera independiente la actividad herbicida de los ácidos fenoxiacéticos. Dos ejemplos bien conocidos son el ácido -2-metil-4-cloro fenoxiacético (MCPA) y el ácido 2,4-dicloro fenoxiacético (2,4-D). Estos compuestos penetran y circulan en las plantas y son sumamente útiles en sembrados de cereales para el control selectivo de las malezas de hojas anchas. Su uso es bastante seguro, y de hecho, estos compuestos

son los más ampliamente usados en la Gran Bretaña (Detroux et al., 1966).

En 1951, Kittleson, de la Standard Oil Company en los Estados Unidos, desarrolló un importante fungicida llamado captan (o N-ticlorometiltio-tetrahidroftalimida). Este compuesto tenía propiedades sobresalientes como fungicida protector contra una amplia gama de hongos patógenos en los sembrados de frutas y hortalizas. Posteriormente, un gran número de otros compuestos de N-triclorometiltio aparecieron en el mercado, para usarlos como fungicidas foliares (Mc Callan, 1967).

En 1958 la Imperial Chemical Industries Ltd, introdujo dos herbicidas del tipo bipyridilio: el diquat y el paraquat. Se trata de herbicidas de acción rápida que son absorbidos por las plantas y circulan en ellas, ocasionando la desecación del follaje. A estos herbicidas, también, los absorben fácilmente las partículas de arcilla presentes en el suelo, de modo que son desactivados efectivamente tan pronto caen sobre éste. Dichos productos constituyen útiles "matayerbas" totales que destruyen con rapidez todo lo que crezca en la superficie. El paraquat se aplica en el "arado químico", en el cual se destruye la ma-

leza rociando con paraquat, e inmediatamente después, se procede a la siembra; este método se aplica primordialmente en áreas donde no existe el peligro de erosión (Cremllyn, 1985a).

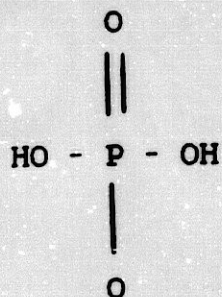
Como podemos comprobar son miles los plaguicidas que se encuentran en el mercado y su utilización masiva al poder producir: intoxicaciones, contaminación ambiental, factores cancerigenos, etc. Hacen que las investigaciones se orienten cada vez más hacia el desarrollo de métodos biológicos y químicos integrados (Selección de variedades resistentes a las plagas, empleo de hormonas de insectos, uso de atraeyentes naturales o artificiales, quimioesterilización y lucha biológica (Piedrola y Amaro, 1988).

2.- ESTRUCTURA QUIMICA.

Los insecticidas organofosforados son derivados orgánicos del ácido fosforico, con una acción tóxica más o menos selectiva. Su actividad fue descubierta por el químico alemán Gerhard Schrader, quién, durante la Segunda Guerra Mundial, sintetizó unos 300 compuestos organofosforados con fines militares.

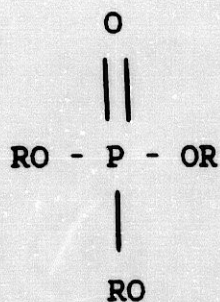
El primero de éstos que tuvo aplicación comercial fué el llamado tetrafosfato de hexaetilo, patentado por Schrader. En realidad, era una mezcla cuyo componente más activo resultó ser el Pirofosfato de tetraetilo (TEPP) (Primo y Carrasco, 1986).

Como hemos dicho, los insecticidas organofosforados pueden considerarse como derivados de la estructura fundamental del ácido fósforico.



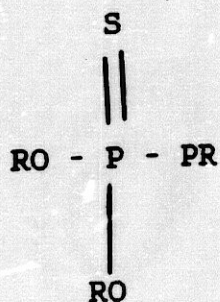
Las posibles sustituciones en esta fórmula origina los distintos tipos de plaguicidas organofosforados (Martinez Ruiz, 1988).

a) La sustitución de todos los grupos OH por grupos OR (R=radical orgánico), origina los ésteres del ácido fosfórico o fosfatos.



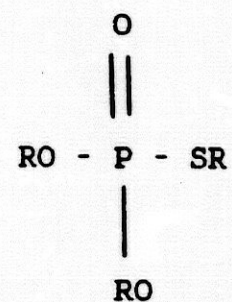
1.- Fosfatos

b) La sustitución del enlace P=O por el enlace P=S origina los tionofosfatos.



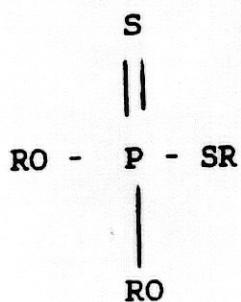
2.- Tionofosfatos

c) La sustitución del grupo OR por un grupo SR origina los tiolfosfatos.



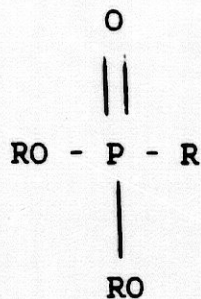
3.- Tiolfosfatos

d) La sustitución simultánea de P=O por P=S y de OR por SR origina los tionotiofosfatos o ditiofosfatos.



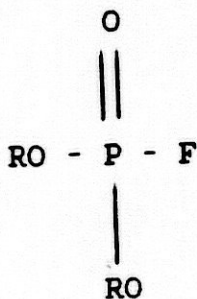
4.- Ditiofosfatos

e) La sustitución de OR por un radical orgánico R origina los fosfonatos.



5.- Fotonatos

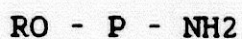
f) La sustitución de grupos OR por grupos X (siendo X un halógeno) origina los halogenofosfoidatos.



6.- Fluorofosfoidatos

g) La sustitución de OH por grupos NH₂ origina los amidofosfatos.

O



RO

7.- Amidofosfatos.

En general, los fosfatos orgánicos utilizados como insecticidas, presentan dos radicales orgánicos iguales, variando solamente el tercero. Ello permite simplificar las fórmulas anteriores que pueden ser reducidas, esquemáticamente a las siguientes:

(R1 O)2 P (O) OR2	O,O, dialquifosfatos
(R1 O)2 P (S) OR2	O,O, dialquiltionofosfatos
(R1 O)2 P (S) SR2	O,O, dialquilditiofosfatos
(R1 O)2 P (O) SR2	O,O, dialquiltiofosfatos
(R1 O)2 P (O) OR2	O,O, dialquifosfonatos.

3.- INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS MAS UTILIZADOS.

Comenzaremos haciendo una descripción de los insecticidas organofosforados más utilizados en la Provincia de Almería y posteriormente realizaremos un cuadro resumen de todos los grupos (Cremllyn, 1985b; De Liñan, 1981-1986; Primo y Carrasco, 1986; Dreisbach, 1988).

BROMOFOS

Es el nombre por el que se conoce el 0,0-dimetil -O-2-5-dicloro -4- bromofenil -tionofosfato, también conocido como bromofos metílico. En el mercado se encuentra con las marcas de :Nexión, Katex, Brofene, Brophene y Netal. Pertenece al grupo de los Tionofosfatos o fosfotionatos. Su toxicidad es de DL50 (Oral) en rata 3.750-7.700 mg/kg. Tóxico para peces y ligeramente tóxico para la vida silvestre. Se trata de un insecticida de contacto e ingestión activo frente a numerosas especies de Hemipteros, Dípteros, Lepidópteros y Coleópteros.

Tabla I. Organofosforados: Grupos, DL50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50 (mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
<p>TIONOFOSFONATOS Y FOSFONATOS</p> $\begin{array}{c} \text{RO} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R2} \\ \parallel \\ \text{R1} \text{ X} \end{array}$	EPN	O-etil-0-p-nitrofenilnitrono-fosfonato	14	ENT 17298
	CIANOFENFOS	O-etil-0-p-cianofenilnitrono-fosfonato	44	SURECIDE
	TRICLORFON	O.0-dimetil-(1-hidroxil-2.2.2.-tricloroetil) fosfonato.	450	DIPTEREX, DYLOX, NEVUGON, y TUGON
<p>ESTERES O AMIDAS DE LOS ACIDOS PIROFOSFORICO Y DITIOPIROFOSFORICO.</p> $\begin{array}{c} \text{R} \quad \quad \quad \text{R} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \\ \parallel \quad \quad \quad \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{R} \quad \text{X} \quad \quad \text{X} \quad \quad \text{R} \end{array}$	TEPP	tetraetil pirofosfato	1	NIFOST Y VAPOTONE
	SULFOTEPP	O.0.0.0-tetraetil-ditiopirofosfato	5	DITHIONE Y BLADAFUM
	NPD	tetra-n-propil-ditiopirofosfato	891	ASPON
	SCHRADAN	Octametilpirofosfamida	10	PESTOX 3, SYTAM y OMPA
<p>FOSFAMIDATOS Y FOSFAMIDOTIONATOS</p> $\begin{array}{c} \text{RO} \text{---} \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \text{R3} \\ \parallel \\ \text{R1} \text{---} \text{N} \text{---} \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R2} \quad \quad \text{X} \end{array}$	RUELENE	O-4-terc-butil-2-clorofenil-0-metil-metilfosforoamidato		
	NARLENE	O-4-terc-butil-2-clorofenil-0-metil-metilnitronosforo-amidato.		
	METAMIDOFOS	O.s-dimetil-amidofosfotioato.	19	TAMARON, MONITOR Y ORTHO MONITOR

Tabla I. (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50 (mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
<p>FOSFATOS</p> $ \begin{array}{c} \text{RO} \diagdown \\ \text{P-O-R1} \\ \diagup \\ \text{RO O} \end{array} $	MEVINFOS	2-metoxicarbonil-1-metilvinil-dimetilfosfato.	3	FOSDRIN Y GESTID
	DICLORVOS	2,2-diclorovinil-dimetilfosfato.	56	VAPONA, NOGOS, NUVAN, DEVEPAN, OKO, MOFU, MUSCARON
	NALED	1.2-dibromo-2.2-dicloroetil-dimetilfosfato.	430	DIBRON Y LAINSECT
	FOSFAMIDON	2-cloro-2-dietilcarbamil-1-metilvinil-dimetilfosfato.	17	DIMECRON, FAMFOS PREMIPHOS 10
	DICROTOFOS	2-dimetilcarbamil-1-metilvinil-dimetilfosfato.	15	BIDRIN, CARBICRON, EKTAFOS
	MONOCROTOFOS	Cis-dimetil-1-metil-2-(metilcarbamil) Vinilfosfato.	8	AZODRIN, AZOBAN, NUVACRON, LAICROFOS
	CROTOXIFOS	1-metilbencid-3-hidroxicrotanato-dimetilfosfato.	125	CIODRIN, ENT 24717
	CLORFENVINFOS	2-cloro-1-(2.4-diclorofenil) Vinil-dimetilfosfato.	10	BIRLANE Y SAPECRON

Tabla I (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50 (mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
TIOLFOSFATOS O FOSFOTIOLATOS	DEMETON (ISOMERO TIOLICO)	0.0-dietil-S-2-(etilmercapto) etil-tiofosfato.	1.5	SYSTOX
	METILDEMETON (ISOMERO TIOLICO)	0.0-dimetil-S-2-(etilmercapto) etil-tiofosfato.	40	METASYSTOX
$\begin{array}{c} \text{RO} \diagdown \\ \text{P-S-R1} \\ \diagup \\ \text{RO O} \end{array}$	AMITON O TETRAN	0.0-dimetil-S-2-(1-metil-Carbami- lil-tio)etil-tiofosfato.		
	VAMIDOTION	0.0-dietil-S-(2-dietilaminoetil) tiofosfato.	100	TRUCIDOR y KILVAL
	CYANTHOATE O TARTAN	0.0-dietil-S-(1-Ciano-1-metil- -etil Carbamil) metil tiofosfato.		

Tabla I. (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL.50(mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
<p>TIONOFOSFATOS O FOSFOTIONATOS</p> $\begin{array}{c} \text{RO} \quad \text{P-O-R1} \\ \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \text{S} \\ \text{RO} \end{array}$	PARATION	O.0-dietil-0-p-nitrofenil-tionofosfato.	3	FOLIDOL, BLANDAN, NIRAN FOSFERNO Y EKATOX
	METIL PARATION	O.0-dimetil-0-p-nitrofenil-tionofosfato.	10	DALF, FOLIMAT M, METACIDE, BLADAN M, NITROX 80, PENNCAP M, METAFOS, FOLIDOL M, METIL PARABEN LAIPARM y ARATION 50
	CLOROTION	O.0-dimetil-0-(3-cloro-4-nitrofenil) tionofosfato.	625	CHLORTHION
	DICAPTHON	O.0-dimetil-0-(2-cloro-4-nitrofenil) tionofosfato.		
	FENITROTION	O.0-dimetil-0-(3-metil-4-nitrofenil)tionofosfato.	250	SUMITHION, FOLITHION Y NUVANOL
	FENCLORFOS	O.0-dimetil-0-2,4,5-ticlorofenil-tionofosfato.	400	RONNEL, TROLENE, KORLAN y NANKOR
	BROMOFOS	O.0-dimetil-0-2,5-dicloro-4-bromofenil-tionofosfato.	3.750	NEXION, KATEX; BROFENE y NETAL
	FENTION	O.0-dimetil-0-(3-metil-4-metil-mercaptofenil) tionofosfato.	15	BAYTEX, BAICID, Y LEBAYCID
	AZOTHOATE O SLAM	O.0-dimetil-0-(p-p-clorofinilazol-fenil) tionofosfato.		

Tabla I (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50 (mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
TIONOFOSFATOS O FOSFOTIONATOS (Cont.)	TEMEFOS	0.0.0'0'-tetrametil-0.0-tiodi-p-feuillen-tionofosfato.	2.000	ABATE, NIMITEX, ABAT
	DEMETON (ISOMERO TIONICO)	0.0-dietil-0-2-etilmercaptoetil-tionofosfato.	30	DEMETON
	METIL DEMETON (ISOMERO TIONICO)	0.0.dimetil-0-2etilmercaptoetil-tionofosfato.	180	METIL DEMETON O
	POTASAN	0.0.-dietil-4-metilumbelliferon-tionofosfato.		
	COUMAPHOS O ASUNTOL	0.0-dietil-0-(3,4-tetrametil-enubelliferon) tionofosfato.	13	CO-RAL. MUSCATOX
	COUMITHOATE O DITION	0.0-dietil-0-(3-cloro-4-metieumbelliferon)tionofosfato.		
	CLORPIRIFOS	0.0-dietil-0-(3,5,6-tricloro-2-piridil) tionofosfato.	8	DURSBAN Y LORSBAN
	DIAZINON	0.0-dietil-0-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil)tionofosfato.	100	BASUDEN, DIAZEBEN, LAIDAN Y DIMPYLATE

Tabla I. (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50(mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
TIOLTIIONOFOSFATOS O FOSFOTIOLTIIONA- TOS.	DIMETOATO	O.O-dimetil-S-(mutilcarbamil-metil)- -ditiofosfato.	215	ROGOR, LAITON, ROMETAN 40, AFITHION
	METIL ETOATO	O.O-dimetil-S-(etilcarbamilmetil)- -ditiofosfato.	340	FITIOS
RO- P-S-R1 / \ RO S	PROTOATO	O.O-dietil-S-(N-isopropilcarbamilme- til)ditiofosfato.	8	FAC, FOSTION, TRIMESUR
	FORMOTION	O.O-dimetil-S-(N-metil-N-formilcarba- milmetil) ditiofosfato.	365	ANTHIO, AFLIX
	THIOCRON	O.O-dimetil-S-(N-2-metoxietil-carba- milmetil) ditiofosfato.	120	EKATIN
	TIOMETON O MORPHOTHION	2-(etiltio) etil O.O- dimetilditio- fosfato.	1.375	CYTHON, MALATECS, EXATION, BENATION, ZZFOSTION, MALATHSERPIOL, DITHIOMAL
	MALATION	dietilmercaptosuccinato-3-11-0.0- dimetil ditiofosfato.	300	CIDIAL, ELSAN, TANONE, CIDEMUL, CIDIBEN
	FENTOATO	etilmercaptofenilacetato-0.0-dimetil- -ditiofosfato.		

Tabla I. (Cont.) Organofosforados: Grupos, DL 50 (mg/kg) y nombres comerciales.

GRUPO	NOMBRE	COMPUESTO	DL50(mg/kg)	NOMBRE COMERCIAL
TIOLTIIONOFOSFATOS O FOSFOTIOLTIIONA TOS. (Cont.)	FORATO	0.0-dietil-S-(etiltio)metilditiofosfato.	11	THIMET, GRANUTOX
	DISULFOTON	0.0-dietil-S-2-(etiltio) etilditiofosfato.	12	DISYSTON, FRUMIN, SOLVIREX
	TIOMETON	0.0-dimetil-S-(2-etiltiveo-etil) ditiofosfato.	100	EKATIN
	CABOPHENOTHION	0.0-dietil-p-clorofenil-mercaptomil-ditiofosfato.	10	TRITHION, SPIDER
	AZINPHOS-METIL	4-oxo-1,2,3,-benzotriazin-3-ilmetil-0.0-dimetilditiofosfato.	10	GUSATHION, GUTHIBEN, PANCID, LAITON, GUSAFAN
	AZINPHOS-ETIL	4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-ilmetil-0.0-dietilditiofosfato.	17	GUSATHION A, ETHYL GUTHION Y TRIAZOTION
	MENAZON	4,6-diamil. o triazin-2-ilmetil-0.0-dimetilditiofosfato.	1950	SAYFOS, SAPHIZON, SAPHICOL Y DISAYFOS
	ETION	metilen-bis(0.0-dietilditiofosfato).	27	NIALATO Y ETHODAN
	DIOXATHION	2.3-p-dioxanditivil-S. S-bis (0.0-dietil-ditiofosfato).	23	DELNAV

ADAPTADO DE : Carlos de Liñas 1.985, Primo y Carrasco 1.986 y Dreisbach (1.988).
A DL50 (ORAL) en ratas (mg/kg).

CLORFENVINFOS

Clorfenvinfos o Birlane es el nombre por el que se conoce al compuesto 2-Cloro-1- (2,4-diclorofenil) Vinil-dietilfosfato.

En el mercado se puede encontrar con el nombre de SAPECRON y compuesto GC4072. Pertenece al grupo de los Fosfatos.

El Birlane comercial es una mezcla de isómeros geométricos, principalmente el isómero trans, que contiene los átomos del cloro sobre los lados opuestos del doble enlace.

Se trata de un insecticida que, aplicado al suelo, contra larvas de Dípteros y otros insectos que atacan a las raíces; actúa por contacto y posee un efecto residual largo. Su toxicidad para ratas es: DL50 (oral) 10 mg/kg.

CLORPIRIFOS

Fue descubierto por Dow Chemical Company en 1965 y contiene el núcleo piradina, se prepara por medio de la reacción del clorofosforo kioato de O,O-dimetilo con 3,5,6- tricloro-2- hidroxipiridina.

El Clorpirifos es un insecticida no sistémico, con actividad de amplio espectro, por contacto, ingestión o acción del vapor. Es moderadamente persistente y retiene su actividad en el suelo de 2 a 4 meses y es valioso contra larvas de mosquitos de la mosca común, mosca de la raíz de la col, afidos y palomillas del manzano de invierno en árboles frutales.

El clorpirifos se ha convertido en uno de los insecticidas más ampliamente aplicados en casas y en restaurantes contra cucarachas y otras plagas domésticas. Es un insecticida relativamente seguro, de una toxicidad para mamíferos con DL50 (oral) para ratas =8 mg/kg y el producto químico se detoxifica rápidamente en los animales.

El clorpirifos corresponde al compuesto O,O-diethyl- O- (3,5,6-Tricloro -2- piridil) Tionofosfato, se puede encontrar en el mercado con el nombre

de DURSBAN y LORSBAN. Pertenece al grupo de los Tionofosfatos o fosfotionatos.

DIAZINON

Fue introducido en 1942 por la compañía Geigy e incorpora el núcleo de la pirimidina: se obtiene a partir de la condensación del acetoacetato de etilo y la isobutiramidina.

El compuesto corresponde al O,O-Dietil -O-(2-Isopropil -6-Metil-4-pirimidinil) Tionofosfato, pertenece al grupo de los Tionofosfatos o Fosfotionatos. En el mercado se puede encontrar con los nombres Diazinon, Basudin, Diaziben, Laidan, Dimpylate, G 24480 ENT 19507. Tiene una toxicidad para mamíferos con DL50 (oral) para ratas =100 mg/kg.

EL Diazinon es un insecticida no sistémico con cierta acción acaricida y muestra una actividad residual bastante buena; también es lo suficientemente volátil como para ser activo contra las moscas. Es efectivo contra un buen número de plagas del suelo, frutales de hortalizas y del arroz, como las moscas de las raíces de la col, de la zanahoria y las moscas

de los champiñones, áfidos, ácaros, trips y escamas junto con plagas domésticas y del ganado. Un mínimo de dos semanas necesita pasar entre el último tratamiento con este insecticida y la cosecha de productos comestibles.

DICLORVOS O VAPONA

El diclorvos o Vapona de fosfato 2.2-diclorovinil dimetilo se prepara por medio de la reacción de Perkow a partir del fosfito de trimetilo y cloral.

La reacción de Perkow es muy útil para la síntesis de fosfatos de vinilo, como el clorfenvinfos, tetraclorvinfos y mevinfos.

EL diclorvos es un insecticida volátil de contacto y digestivo y un acaricida de persistencia muy corta, y es unas mil veces más volátil que la mayoría de los insecticidas organofosforados y, en consecuencia, tiene acción fumigante. El diclorvos se degrada rápidamente en los mamíferos a productos atóxicos. También es muy útil contra mosquitos, áfidos, orugas, trips y arañas rojas en los invernaderos. Deben tomarse muchas precauciones en su aplicación ya

que tiene toxicidad definitivamente alta para mamíferos DL50 (oral) para ratas 56 mg/kg.

Se encuentra comercializado con las siguientes marcas: Nogos, Nuvan, Vapon, Dedevap, Oko, Mofu y Muscaron.

DIMETOATO

EL Dimetoato es el nombre por el que se conoce al O,O -dimetil-S- (metilcarbamilmetil) ditiofosfato. Se encuentra en el mercado con los nombres: de Cygon, Dimetate, Fostion, Rogor, Zeltion-40, Perfekthion, Rebelate, Roxion, Daphene, Serpiol, Dacuser, Afithion, Laition y Rometan-40. Pertenece al grupo de los Tiofosforosfosfatos o fosfotiofosforos.

Funciona como un insecticida sistémico y acaricida, efectivo contra áfidos, arañas rojas y trips en la mayoría de los cultivos agrícolas y hortofrutícolas, así como las moscas de sierra del ciruelo y del peral y contra la mosca del bulbo del trigo y del olivo. El dimetoato tiene una toxicidad para mamíferos moderada : DL50 (oral para ratas =215 mg/kg y a diferencia de la mayoría de los insectici-

das organofosforados, el dimetoato no es absorbido por la fase lipida y por tanto tiene buenas propiedades residuales. El intervalo mínimo, a observar entre la última aspersion y la cosecha de productos comestibles es de una semana. En las plantas y en los animales el dimetoato se metaboliza en un análogo fosforilado mucho más tóxico conocido como O-metoato el cual se usa para el control de áfidos en los lúpulos.

FENCLORFOS

Introducido por la Dow Chemical Company (1954) como un insecticida sistémico por animales.

Fenclorfos es el nombre por el que se conoce el O,O-dimetil-O-2,4,5, - triclorofenil- tionofostato. Pertenece al grupo de los Tionofosfatos o Fosfotionatos. En el mercado se puede encontrar con los nombres de: Korlan, Nankor y Trolene. Su toxicidad es DL50 (oral) para ratas=400 mg/kg.

El fenclorfos es un insecticida sistémico que se emplea en la lucha contra moscas, cucarachas, hormigas y otros insectos domésticos, aplicado en pulverización o en forma de cebo. En ganadería se usa

en el control de insectos y ácaros en almacenes y establos, así como frente a ectoparásitos del ganado y animales domésticos.

FENITROTION

Fenitrotion es el nombre aprobado para el 3-metil-4-nitrofenil dimetiltionofosfato, pertenece al grupo de los Tionofosfatos o Fosfotionatos. Introducido y desarrollado por Sumitomo Chemical Co. y registrado en el mercado con el nombre de: Sumithion, Accothion, Folithion, Nuvanol, Saphiben, Sumi-kane y SMT-Zeltia.

El fenitrotion es un insecticida que actúa por ingestión y contacto con buena acción en profundidad, de buen efecto de choque y notable persistencia. Es tóxico para peces, a dosis elevadas puede producir daños en algodón, coles y otros cultivos.

Su toxicidad en los mamíferos es de: DL50 (oral) en rata= 250-500 mg/kg.

MALATION

Fue introducido por la American Cyanamid Company en 1950 y se sintetiza por adición del ácido fosforoditioico de O,O-dimetilo al malato de dietilo.

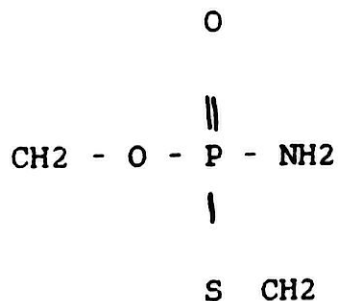
La preparación se lleva a cabo comercialmente como un proceso de una sola etapa, en la que el ácido ditioico (obtenido a partir de la reacción del metanol y del pentasulfuro de fósforo) se agrega al malato de dietilo en presencia de cantidades catalizadoras de base y de hidroquinona para prevenir la polimerización del malato. El malation es un insecticida y acaricida de contacto muy importante y ampliamente usado para el control de áfidos, arañas rojas, "chicharritas" y trips en una amplia variedad de hortalizas y otros cultivos. Fue importante en la historia del desarrollo de los insecticidas organofosforados, ya que se trata del primer miembro de este grupo que mostró un buen espectro de acción insecticida combinado con una toxicidad para mamíferos notablemente baja DL50 (oral) para ratas= 1.375 mg/kg. La selectividad se origina de la activación metabólica, en los insectos, al análogo fosforilado, el malaoxon, que es más tóxico tanto para los insectos como para los mamíferos DL50 (oral) para ratas= 88 mg/kg.

El malaoxón también se forma para la oxidación química del malation con ácido nítrico.

En España se comercializa con los nombres siguientes: Malatecs, Exation, Benathion, Malathserpiol, ZZ-Fostion y Dithiomal.

METAMIDOFOS

Es el nombre por el que se conoce el O.S-dimetil amidofosfotiolato.



Conocido con las marcas comerciales de : Monitor, Ortho Monitor y Tamarón. Toxicología: DL50 (oral) en ratas \approx 19 mg/kg , es tóxico para aves y fauna silvestre. Se trata de un insecticida sistémico que actúa por ingestión y contacto.

Su efecto residual por contacto persistente de 1 a 3 semanas.

Actualmente está prohibido su uso en nuestra provincial (Almeria) pero desgraciadamente es de los más utilizados.

PARATION

Paratión es el nombre por el que se conoce el O,O-diethyl-O-P - nitrofenil- tionofosfato, pertenece al grupo de los Tionofosfatos o Fosfotionatos.

Es totalmente soluble en ésteres y la mayoría de los solventes orgánicos, insoluble en éter etílico, casi insoluble en agua. Líquido de color marrón-amarillo y estable cuando el PH es neutro o ácido.

Se obtiene a partir del cloruro de tiosfosforilo obtenido mediante la reacción entre el tricloruro de fosforo y el azufre. Se trata con etoxico sódico para obtener cloruro de dietoxi-tiofosforilo. La reacción entre este producto intermediario y el p-ni-

trofenato sódico da lugar al paration y cloruro sódico.

Tiene muy amplio espectro de actividad insecticida; pero posee una alta toxicidad para los mamíferos : DL50 (oral) en ratas = 3 mg/kg.

Se encuentra en el mercado con el nombre de :Folidol, Bladan, Niran, Fosferno, Ekatox.

METIL-PARATION

Es el nombre por el que se conoce el 0,0-dimetil-O-P-nitrofenil-tionofosfato, pertenece al grupo de los Tionofosfatos o Fosfotionatos.

Es insoluble en agua, pero soluble en aceites vegetales, en hidrocarburos alifáticos y aromáticos, cetonas y éteres complejos. Es de color amarillo-parduzco, que posee un olor "característico".

Se trata de un insecticida no sistémico que actúa por contacto a ingestión, posee un campo de acción similar al de paration pero menor toxicidad frente a mamíferos: DL50 (oral) en rata de 10 mg/kg.

Se encuentra en el mercado con los siguientes nombres: Dalf, Folimat M, Metacide, Bladan M, Nitrox 80, Penncap M, Mataños, Folidol M, Metil Paraben, Laipar M y Aration 50.

PROFENOFOS

Es el nombre por el que se conoce O-(4-bromo-2-clorofenil) O-Etil -S- Propil Tiolofosfato. Introducido en 1975 por Ciba-Geigy Ag. Conocido con las marcas comerciales de Curacron, Selecron y prothiofos.

Es muy tóxico para pajaros y peces DL50 (oral en ratas) \approx 400 mg/kg. Se trata de un insecticida no sistémico que actúa por ingestión y contacto.

4.- METABOLISMO DE LOS ORGANOFOSFORADOS

Los insecticidas organofosforados, son sustancias muy liposolubles; muchos de ellos tienen altas presiones de vapor a temperatura ordinaria. Los menos volátiles, que se emplean comunmente como in-

secticidas agrícolas (Paration y Malation) se dispersan generalmente como aerosoles o polvos, consistentes en el compuesto organofosforado adsorbido a un material inerte finamente particulado. Por consiguiente, son rápida y efectivamente absorbidos prácticamente por todas las vías, incluso el tracto gastrointestinal, así como por la piel y las mucosas después de tomar contacto con la forma líquida, y por los pulmones, después de inhalar polvos y aerosoles (Ingelmo y Moyano, 1985).

Absorbidos por cualquiera de las vías la mayoría de ellos se eliminan en la orina, casi por completo, en forma de productos de transformación metabólica (Matthews, 1979). Una vez que el plaguicida ha entrado en el organismo vivo es atacado por una variedad de enzimas (Esterasas A, Enzima microsomiales y Transferasas). Según su estructura química el compuesto será: Oxidado, hidrolizado, conjugado o sufrir otras transformaciones (Primo y Carrasco, 1986).

a) Procesos debidos a oxidasas microsomales.

Los principales componentes que intervienen en los procesos de la oxidación microsomal son el NADPH0-citocromo C reductasa y el citocromo P.450.

El primero intervienen en el flujo de electrones, desde el NADPH hasta el enzima activamente del oxígeno. Respecto al segundo (Estabrook et al., 1973), hablan de una hemoproteína eventualmente llamada citocromo P.450, que funciona como una oxidasa terminal en la hidroxilación de esteroides por microsomas de la corteza adrenal en bovino. Hay poca duda de que el citocromo P.450 es la enzima activante del oxígeno (Omura et al., 1965).

Aunque estos son los dos componentes esenciales para el metabolismo oxidativo hacen falta, además, compuestos adicionales como fosfolípidos, fosfatidilcolina, proteínas, etc. (Estabrook et al., 1973).

En el proceso catalítico de la oxidación microsomal se producen reducciones. La primera ocurre después de la unión inicial del sustrato con el citocromo P.450 oxidado, y la segunda al formarse el complejo reducido citocromo P.450 /sustrato / Oxígeno. Posteriormente a la catálisis el citocromo P.450 oxidado se regenera mediante la disociación del producto hidroxilado y agua (García, 1986).

Mecanismos de oxidación microsomal más importantes:

- Desulfuración de grupos P=S.

La desulfuración oxidativa de una plaguicida organofosforado (Tio ditio), conduce casi siempre a un incremento en la toxicidad. Un ejemplo de esto sería el paso de paration a paraoxón (Cremllyn, 1985b).

Esta reacción, tanto en plantas como en animales, está bien establecida y generalmente es un requisito necesario para que el pesticida actúe (O'Brien, 1967).

Estudios "in vivo" con muestras de mosca doméstica (Nagatsugawa, 1967), ha demostrado que la desulfuración del paration se lleva a cabo por oxidasas microsomales en presencia de NADPH y oxígeno. La transformación del enlace P=S hasta P=O puede conducir a un aumento muy elevado de la actividad anticolinesterasa (Bull y Stockes, 1971).

- Oxidación del grupo tioeter.

La oxidación de los enlaces tioeter de algunos plaguicidas organofosforados ha sido demostrada en extensa variedad de plantas, insectos y otros animales (Bull, 1965, y 1971).

- Hidroxidación y desalquilación de N-alquil sustituyentes.

La N-hidroxidación y el proceso de desactivación de muchos compuestos amino o amida, por oxidasas microsomales, en plantas, insectos y mamíferos, son bien conocidos. Los cambios de N sustituyentes llevan consigo una activación, inactivación o pequeñas transformaciones en las propiedades tóxicas (O'Brian, 1967).

- Oxidación de sustituyentes alifáticos.

El diazinón produce hidroxidiazinón, por oxidación del carbono secundario del grupo isopropilo sustituyente del anillo pirimidínico de la molécula (Cremlyn, 1985b).

b) Procesos extramicrosomales.

Diversos procesos metabólicos dan por resultado, también la destoxicación de insecticidas organofosforados.

Generalmente tales procesos implican la ruptura del enlace del fósforo con esterés, lo cual introduce una carga negativa en la molécula destruyendo así su actividad como agente fosforilante.

Los productos de la hidrólisis son también mucho más solubles en agua por lo que son totalmente excretados en la orina. Los enlaces del fósforo con esterés son desdoblados por hidrólisis, catalizada por las fosfoesterasas las cuales ocurren ampliamente en los tejidos de los mamíferos, de los insectos y de los microorganismos (Cremlyn, 1985b).

- Hidrólisis fosfotriéster.

La degradación de plaguicidas organofosforados por una variedad de hidrolasas constituye casi con seguridad el mecanismo más importante mediante el cual estos compuestos son destoxificados (O'Brian, 1967; Eto, 1974).

Los enzimas que catalizan el ataque hidrolítico se les llaman fosfotriesteres hidrolasas.

- Hidrólisis carboxilester.

Es llevado a cabo por las carboxilesterasas que catalizan la hidrólisis de ésteres aromáticos y alifáticos, pero no ésteres de la colina. De este tipo es la reacción que sufre el malation para dar un compuesto no tóxico, soluble en agua (Cremllyn, 1985b).

- Hidrólisis carboxilamida.

Los compuestos organofosforados que tienen una amida en su molécula se metabolizan a sus correspondientes derivados del ácido carboxílico. Ejemplo de esta reacción es la que sufre el dimetoato por acción de una amidasa (Cremllyn, 1985b).

c) Procesos de conjugación.

Las reacciones de conjugación son biosíntesis en las que un compuesto natural o extraño, o sus metabolitos, se combinan con un agente endógeno para formar conjugados. Entre los agentes conjugantes se citan el ácido glucorónico, glucosa, sulfato, glicocola, etc.

A pesar de los recientes avances sobre los mecanismos de conjugación, todavía se conoce poco sobre el papel exacto de estas reacciones en los seres vivos. Indudablemente la conjugación es una función importante en la detoxificación, ya que generalmente muchos conjugados son altamente hidrófilos, lo que hace que estos productos, potencialmente peligrosos, sean rápidamente excretados por los organismos vivos (García, 1986).

III.- TOXICOLOGIA DE LOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

III) TOXICOLOGIA DE LOS INSECTICIDAS ORGANO-FOSFORADOS.

Los insecticidas organofosforados son los más utilizados en la actualidad, debido a que suelen ser biodegradables en la naturaleza sin tendencia a acumularse como los insecticidas organoclorados (Acuña, 1984).

Desde 1945 se han sintetizado más de 50.000 compuestos, de los cuales unos 50 son los habitualmente empleados (Davies, 1987).

Estos insecticidas son absorbidos a nivel de todas las vías: tracto gastrointestinal, piel y mucosas después de tomar contacto con las formas líquidas, y por los pulmones, después de inhalar polvos y aerosoles (Ingelmo y Moyano, 1985; Mackey, 1982).

Su toxicidad en el ser humano es elevada, produciéndose gran número de intoxicaciones en los procesos de fumigación en los manipuladores de las factorías (Midtling et al., 1985; Gupta et al., 1984; Baker et al. 1978). Por otra parte, dada su fácil disponibilidad, vienen siendo utilizados con mayor

frecuencia como agentes suicidas (Wadia et al., 1974).

Las intoxicaciones por organofosforados en España suelen ser frecuentes en las zonas agrícolas, especialmente Canarias, Murcia, Región Levantina (Sole y col., 1985 a y b; Felices y col., 1981) y en la provincia de Almería en la zona del poniente (Maeso y col., 1988), debido al uso masivo de estos plaguicidas en los invernaderos.

La mayor parte de las intoxicaciones accidentales tienen un origen profesional, afectando a los trabajadores que trabajan en la preparación o aplicación de los plaguicidas, al no guardar las medidas de protección adecuadas (trajes impermeables, mascarillas, guantes, etc) (Midtling et al., 1985). También se han indicado intoxicaciones alimentarias debidas al consumo de vegetales tratados con insecticidas y no sometidos al necesario lavado, o bien que no han guardado el plazo de seguridad correspondiente (Gisbert, 1985).

Asimismo, se conocen casos de intoxicaciones causales, debidas a confusión particularmente en niños al no tomar las medidas de prevención adecuadas o

la conservación de estos productos en recipientes no "idoneos" (Mackey, 1982). El motivo homicida no suele ser frecuente (Gisbert, 1985).

* La relación de estructura química y toxicidad, tenemos que las formas "Tiono" son menos tóxicas que las formas Oxo (Ecobichon y Coman, 1973; Myatt et al., 1975).

Asimismo tenemos que los derivados "metil" son menos tóxicos en mamíferos que los etil, cuando se comparan compuestos de idéntica estructura (Muacevic, 1973).

Comprobamos que 1 o 7 mg de Paration, Systox, Ompa y Metilparation, producen la muerte en el ser humano. Sin embargo necesitaríamos dosis mayores de malation y menazon (Rider et al., 1969).

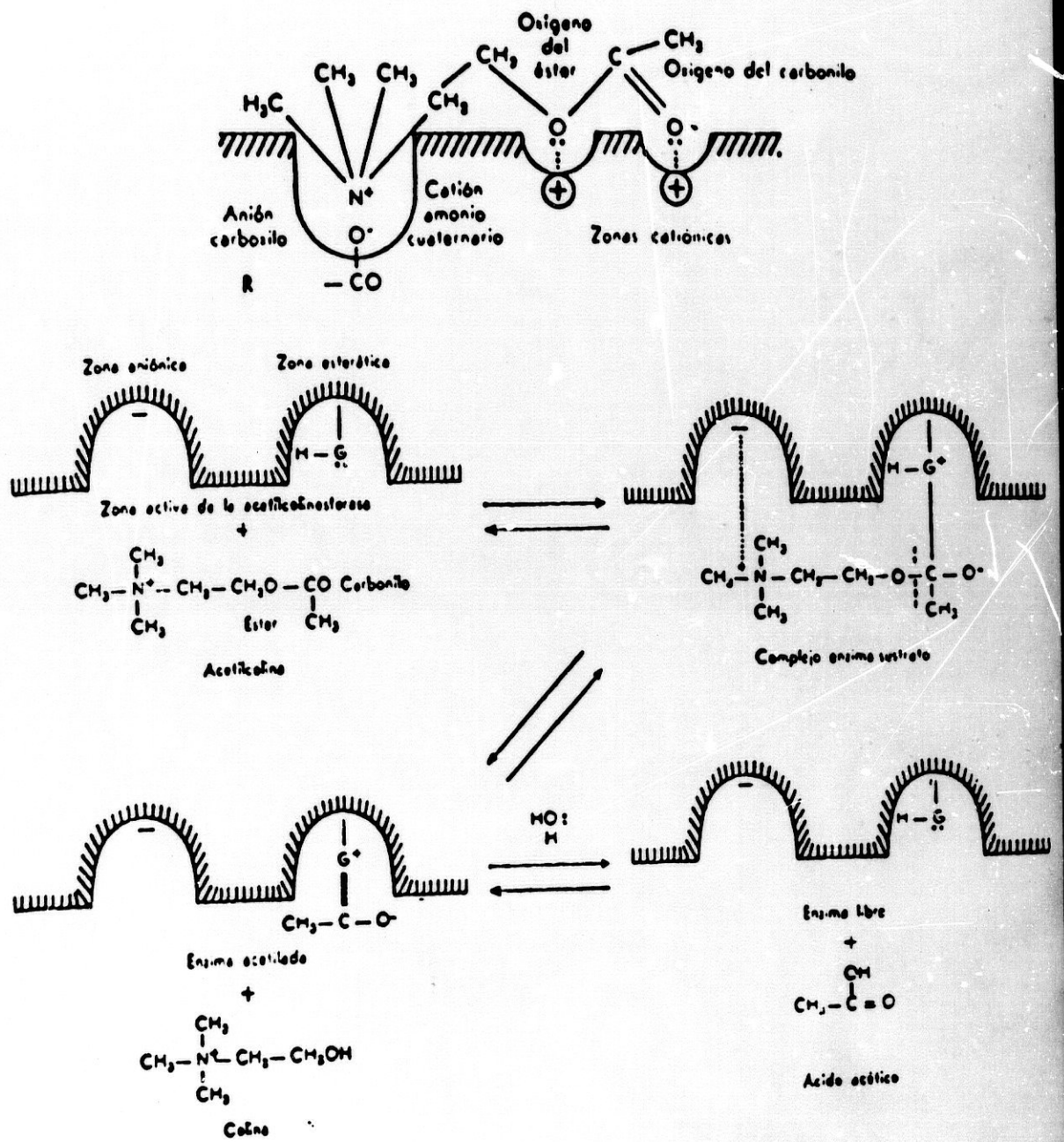
1.- MECANISMO DE ACCION

La acción principal de los insecticidas organofosforados es la inhibición de la acetilcolinesterasa, al unirse el resto fosfórico del tóxico al lugar esterásico de la enzima, resultando de ello la acumulación de acetilcolina en varios receptores (Du Toit et al., 1981; Marquis, 1986a).

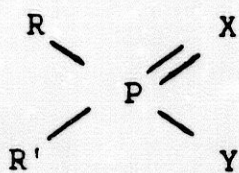
El subsiguiente acúmulo de acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso autónomo es el responsable de las manifestaciones colinérgicas observadas en dichas intoxicaciones (Tafuri y Roberts, 1987).

El centro activo de la enzima acetilcolinesterasa contiene dos sitios reactivos principales: un "sitio aniónico" que está cargado negativamente y se une a la parte catiónica del substrato (acetilcolina) y el "sitio esterático" que contiene el grupo alcoholico primario del aminoácido serina, que ataca al átomo de carbono del carbonilo electrofílico del substrato (Cremlyn, 1985b). La hidrólisis enzimática normal de la acetilcolina a colina se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Mecanismo de hidrolisis de la acetilcolina



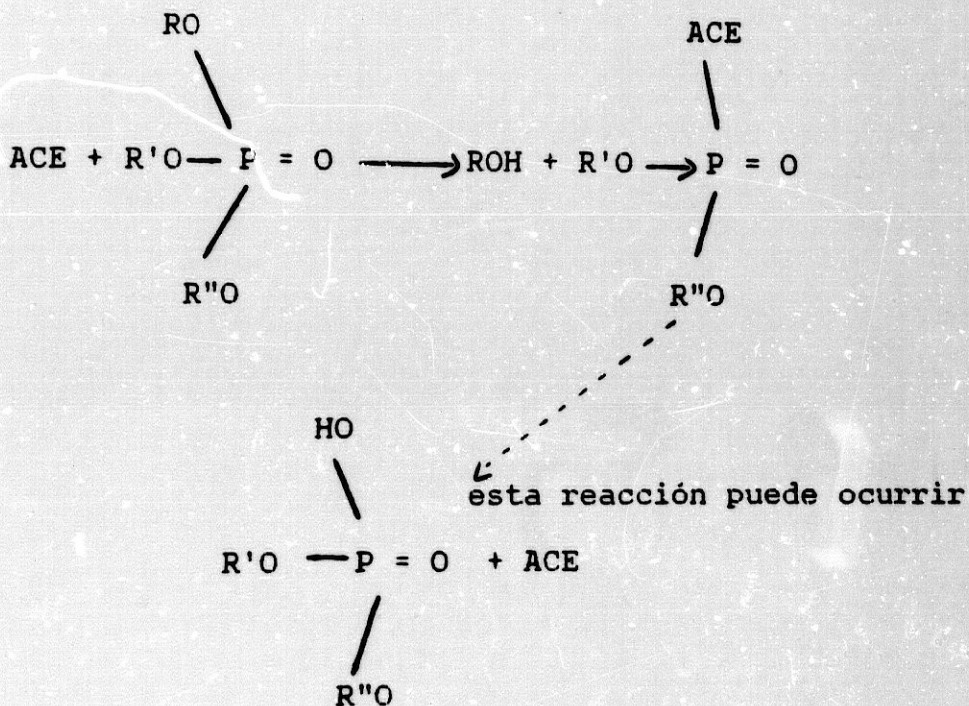
La mayoría de los compuestos organofosforados activos presentan la siguiente estructura:



Donde R, R' son generalmente grupos inferiores alquilo, alcoxi, alquiltio o grupos amino sustituidos; X es oxígeno o azufre; e Y es un grupo fácil de liberar o uno capaz de ser metabolizado dentro de tal grupo.

Los insecticidas Organofosforados se unen al lugar esterásico de la acetilcolinesterasa y el lazo de unión entre el átomo de fósforo con lugar esterásico, es más estable que cuando se une a la acetilcolina. Por lo tanto, para romper esta unión se requieren horas o semanas, dependiendo del compuesto.

A diferencia de la unión acetilcolinesterasa-acetilcolina, la cual es "rota" en varios microsegundos (Ingelmo y Moyano, 1985; Rudler, 1984).



Algunos organofosforados también pueden producir un tipo de "Neurotoxicidad Retardada" que no se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa pero que está relacionada con la inhibición de otra enzima denominada "Esterasa de implicación neurológica" (NTE) (Abou-Donia, 1981; Johnson, 1982) que estudiaremos posteriormente.

Otros plaguicidas organofosforados bicíclicos producen una intoxicación aguda, sin afectación de la acetilcolinesterasa, por ser antagonistas específicos del gamma-aminobutirato (GABA). Estos organofosforados se forman en la combustión de espumas de poliuretano (Sanz, 1988).

2.- SINTOMATOLOGIA AGUDA

La sintomatología aguda producida por insecticidas organofosforados es secundaria a la depresión de la actividad de la acetilcolinesterasa, al unirse el resto fosfórico del tóxico al lugar esterático de la enzima, resultando de ello la acumulación de acetilcolina en varios receptores (Du Toit et al, 1981).

Se estima que los síntomas de intoxicación aparecen cuando la actividad habitual de la acetilcolinesterasa del propio individuo desciende del 50% (Repetto, 1988).

Dependiendo de la vía de intoxicación y del tóxico, el intervalo de la aparición del cuadro clínico puede abarcar desde un minuto (Lokan y James, 1983), hasta cinco días (Merrill y Mihm, 1982).

Así tras una dosis oral máxima asociada a un asesinato o suicidio la muerte puede ocurrir en menos de cinco minutos (Lokan y James, 1983).

En los casos de intoxicaciones agudas ocurridas cuando el tóxico se absorbe por vía cutánea, el cuadro clínico frecuentemente se desarrolla varias horas después de la exposición y suele comenzar con mareo, visión borrosa, cefalea, dolor abdominal de tipo cólico, etc. (Ingelmo y Moyano, 1985).

No obstante, si los síntomas comienzan a las 12 horas tras la exposición, el tóxico probable sería el paration (Ingelmo y Moyano, 1985).

La toxicidad depende del tipo de compuesto implicado en la intoxicación, así tenemos que la ingestión de 2 mg/kg de paration ha causado la muerte en niños de 5 a 6 años, y de 120 mg a un hombre. Cinco gramos de malation mataron a un anciano de 75 años; sin embargo, la ingestión de 4 gramos por un niño fue seguida de recuperación (Dreisbach, 1988).

La sintomatología aguda la vamos a dividir según criterios clásicos: Muscarínicos, nicotínicos y centrales (Namba, 1971; Wadia et al., 1974; Sterling, 1983; Ingelmo y col., 1985; Tafuri y Roberts, 1987; Repetto, 1988; Dekkert, 1979; Hassan et al., 1981; Proudfoot, 1985).

- S. Muscarínicos: Miosis, diaforesis, epífora, sialorrea, broncoconstricción, hipersecreción pulmonar, tos, cianosis, bradicardia, hipertensión, palidez, náuseas, vómitos, diarrea, cólico, tenesmo, incontinencia de heces y orina e hipotermia.

- S. Nicotínicos: Temblores musculares (empezan como sacudidas musculares que se localizan inicialmente en párpados y lengua; después en los músculos de la cara y cuello, generalizándose por último a todo el organismo y aumentando en su intensidad hasta un cuadro convulsivo tipo epileptiforme. En el último estadio se produce una parálisis motora que se localiza precozmente en los músculos respiratorios, con la correspondiente asfíxia, al síndrome convulsivo se añade hipotensión que puede conducir a un colapso generalizado y detención respiratoria y cardíaca.

Otros síntomas nicotínicos son: Incoordinación y debilidad general.

- S. Nervioso Central: Estos no van a aparecer en el caso de compuestos de muy baja liposolubilidad. Son: Ansiedad, ataxia, estupor, coma, convulsiones, agitación psicomotriz y parálisis de los músculos respiratorios (Tabla II).

TABLA II. SINTOMATOLOGIA AGUDA EN INTOXICACIONES POR ORGANOFOSFORADOS.

MUSCARINICOS

Miosis
Sialorrea
Sudoración
Broncorrea
Bradycardia
Hipotensión
Dolor torácico
Dolor abdominal
Vómitos
Diarrea
Incontinencia urinaria
Incontinencia fecal

NICOTINICOS

Temblores/Fasciculaciones
Debilidad/Paresias

S.NERVIOSO CENTRAL

Ansiedad
Estupor
Coma
Convulsiones
Agitación Psicomotriz
Parálisis de los músculos respiratorios.

Adaptado de Sterling, 1983.

3.- DIAGNOSTICO DE LAS INTOXICACIONES POR INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

El diagnóstico de las intoxicaciones producidas por insecticidas OF se basa en el dato probado de contacto con el tóxico, la presencia de signos y síntomas atribuibles al mismo y la determinación de la colinesterasa (Namba, 1971; Solé y cols., 1985a, Duncan, 1986).

Algunas veces el diagnóstico suele ser difícil y confundirse con cuadros de gastroenteritis, abdomen agudo, coma de otra etiología, crisis nerviosa, etc., (Tafuri y Roberts, 1987).

a) Colinesterasas.

Existen dos tipos: Acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera.

La función principal de la acetilcolinesterasa es la inactivación del transmisor neuromuscular acetilcolina, siendo ésta el sustrato óptimo (Taylor, 1980). Se le encuentra en nervios, músculos, globulos rojos y unión neuromuscular. Su función fisiológica en eritrocitos permanece desconocida aunque Fernández

y Barboza en 1970 apuntan que intervienen en el intercambio iónico entre los eritrocitos y el medio que los rodea.

- Colinesterasa sérica.

Se encuentra en el hígado, piel, cerebro, corazón, pancreas y suero. Es sintetizada por los hepatocitos y las células de Kuffer.

Pueden existir variantes genéticas (Tabla III) y hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas y patológicas que existen (Pérez y col., 1981; Canos y cols., 1981).

Al nacer la colinesterasa es baja, entre 3-6 años se observa, un 30% del total de actividad. En la pubertad se iguala la actividad a la del adulto (Karlsen et al., 1981).

Disminuye la colinesterasa sérica en:

Hepatitis vírica, cirrosis, desnutrición e infecciones agudas.

Aumenta en: Obesidad, diabetes, esquizofrenia, ansiedad, depresión, HTA esencial. hiperlipemias y asma.

La medida de la actividad de la colinesterasa del hematíe es un indicador de intoxicación más significativo que la medida en el plasma. Una disminución de la actividad colinesterasa plasmática unido a una actividad eritrocitaria normal, indica una leve y reciente intoxicación por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. Una actividad colinesterasa plasmática normal unido a una actividad eritrocitaria disminuida, indica una intoxicación lejana. El descenso de la actividad colinesterasa, tanto plasmática como eritrocitaria, nos indica una grave intoxicación reciente (Ingelmo y cols., 1985).

También se puede medir el nivel de plaguicidas OF o sus metabolitos en sangre u orina, como el p-nitrofenol urinario, metabolito del paration, metil-paration, y EPN. Estos métodos sin embargo, presentan la dificultad de no ser aplicables a la totalidad de los plaguicidas (Gilbert, 1985).

Numerosos investigadores de todo el mundo buscan métodos rápidos y estandarizados de extracción

y análisis de los plaguicidas en los diferentes medios. Los métodos de extracción y análisis de residuos de plaguicidas establecidos hasta ahora, varían dependiendo del medio en el que se encuentran : agua, suelo, aire, vegetales, tejidos animales y de las características fisico-químicas del plaguicida en estudio (Acuña, 1984).

Así Augustin C, y Monteoliva utiliza (1984):

- Métodos de extracción con resinas amberlitas. Extraen OF de las agua de los ríos.

- Método extracción con disolventes. Extraen organo-clorados y OF del suelo.

Villanueva, Castilla y Gisbert, utilizan para la investigación de insecticidas organoclorados y OF (Gisbert, 1985).

* Cromatografía en placa fina.

* Cromatografía de gases que es el método de elección para la identificación de insecticidas organofosforados.

b) Diagnóstico postmortem.

Las lesiones que se encuentran en los cadáveres de las víctimas intoxicadas por insecticidas organofosforados, son inespecíficas. Generalmente se aprecia edema pulmonar, dilatación capilar e hipere-
mia en pulmones y cerebro, sobre todo, pero también en otros órganos.

El desagradable olor que desprenden este tipo de insecticidas organofosforados, al abrir las cavidades, constituye un interesante dato de orientación.

El estudio microscópico del cerebro demuestra la existencia de extravasaciones hemorrágicas, muy abundantes y generalizadas, tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris, fenómeno éste acompañado de una dilatación considerable de los espacios perivasculares, con alteraciones de las células piramidales, dibujando el cuadro de un edema cerebral presente en numerosos puntos del córtex, aún sin localización topográfica electiva (Gisbert, 1985).

Se han encontrado también en cadáveres extensas ulceraciones y necrosis en la mucosa laríngea,

esofágica y gástrica. En hígado se ha observado necrosis pericentral hepatocitaria y en riñón marcada necrosis hemorrágica (Felices y cols., 1981).

En los cadáveres se puede estudiar también la colinesterasa en eritrocitos ya que se mantiene estable durante tres a cuatro semanas en temperatura ambiente (Villanueva, 1983).

TABLA III. VARIEDADES GENETICAS. COLINESTERASA PLAS-
MATICA.

GENOTIPO	%	ND	NF
E^v, E^v	100	80	60
E^u, E^u	75	60	50
E^a, E^a	50	20	20
E^u, E^f	85	75	50
E^a, E^f	60	50	30
E^f, E^f	55	65	30
E^u, E^s	70	65	30
E^a, E^s	25	20	20
E^f, E^s	0		
E^s, E^s	0		

(ND)= Numero de dibucaina

(NF)= Numero de fluoruro.

E^u, E^u = Enzima normal se encuentra en el 96.2% de los individuos.

E^a, E^a = Se encuentra en 3.6% de los individuos.

E^f, E^f = Homocigoto se encuentra entre 2.500-4.000 individuos en todo el mundo.

Quer-Brossa, 1983.

4.- TRATAMIENTO

Ante una intoxicación por insecticidas organofosforados lo primero que hay que hacer es adoptar las medidas de apoyo a las funciones vitales (Método Escandinavo; Nogué, 1989).

a) Tratamiento evacuante.

Este se hará de acorde con la vía de absorción.

- Ingestión: Se realizará un lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado, las dosis unitarias no deberían ser inferiores a 60 mg (en niños 30 mg) (Neuvonen y Olkkola, 1988). A continuación administramos terapia catártica con sulfato de sodio (30 g/l) o manitol al 20% (10-15 ml/kg). Con la terapia catártica hay que tener precaución por la diarrea osmótica producida haciendo la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico correspondiente, sobre todo en pacientes ancianos y cardiopatas (Martinez, Chuecos, 1988).

- Cutánea: Se quitaran los vestidos de la víctima para impedir que se siga absorbiendo el insecticida, a continuación haremos un lavado de la piel con jabones alcalinos (Gisbert, 1985).

Si ha sufrido proyecciones del producto sobre los ojos, lavarlos con abundante agua templada a poca presión, durante unos quince minutos, si se han producido ulceraciones el tratamiento oftalmológico correspondiente (Ingelmo y col., 1985).

b) Tratamiento antitóxico:

Tiene por objeto la neutralización del tóxico absorbido.

Según el mecanismo de acción, pueden distinguirse:

- Antidoto fisiológico: Sin destruir el tóxico, anula sus efectos por una acción antagónica, en este sentido tenemos el sulfato de atropina, que tiene una acción anticolinérgica, bloqueando, la acción muscarínica de la acetilcolina. No tiene efecto sobre los receptores nicotínicos (Repetto, 1988). La dosis utilizada suele ser de 0.02-0.04 mg/k cada 5-30 minu-

tos para contrarrestar broncorrea, bradicardia y miosis, evitando la intoxicación atropínica: piel seca y roja, midriasis, taquicardia y delirio (Taylor, 1980; Martínez Chuecos, 1988).

- Antídoto químico: El antídoto se une químicamente con el tóxico, dando lugar a un compuesto atóxico.

Reactivadores de la colinesterasa:

Wilson en 1951 comprobó que agentes nucleófilos como la hidroxilamina (H_2NOH), los ácidos hidroxámicos ($R\text{ CONHOH}$) y las oximas ($RCH=NOH$). Reactivan las enzimas más rápidamente que la hidrólisis espontánea del complejo enzima sustrato.

Wilson y Ginsburg, 1955 utilizaron cloruro de pralidoxima (Taylor, 1980).

La reactivación con este compuesto es un millón de veces más rápido que con la hidroxilamida (Ver figura 2). Luego se comprobó que ciertas oximas biscuaternarias eran todavía más potentes como reactivadores, un ejemplo sería el Cloruro de Obidoxima. La dosis a emplear sería de unos 5 mg/kg intravenoso

lento y como máximo tres dosis (Puu et al., 1986; Martínez Chuecos, 1988).

Las oximas están contraindicadas en la intoxicación por dimetoato (porque incrementan la inhibición de la acetilcolinesterasa), siendo probablemente inefectiva contra el fenitroion. Los efectos indeseables que podrían dar estos compuestos serían: Bloqueo A-V, arritmias graves, alteraciones digestivas y nefrotoxicidad (O Konek, 1983; Xue et al., 1985).

c) Tratamiento eliminador.

Se está empleando la hemoperfusión con carbón activado en casos de intoxicaciones graves (Okonet, 1976, 1983).

Tratamiento complementario: Sueroterapia con control de electrolitos con aporte de glucosa y vitaminas.

Valium como relajante muscular, antibioterapia en las infecciones y nutrición parenteral.

No se deben de administrar en este tipo de intoxicaciones la aminofilina, succinil colina y derivados morfínicos (Ingelmo y Moyano, 1985).

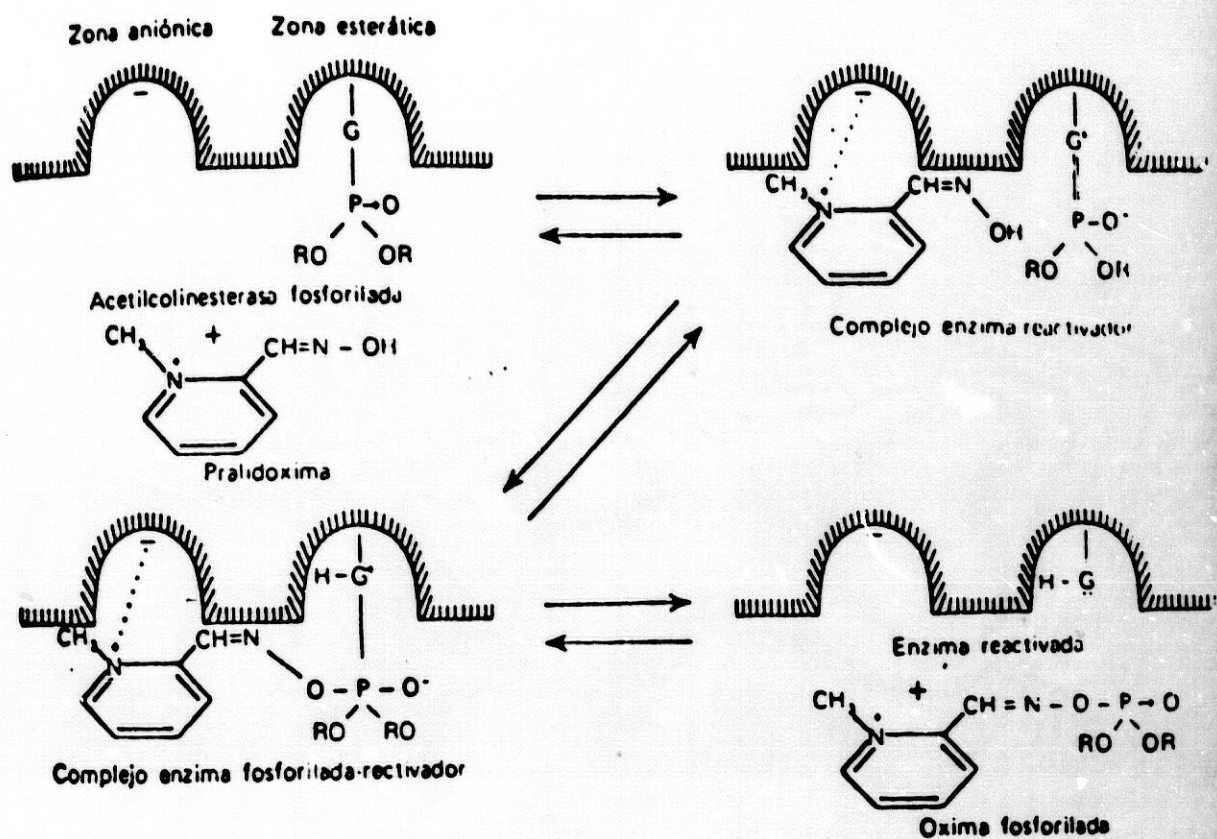


Figura 2. Mecanismo de acción de la pralidoxima.

TABLA IV. TRATAMIENTO DE LAS INTOXICACIONES AGUDA POR ORGANOFOSFORADOS.

- 1.- Medidas de apoyo a las funciones vitales (Método escandinavo).
- 2.- Lavado gástrico o coporal.
- 3.- Carbón activado, las dosis unitarias no deberían ser inferiores a 60 g. (en niños 30 g).
- 4.- Catárticos: Sulfato sódico (30 g/L) o Manitol al 20% (10-15 ml/kg).
- 5.- Atropinización: 0.02-0.04 mg/kg cada 5-30 minutos. Para contrarrestar clínica muscárinica, evitando intoxicación atropínica.
- 6.- Oximas: precozmente. Obidoxima 5 mg/kg (maximo 3 dosis).
- 7.- Hemoperfusión: en los casos graves.
- 8.- Tratamiento de las complicaciones.

Adaptado de Sterling, 1983; Martinez Chuecos, 1988 y Nogué, 1989.

5.- COMPLICACIONES

Las complicaciones más inmediatas dentro de las intoxicaciones agudas por organofosforados va a ser la insuficiencia respiratoria, debido a una combinación de efectos muscarínicos, nicotínicos, centrales (Sterling, 1983) y por la acción tóxica directa del tóxico sobre el aparato respiratorio (Felices y cols., 1981). La causa fundamental de la insuficiencia respiratoria va a ser el distress respiratorio (SDRA) (Fiori et al., 1987; Bleadsoe et al., 1977; Kass et al., 1975-1978).

- Cardiovasculares: Están relacionadas con la influencia anticolinesterásica sobre los sistemas colin-reactivos del miocardio. Las manifestaciones clínicas de esta acción son: Bradicardia y trastornos de la conducción auriculoventricular e intraventricular (Kiss y Fazekas, 1979-1983a y b; Brill, 1984). Los efectos directos del tóxico, la atropina que se administra, el aumento de catecolaminas endógenas circulantes en este tipo de intoxicaciones (Okonet y Baum, 1983), las alteraciones electrolíticas y la hipoxia, etc.... favorecen este tipo de complicaciones (Martinez Chuecos, 1988).

- Digestivas y renales: Se encuentran cuadros de afectación hepática, pancreatitis agudas (Dressel et al., 1979; Moore y James 1981) y diversos grados de fracaso renal agudo. Posiblemente estas complicaciones tienen que ver con la acción tóxica directa del insecticida (Felices y cols., 1981).

- Neurológicas: la más importante va a ser la Neurotoxicidad Retardada que estudiaremos posteriormente.

Hay evidencias de relación con el Parkinson, debido al efecto de los neurotransmisores colinérgicos y dopaminérgicos en el núcleo estriado (Davis et al., 1978), en algunos casos se ha comprobado también relación con el S. Guillen-Barre (Fisher, 1977).

En una comarca de Italia donde se utiliza con mucha frecuencia estos tóxicos, se ha visto que la incidencia de glioblastoma es cinco veces superior (Mussico, 1982).

El cuadro psicótico observado en algunos casos de intoxicación por organofosforados tiene relación con la alta solubilidad en lípidos de los insecticidas organofosforados y esto puede llevar a con-

centraciones altas en cerebro (Merrill et al., 1982; Marquis, 1986b).

Recientemente se ha descrito un síndrome intermedio de Neurotoxicidad (Senanayake y Karalliedde, 1987). Se presenta entre las 24 y 96 horas de la crisis colinérgica de inicio abrupto, caracterizado por parálisis muscular respiratoria, cervical, proximal y pares craneales (II, III, IV, V, VI, VII, X) (Repetto, 1988; Senanayake y Karalliedde, 1987).

Este síndrome guarda cierta semejanza con la parálisis de tipo II descrita por Wadia et al., en 1974, en la intoxicación por diazinon. Los mecanismos patogénicos son, por ahora, desconocidos, aunque los estudios electromiográficos apuntan hacia una disfunción de la unión neuromuscular a nivel postsináptico (Gomez, 1988), otros autores opinan que se trata de un efecto prolongado (Nicotínico) por re intoxicación endógena al acumularse estos insecticidas en el pániculo adiposo (Martinez Chuecos, 1985b, 1988).

Los agentes tóxicos más frecuentemente implicados han sido: Fention, dimetoato, monocrotofos y el metamidofos (Senanayake y Karalliedde, 1987). En sujetos expuestos crónicamente a estas sustancias se

han observado trastornos del comportamiento, memoria, dificultad para mantener el estado de alerta y s. depresivo (Gershon, 1981; Repetto 1988; Marquiss 1986b).

- Efectos teratógenos: En embriones de aves tratadas con Paration, diazinon y dicophos, se han observado alteraciones de la columna vertebral, del pico, notocorda y extremidades (Lakomy et al., 1984; Meniel 1976-77-79-80; Misawa et al., 1982; Proctor et al., 1976).

Ataxia, temblor, hipoplasia de cerebro, disminución del cordón espinal se ha observado en los cerditos obtenidos, al ser tratados cerdas embarazadas con nevugon (Knox et al., 1978).

TABLA V. COMPLICACIONES EN LAS INTOXICACIONES POR ORGANOFOSFORADOS.

1.- RESPIRATORIAS

- Distres respiratorio
- Neumonía

2.- CARDIOVASCULARES

- Arritmias
- Bloqueos
- Alteraciones del ST

3.- DIGESTIVAS Y RENALES

- Afectación hepática
- Pancreatitis aguda
- Diversos grados de fracaso renal agudo.

4.- NEUROLOGICAS

- Neurotoxicidad Retardada (OPIDN)
- S. intermedio de Neurotoxicidad
- Trastornos del comportamiento y de la memoria

5.- EFECTOS TERATOGENOS (EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION)

- Alteraciones de la columna vertebral
- Alteraciones de las extremidades
- Ataxia
- Hipoplasia de cerebro.

IV) NEUROTOXICIDAD RETARDADA INDUCIDA POR ORGANOFOSFORADOS (OPIDN).

IV) NEUROTOXICIDAD RETARDADA INDUCIDA POR ORGANOFOSFORADOS (OPIDN)

Los insecticidas organofosforados inhiben a la acetilcolinesterasa produciendo la sintomatología aguda colinérgica (Merrill, 1983; Tafuri y Roberts, 1987).

Algunos organofosforados también pueden producir un tipo de neurotoxicidad retardada (OPIDN) que no se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa pero que está relacionada con la inhibición de otra enzima denominada Esterasa de implicación neurológica (NTE) (Abou-Donia, 1981; Hollingshans et al, 1981; Seifert, 1981; Mager 1982; Gordon et al. 1983; Richardson, 1983; Johnson, 1982; Lotti et al. 1988).

1. HISTORIA

Los primeros casos de polineuropatías producidas por organofosforados, se remontan a principios de siglo en enfermos de tuberculosis pulmonar tratados con "Fosfato de Creosota". Pero el diagnóstico correcto no se hizo hasta unos 30 años después, precisamente al observar la similitud de dichas polineu-

ropatías con las producidas por el TOCP comercial. Entonces se demostró que al fabricar "Fosfato de Creosota" se forma también TOCP (Mestre y col. 1971).

En 1929-1930, se descubren en Estados Unidos unos 20.000 casos de Polineuropatías debido a la ingesta de un licor "Jamaica Ginger" (cerveza de Jengibre) a la que adulteraron con TOCP, para mantener el color (Morgan y Penovich, 1978).

Más tarde, durante el período bélico 1940-1945, aparecieron casos de polineuropatía en soldados franceses que habían ingerido aceite contaminado con el citado éster fosfórico. En 1953 en Inglaterra, se dieron dos casos de polineuropatía, en un laboratorio destinado a la producción del entonces nuevo insecticida Mipafox (Bidstrup et al. 1953)..

En Marruecos, en 1959 se dieron 10.000 casos de estas "polineuropatías" al ingerir mezcla de aceite de oliva con aceite-lubricante que contenía TOCP (Travers, 1962; Smith y Spalding, 1959)..

En España los primeros casos de "polineuropatías" por intoxicación con estos tóxicos, se remontan al 1946 en Palma de Mallorca al ingerir 7 tripu-

lantes del moto-velero "Sandress" aceite industrial conteniendo TOCP (Mestre y col. 1971).

Posteriormente apareció la neuropatía del calzado cuya etiología se le atribuyó al plastificante TOCP (Bermejillo, 1971; Cardona, 1984).

Desde entonces vienen produciéndose este tipo de polineuropatías con la implicación de un gran número de organofosforados nuevos existentes en el mercado para su uso en la agricultura y en la industria.

2. MECANISMO BIOQUIMICO DE LA OPIDN.

No todos los insecticidas organofosforados producen Neurotoxicidad Retardada (OPIDN) teniendo relación con ella los del grupo: FOSFATOS, FOSFORAMIDATOS y FOSFONATOS (Johnson, 1975b-1982). Los nombres de los insecticidas más relacionados con la Neurotoxicidad Retardada los podemos ver en la Tabla VI Martínez Chuecos, 1988). Ha sido Johnson el que más ha estudiado la patogenia de la OPIDN. En 1969 identificó la proteína "diana" para los organofosforados neurotóxicos, mediante experiencia con DFN marcado con P32. El proceso, que tras la intoxicación por un organofosforado neurotóxico, lleva al desarrollo de la OPIDN en humanos y otras especies sensibles, puede dividirse en tres etapas (Johnson, 1982):

a) Etapa de iniciación.

En ella tiene lugar dos acontecimientos que se desarrollan en las primeras horas tras el ingreso del compuesto neurotóxico en el organismo:

- Inhibición de la esterasa de implicación neurotóxica, y el proceso se iniciaría por la fosforilación de este enzima (Figura 3).

Se ha comprobado que es necesario que más del 80% de la Esterasa Neurotóxica sea fosforilada in vivo para que se manifiesten los efectos neuropáticos (Johnson, 1969a).

- El "envejecimiento" del complejo enzima fosforilado . A nivel químico, el fenómeno del envejecimiento consiste en la separación de un grupo R del átomo de fósforo, con lo que queda un residuo ácido cargado negativamente ligado a la proteína (Clothier y Johnson, 1979-1980) (Figura 3).

No todas las estructuras químicas permiten la separación del grupo R, por lo que no todos los inhibidores de la NTE son capaces de envejecerla, se requiere que, al menos, uno de los radicales R esté unido al átomo de fósforo mediante un enlace R-O-P o R-NH-P (Barril y Carrera, 1989).

Por último, queda por resolver la cuestión de qué fenómeno molecular dentro del proceso de envejecimiento es el responsable del desencadenamiento de la degeneración axonal, si la presencia del grupo ácido cargado negativamente ligado a la NTE (Johnson, 1974) o la alteración del sitio receptor del ra-

dical R separado, presente en la misma proteína (Williams, 1983).

b) Etapa de desarrollo.

Formada por una serie de acontecimientos a nivel celular y molecular, con una extensión aproximada de una semana y que es prácticamente desconocida.

Johnson (1975a-1982) ha sugerido que tras la "iniciación" la carga negativa del enzima fosforilado y envejecido interaccionaría con un hipotético componente de membrana que tendría como consecuencia inmediata la interrupción de ciertos mecanismos fisiológicos de control, con implicación de proteinquinasas y fosfatasas. En esta misma línea se desarrolla la hipótesis de Zech y Chemnitius, 1987, concediendo un importante papel a las proteinquinasas del sistema nervioso.

c) Etapa de expresión.

Esta etapa está representada por las manifestaciones clínicas y se caracteriza por la degeneración de ciertos axones largos (Bouldin y Cavanagh, 1979 a y b), lo que conlleva cambios motores y sensitivos en el sistema nervioso periférico.

3. CLINICA DE LA OPIDN

Los síntomas de (OPIDN) comienzan de una a tres semanas después de una exposición aguda a estos insecticidas organofosforados y después de un intervalo más incierto tras una exposición crónica (Lotti et al. 1984-1988).

La clínica inicial presenta calambre y hormigueo (parestesias), sin manifestaciones dolorosas significativas. Posteriormente aparece la afectación motora, que cursa con debilidad muscular, dificultades para la marcha y llega a producir una parálisis flácida claramente predominante en las extremidades inferiores. La ataxia es bilateral y simétrica, progresa con el tiempo sin necesidad de nuevas dosis de OF y puede llegar a afectar a las extremidades supe-

riores cinco a diez días más tarde (Vasilescu, 1980).

Los signos clínicos de lesión del sistema nervioso periférico (SNP) se complican con los de lesión del sistema nervioso central (SNC) (signos piramidales) dos a tres meses tras la intoxicación. Aparece espasticidad, reflejos tendinosos profundos hiperactivos (especialmente en los segmentos proximales de las extremidades) excepto el reflejo aquileo, que está abolido o disminuido, Clonus y signo de Babinsky. Durante este período también puede aparecer atrofia bilateral simétrica de los pequeños músculos de las manos pero fundamentalmente de los pies y de los peroneos con trastornos tróficos cutáneos concomitantes. El examen clínico realizado uno a dos años después de la intoxicación, revela una buena recuperación de los signos de lesión del SNP pero no de los signos piramidales, que incluso se extienden a las zonas distales de las extremidades (con predominio en las inferiores) al mejorar las lesiones del SNP que los enmascaraban (Mestre y col., 1971; Barril y Carrera, 1989).

La sensibilidad a la OPION parece estar relacionada con la edad y así, los niños y animales jóvenes se afectan con menor intensidad que los adul-

tos, en los que la recuperación es lenta y rara vez completa (Johnson 1975a-1982).

4. HISTOPATOLOGIA

La OPIDN se describe, desde un punto de vista morfológico, como una axonopatía degenerativa central-periférica de predominio distal, que afecta de forma casi selectiva a los axones más largos y de mayor diámetro de los nervios periféricos y tractos nerviosos de la médula espinal. Se encuentra incluida dentro de las neuropatías que siguen un proceso de tipo dying back, el cual puede definirse como un cambio patológico que afecta a ciertas neuronas según una serie de patrones degenerativos sistematizados de extensión axonal retrógrada (Cavanagh, 1973-1979).

a) Nervios periféricos. La degeneración axonal comienza en la zona distal, pero no terminal, de los axones más largos y de mayor diámetro y luego se extiende somatofugamente hasta afectar a toda la zona distal de la fibra nerviosa.

Los cambios histopatológicos observados al microscopio óptico incluyen tres etapas (Abou-Donia et al. 1988):

- Degeneración primaria del axón, seguido por una afectación secundaria de la mielina.

- Proliferación celular y eliminación de los lípidos mielínicos.

- Fibrosis.

Desde el punto de vista ultraestructural, aparece una disolución de mitocondrias, retículo sarcoplásmico y otras organelas subcelulares (Abou-Donia, 1976).

Martínez Chuecos en 1988, realizó una biopsia del nervio sural a un enfermo afecto de OPIDN, encontrándose al M.E.: lesiones mixtas, axonales y mielínicas con pérdida de fibra gruesa.

b) Médula espinal.

En los largos tractos nerviosos de la médula espinal se producen cambios similares a los descritos para el nervio periférico, con un patrón en que se observa degeneración de los extremos cefálicos de los tractos ascendentes o sensitivos y de los extremos caudales de los tractos descendentes o motores. Ocasionalmente se observan fibras en degeneración dentro del vermis cerebeloso pero ninguna anomalía definida en las neuronas del cerebelo ni del córtex cerebral (Cavanagh, 1973; Bouldin y Cavanagh, 1979a).

5. ELECTROFISIOLOGIA

La velocidad de conducción en la OPIDN no está alterada; sin embargo, la amplitud de los potenciales evocados, nerviosos o musculares, está disminuida (Sumner, 1980).

Todos estos estadios electrofisiológicos se han comprobado en animales de experimentación (gatos, ratas y gallinas), tratados con organofosforados, la velocidad de conducción en todos ellos fué normal (Abou-Donia et al. 1986; Durham y Ecobichon, 1984).

Los cambios electrofisiológicos que mejor se han correlacionado con las características clínicopatológicas y el curso temporal de la OPIDN son aquellos que indican un déficit funcional a nivel de las terminaciones nerviosas motoras. Entre estas alteraciones se encuentran la pérdida de hasta el 62% de la potenciación posttetánica (PTP) y de la repetición posttetánica (PRT) en las terminaciones nerviosas dañadas, estudiadas in situ (Lowndes et al. 1974).

Wadia y col., 1987, realizaron un estudio electrofisiológico en pacientes suicidas por envenenamiento con insecticidas organofosforados, encontrando que la velocidad de conducción y latencia distal eran normales incluso en pacientes gravemente paralizados. Averbook y Anderson en 1983, describen cambios en la excitabilidad de las membranas axonales consistentes en una disminución de la duración del potencial de acción, aumento en la velocidad de elevación del mismo y acortamiento del período refractario relativo.

Vasilescu y Florescu en 1980, describen en pacientes intoxicados accidentalmente con TOCP y afectados de OPIDN, disminución en la velocidad de con-

ducción nerviosa y aparición de potenciales de fibrilación muscular en reposo.

6. ESTERASA NEUROTOXICA (NTE)

La NTE está presente en el cerebro, médula espinal y nervios periféricos, pero no en el riñón ni en el plasma (Johnson, 1982). También se ha detectado una pequeña actividad en el hígado de la gallina (Williams, 1983). Por otro lado, se ha encontrado cantidades significativas de actividad tipo NTE en algunos tejidos no nerviosos, tales como el tejido linfático (bazo, timo) y linfocitos sanguíneos de gallinas (Dudek y Richardson, 1983) y, recientemente, también en linfocitos (Bertocin et al. 1985) y plaquetas humanas (Maroni y Bleecker, 1986), lo cual, además de un interés biológico, puede tener gran importancia de cara a la biomonitorización de la OPIDN (Lotti, 1987). Se ha detectado igualmente NTE en algunos músculos y en placenta humana (Gurba y Richardson, 1983). Se desconoce la función desempeñada por la NTE tanto en el sistema nervioso como en otros tejidos (Barril y Carrera, 1989).

El estudio de la correlación entre la inhibición de la NTE de tejido nervioso y la de linfocitos circulantes se ha comentado con resultados positivos sobre todo en los de intoxicación por dosis única (Lotti y Johnson, 1980; Schawb y Richardson, 1986). En exposiciones crónicas, en cambio, esta correlación no es tan buena, debido probablemente a que la recuperación de la NTE en linfocitos es más rápida que en tejido nervioso, dado el constante recambio celular linfocitario (Lotti y Johnson, 1980).

TABLA VI. Organofosforados Neurotóxicos

TRICLORFON

TRICRESILFOSFATOS

TRICLORNATE

LEPTOFOS

MIPAFOX

METAMIDOFOS

DIAZINON

FENTSON

OMETOATO

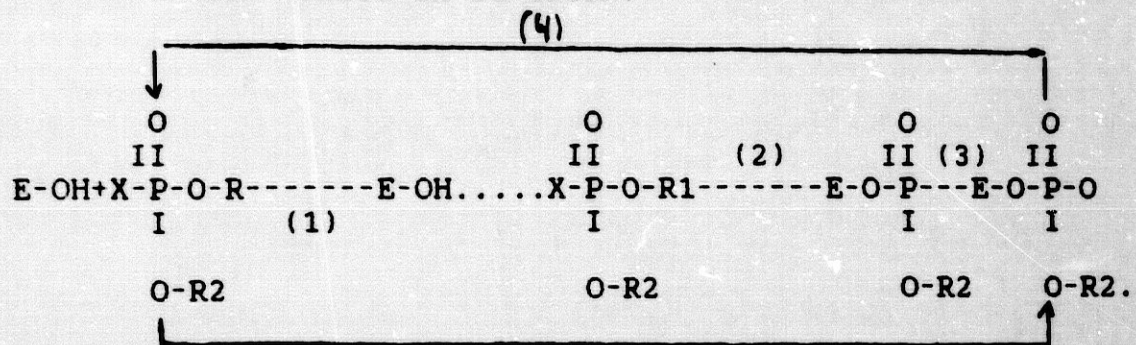
CLORPIRIFOS

DIMETOATO

Insecticidas Organofosforados que han demostrado su neurotoxicidad en el ser humano o en animales.

Tomado de Martínez Chuecos. 1988.

Figura 3: Reacciones de fosforilación y envejecimiento de la Esterasa Neurotoxica en la OPIDN.



1. Formación del complejo.
2. Reacción de fosforilación.
3. Reacción de envejecimiento.
4. Reactivación espontánea.

Tomado de Barril y Carrera 1989.

V.- JUSTIFICACION Y PLAN DE TRABAJO.

V) JUSTIFICACION Y PLAN DE TRABAJO

Como comentábamos en la introducción, los insecticidas organofosforados son los más utilizados en la actualidad habiendo reemplazado casi por completo a los compuestos organoclorados, debido a su escasa persistencia en el medio ambiente.

En el Poniente de Almería existen actualmente más de 30.000 Ha de cultivos extratempranos (invernaderos) y unas 20.000 personas relacionadas con ellos. Todo esto hace que las intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados sean muy frecuentes en nuestro medio (Maeso y col. 1988). Cuando comencé a trabajar en el Servicio de Urgencias de la Residencia Sanitaria de Almería a finales del año 1980, me llamó mucho la atención el número elevado de pacientes que consultaban por sensación de mareo, vómitos, molestias torácicas, dolor abdominal, sudoración y temblores. El dato común de todos ellos es que habían estado "fumigando" con insecticidas organofosforados, muchas veces el diagnóstico era difícil ya que no disponíamos de la medición de la colinesterasa sérica en nuestro Laboratorio. No existía duda cuando el tóxico había sido ingerido. Desde entonces, debido a la

demanda tan alta de estos enfermos, nos hizo que en 1981 comenzáramos a estudiar a todos los enfermos por intoxicación de OF atendidos durante mis guardias (ver Material y Métodos) durante los años 1981-1986.

Los efectos tóxicos de los insecticidas organofosforados pueden tener lugar en los siguientes niveles:

1) Inhibición de la acetilcolinesterasa, produciendo la sintomatología aguda colinérgica (Tafari y Roberts, 1987).

2) Acción tóxica directa sobre los distintos parénquimas como hígado, corazón, riñón, médula ósea, pulmón, etc. (Felices y col. 1981; de Reuck et al. 1975).

3) Neurotoxicidad Retardada por inhibición de la Esterasa de Implicación Neurotóxica (NTE) (Abou-Donia, 1981; Johnson, 1974).

4) Efectos sobre el SNC que tienen relación con la alta solubilidad en lípidos de los insecticidas OF; así tenemos: Alteraciones del comportamiento y de memoria (Merrill y Mihm, 1982; Ripetto, 1988).

5) Efectos ecológicos, los más recientes la mortandad de patos de Doñana y la de peces del Río Guadalete.

En el grupo de intoxicaciones agudas pudimos comprobar todo tipo de complicaciones enumeradas en la literatura y la que más nos llamó la atención fué la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN), ya que pacientes con intoxicación aguda eran dados de alta totalmente asintomáticos y a las una-tres semanas, volvían con un cuadro de polineuropatía establecida. También comprobamos el aumento de enfermos con diagnóstico de polineuropatía sin antecedentes de intoxicación aguda, sin embargo, tenían contacto crónico con estos insecticidas organofosforados (descartando otras posibles causas de polineuropatía).

Todo esto nos indujo a pensar que los cientos de trabajadores de invernaderos expuestos a la acción tóxica de estos insecticidas, podrían estar intoxicados o llegar a padecer Neurotoxicidad Retardada (OPIDN), aunque se encontraran totalmente asintomáticos.

Para ello comenzamos a coger trabajadores de invernaderos jóvenes, asintomáticos y sin antecedentes de enfermedad alguna. El dato común que tenían era que todos llevaban 8 años o más en contacto con estos insecticidas. Se hizo un estudio clínico, analítico y neurofisiológico, rechazándose a los sujetos que tenían alguna alteración clínica o analítica. En total se estudiaron a 40 sujetos.

Paralelamente, se estudió un grupo de 10 sujetos control, sanos y de la misma edad y área de procedencia (ver Material y Métodos).

Al revisar la literatura y comprobar que la Esterasa Neurotóxica (NTE) se podía cuantificar en linfocitos sanguíneos (Bertocin et al. 1985) y que existía correlación entre la inhibición de la NTE de tejido nervioso y la de linfocitos circulantes, en casos de intoxicación por dosis única (Lotti y Johnson, 1980; Schawb y Richardson, 1986). Nos pusimos en contacto con otros centros y comprobamos que es una técnica limitada a unos pocos, ninguno en España, sólo en animales de experimentación (Martínez Chuecos, 1988; Hernández, 1989).

No obstante, la correlación entre la inhibición de la NTE de tejido nervioso y la de linfocitos circulantes en exposiciones crónicas no era tan buena como la de intoxicación aguda, dado el constante recambio celular linfocitario (Lotti y Johnson, 1980).

Nosotros en este sentido de la prevención de la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN), hemos buscado un índice sencillo e incruento para poder aplicarlo a cientos de trabajadores expuestos a la acción tóxica de los insecticidas organofosforados.

Elegimos el TLI que es una medida muy sensible de la función de los segmentos distales de los nervios periféricos, que es la primera manifestación de la OPIDN, para su estudio escogimos al nervio peroneo profundo izquierdo que suele ser el primero en afectarse.

TABLA VII. Resumen del plan general de trabajo

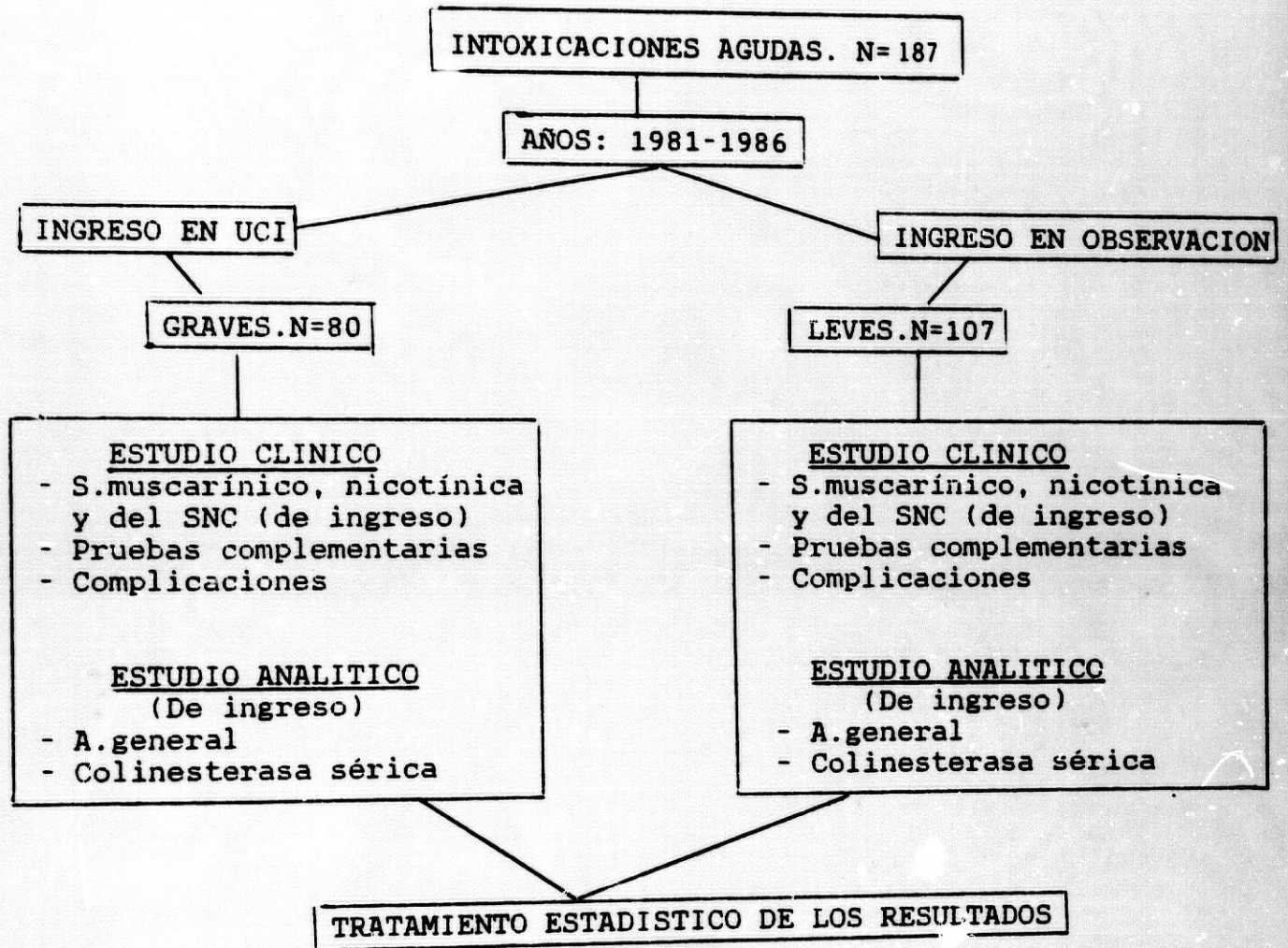
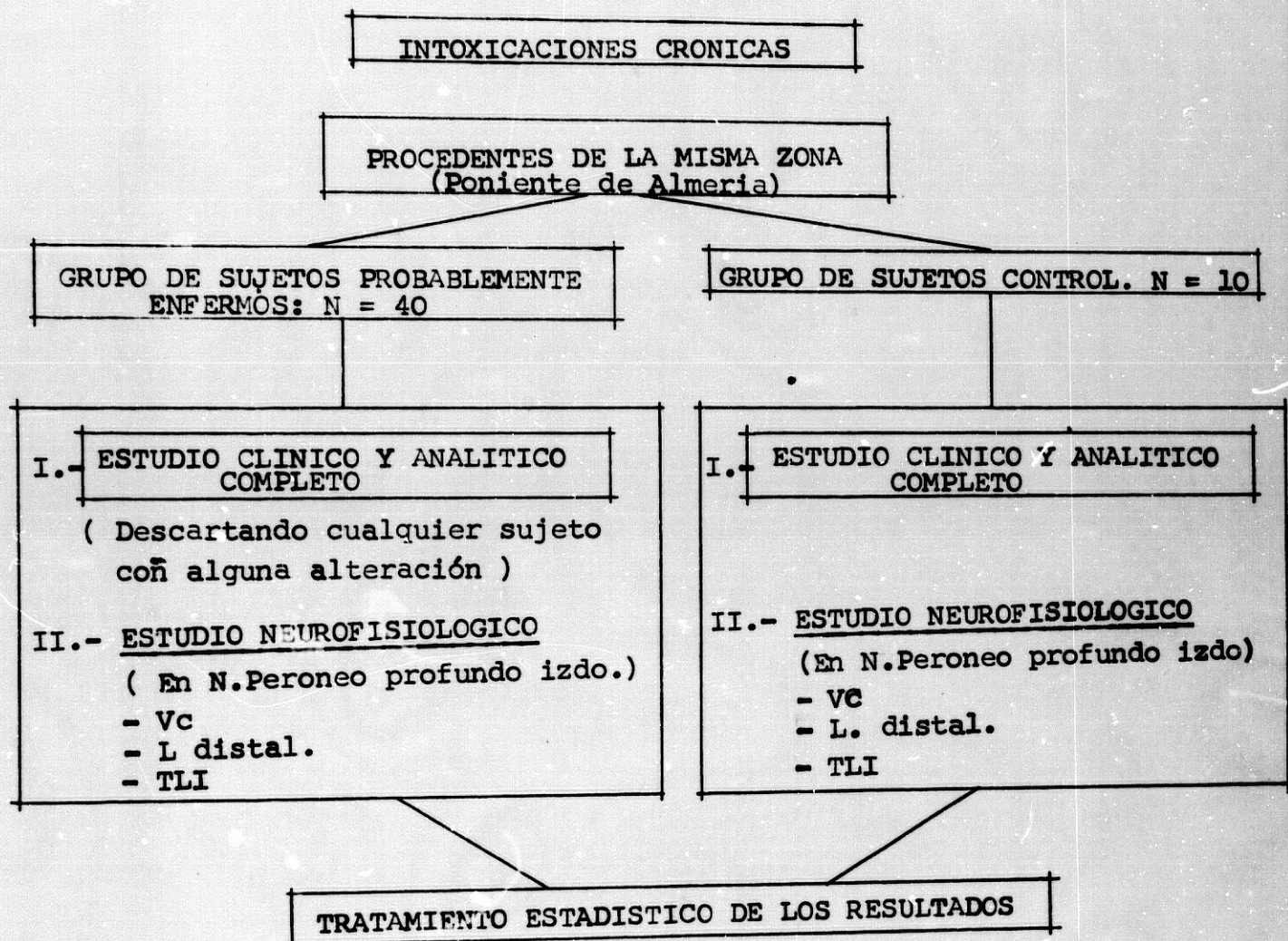


TABLA VII. (Cont). Resumen del plan general de Trabajo.



VI.- MATERIAL Y METODOS

VI) MATERIAL Y METODOS

I. MATERIAL CLINICO

1. Intoxicaciones agudas

Se han estudiado 187 casos de intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados, atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Torrecardenas de Almería, en los días de guardia de un médico de urgencias, durante 6 años consecutivos, el período comprendido entre los años 1981 y 1986, de los cuales 160 eran varones y 27 hembras. Sus edades estaban comprendidas entre 2 y 70 años (Tabla VIII).

A) La vía de absorción del tóxico la vamos a dividir en:

1) Cutáneo-respiratoria: Normalmente ha ocurrido con la manipulación y con fumigación de estos insecticidas, en algunos casos por embadurnarse con insecticidas OF para los parásitos, etc. Por esta vía encontramos 107 casos (Tabla VIII).

2) Digestiva: Le sigue en frecuencia a la anterior y es cuando el tóxico se ha ingerido. Encontramos 80 casos por esta vía (Tabla X).

B) Motivo de la intoxicación:

1) Accidental: Normalmente ha ocurrido en los trabajadores de invernaderos en la manipulación y fumigación con estos productos y que la vía de absorción habitual del tóxico ha sido la cutáneo-respiratoria y en unos pocos casos la vía de absorción del tóxico fué la vía digestiva por ingesta por error o por la consumición de productos contaminados (total 116 casos).

2) Suicida: Por este motivo hemos estudiado 71 casos, por la ingestión voluntaria.

El diagnóstico se realizó en base al contacto comprobado con el tóxico, la presencia de signos y síntomas atribuibles al mismo, y la determinación de colinesterasa sérica.

Los tóxicos implicados han sido en orden decreciente: METAMIDOFOS, CLORPIRIFOS, MALATION, PARATION, METILPARATION, DIMETOATO, DIAZINON, FENITROTION y otros. (Tabla XI).

C) Las intoxicaciones agudas las vamos a dividir por su pronóstico en:

1) Graves: Aquellas en que la vía de absorción del tóxico ha sido la digestiva y el motivo fué con fines suicidas en 71 casos y en 9 fué de forma accidental (Tabla X).

2) Leves: La vía de absorción fué siempre cutáneo-respiratoria y el motivo accidental, en ella hemos estudiado 107 casos (Tabla IX).

Las intoxicaciones graves ingresaron en la Unidad de Vigilancia Intensiva y las intoxicaciones leves en observación por un periodo aproximado de 24 horas.

A todos los pacientes a su ingreso se les realizó el siguiente estudio:

A) Extracción de 12 cc de sangre venosa, que se repartieron en tres tubos:

1) 5 cc en un tubo con gelosa para la determinación bioquímica de: Colinesterasa sérica, transaminasas (GOT y GPT), GT, LDH, Fosfatasa alcalina, Bilirrubina, Proteinograma, Glucosa, Urea, Creatinina, Iones (Na y K), Colesterol, ácido úrico, Calcio, Fósforo, CPK, Amilasa.

2) 2.5 cc en un tubo con EDTA (Igota) para la determinación en Hematología de: serie blanca y roja, plaquetas y fórmula.

3) 2.5 cc en un tubo con citrato sódico (1 cc de citrato/10 cc) para la determinación en Hematología de las pruebas de la coagulación.

B) Recogida de muestra de orina, para la determinación de sedimento y anormales.

C) Gasometría arterial.

D) Radiología de tórax.

E) Electrocardiograma.

A todos los pacientes se les sometió al tratamiento de la Tabla XII.

Tabla VIII. Intoxicaciones agudas. Distribución de los pacientes

INTOXICACIONES AGUDAS DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES		
EDAD	31.58 ± 14.17 (2-70 Años)	
SEXO	Hombres	160 (85.6%)
	Mujeres	27 (14.4%)
VIA ABSORCION	Cutan/respir.	107 (57.2%)
	Digestiva	80 (42.8%)
MOTIVO	Accidental	116 (62%)
	Suicida	71 (38%)
GRAVEDAD	Graves	80 (42.8%)
	Leves	107 (57.2%)
TOTAL	187 casos	

Tabla IX. Intoxicaciones agudas: Grupo de leves y distribución de los pacientes

INTOXICACIONES AGUDAS LEVES DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES		
EDAD	31.07 ± 12.27 Años	
SEXO	Hombres	102 (95.3%)
	Mujeres	5 (4.6 %)
VIA ABSORCION	Cutan/respir	107
	Digestiva	Ninguna
MOTIVO	Accidental	107
	Suicida	Ninguna
TOTAL	107 casos	

Tabla X. Intoxicaciones agudas. Grupos de graves y distribución de los pacientes.

INTOXICACIONES AGUDAS GRAVES DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES		
EDAD	32.26 ± 16.43 Años	
SEXO	Hombres	58 (72.5%)
	Mujeres	22 (27.5%)
VIA ABSORCION	Cutan/Respir	Ninguno
	Digestiva	80
MOTIVO	Accidental	9 (11.25%)
	Suicida	71 (88.75%)
TOTAL	80 casos	

Tabla XI. Intoxicaciones agudas: tóxicos implicados

NOMBRE	NUMERO	%	DL50 (mg/Kg)
METAMIDOFOS	82	44.6	19
CLORPIRIFOS	31	16.8	8
MALATION	13	7.1	1.375
METILPARATION	12	6.5	10
PARATION	7	3.8	3
DIAZINON	2	1.1	100
DIMETOATO	1	0.5	215
FENITROTION	1	0.5	250
OTROS	38	19.1	---

Tabla XII. Intoxicaciones agudas. Protocolo de tratamiento

1. Medidas de apoyo a las funciones vitales
2. Lavado gástrico o corporal (según vía de absorción del tóxico)
3. Carbón activado (cuando la vía de absorción fue la digestiva)
4. Atropinización: 0.02-0.04 mg/Kg cada 5-30 minutos, para contrarrestar clínica muscarínica, evitando intoxicación atropínica
5. Oximas: precozmente
Obidoxima 5 mg/Kg (máximo 3 dosis)
6. Hemoperfusión: en los casos graves
7. Tratamiento de las complicaciones
8. Los enfermos graves ingresaron en UCI y los leves en observación para un período aproximado de 24 horas

2. Intoxicaciones crónicas

a) Grupo de sujetos intoxicados:

Compuesto por 40 individuos jóvenes, de edades comprendidas entre 22 y 35 años, todos ellos varones y de la misma área de procedencia (Poniente de Almería). Todos ellos carecían de antecedentes de interés clínicamente asintomáticos (no alcohólicos, no ingesta de alcohol, no diabéticos, no antecedentes familiares de diabetes). Presentaban el dato común de manipular insecticidas del tipo de organofosforados y todos ellos llevaban 8 años o más en contacto con estos insecticidas (Tabla XIII).

Los insecticidas organofosforados utilizados con mayor frecuencia en orden decreciente fueron:

METAMIDOFOS, CLORPIRIFOS, MALATION, PARATION, METILPARATION, DIMETOATO, DIAZINON, FENITROTION y otros.

A todos los individuos se les realizó el siguiente estudio:

- Extracción de 12 cc de sangre venosa, que se repartieron en tres tubos:

1) 5 cc con gelosa para la determinación bioquímica de: Colinesterasa sérica, transaminasas (GOT y GPT), GT, LDH, Fosfatasa alcalina, Bilirrubina, Proteinograma, Glucosa, Urea, Creatinina, Iones (Na, K), Colesterol, ácido úrico, Calcio, Fósforo, CPK, Amilasa, Serología de Lues y Factor Reumatoide.

2) 2.5 cc con EDTA, para la determinación en Hematología de: Serie Blanca y Roja, Plaquetas y Fórmula.

3) 2.5 cc con citrato de sodio, para la determinación de las pruebas de coagulación.

- Recogida de muestra de orina, para la determinación del sedimento y anormales.

- Radiología de tórax

- Electrocardiograma

- Estudio neurofisiológico: Determinando velocidad de conducción del nervio peroneo profundo izquierdo, latencia distal y el índice TLI (Figura 4).

b) Grupo de sujetos control:

Lo componen 10 sujetos de voluntarios sanos, de edades comprendidas entre 23 y 31 años, todos ellos varones y de la misma área geográfica de procedencia que el grupo de sujetos intoxicados. Todos ellos carecían de antecedentes de interés y clínicamente se encontraban asintomáticos. Ninguno de ellos manipulaba insecticidas.

A todos los individuos se les hizo el mismo estudio que al grupo de sujetos intoxicados.

Tabla XIII. Intoxicaciones crónicas. Distribución de los pacientes

	Probable Enfermos	Controles
EDAD	27.55 ± 3.64 años	26.60 ± 2.80 años
SEXO	Hombres 40 (100%)	Hombres 10 (100%)
AREA DE PROCEDENCIA	Poniente de Almería	Poniente de Almería
PROFESION	Trabajadores de Invernaderos	Sanitarios Aux. Administrativos
ANTECEDENTES	Ninguno	Ninguno
AÑOS DE CON- TACTO CON IN- SECTIVIDAS - ORGANOFOSFO- RADOS	8 ó más años	Ninguno
Nº SUJETOS	40	10

II. METODOS

1. Determinación de la colinesterasa sérica.

El método utilizado fué el espectrofotométrico, utilizándose como substrato butiriltiocolina (Knedel y Böttger, 1969).

a) Descripción del método.

El fundamento del test se basa:

colinesterasa

BUTIRILTIOCOLINA + H₂O ----- TIOCOLINA + BUTIRATO

TIOCOLINA + DITIOBISNITROBENZOATO ----- 2-NITRO-

Mercapto-benzoato

b) Material de muestra: Suero

c) Reactivos

Contenido concentraciones

-Substrato/cromógeno finales en el test

(yoduro de butiriltiocolina 7 mmol/l

5.5'-ditiobisnitro-ácido benzoico .. 0.25 mmol/l

-Tampón

Tampón de fosfato 50 mmol; pH 7.7

1) Valores normales en suero:

25°C	30°C	37°C
Niños, hombres y mujeres a partir de 40 años		
3.500-8.500 U/I	4.300-10.500 U/I	5.400-13.200 U/I
Mujeres (16-39 años, no embarazadas, no tomando anticonceptivos orales)		
3.800-7.400 U/I	3.500-9.200 U/I	4.300-11.500 U/I
Mujeres (18-41 años, embarazadas o tomando anticonceptivos orales)		
2.400-6.000 U/I	3.000-7.400 U/I	3.700-9.300 U/I

2. Estudio neurofisiológico

El estudio neurofisiológico se practicó en un electromiógrafo modelo MEDELEC M-S 9-2 dotado de dos canales independientes y dos memorias para el almacenaje y promediación de la señal. Dicha señal luego podía imprimirse directamente en un papel termosensible o bien almacenarse en los discos flotantes de un ordenador modelo APLE 2 EUROCLUS conectado al electromiógrafo mediante la interface correspondiente. Para la estimulación eléctrica del nervio peroneo o ciático poplíteo externo se empleó un estimulador de superficie de la marca MEDELEC tipo LBS 53051 con un área de contacto de 30 mm².

El registro de la respuesta motora se efectuó mediante un electrodo de superficie compuesto por una montura plástica que aloja dos algodones prensados y embebidos en solución salina, respectivamente cátodo y ánodo. Exactamente el electrodo es el modelo SE 20 53056 con una longitud de 20 mm. Dicho electrodo se acoplaba en el punto motor del músculo extensor corto de los dedos. Entre el electrodo estimulador y el electrodo de registro se aplicó un electrodo de tierra modelo GEV 53058 también de la casa MEDELEC.

El estímulo empleado es una onda de pulso cuadrada de 0.1 ms de duración aplicado a una frecuencia de 0.5 por segundo y a una intensidad oscilante entre 150 y 300 voltios, empleando en cada paciente la intensidad suficiente para conseguir una respuesta motora máxima, de forma que se activen absolutamente todos los axones motores del nervio. Empleamos una velocidad de barrido del osciloscopio de 5ms por división y la ganancia del equipo se situó en 2 milivoltios por división de la pantalla. La ventana de filtros empleados fué 2 Hz-3 KHz.

En cada paciente se midió mediante lectura digital el tiempo de latencia desde el artefacto del estímulo hasta el comienzo de la respuesta motora, expresando este valor en ms. El nervio peroneo se estimuló en dos puntos (gargante de pié y cabeza de peroné) y posteriormente mediante cinta métrica flexible se midió la distancia exacta entre ambos puntos de estimulación y entre el punto de estimulación más distal y el punto de registro. De esta forma se calculó la velocidad de conducción motora expresada en m/s entre gargante de pié y cabeza de peroné, y luego el índice TLI para cada paciente de acuerdo a la fórmula TLI igual a distancia distal partido por el pro-

ducto de la velocidad de conducción proximal por la latencia distal (Figura 4).

3. Otros métodos

Gasometría se realizaron con un analizador de gases AUL 940.

Las concentraciones de Sodio y Potasio en suero se determinaron con electrodos ión selectivos Astra 4 Beckmar.

Las concentraciones de Calcio y Fósforo en suero se obtuvieron por colorimetría RA 1000 Technikon. Los valores de GOT, GPT, GGT, LDH, Bilirrubina total y directa, ácido úrico, urea, glucosa, creatinina, proteínas totales, colesterol, triglicéridos y fosfatasa alcalina, en suero con analizador de flujo discreto Hitachi 750.

El valor hematocrito, hemoglobina, hematíes, leucocitos, plaquetas, VCM, hemoglobina corpuscular media, se determinaron por Coulter S Plus II.

El tiempo de protrombina, se realizó por el método coagulativo Tromborel S Bohering.

El proteinograma por electroforesis microzona en soporte de acetato de celulosa a PH9 y una de 0, 0080 (Tabla XIV).

4. Método estadístico

Se usa un ordenador COP XT de 20 Mkb de memoria interna y 640 Kb de ran. Como base de datos estadístico se emplea SIGMA-TRAZOS.

Se utiliza la media aritmética como medida de centralización y la desviación típica como parámetro de dispersión.

Como test paramétrico para comparar las medias y desviaciones típicas de dos muestras y evaluar su significación estadística, se utiliza la "t" de Student.

Como prueba de ajuste a una población "normal" se utiliza el test de Chi² (X²), con la corrección de Yates cuando el número de observaciones de la muestra es inferior a 200 y con la corrección de

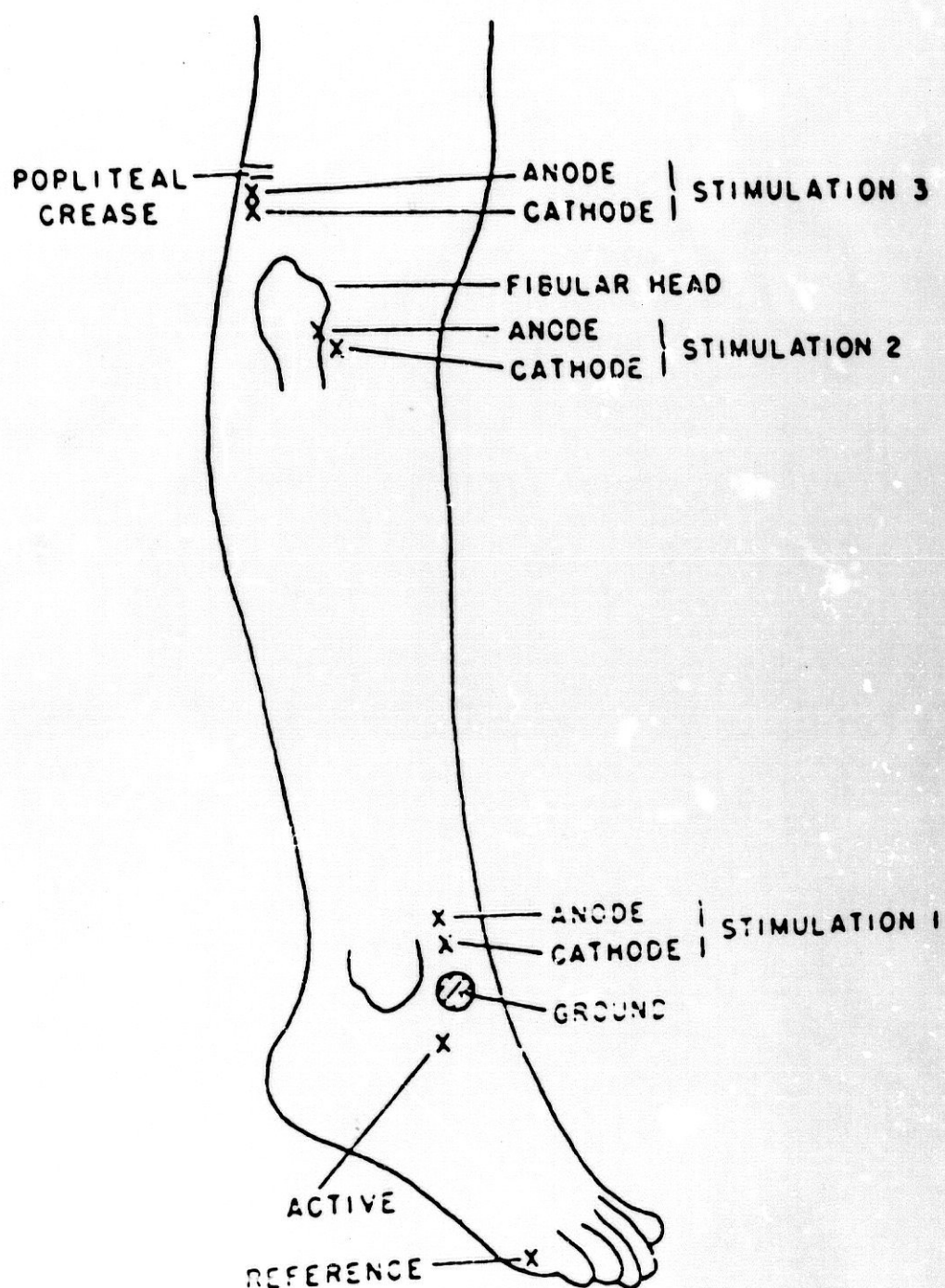
Fisher cuando en al menos un 20% de casillas hay menos de cinco observaciones.

Como prueba de asociación de caracteres cualitativos se usa el test de Chi² con las mismas correcciones.

Como test no paramétrico en poblaciones que no siguen una distribución "normal" y para contrastar la hipótesis de que dos muestras aleatorias proceden de poblaciones que tienen distribuciones idénticas se utiliza el test de Wilcoxon, Mann-Whitney... Se considera el nivel de significación para todos los test cuando $p < 0.05$.

Los resultados y los test estadísticos fueron realizados bajo la supervisión y orientación del Prof. Elías Moreno Bas, Director del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada.

Figura 4. Estudio neurofisiológico en nervio peroneo profundo izquierdo.



$$TLI = \frac{dd}{Vc \times L \text{ distal}}$$

dd= (distancia distal en mm). Entre el punto de estimulación (garganta del pié) y el punto de registro (Músculo extensor corto de los dedos) enfrentando cátodo con cátodo.

Vc= Velocidad de conducción en m/s.
(Valores normales 49.9 ± 5.9 mg/seg). Checkles et al. 1969.

L distal= Latencia distal en mls.
(Valores normales 45.5 ± 0.8 mls) Checkles et al. 1969.

TLI= Índice de latencia terminal o distal.
(Valores normales 0.35 ± 0.55 Shahani et al. 1979.

Tabla XIV. Valores de referencia de las determinaciones bioquímicas de uso más frecuente (Hospital de torrecardenas)

VALORES EN SUERO

PARAMETRO	VALORES DE REFERENCIA			
Glucosa		60	a 100	mg/dl
Urea		10	a 50	" "
Ac. úrico	Hombres	3	a 7	" "
	Mujeres	2.5	a 6	" "
Creatinina		0.6	a 1.1	" "
Bilirrubina total		<	1.3	" "
Proteínas totales	Adultos	6.6	a 8.7	" "
	Niños	5.6	a 8.5	" "
	Neonatos	5.3	a 8.9	" "
Colesterol		150	a 270	" "
Triglicéridos		50	a 170	" "
Fosfolípidos		160	a 250	" "
HDL colesterol	Hombres	41	a 58	" "
	Mujeres	48	a 76	" "
	Niños	51	a 71	" "
Sodio		135	a 145	mEq/l
Potasio		3.5	a 4.5	" "
Cloro		85	a 108	" "
Calcio		8.5	a 11	mg/ml
Fósforo	Adultos	2.5	a 5	" "
	Niños	4.2	a 5.6	" "
	Neonatos	5.7	a 7.9	" "
Calcio iónico		1	a 1.4	mMol/l
Cobre		65	a 165	ug/dl
CK	Hombres	26	a 195	UI a 37 GC
	Mujeres	24	a 170	"
CK-ME		<	6%	de la total
LDH		230	a 460	UI a 37 GC
ASAT (GOT)		<	40	"
ASAT (GPT)		<	37	"
Fosfatasa alcalina	Adultos	98	a 279	"
	Niños	<	500	"
	Hombres	<	49	"
	Mujeres	<	32	"
		<	55	"
		<	7.6	"
Amilasa		3000	a 9000	UI a 25 GC
Aldolasa		4.5	a 12	ug/dl
Colinesterasa		0.8	a 2	ng/ml
T4		0.8	a 1.4	ug/dl
T3		0.8	a 1.4	ug/dl
T-Uptake		3.7	a 13.5	
ITL		0	a 4.5	
TSH				

Tabla XIV. Continuación

VALORES DE REFERENCIA EN ORINA

<u>PARAMETRO</u>		<u>VALOR DE REFERENCIA</u>		
Urea		15000 a 25000		mg/día
Creatinina		1500 a 2500		" "
Ac. úrico		500 a 2000		" "
Porfirinas totales		50 a 200		ug/dl
Coproporfirinas		35 a 150		" "
Uroporfirinas		15 a 50		" "
A.L.A.		1.3 a 7.0		mg/día
Porfobilinógeno		0 a 2.0		" "
Calcio		50 a 300		" "
Fósforo		300 a 1000		" "
Hidroxirolina	Hasta 1 año	55 a 220		mg/día/m2
	1 a 13 "	25 a 80		" " "
	13 a 65 "	6 a 22		" " "
	más de 66	6 a 17		" " "
Ac. Vanil Mandélico		< 11		mg/día
17 Cetosteroides y 17 Hidroxicorticosteroides	según gráfica adjunta			

OTROS PRODUCTOS

Quimiotripsina en heces	>6.6 U/g a 37 GC
Lecitina en líquido amniótico	>5.1 mg/dl (Madurez)
	<4.7 " " (Inmadurez)

VII.- RESULTADOS.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

En todos los casos se ha utilizado un estudio clínico y analítico completo, referido con anterioridad en el apartado de material y métodos.

Para nuestro estudio, con el fin de resumir y circunscribirnos a lo que más nos interesa, en cada grupo de pacientes hemos entresacado una serie de datos para ser tabulados y estudiados con más detalle.

I. INTOXICACIONES AGUDAS. Generalidades.
(Tabla VIII, XI, XII y XV).

Se han estudiado 187 casos de intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados en el Servicio de Urgencias del Hospital Torrecardenas, de las cuales 160 fueron varones (85.6%) y 27 hembras (14.4%), la edad media fué de 31.58 ± 14.17 , cuyo rango estaba comprendido entre 2-70 años.

La vía de absorción del tóxico fué cutáneo-respiratoria en 107 pacientes (57.2%) y digestiva la presentaron 80 pacientes (42.8%) de los cuales 116 pacientes ocurrió de forma accidental (62%) y en 71 pacientes (38%) el motivo fué suicida (Figura 5, 6,

7, 8, 9). De los tóxicos implicados destaca el Metamidofos en 82 casos, Clorpirifos en 31 casos, Paratión y Metil-paratión en 19 casos, Malation en 13 casos y el resto lo componen un grupo variado de tóxicos (Tabla XI, Figura 11).

La sintomatología aguda que presentaron a su ingreso la dividiremos: síntomas muscarínicos, nicotínicos y los debidos al sistema nervioso central (Tabla XV).

El tratamiento realizado en todos los casos fué lavado gástrico o corporal según la vía de penetración del tóxico. Administración de carbón activado (en los que el tóxico fué ingerido).

- Atropinización: 0.02-0.04 mg/Kg cada 5-30 minutos, evitando intoxicación atropínica.

- Obidoxima a dosis de 2-6 mg/Kg y Hemoperfusión con carbón activado a los pacientes graves (ver Tabla XII). En los datos analíticos destaca la disminución de la colinesterasa sérica, que estudiaremos posteriormente, leucocitosis sin desviación hacia la izquierda, hipopotasemia ligera en 18 pacientes.

El resto de las pruebas analíticas, sin al-

- Digestivas: 4 casos de afectación hepática y dos casos de pancreatitis.

- Cardiológicas: 1 caso de bloqueo complejo aurículo-ventricular (Lamina II), 1 caso de taquicardia supraventricular y 1 caso de isquemia de miocardio.

- Renales: 3 pacientes presentaron fracaso renal agudo.

- La mortalidad en esta serie fué en 7 pacientes (3.7%). En las necropsias realizadas hemos encontrado: extensas ulceraciones y necrosis en la mucosa laríngea (Lamina III), esofágica y gástrica, dilatación capilar e hiperemia en todos los órganos.

A continuación exponemos los ejemplos más representativos de las necropsias realizadas:

- PULMON:

Se han apreciado signos de edema agudo de pulmón y neuomina.

En la lámina IV observamos las luces alveolares aparecen edematosas y se encuentran ocupadas

por acúmulo de polinucleares, material fibrinoide y ocasionales macrófagos.

- HIGADO:

Necrosis pericentral hepatocitaria y ocasionales vacuolas de esteatosis (Lámina V).

- RIÑON:

Papila renal con pérdida de arquitectura consecuencia de marcada necrosis hemorrágica (Lámina VI y VII).

- CEREBRO:

Sustancia gris que exhibe discreta gliosis y moderado edema perineuronal (Lámina VIII).

A continuación exponemos los datos individuales que hemos incluido en cada grupo:

1. Intoxicaciones graves

Lo componen un grupo de 80 pacientes en que la vía de absorción del tóxico fué siempre digestiva, la edad media de los enfermos estaba comprendida en-

tre 32.26 \pm 16.43 años. El sexo se trataba de 58 varones (72.5%) y 22 hembras (27.5%), el motivo de la intoxicación fué suicida en 71 pacientes (88.75%) y de forma accidental 9 pacientes (2.25%) (Tabla X).

El tóxico implicado (Tabla XVIII), destaca el Metamidofos de 34 casos, Clorpirifos en 15 casos, Paratión y Metil Paratión en 5 casos y Malatión en 3 casos. El resto lo componen un grupo variado de tóxicos.

a) Sintomatología aguda de ingreso: (Tabla XIX, XXI)

- S. Muscarínica: La miosis se presentó en el 67% de los pacientes, encontrándose pocas diferencias significativas con el grupo de intoxicaciones leves. La broncorrea se presentó en el 50% de los pacientes, encontrándose porcentajes significativamente superior que los encontrados en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$ (Figura 12).

También se ha comprobado una buena asociación entre broncorrea y vía de penetración del tóxico $P < 0.001$.

El resto de la clínica muscarínica no merece un estudio extensivo.

- S. Nicotínica: Temblor y fasciculaciones se observó en 47 enfermos (58.7%) (Lámina IX y X), siendo significativamente superior al encontrado en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$.

Existe una buena asociación entre temblor y fasciculaciones y la vía de absorción del tóxico $P < 0.001$.

Debilidad y paresias: Se encontró en 14 casos (17.50%), no encontrándose resultados significativos con respecto al grupo de leves.

- S. SNC: Depresión del nivel de consciencia: se presentó en 28 pacientes (35%) encontrándose porcentaje significativamente superior a los encontrados en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$. Se observó una buena asociación entre el nivel de consciencia y la vía de penetración del tóxico. $P < 0.001$.

Las convulsiones se presentaron en 4 pacientes (5%), encontrándose niveles significativos superiores que en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.05$.

Agitación psicomotriz se observó en 12 pacientes (15%), encontrándose niveles significativamente superiores a los encontrados en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$.

También se ha visto buena asociación entre la agitación y la vía de penetración del tóxico. $P < 0.001$.

La parálisis de los músculos respiratorios se presentó en 24 pacientes (30%). Encontrándose niveles significativamente superiores a los encontrados en el grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$.

Se aprecia buena asociación entre la parálisis de los músculos respiratorios y la vía de absorción del tóxico $P < 0.001$.

b) Colinesterasa sérica.

Se determinó su valor en 53 pacientes, encontrándose su valor medio (1361.84 ± 2160.34 UI).

Los niveles medios tienen una gran dispersión por lo que agrupamos en: (Tabla XXII)

Grupo I - Nº pacientes 36

Grupo II - Nº pacientes 4

Grupo III - Nº pacientes 2

Grupo IV - Nº pacientes 10

Comparándose las medias con el grupo de leves existen valores significativamente inferiores. $P < 0.01$.

Se ha observado buena asociación entre los valores de la colinesterasa sérica: la vía de absorción del tóxico $P < 0.001$ y la mortalidad $P < 0.01$.

No se ha observado asociación entre los valores de la colinesterasa sérica y el tóxico ingerido (Figuras 13, 14, 15, 16 y 17).

c) Complicaciones.

La mortalidad se dió en 7 pacientes (6.09%), habiendo significación estadística con respecto al grupo de intoxicaciones leves $P < 0.001$ (Figura 18).

Existe una asociación entre la mortalidad valor

de la colinesterasa vía de absorción del tóxico $P < 0.01$.

Los mismos datos significativos se dieron con el resto de las demás complicaciones.

2. Intoxicaciones leves

Los componen un grupo de 107 pacientes en que la vía de absorción del tóxico fué siempre cutáneo-respiratoria, la edad media era de 31.07 ± 12.27 años). El sexo se trataba de 102 varones (95.33%) y de 5 hembras (4.67%). El motivo de la intoxicación fué siempre accidental (Tabla VIII).

El tóxico implicado (Tabla XVIII): destaca el Metamidofos con 48 casos, Clorpirifos 16, Paratión y Metilparatión 14 y Malatión 10 casos.

a) Sintomatología aguda a su ingreso (Tabla XX, XXI y Figura 12).

- Muscarínica: La miosis la presentaron 59 pacientes (55.14%), ligeramente inferior al grupo de intoxicaciones graves, no siendo significativo.

La broncorrea la presentaron 9 pacientes (8.41%) valores significativamente inferiores a los observados en el grupo de intoxicaciones graves $P < 0.001$ resto de la clínica muscarínica sin significación estadística.

- S. Nicotínico: Temblor y fasciculaciones aparecieron en 32 pacientes (29.91%). Valores significativamente inferiores a los encontrados en el grupo de intoxicaciones agudas $P < 0.001$.

Se ha encontrado buena asociación entre temblor y fasciculaciones y la vía de absorción del tóxico $P < 0.001$. La debilidad y paresias se encontró en 19 pacientes (17.76%). No encontrándose significación estadística con el grupo de intoxicaciones graves.

- S. SNC: Fué nula siendo su significación con respecto al grupo de intoxicaciones graves de un $P < 0.001$.

También se observa una significación estadística de la asociación entre la clínica del SNC y la vía de penetración del tóxico $P < 0.001$.

b) Colinesterasa sérica.

Se determinó su valor en 101 pacientes, encontrándose su valor medio (2.394 ± 1.296 UI).

Los niveles medios tienen una gran dispersión por lo que los agrupamos en: (Tabla XXII)

Grupo I - Nº pacientes 11

Grupo II - Nº pacientes 14

Grupo III - Nº pacientes 46

Grupo IV - Nº pacientes 30

Comparándose las medias con el grupo de grave existen valores significativamente superiores con $P < 0.01$.

Se ha observado una buena asociación entre los valores de colinesterasa y la vía de absorción del tóxico. $P < 0.001$.

c) Complicaciones (Figura 18)

La mortalidad y demás complicaciones fueron nu-

las en este tipo de intoxicaciones, observándose diferencias significativas entre el grupo de intoxicaciones graves y el de intoxicaciones leves. $P < 0.001$.

Tabla XV. Intoxicaciones agudas. Sintomatología aguda

MUSCARINICOS			
MIOSIS	113	60.4 %	Midriasis 10 -5.3%
SIALORREA	124	66.3 %	
SUDORACION	171	91.4 %	
BRONCORREA	49	36.3 %	
BRADICARDIA	37	19.8 %	
HIPOTENSION	22	11.8 %	
DOLOR TORACICO	31	16.6 %	
DOLOR ABDOMINAL	78	41.7 %	
VOMITOS	118	63.1 %	
DIARREA	15	8.0 %	
INCONTINENCIA URINARIA	4	2.1 %	
NICOTINICOS			
TEMBLOR/FASCICULACIONES	79	42.2 %	
DEBILIDAD/PARESIAS	33	17.6 %	
S.N. CENTRAL			
ESTUPOR	9	4.8 %	
COMA	19	10.2 %	
CONVULSIONES	4	2.1 %	
AGITACION PSICOMOTRIZ	13	7 %	
PARALISIS DE LOS MUS- CULOS RESPIRATORIOS	24	12.8 %	

Tabla XVI. Intoxicaciones agudas. Niveles de colinesterasa

<u>GRUPO</u>			<u>Nº CASOS (FA)</u>	<u>%</u>
I	< 750	U/I	47	30.7
II	750 - 1500	U/L	18	11.8
III	1501 - 3000	U/I	48	31.4
IV	>3000	U/I	40	26.1

LA XVII. Intoxicaciones agudas: Complicaciones.

TIPOS	NºCASOS	TOXICO RELACIONADO	
PULMONARES	Insuficiencia respiratoria	19	Todos
	Neumonía	11	Todos
NEUROLOGICAS	Polineuropatía	2	♀ 18 años-METAMIDOFOS ♂ 51 años-METAMIDOFOS
	ACVA	1	♂ 56 años-METAMIDOFOS
	Cuadro psicótico	5	METAMIDOFOS, CLORPIRIFOS, FENITROTION
DIGESTIVAS	Pancreatitis aguda	2	♀ 18 años-METAMIDOFOS ♂ 43 años-METAMIDOFOS
	Afectación hepática	4	METAMIDOFOS. CLORPIRIFOS.
CARDIOLO- GICAS	Bloqueo A-V completo	1	♂ 35 años-METILPARATION
	Taquicardia supraventricular	1	METAMIDOFOS
	Isquemia de miocardio	1	CLORPIRIFOS
RENALES	Fracaso renal agudo	3	METAMIDOFOS. CLORPIRIFOS.
EXITUS		7 7	♂ 43 años-METAMIDOFOS ♂ 52 años-METAMIDOFOS ♂ 35 años-CLORPIRIFOS ♂ 56 años-CLORPIRIFOS ♂ 70 años-PARATION ♂ 48 años-DIAZINON ♂ 52 años-METILPARATION

Tabla XVIII. Intoxicaciones agudas. Tóxicos implicados en graves y leves

NOMBRE	GRAVES (V. Digestiva)	LEVES (V. cutáneo-Resp)	DL 50 (mg/Kg)
METAMIDOFOS	34	48	19
CLORPIRIFOS	15	16	8
MALATION	3	10	1375
METILPARATION	3	9	10
PARATION	2	5	3
DIAZINON	1	1	100
DIMETOATO	0	1	215
FENITROTION	1	0	250
OTROS	21	17	--

Tabla XXII. Intoxicaciones agudas. Niveles de colinesterasa según vía de absorción del tóxico

<u>GRUPO</u>		<u>Cutáneo-Respiratoria</u>	<u>Digestiva</u>
I	<750 U/I	11	36
II	750 - 1500 U/I	14	4
III	1501 - 3000 U/I	46	2
IV	>3000 U/I	30	10

Tabla XIX. Intoxicaciones agudas. Sintomatología aguda:
En grupo de graves

MUSCARINICOS			
MIOSIS	54	76.5 %	Midriasis 26-32.5%
SIALORREA	62	77.50%	
SUDORACION	69	86.55%	
BRONCORREA	40	50 %	
BRADICARDIA	7	8.7 %	
HIPOTENSION	12	15 %	
DOLOR TORACICO	5	6.25%	
DOLOR ABDOMINAL	19	23.75%	
VOMITOS	34	42.50%	
DIARREA	7	8.75%	
INCONTINENCIA URINARIA	4	5 %	
NICOTINICOS			
TEMBLOR/FASCICULACIONES	47	58.75%	
DEBILIDAD/PARESIAS	14	17.50%	
S.N. CENTRAL			
ESTUPOR	9	11.25%	
COMA	19	23.75%	
CONVULSIONES	4	5 %	
AGITACION PSICOMOTRIZ	12	15 %	
PARALISIS DE LOS MUS- CULOS RESPIRATORIOS	24	30 %	

Tabla XX. Intoxicaciones agudas. Sintomatología aguda:
En grupo de leves

MUSCARINICOS			
MIOSIS	59	55.14%	Midriana 10 -5.3%
SIALORREA	62	57.9 %	
SUDORACION	102	95.33%	
BRONCORREA	9	8.41%	
BRADICARDIA	30	28 %	
HIPOTENSION	10	9.3 %	
DOLOR TORACICO	26	24.30%	
DOLOR ABDOMINAL	59	55.14%	
VOMITOS	84	78.50%	
DIARREA	8	7.48%	
INCONTINENCIA URINARIA	0	0 %	
NICOTINICOS			
TEMBLOR/FASCICULACIONES	32	29.91%	
DEBILIDAD/PARESIAS	19	17.76%	
S.N. CENTRAL			
ESTUPOR	0	0 %	
COMA	0	0 %	
CONVULSIONES	0	0 %	
AGITACION PSICOMOTRIZ	1	0.93%	
PARALISIS DE LOS MUS- CULOS RESPIRATORIOS	0	0 %	

Tabla XXI. Intoxicaciones agudas:
Cuadro clinico al ingreso

<u>INTOXICACIONES</u>	<u>GRAVES</u>	<u>LEVES</u>	
MIOSIS	67.5 %	55.14%	P <0.1
BRONCORREA	50 %	8.41%	P <0.001
TEMBLOR/FASCICULACIONES	58.75%	29.91%	P <0.001
DEBILIDAD/PARESTESIA	17.50%	17.76%	N.S.
DEPRESION NIVEL CONCIENCIA	35 %	0 %	P <0.001
CONVULSIONES	5 %	0 %	P <0.05
AGITACION	15 %	0.93%	P <0.001
PARAL.MUSCUL.RESPI.	30 %	0 %	P <0.001

Figura 5. Intoxicaciones agudas: Distribución por sexo.

DISTRIBUCION POR SEXO INTOXICACIONES AGUDAS

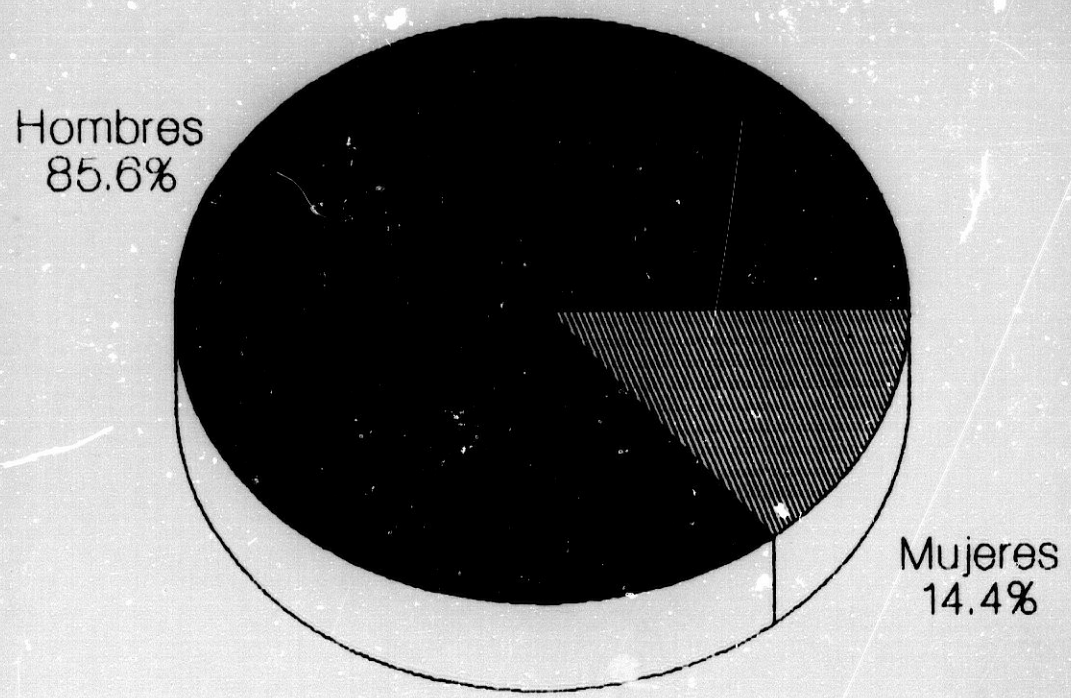
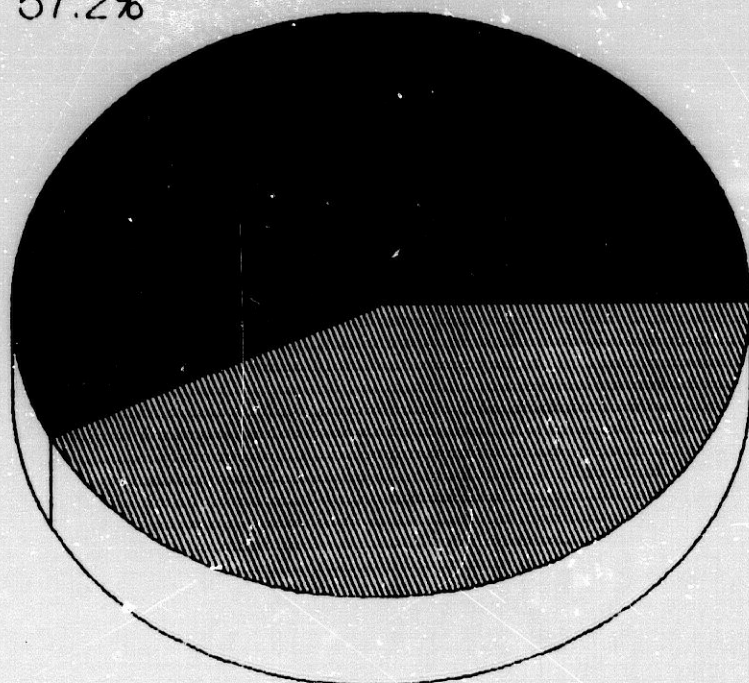


Figura 6. Intoxicaciones agudas: Vía de intoxicación

VIA DE INTOXICACION

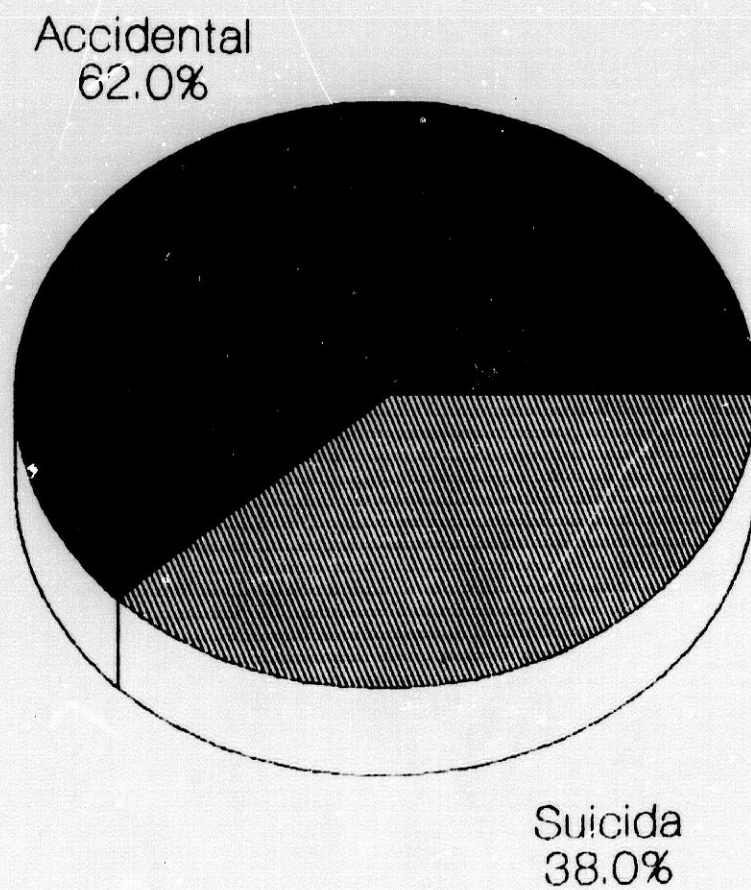
Cutaneo-Respiratoria
57.2%



Digestiva
42.8%

Figura 7. Intoxicaciones agudas: Motivo

MOTIVO DE INTOXICACIONES AGUDAS



II. INTOXICACIONES CRONICAS

1) Grupo de sujetos controles: (Tabla XXIII y Figura 18)

Se compone de 10 sujetos sanos, todos ellos varones, con edad media de 26.60 ± 2.80 años; mínima de 23 y máxima de 31 años. No existiendo diferencias significativas con el grupo de sujetos intoxicados (Figura 19). La selección de los 10 sujetos sanos del grupo de control, se hizo dentro de una población sana y voluntaria, con el mismo sexo y la misma media de edad, procedentes y residentes en la misma zona geográfica que los intoxicados crónicos. A todos se les hizo un estudio clínico y analítico completo incluyendo colinesterasa sérica (ver Material y Métodos). todos los datos se encontraban dentro de la normalidad.

A continuación exponemos los datos individualizados que hemos incluido en cada grupo.

a) DD

Se midió en 10 pacientes sanos, su valor medio encontrado fué (77.50 ± 2.17) mm. No se evidencia

diferencias significativas con el grupo de intoxicados, crónicos. Los valores individualizados se encuentran en la Tabla XXIII.

b) VC:

Se determinó en 10 sujetos sanos, su valor medio encontrado fué de 46.52 ± 1.86 m/s. Están todos dentro del rango de la normalidad.

No existe correlación con la edad de los sujetos ni con el DD. Los valores individualizados se encuentran en la Tabla XXIII.

c) L distal:

Se determinó en 10 sujetos sanos, su valor medio encontrado fué de 4.26 ± 0.15 . Existiendo niveles significativamente inferiores a los encontrados en el grupo de intoxicados crónicos $P < 0.001$ (Figura 20).

No existe correlación alguna con las variables anteriores. Los valores individualizados se encuentran en la Tabla XXIII.

d) TLI (Figuras 22, 23, 24 y 25)

Se determinó en 10 sujetos sanos y su valor medio encontrado fue de 0.39 ± 0.02 . Encontrándose diferencias significativas con respecto al grupo de intoxicados crónicos $P < 0.001$. Los valores individuales se encuentran en la Tabla XXIII.

2) Grupo de sujetos probablemente intoxicados (Tabla XXIV)

Lo componen un total de 40 trabajadores de invernaderos durante 8 años o más, sin sintomatología y aparentemente sanos (antecedente común de manipulación frecuente de insecticidas organofosforados). todos ellos varones con edad media de 27.55 ± 3.64 , mínima de 22 y máxima de 35 años. No existiendo diferencias significativas con el grupo de sujetos control (Figura 19).

El estudio clínico y analítico completo incluyendo la colinesterasa sérica, se encontraba dentro de la normalidad.

a) DD:

Se determinó en 40 pacientes, su valor medio encontrado fué de 77.5 ± 5.36 mm. No se evidencia diferencias significativas con el grupo de sujetos controles (Tabla XXIV).

b) VC:

Se determinó en 40 pacientes, su valor medio encontrado fué de 49.92 ± 2.17 m/seg. Encontrándose valores dentro de la normalidad (Tabla XXIV). No existe correlación con la edad de los sujetos ni con la DD.

c) L distal:

Se determinó en 40 pacientes, su valor medio encontrado fué de 4.96 ± 0.62 . Existiendo valores significativamente superiores a los encontrados en el grupo de sujetos controles (Figura 20) $P < 0.001$. No existe correlación alguna con la edad, DD y VC.

d) TLI: (Tabla XXIV y Figuras 21, 22, 23 y

24)

Se determinó en 40 pacientes los valores individualizados se encuentran en la Tabla XXIV, su valor medio encontrado fué de 0.31 ± 0.05 . Encontrándose valores significativamente inferiores a los encontrados en el grupo de sujetos controles $P < 0.001$.

En 28 pacientes el valor estuvo por debajo de 0.35, que corresponde al 70% de la muestra. Este valor inferior a 0.35 está por debajo del valor medio de los sujetos de control menos 2 DS (2 desviaciones estandar).

Tabla XXIII. Intoxicaciones crónicas. Grupo Control.
Estudio neurofisiológico y estadística básica

<u>Nº</u>	<u>EDAD</u>	<u>VC</u>	<u>L.DISTAL</u>	<u>TLI</u>	<u>DD</u>
1	25	48.90	4.40	0.38	82
2	29	43.70	4.20	0.41	77
3	31	49.90	4.20	0.36	76
4	28	45.80	4.00	0.42	77
5	30	45.40	4.50	0.37	76
6	27	46.20	4.20	0.39	77
7	25	45.60	4.30	0.40	79
8	24	47.80	4.10	0.38	75
9	24	45.20	4.40	0.40	80
10	23	46.70	4.30	0.37	76
ESTADISTICA					
NUMERO	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
MAXIMO	31.00	49.90	4.50	0.42	82.00
MINIMO	23.00	43.70	4.00	0.36	75.00
MEDIA	26.60	46.52	4.26	0.39	77.50
DESV ST	2.80	1.86	0.15	0.02	2.17
VARIANZA	7.82	3.46	0.02	0.00	4.72

Tabla XXIV. Intoxicaciones crónicas. Grupo de sujetos probablemente enfermos. Estudio neurofisiológico y estadística básica

Nº	EDAD	VC	L.DISTAL	TLI	DD
1	28	43.70	5.20	0.33	75
2	25	47.00	5.60	0.30	80
3	26	45.00	4.60	0.38	79
4	28	49.00	4.60	0.35	80
5	23	50.00	5.80	0.29	86
6	30	48.00	5.20	0.32	82
7	35	53.70	4.00	0.36	79
8	32	51.30	5.90	0.28	86
9	32	52.50	5.70	0.28	86
10	30	48.90	4.40	0.38	82
11	22	50.00	5.50	0.28	77
12	25	54.00	5.40	0.26	77
13	26	48.40	4.90	0.30	72
14	26	50.00	5.20	0.27	72
15	33	49.30	4.20	0.31	66
16	30	50.20	4.50	0.35	82
17	35	51.20	5.40	0.29	81
18	32	54.20	5.40	0.25	75
19	25	50.20	4.50	0.34	78
20	24	50.30	5.20	0.22	60
21	25	53.50	4.60	0.28	70
22	24	49.80	4.10	0.39	80
23	26	49.50	3.80	0.40	76
24	25	50.10	5.40	0.29	79
25	23	50.20	4.10	0.38	80
26	24	49.80	5.40	0.26	70
27	35	48.50	5.30	0.23	69
28	31	50.20	3.80	0.41	80
29	32	50.40	5.30	0.26	72
30	26	48.50	4.40	0.37	81
31	25	49.80	5.60	0.29	81
32	27	50.30	5.20	0.30	79
33	24	51.30	5.40	0.28	78
34	26	51.50	3.80	0.41	82
35	29	48.60	5.30	0.29	76
36	24	51.20	5.20	0.29	78
37	27	46.50	5.40	0.31	79
38	24	52.10	4.20	0.37	81
39	28	49.80	5.60	0.27	76
40	30	48.30	5.30	0.30	78

Tabla XXIV. Continuación

ESTADISTICA DE LOS CAMPOS ANTERIORES

NUMERO	40	40.00	40.00	40.00
MAXIMO	54.20	5.90	0.410000	86.00
MINIMO	43.70	3.80	0.220000	60.00
MEDIA	49.92	4.96	10.313000	77.56
DESV.ST	2.17	0.62	0.050444	5.36
VARIANZA	4.72	0.38	0.002545	29.41

III. FIGURAS Y
LAMINAS

Figura 5 bis. Intoxicaciones agudas: Distribución por sexo.

INTOXICACIONES AGUDAS DISTRIBUCION POR SEXO

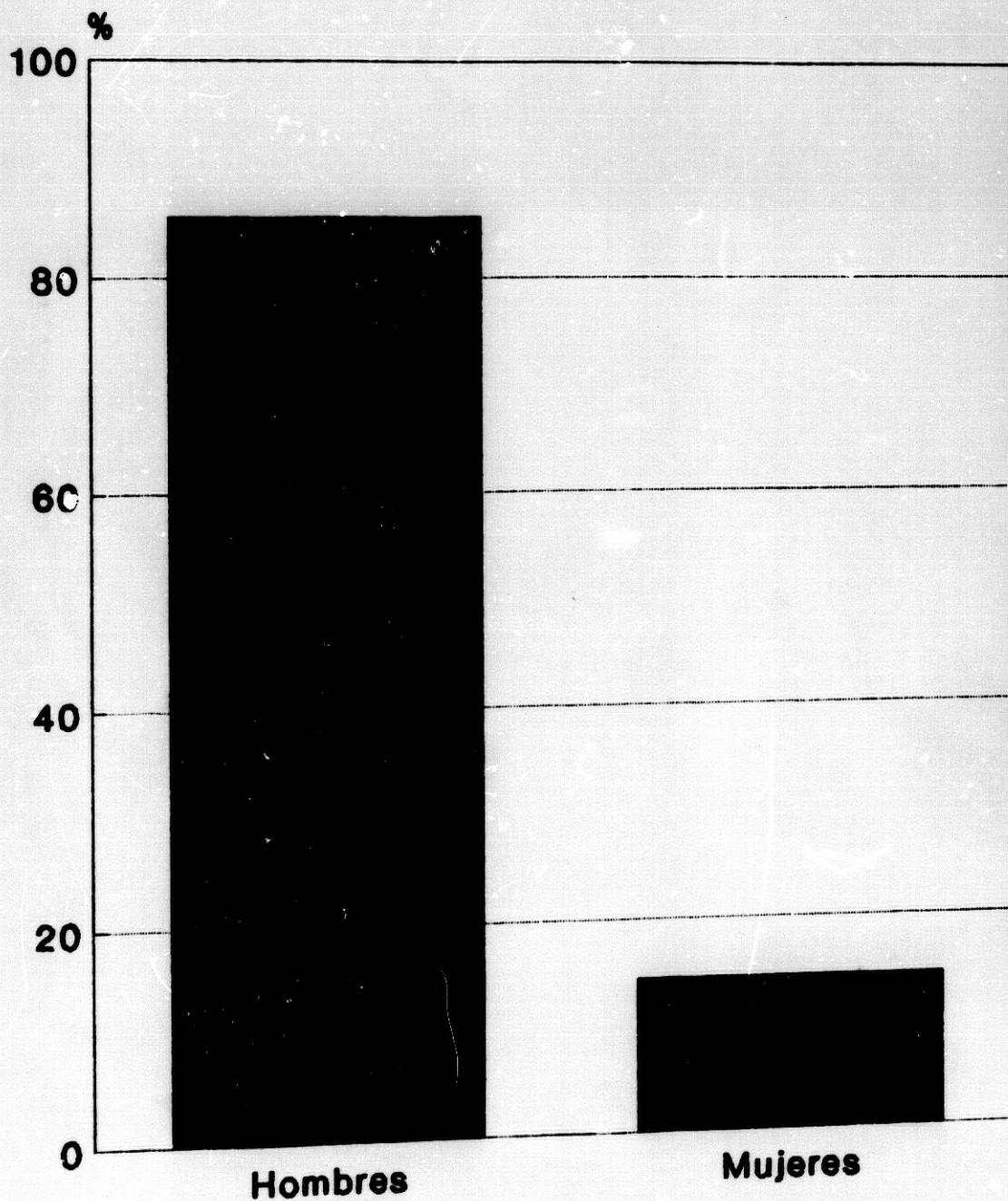
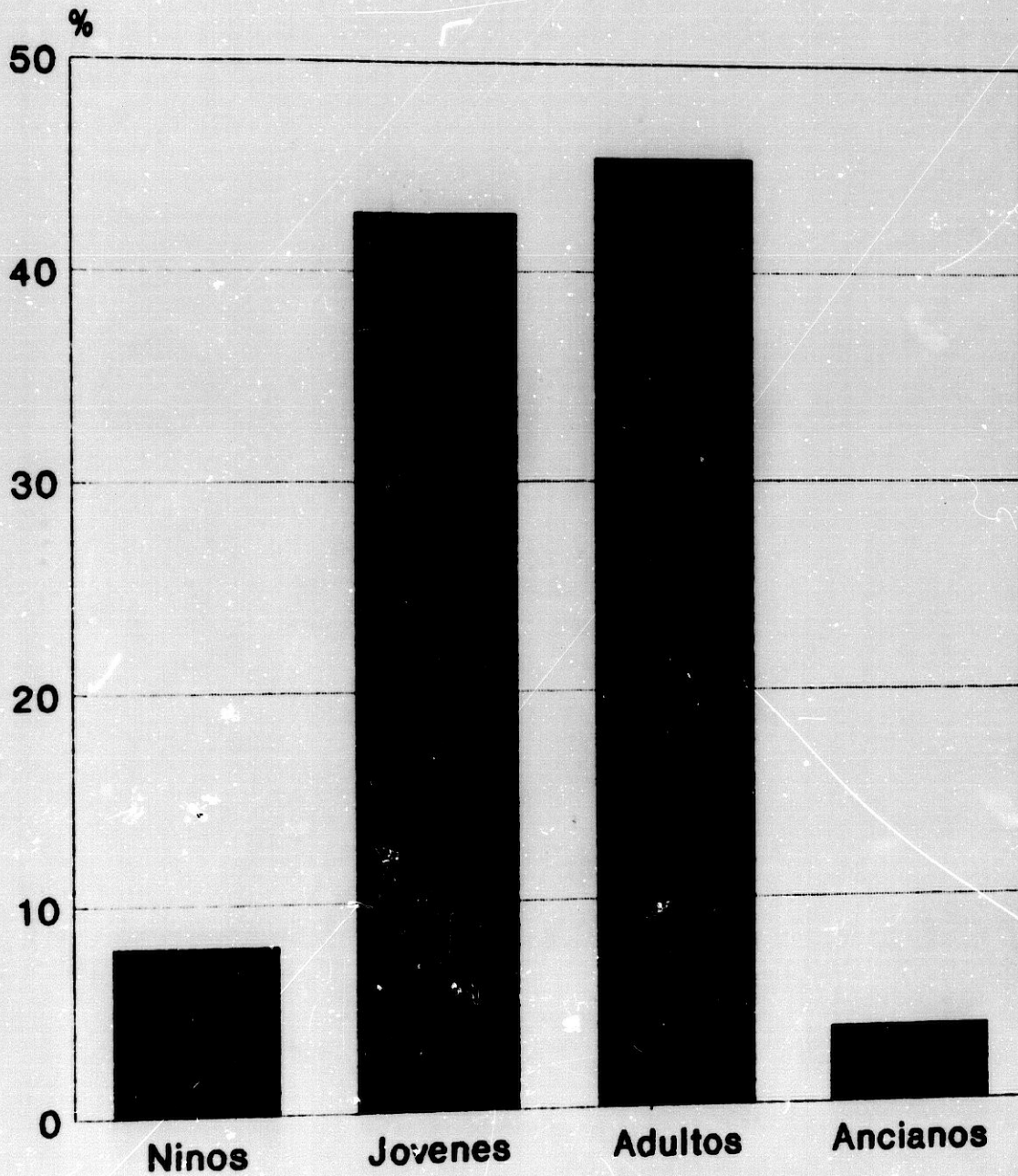


Figura 8. Intoxicaciones agudas: Distribución por edad

INTOXICACIONES AGUDAS DISTRIBUCION POR EDAD



Niños: 0-15 años. Jovenes: 16-30 años
Adultos: 31-60 años. Ancianos: >60 años

Figura 9. Intoxicaciones agudas: Vía de intoxicación.

VIA DE INTOXICACION Distribucion de %

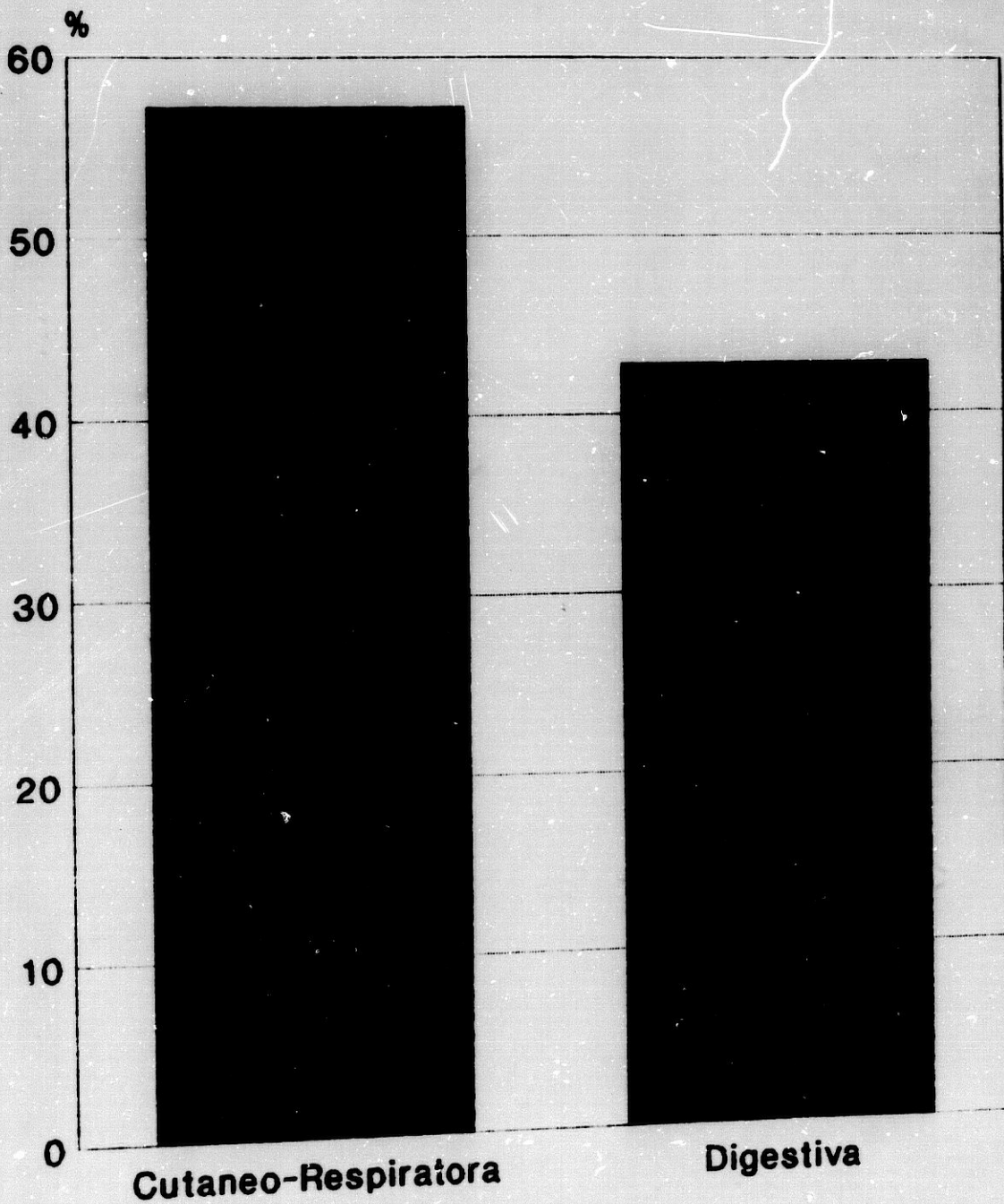


Figura 10. Intoxicaciones agudas: Motivo.

MOTIVO DE INTOXICACION

Distribucion de %

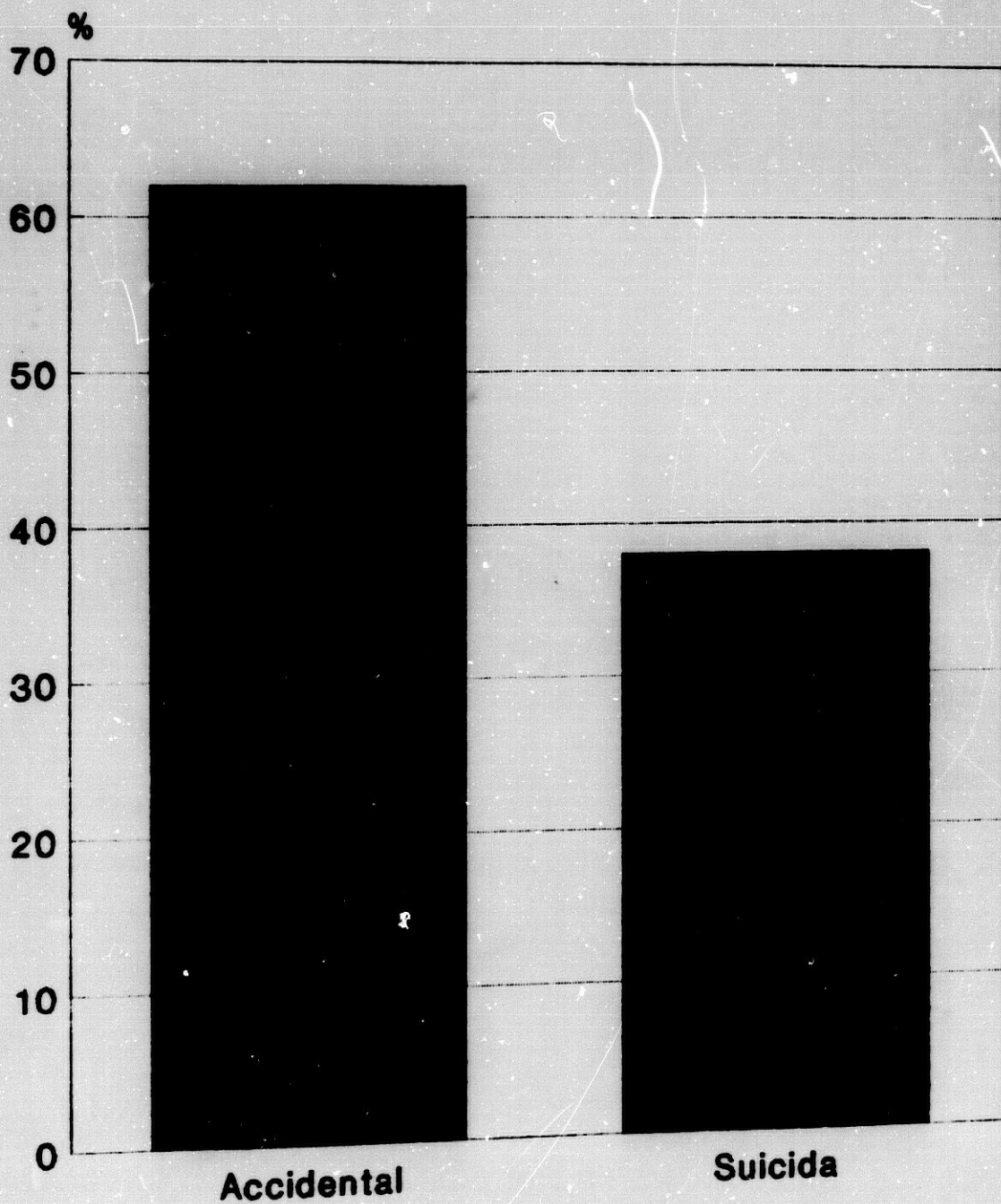


Figura 11. Intoxicaciones agudas: Tipo de tóxico.

TIPO DE TOXICO ORGANOFOSFORADO

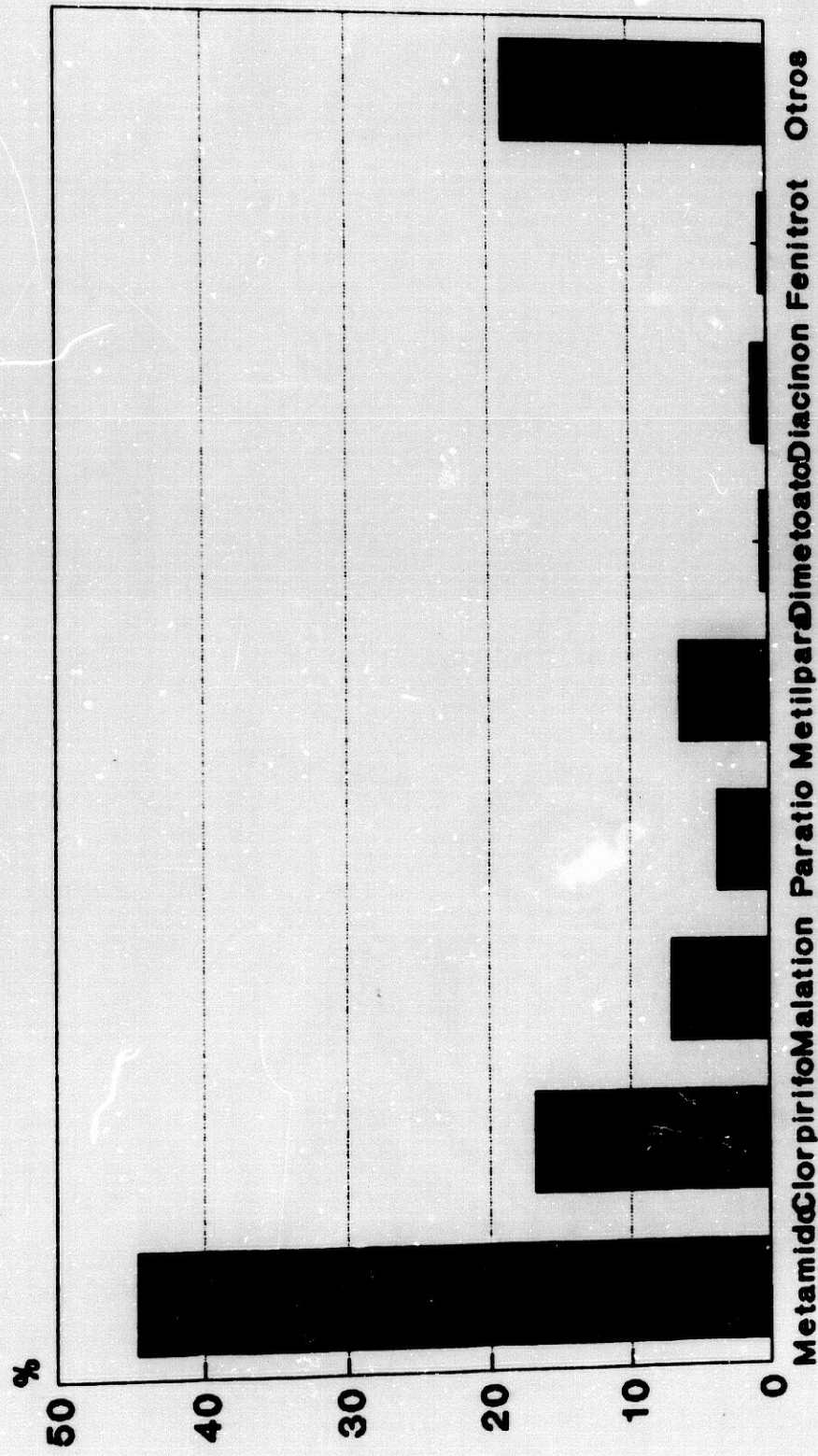


Figura 12. Intoxicaciones agudas: Sintomatología de ingreso. Distribución en base a la gravedad

SINTOMATOLOGIA INGRESO

Distribucion en base a la gravedad

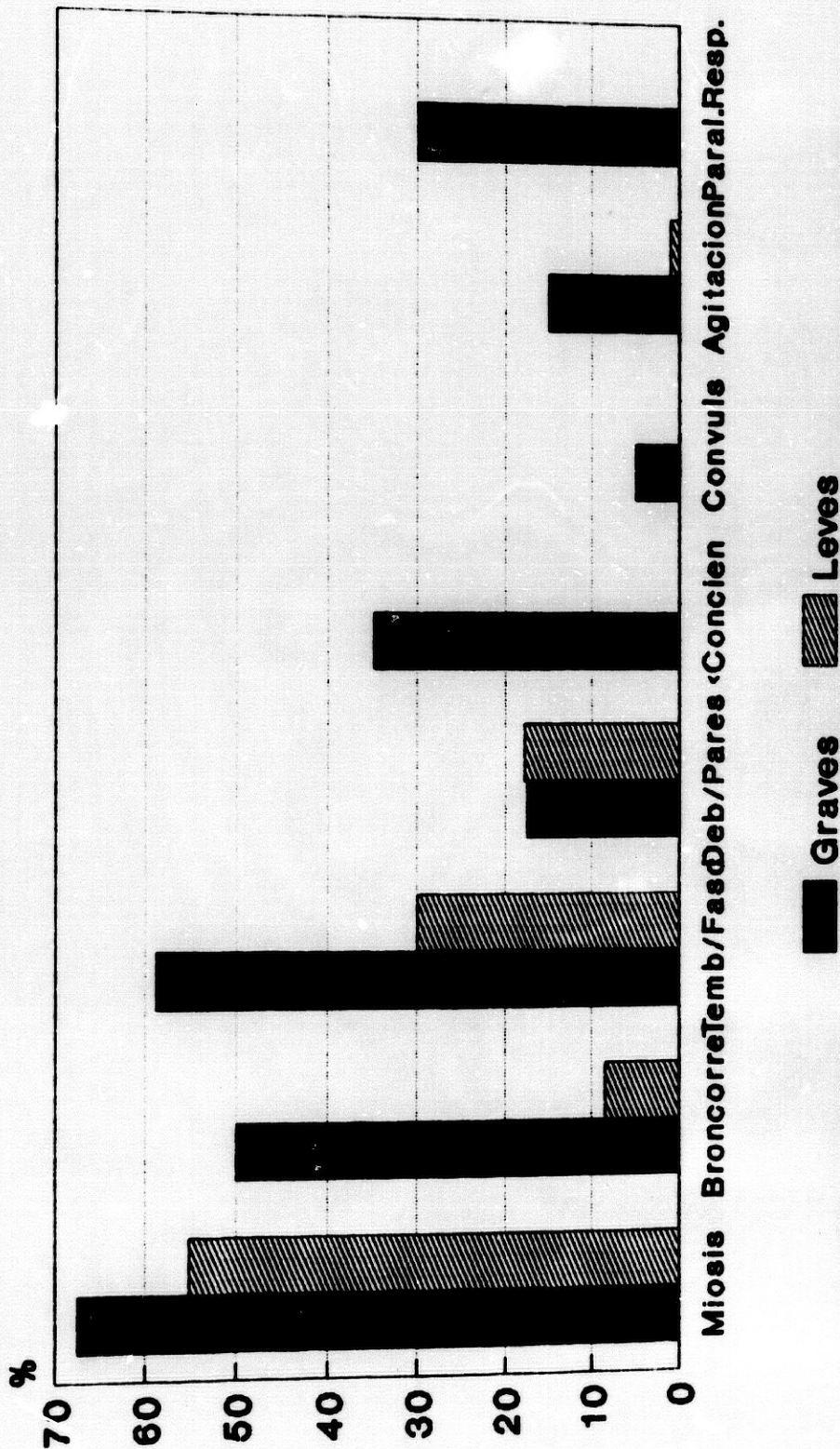


Figura 13. Intoxicaciones agudas: Niveles de colinesterasa en función de vía de contacto del tóxico.

NIVELES DE COLINESTERASA EN FUNCION VIA CONTACTO DEL TOXICO

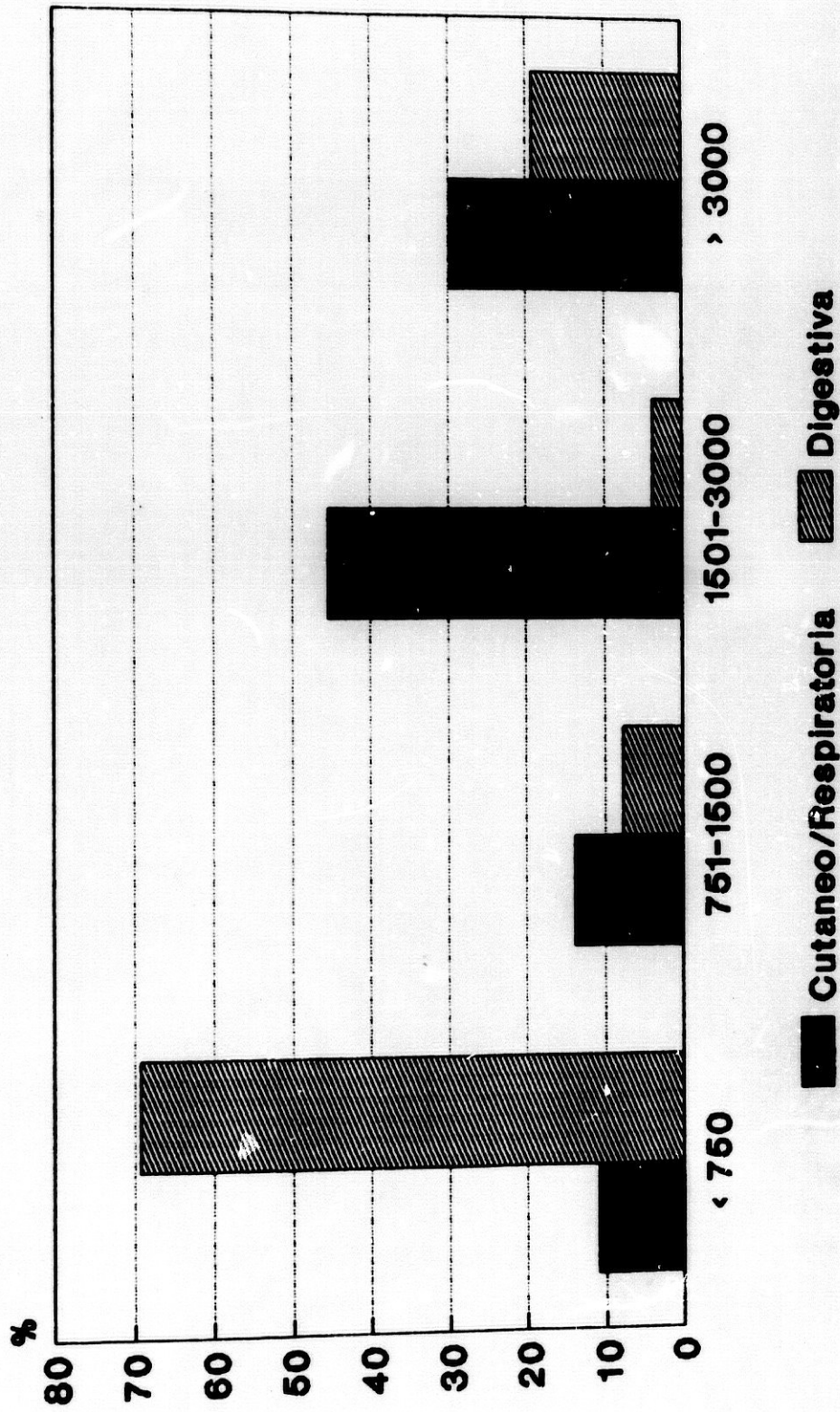


Figura 14. Intoxicaciones agudas:

NIVELES DE COLINESTERASA RELACION CON SINTOMATOLOGIA (BRONCORREA)

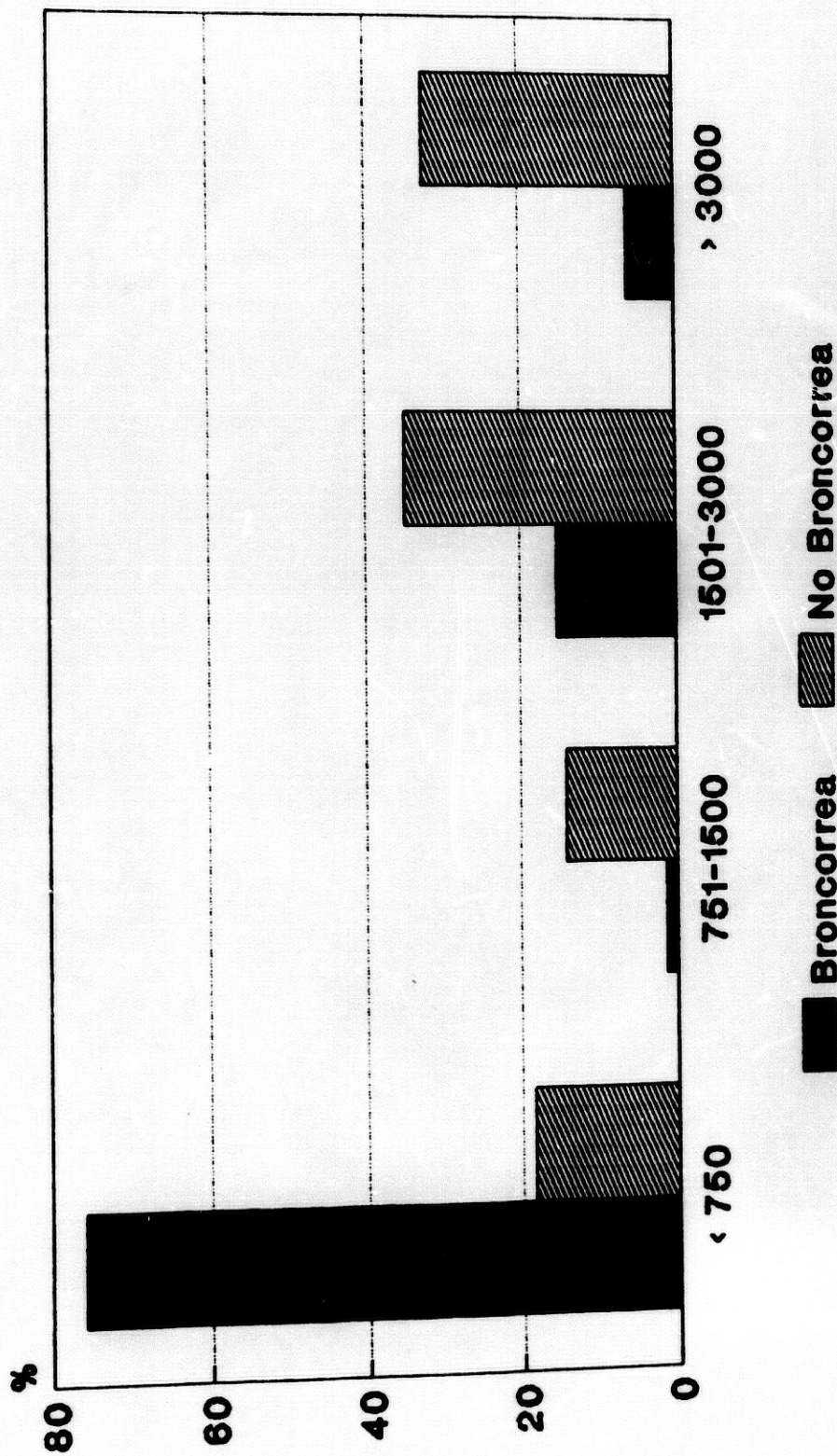


Figura 15. Intoxicaciones agudas:

MOTIVO DE INTOXICACIÓN EN RELACION CON NIVELES DE COLINESTERASA

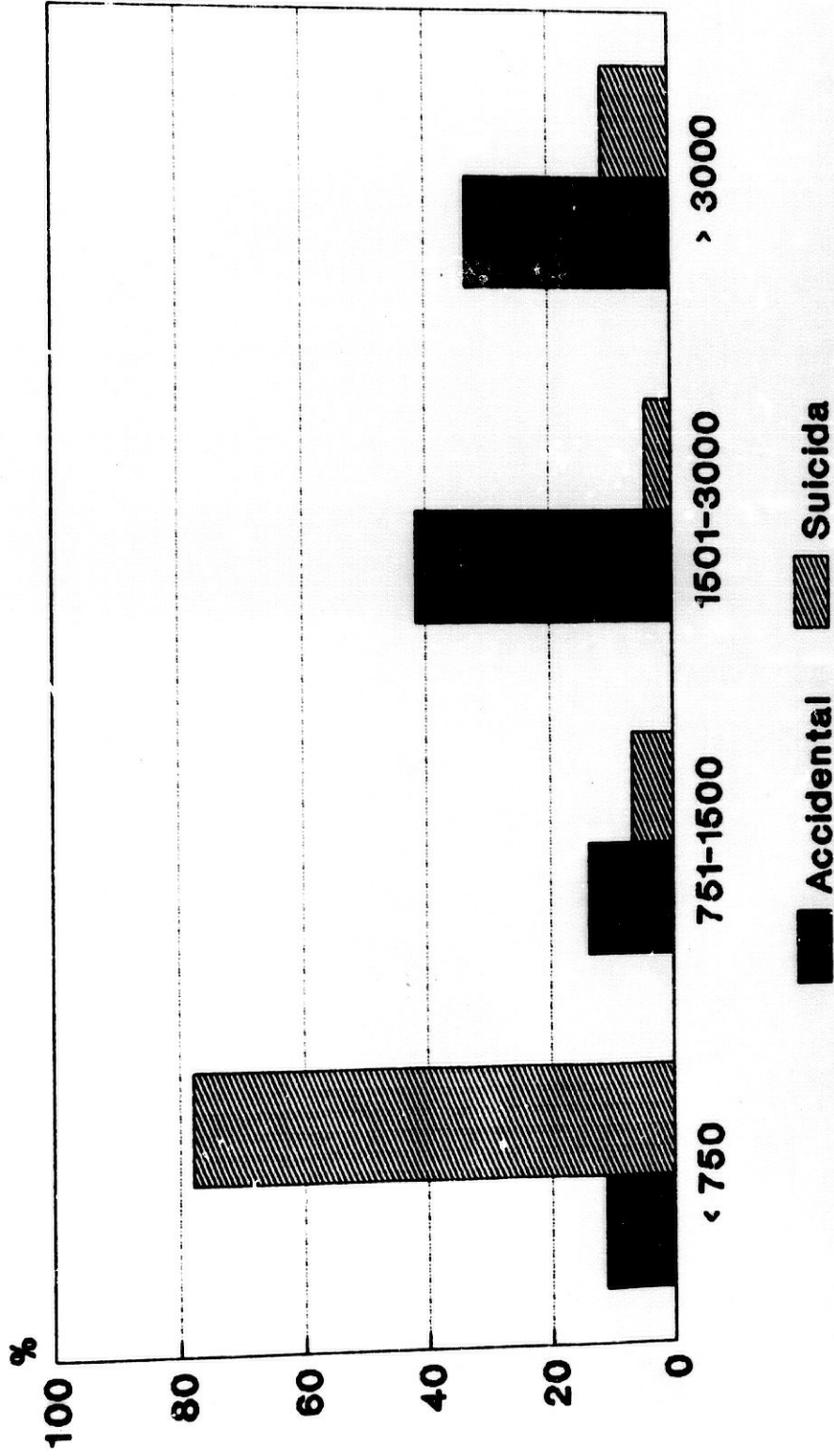


Figura 16. Intoxicaciones agudas:

NIVELES DE COLINESTERASA SEGUN SINTOMATOLOGIA (NIVEL CONCIENCIA)

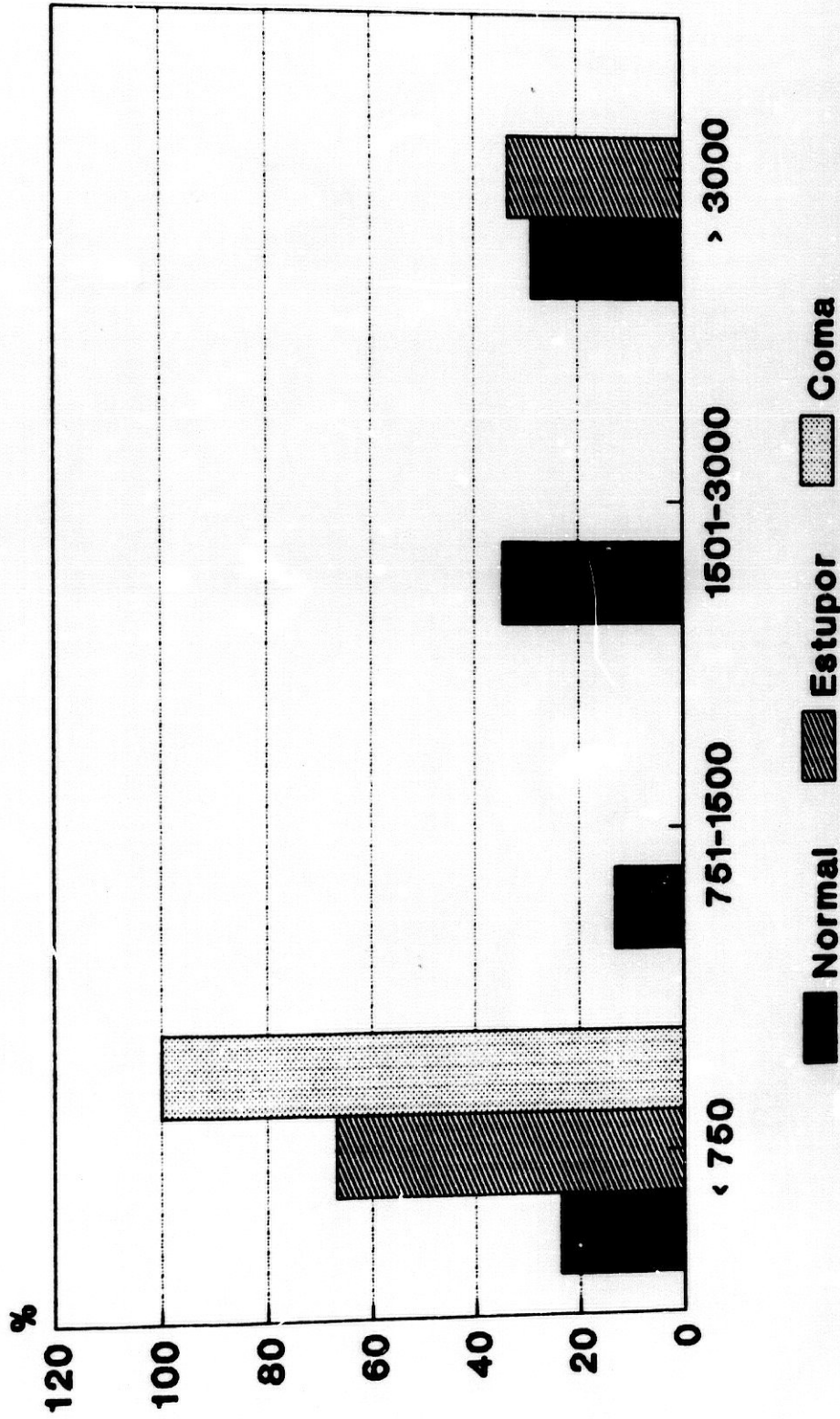


Figura 17. Intoxicaciones agudas:

NIVELES DE COLINESTERASA EN FUNCION DE LA EVOLUCION

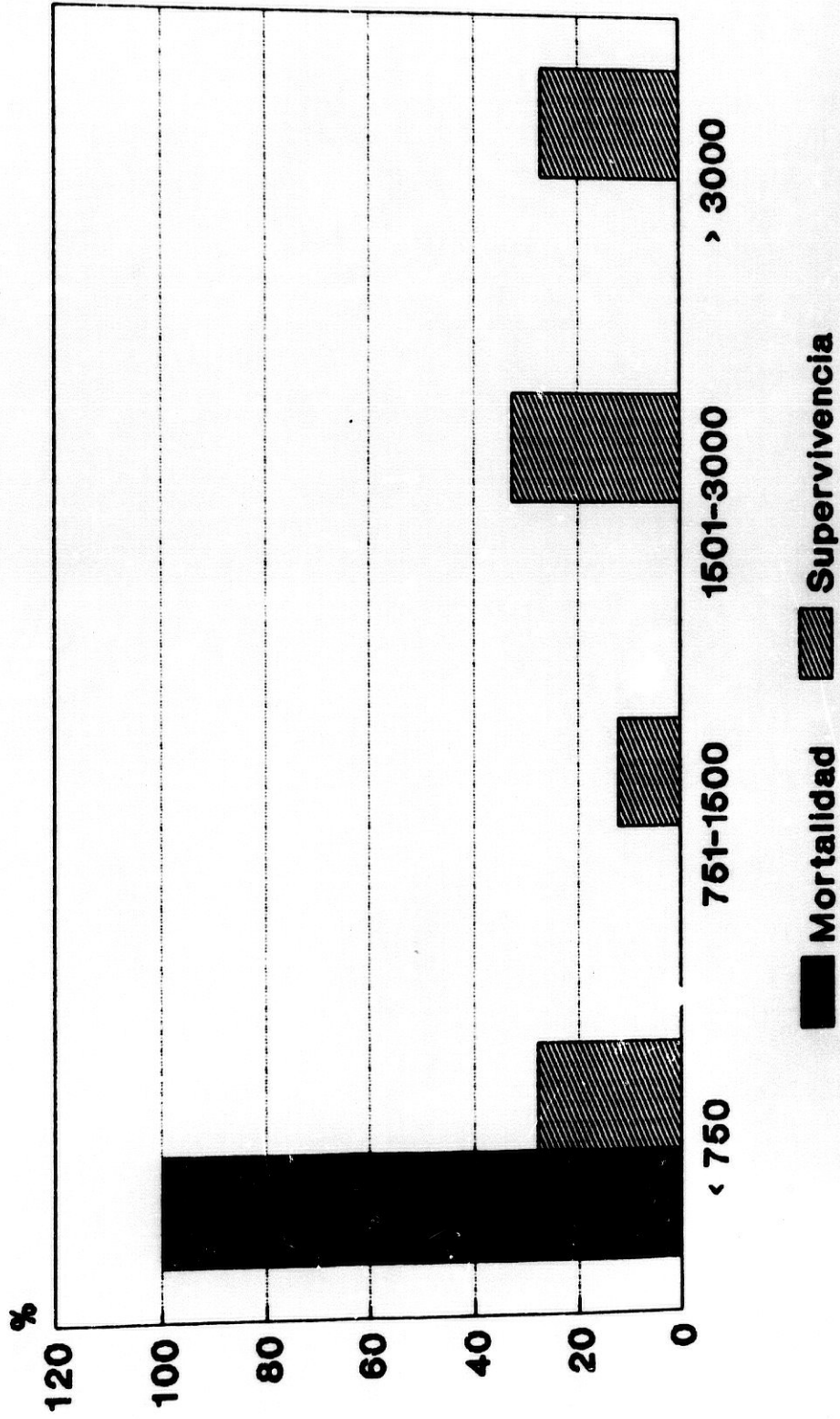


Figura 18. Intoxicaciones agudas:

MORTALIDAD

Distribucion segun via de intoxicacion

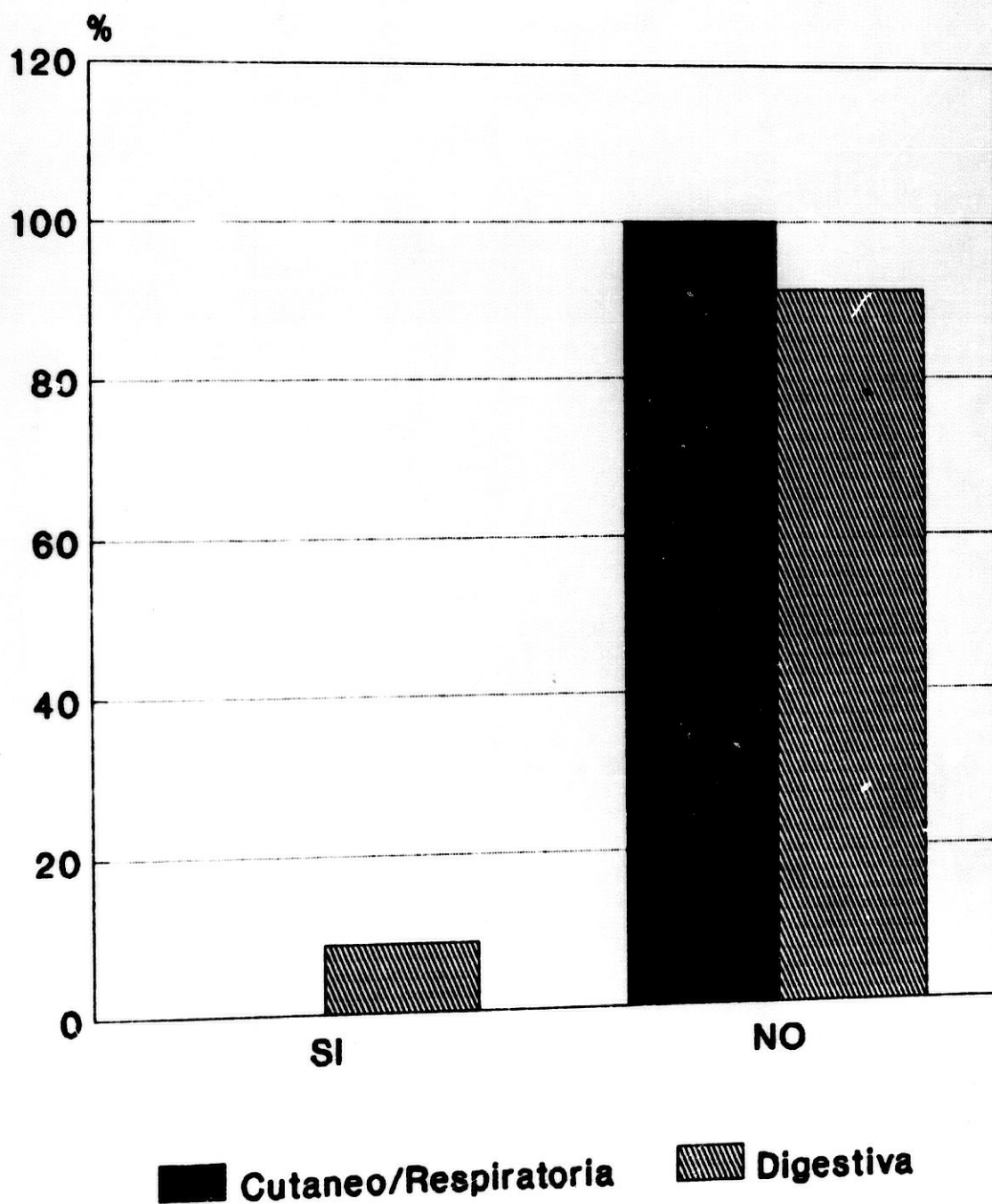


Figura 19. Intoxicaciones crónicas:

EDAD

Distribucion de Frecuencias

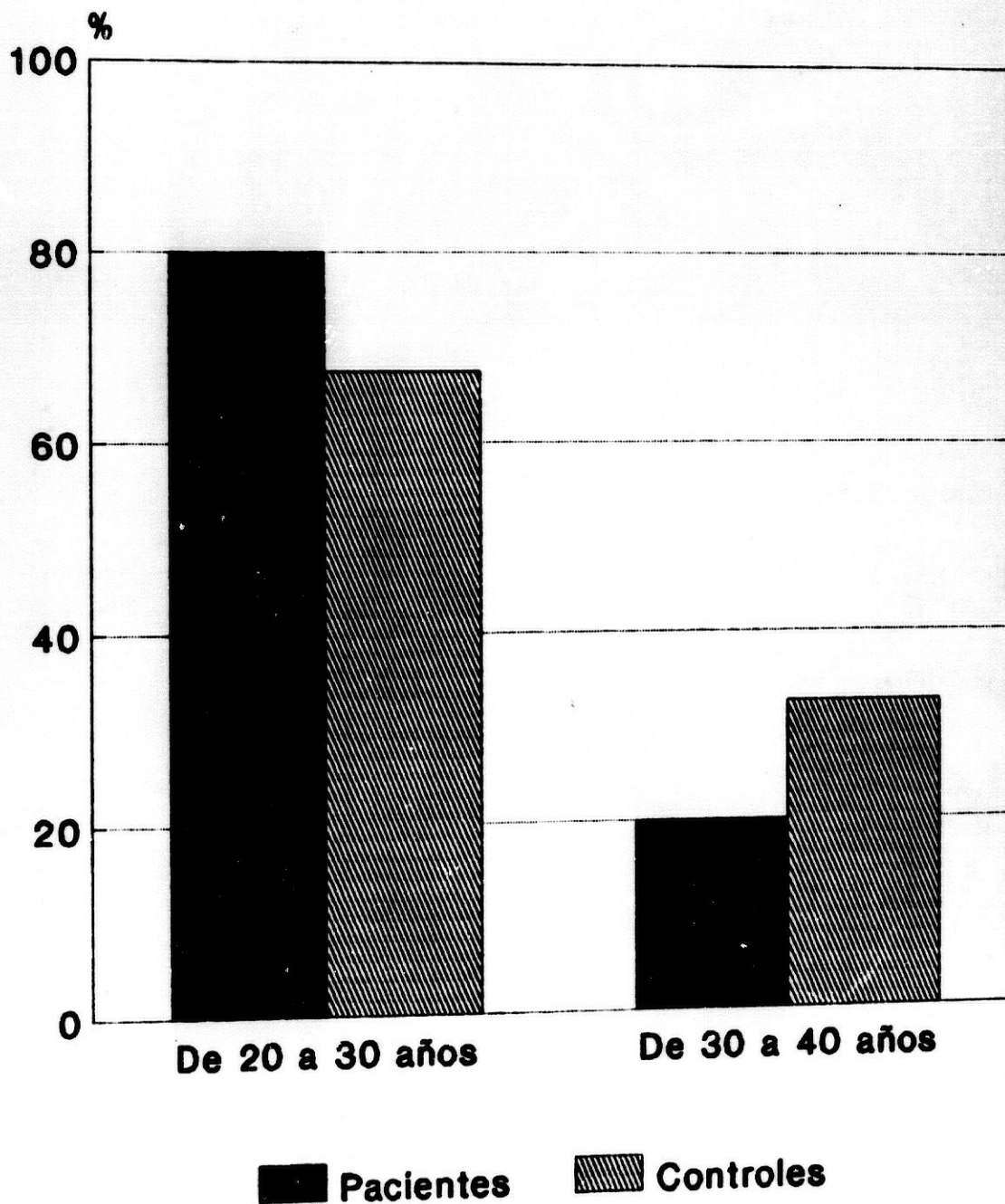


Figura 20. Intoxicaciones crónicas:

LATENCIA DISTAL

Distribucion de Frecuencias

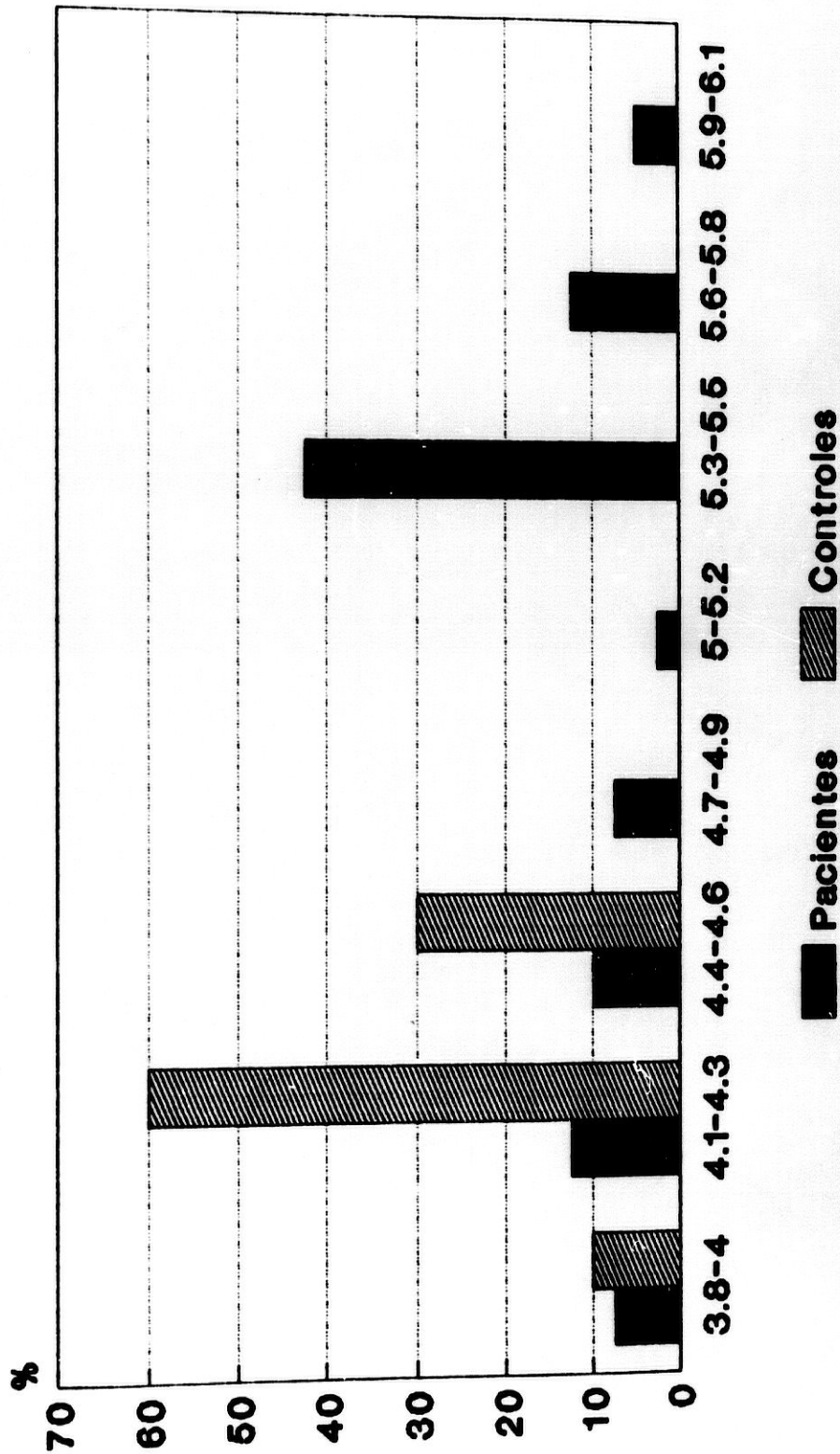


Figura 21. Intoxicaciones crónicas:

VALORES DE TLI Distribucion de Frecuencias

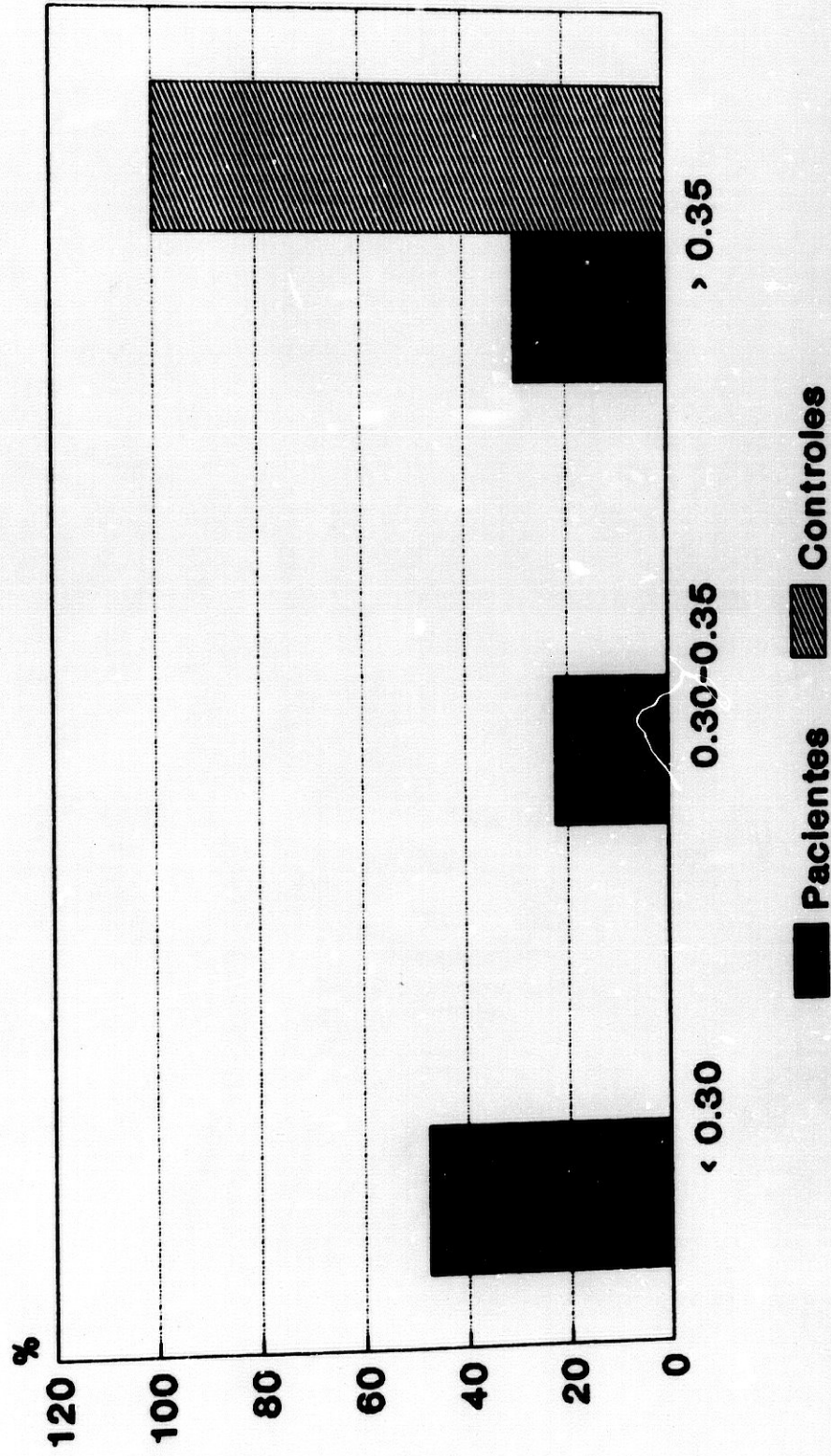


Figura 22. Intoxicaciones crónicas:

VALORES DEL TLI Distribucion De Frecuencias

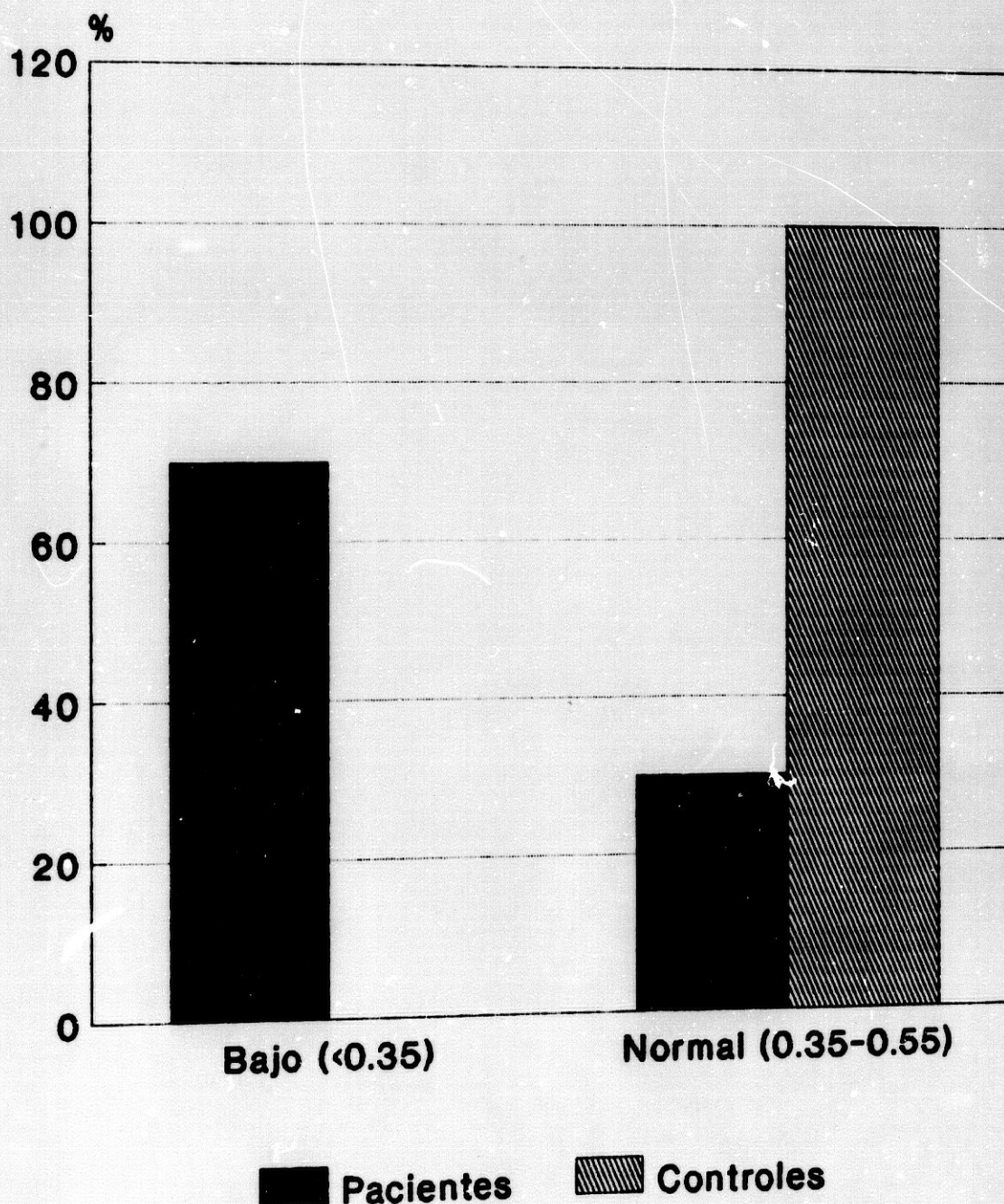


Figura 23. Intoxicaciones crónicas:

VALORES DE TLI

Distribucion de frecuencias absolutas

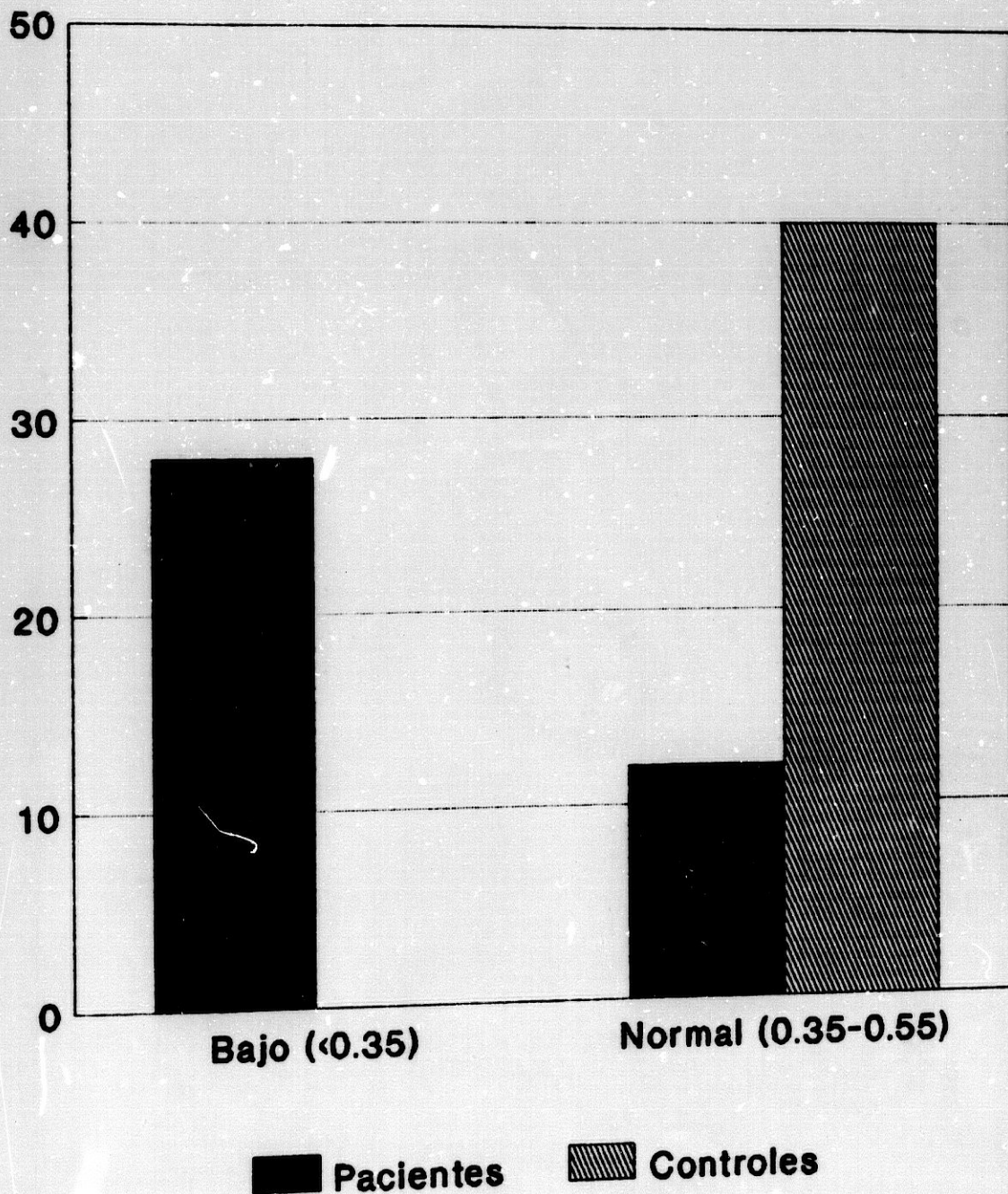


Figura 24. Intoxicaciones crónicas:

TLI

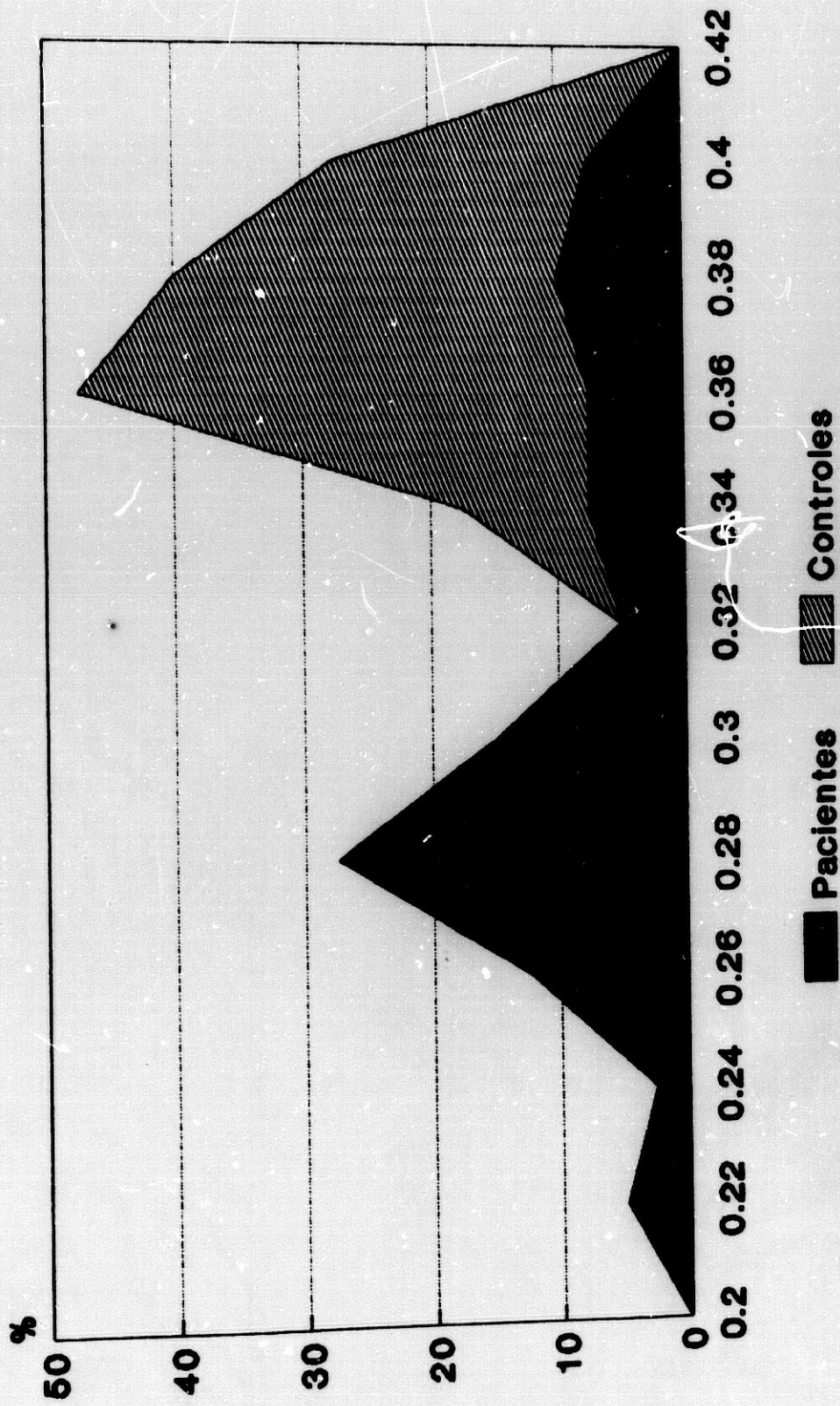
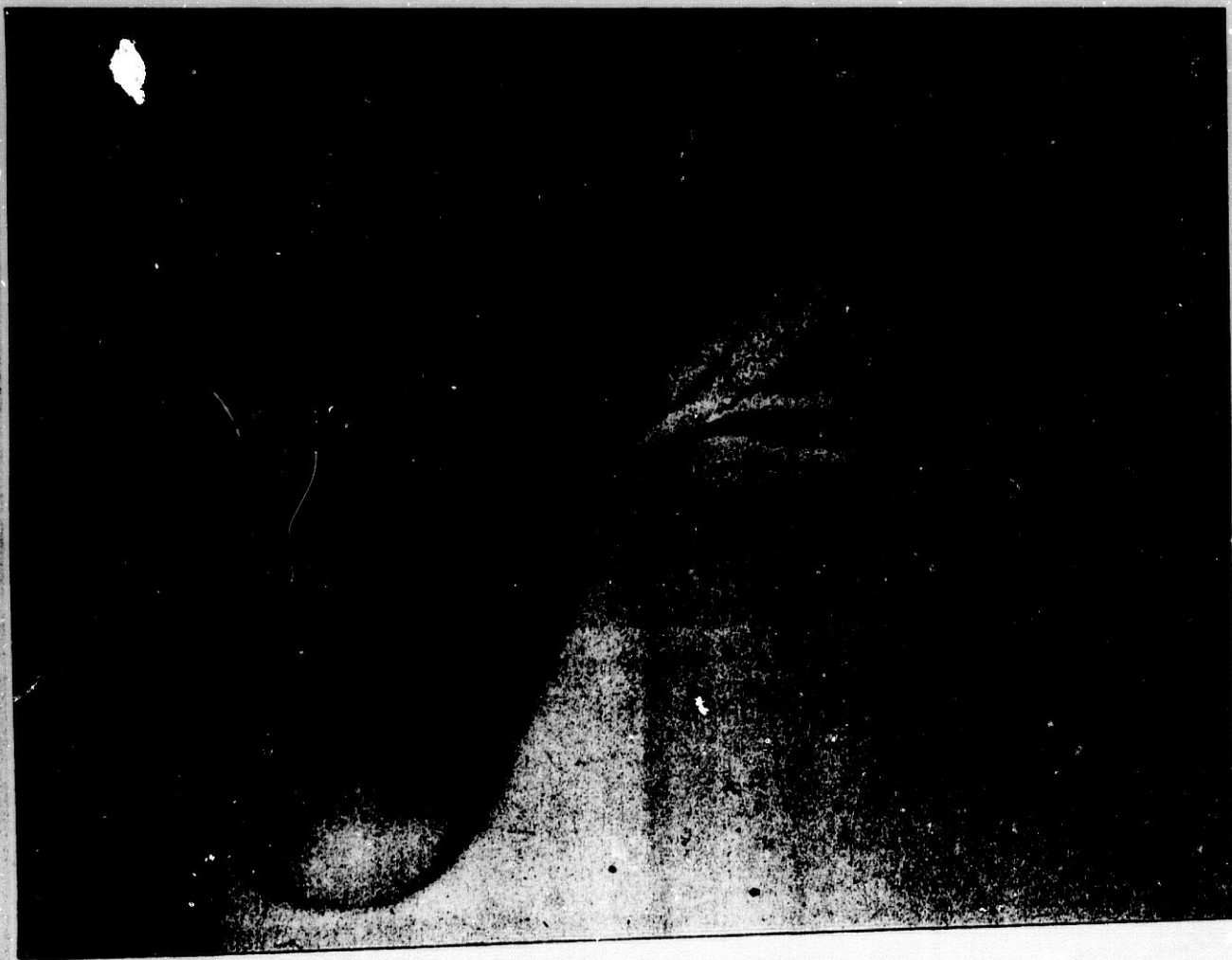


Lámina I. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



♀ 18 años, ingesta voluntaria de METAMIDOFOS. Se observan atrofias en dorso de mano. Presentó a los 15-20 días de la intoxicación aguda polineuropatía sensitivo-motora de carácter axonal y de predominio distal

Lámina II. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



♂ de 35 años con bloqueo A-V completo por ingesta voluntaria de METIL-PARATION

lámina III. Intoxicaciones agudas: complicaciones

♂ de 43 años, ingesta voluntaria de METAMIDOFOS. Necropsia: mucosa laríngea con extensa ulceración y necrosis

Lámina IV. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



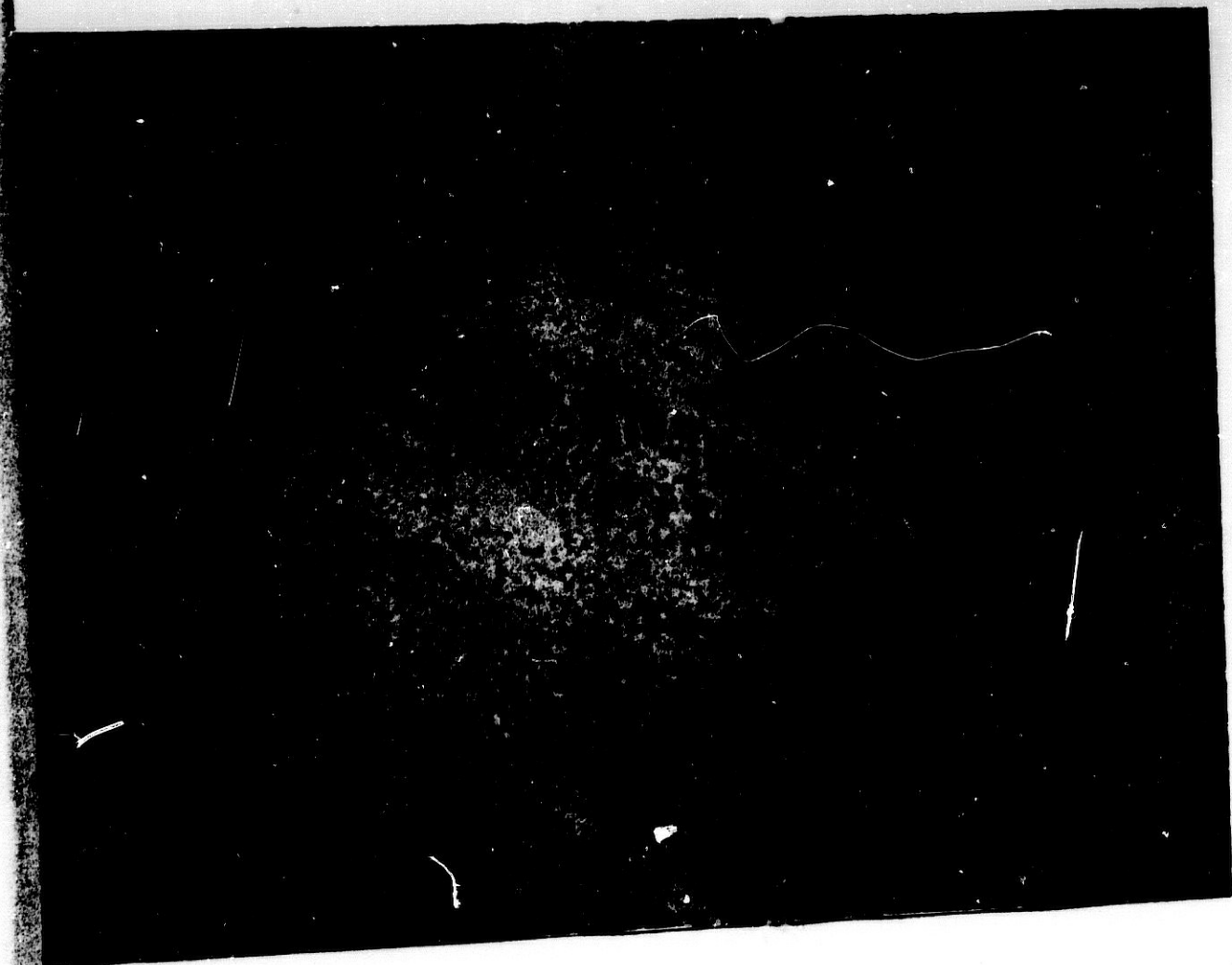
♂ de 43 años, ingesta voluntaria de METAMIDOFOS. Necropsia: Las luces alveolares aparecen edematosas y se encuentran ocupadas por acúmulo de polinucleares, material fibrinoide y ocasionales macrófagos

Lámina V. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



♂ de 48 años, ingesta voluntaria de DIAZINON. Necropsia:
Necrosis pericentral hepatocitaria y ocasionales vacuolas de
esteatosis

Lámina VI. Intoxicaciones agudas: Complicaciones




♂ de 43 años, ingesta voluntaria de METAMIDOFOS. Necropsia: Papila renal con pérdida de arquitectura consecuencia de marcada necrosis hemorrágica

Lámina VII. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



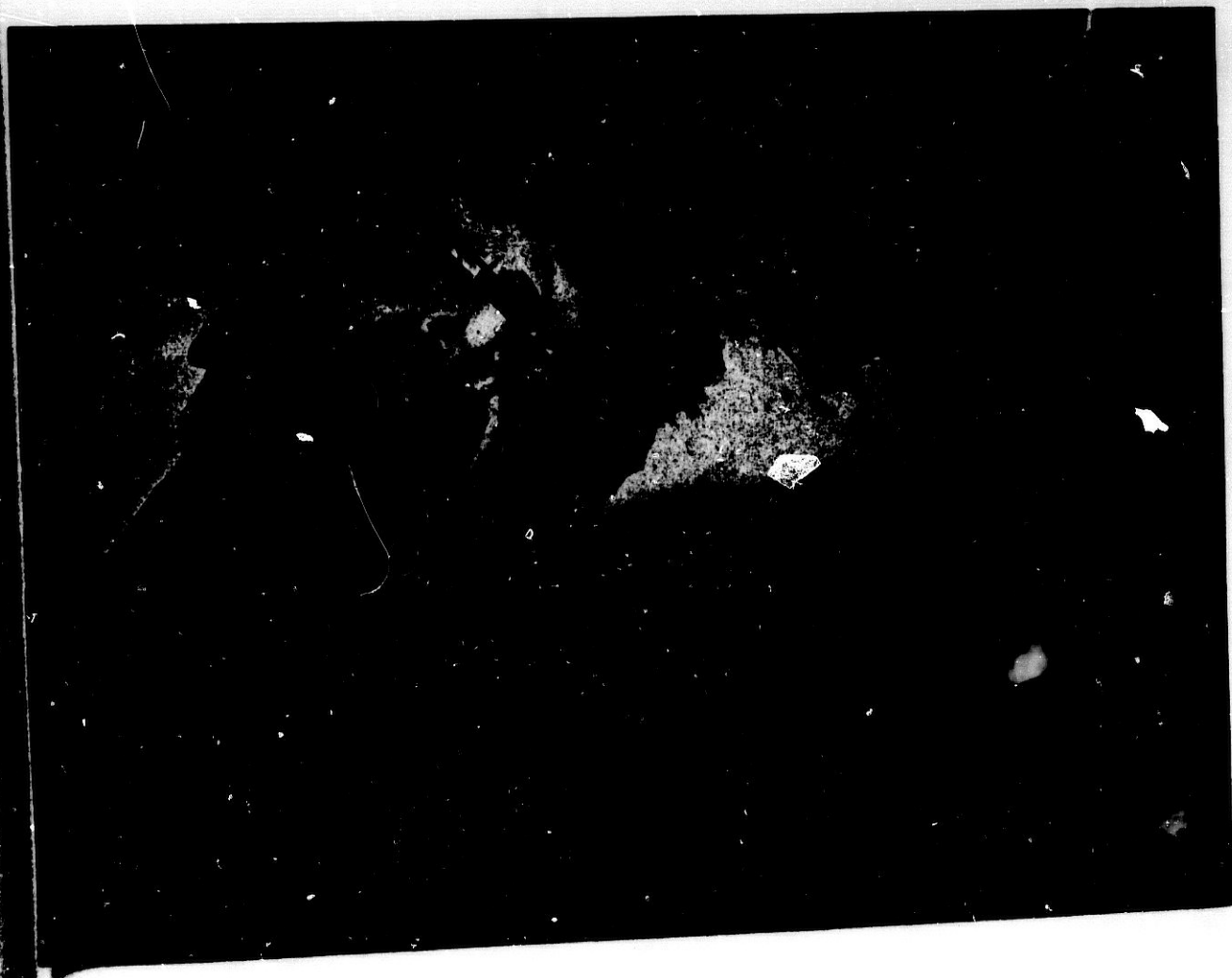
♂ de 56 años, ingesta voluntaria de CLORPIRIFOS. Necropsia: Células de túbulo renales con notable edema

Lámina VIII. Intoxicaciones agudas: Complicaciones



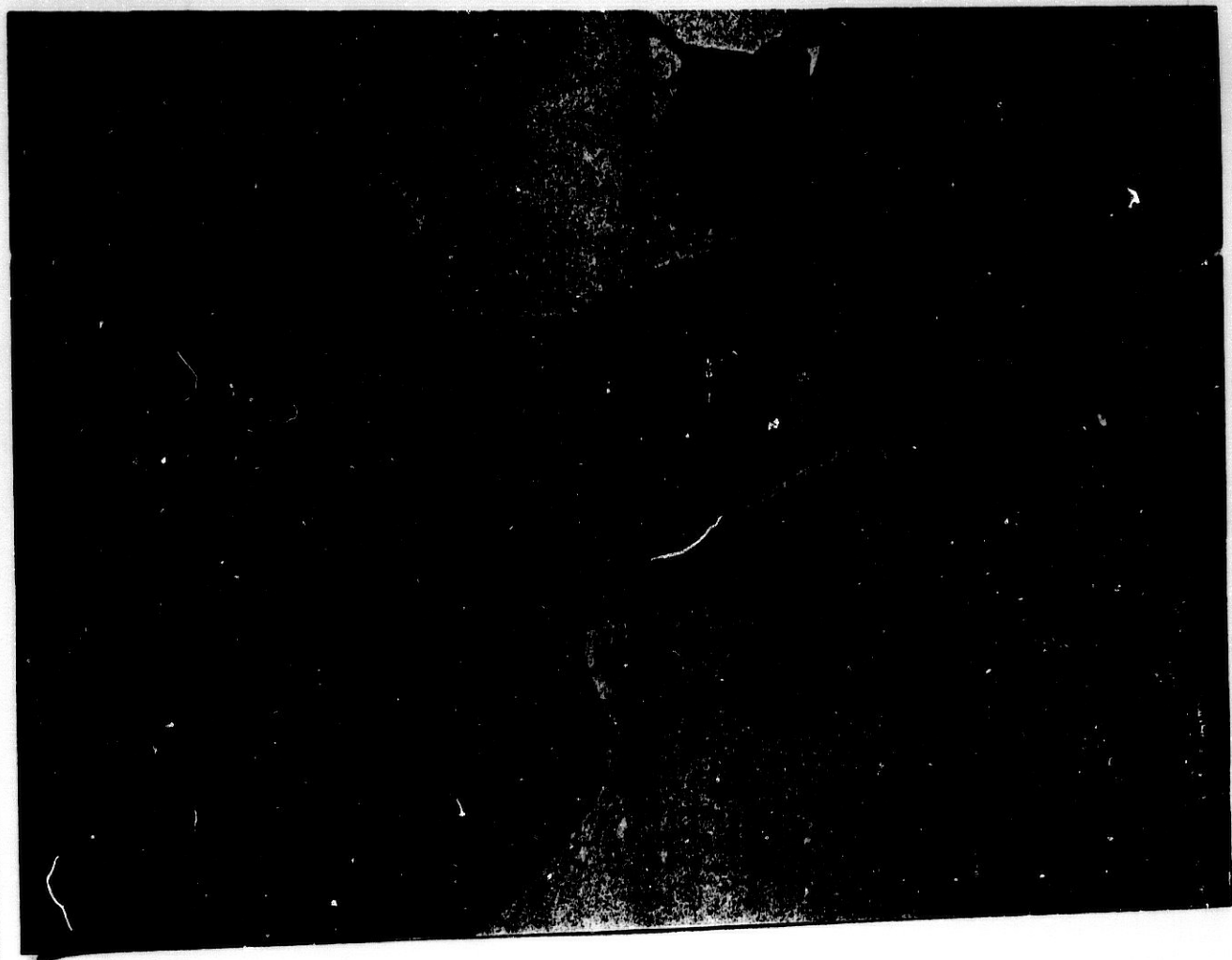
♂ de 43 años, ingesta voluntaria de METAMIDOFOS. Necropsia: Sustancia gris que exhibe discreta gliosis y moderado edema perineuronal

Lámina IX. Intoxicaciones agudas: Clínica de ingreso en grupo de graves



♂ de 57 años, ingesta voluntaria de CLORPIRIFOS. Se observan fasciculaciones espontáneas en región facial

Lámina X. Intoxicaciones agudas: Clínica de ingreso en grupo de graves



♂ de 57 años, ingesta voluntaria de CLORPIRIFOS. Se observan fasciculaciones espontáneas en región facial y tórax

VIII.- DISCUSION.

VII) DISCUSION.

En la actualidad los insecticidas organofosforados son los más utilizados, habiendo reemplazado casi por completo a los compuestos organoclorados debido a su escasa persistencia en el medio ambiente. Desde 1945 se han sintetizado más de 50.000 compuestos, de los cuales unos 50 son los habitualmente empleados (Davis et al., 1975-1987).

Su toxicidad en el ser humano es elevada, produciéndose gran número de intoxicaciones en los procesos de fumigación y en los manipuladores de las factorias. Por otra parte, dada su fácil disponibilidad, vienen siendo utilizados con mayor frecuencia como agentes suicidas (Wadia et al., 1974).

Las intoxicaciones por organofosforados en España suelen ser frecuentes en las zonas agrícolas, especialmente Canarias, Murcia, región levantina (Sole y cols., 1985a; Felices y cols., 1981) y en la provincia de Almería en la zona del Poniente (Maeso y col., 1988).

En nuestra serie hemos encontrado una incidencia hospitalaria más alta que la encontrada en otras series españolas (Rodríguez y col., 1974; Sole y cols., 1985 a y b; Felices y cols., 1981).

Esto es debido a la masiva utilización de estos pesticidas en la zona del poniente de Almería, en donde se da una agricultura extratemprana en invernaderos, con la utilización masiva de estos insecticidas. Más de 8.000 Ha en 1981 (Palomar, 1981) y actualmente se estiman unas 30.000 Ha.

Se recogieron 187 casos de intoxicaciones agudas por OF, que llegaron al servicio de Urgencias del Hospital de Torrecardenas de Almería, durante 6 años consecutivos, correspondientes a los días de guardia de uno de los médicos de urgencias, que corresponde aproximadamente a 1/3 del total anual.

Del total de 187 intoxicaciones agudas estudiadas: 160 fueron varones (85.6%) y 27 hembras (14.4%).

Los grupos de edad de más incidencia fueron el de jóvenes y adultos como podemos comprobar en la Figura 8.

Todo esto tiene relación con el ambiente laboral agrícola, ya que son los varones en actividad laboral los que manipulan y fumigan con estos insecticidas.

La vía de absorción del tóxico en el 57.2% de los casos fue cutáneo-respiratoria y el 42% digestiva y de ella el 88.75% fue con fines suicidas.

En esta zona de poniente se están realizando varios trabajos de investigación sobre el índice tan alto de suicidio.

Nosotros creemos que tiene bastante relación las "características peculiares" de esa zona como hablamos en el apartado de introducción.

Los insecticidas organofosforados que más intervienen en nuestra serie como podemos comprobar en la Tabla XI y Figura 11 son el Metamidofos, Clorpirifos, Metilparation y Paration, Malation y un grupo heterogéneo incluyendo asociaciones con los anteriores.

Esto es lógico por dos razones: son los más utilizados, los más efectivos y por consiguiente los más tóxicos.

Los efectos tóxicos de los insecticidas organofosforados pueden tener lugar a tres niveles:

1) Acción tóxica directa sobre los distintos parenquimas como el hígado, corazón, riñón, médula ósea, pulmón, etc. (Felices y cols., 1981; De Reuck et al., 1975).

2) Inhibición de la colinesterasa plasmática que produce síntomas muscarínicos, nicotínicos y los debidos al SNC (Namba, 1971; Sterling, 1983).

3) Neurotoxicidad Retardada (por inhibición de la "Esterasa Neurotóxica") (Abou-Donia, 1981; Johnson, 1974, 1980, 1983, 1986; Lotti et al., 1984).

La sintomatología aguda producida por insecticidas organofosforados es secundaria a la depresión de la actividad de la acetilcolinesterasa al unirse el resto fosforico del tóxico al lugar esterásico de la enzima, resultando de ello la acumulación de acetilcolina en varios receptores (Dutoit et al., 1981).

El subsiguiente acúmulo de acetilcolina en la sinapsis del sistema nervioso autónomo, sistema nervioso central, glándulas exocrinas y uniones neuromusculares del sistema nervioso somático es el res-

ponsable de las manifestaciones colinérgicas observadas en dichas intoxicaciones.

En este estudio hemos dividido la sintomatología aguda según criterios clásicos: Muscarínicos, Nicotínicos y Centrales (Namba 1971; Sterling, 1983; Wadia et al., 1974).

En nuestra serie la sintomatología aguda (ver Tablas XV, XIX y XX), observada no difiere de otras (Sole y cols., 1985a y b; Martínez Chuecos, 1988).

Existen diferencias significativas entre la sintomatología aguda en el grupo de graves y leves, como podemos comprobar en la Tabla XXI. Observamos que la sintomatología respiratoria, temblor-fasciculaciones y depresión del nivel de consciencia, tienen estrecha relación con la gravedad del cuadro (Tafari y Roberts, 1987).

Así creemos que ante una intoxicación aguda, aunque no conozcamos la vía de intoxicación ni la cantidad de tóxico, tendremos que estar "alerta" controlando al enfermo en vigilancia intensiva, cuando aparece clínica respiratoria y del SNC.

Colinesterasa sérica.

La colinesterasa sérica se encuentra en el hígado, piel, cerebro, corazón, páncreas y suero. Es sintetizada por los hepatocitos y las células de Kuffer. Pueden existir variantes genéticas (Tabla III). Su valor normal en nuestro laboratorio determinado a 25°C es de 3000-9000 UI.

Sin embargo hay que tener en cuenta las variaciones fisiológicas y patológicas que existen (Pérez y cols., 1981; Canos y cols., 1981).

EN nuestra serie hemos encontrado en el 73.9% de los pacientes cifras patológicas de colinesterasa comparadas con la normalidad. Creemos que es buen parámetro para el diagnóstico de intoxicación aguda por insecticidas inhibidores de la colinesterasa, coincidiendo con otros estudios (Dutoit et al., 1981; Scle y cols, 1985a y b; Martínez Chuecos y cols., 1985a) pero los niveles medios alcanzados en nuestra determinación tienen una gran dispersión lo que nos obliga a agrupar los resultados para su evaluación. No obstante tenemos que tener en cuenta que solo se ha medido en 153 pacientes y su valor se ha analizado al ingreso (entre 1-4 horas del comienzo de la intoxicación).

Hemos dividido la colinesterasa en cuatro grupos (ver Tabla XVI y XXVII). Observamos que niveles inferiores a 750, tienen estrecha relación con la gravedad de la intoxicación, coincidiendo con los trabajos de Delikan et al., 1984; Ganendran, 1974) (Figura 13, 14, 15, 16 y 17).

COMPLICACIONES (Tabla XVII)

La causa de muerte de estas intoxicaciones es generalmente la insuficiencia respiratoria debido a una combinación de efectos muscarínicos, nicotínicos, centrales (Sterling, 1983) y por la acción tóxica directa del tóxico sobre el aparato respiratorio (Felice y cols., 1981).

La mortalidad se dio en 7 pacientes (3.7%). Creemos que la mortalidad es sensiblemente superior ya que muchos pacientes fallecen en el lugar de la autólisis y otros en el trayecto.

En cuanto a las complicaciones neurológicas tenemos en primer lugar la Neurotoxicidad Retardada que estudiaremos posteriormente.

El cuadro psicótico lo presentaron 5 pacientes que tienen relación con la alta solubilidad en lípidos de los insecticidas organofosforados y esto puede llevar a concentraciones altas en cerebro (Merrill y Mihm, 1982; Churkin et al., 1981). En las complicaciones digestivas y renales nos encontramos en 4 casos afectación hepática y dos casos de pancreatitis y en tres se dio fracaso renal agudo. Posiblemente estas complicaciones tienen que ver con la acción tóxica directa (Dressel et al., 1979; Felices y cols., 1981).

COMPLICACIONES CARDIOLÓGICAS

La acción de los organofosforados sobre el corazón está relacionada con la influencia anticolinérgica sobre los sistemas colinérgicos del miocardio. Las manifestaciones clínicas de esta acción son: Bradicardia y trastornos de la conducción aurículo-ventricular e intraventricular (Tafari y Roberts, 1987; Dalvi et al., 1986).

Los efectos directos del tóxico, la atropina que se administra, el aumento de catecolaminas endógenas circulantes en este tipo de intoxicaciones (Okonet et al., 1983), las alteraciones electrolíticas y la hipoxia, etc, favorecen este tipo de complicacio-

nes. En nuestra serie podemos comprobar en la Tabla XVII los diferentes tipos de complicaciones.

Creemos que los pocos casos de bradicardia observados al ingreso son debidos a que la mayoría de los enfermos han sido tratados antes del ingreso con atropina.

En las necropsias realizadas nos encontramos con parecidos resultados que en otras series (Felices y cols., 1981).

Predominando las ulceraciones y necrosis de la mucosa laringea, esofágica y gástrica. Signos de edema agudo de pulmón, necrosis pericentral hepatocitaria, necrosis de papila renal y edema cerebral.

NEUROTOXICIDAD RETARDADA INDUCIDA POR ORGANOFOSFORADOS (OPIDN).

Los insecticidas organofosforados inhiben a la acetilcolinesterasa produciendo la sintomatología aguda colinérgica (Tafari y Roberts, 1987). Algunos organofosforados también producen una polineuropatía retardada (OPIDN) que no se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa pero que esta relacionada con la inhibición de otra enzima denominada esterasa de

implicación neurológica (NTE) (Abou-Donia, 1981; Johnson, 1974, 1980, 1982, 1986). Los síntomas de OPIDN comienzan de 1 a 3 semanas después de una exposición aguda a los organofosforados y después de un intervalo más incierto tras una exposición crónica (Lotti et al., 1984).

En nuestra serie hemos observado dos casos de polineuropatía sensitivomotora de carácter axonal con predominio distal. La sintomatología comenzó a los 14-20 días después de la intoxicación aguda por el insecticida Metamidofos.

Tenemos constancia que el porcentaje debe ser superior de casos de OPIDN en intoxicaciones agudas, ya que muchos enfermos han sido estudiados en consulta y en otros hospitales.

Los numerosos estudios de OPIDN, hoy en día van encaminados a la prevención de esta polineuropatía, debido al uso extensivo de los insecticidas organofosforados (Johnson, 1982, 1986; Lotti et al., 1984).

Actualmente se tiende a la medición de NTE en linfocitos humanos para controlar la aparición de neurotoxicidad retardada, sin embargo es una técnica limitada a unos pocos centros en el mundo. En España

se ha comenzado las determinaciones de NTE en animales de experimentación (Martínez Chuecos, 1988; Hernández 1989).

A partir de los datos encontrados en nuestra serie de los casos de intoxicaciones agudas con aparición de neurotoxicidad retardada y la constancia de que en la población de la zona existe un incremento considerable de cuadros clínicos descritos como "afecciones reumatológicas o neuromusculares" y polineuropatías establecidas por contacto por insecticidas organofosforados, nos indujo a estudiar mediante test neurológicos sencillos e incruentos, las posibles alteraciones en los sujetos aparentemente sanos, pero trabajadores expuestos durante años a la acción de dichos insecticidas de forma permanente. Como índice de alteración de nervios periféricos se escogió el índice TLI, intentando buscar la frecuencia de afectaciones subclínicas de los nervios periféricos en sujetos aparentemente sanos y para intentar una profilaxis de OPIDN.

El índice TLI, es un juego de manos algebraico basado en multiplicar y dividir tres parámetros, es un valor absoluto cuya interpretación permite comparar la velocidad de conducción entre diferentes segmentos de un nervio periférico dado (Shahani, 1985). Si dicho nervio degenera en forma más o menos

homogénea en todo su trayecto, es de esperar que la velocidad de conducción también descaiga parejamente en todos los segmentos topográficos que lo conforman. El TLI en este caso tiene poco o nulo valor, ya que a pesar de una severa afectación, esta se moverá dentro del rango de normalidad (Maccabee et al., 1980).

Sin embargo, si la afectación, por ejemplo una reacción desmielinizante, no es homogénea sino puntual o segmentaria la comparación de la velocidad de conducción entre diferentes segmentos, esto es el TLI, tendrá un gran valor o sensibilidad diagnóstica, mayor incluso que el propio dato de la velocidad de conducción nerviosa. Esta aseveración se ha demostrado válida tanto para la conducción motora como en la conducción sensitiva.

Expuestas así estas premisas aplicamos nuestra hipótesis de trabajo a un nutrido grupo de pacientes asintomáticos pero con exposición crónica e insecticidas del tipo de organofosforados (8 o más años), potencialmente capaces de producir una polineuropatía axonal periférica. Mediante la aplicación a este grupo problema del índice TLI, intentamos demostrar la existencia de una afectación polineuropática exclusivamente de predominio distal en pacientes con valores de velocidad de conducción motora dentro del rango de normalidad y clínicamente asintomáticos,

descartando otras causas de polineuropatía (ingesta de alcohol, diabetes o antecedentes diabéticos familiares, etc...).

Concomitantemente se practicó igual técnica a un grupo control de voluntarios sanos de equivalente edad, sexo y de la misma área geográfica de procedencia, que sirvió para realizar el estudio estadístico y tener los rangos de normalidad propios con casos de la misma zona geográfica. Resultando que el 70% del grupo de pacientes tienen cifras por debajo del rango de la normalidad (Rango normal de la literatura (0.35-0.55) (Shahani et al, 1979)), Menos dos Ds con respecto al grupo de control (TLI del grupo control = 0.39 ± 0.02). De lo que se desprende la diferencia significativa entre ambos grupos (Figuras 21, 22, 23, y 24) ($p < 0.0001$). La interpretación directa de estos hallazgos subclínicos consiste en comprobar como en el grupo de pacientes hay una disparidad entre los valores de velocidad de conducción motora distal (enlentecida) con respecto a la conducción proximal (normal) lo que hablaría en favor de una afectación de las terminales axonales distales parecida a la que ocurre en las polineuropatías retrogradadas tipo Dyng Back (Shahani et al., 1979) una de las cuales podría ser esta forma cronificada de intoxicación por organofosforados.

A la luz de todos estos resultados podríamos aplicar este índice del TLI, a los cientos de trabajadores expuestos a la acción de los insecticidas organofosforados, para intentar prevenir la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN) que pueden provocar estos insecticidas.

No obstante creemos que en etapas posteriores debe seguirse estudio con muestras de poblaciones más extensas y con los análisis toxicológicos correspondientes, que podría ser la determinación en el tejido graso de residuos de insecticidas organofosforados.

IX.- CONCLUSIONES.

IX) CONCLUSIONES

1) Tenemos, la más alta demanda hospitalaria, por intoxicaciones de insecticidas del grupo de organofosforados de España (más de 100 al año). La mayor parte de ellas proceden de la zona del poniente de Almería, en donde se da una agricultura de cultivos extratempranos en invernaderos.

2) El tóxico más frecuentemente implicado ha sido el Metamidofos, relacionado también con la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN) y con pancreatitis.

3) La gravedad de la intoxicación aguda, está relacionada directamente con la aparición de clínica respiratoria ($p < 0.001$), del sistema nervioso central ($p < 0.001$) y cuando aparecen niveles inferiores de 750 U/I de colinesterasa sérica ($p < 0.001$).

4) En el grupo de 40 sujetos trabajadores de invernaderos asintomáticos cuya edad media es de (27.55 ± 3.64 años), mínima 22 y máxima 35 años y que habían tenido una exposición a los insecticidas organofosforados de 8 o más años, hemos encontrado en un 70% de sujetos, indicios de polineuropatía distal en miembros inferiores, relacionada con el contacto cró-

nico de insecticidas del grupo organofosforados, ya que el 70% del grupo probablemente enfermos tienen cifras de TLI por debajo del rango de la normalidad (TLI normal: 0.35-0.55 (<0.35 patológico) (Shahani et al, 1979); TLI probablemente enfermos: 0.31 ± 0.05), menos dos Ds con respecto al grupo de control sanos (TLI sujetos control: 0.39 ± 0.02), de la misma edad y procedentes de la misma zona geográfica de los trabajadores ($p < 0.001$).

5) En el estudio neurofisiológico hemos utilizado un test sencillo e incruento: el TLI y su alteración nos indica que la parte más distal del nervio periférico está afectada, como en el caso de las polineuropatías por insecticidas organofosforados.

6) A la luz de todos estos resultados podríamos aplicar este índice del TLI, a cientos de trabajadores expuestos a la acción crónica y prolongada de los insecticidas organofosforados, para intentar prevenir la Neurotoxicidad Retardada (OPIDN).

7) Es necesaria la educación sanitaria de los trabajadores orientada no solo a ofrecer información, sino hacia la toma de conciencia y cambio de hábitos. Al mismo tiempo es necesaria una legislación

más estricta que regule de una forma más eficaz la utilización, almacenamiento y comercialización de estos productos.

8) Nosotros proponemos como medida de medicina preventiva para los trabajadores expuestos a la acción de los insecticidas organofosforados los siguientes controles:

a) Al principio de la exposición determinaríamos:

- 1.- Colinesterasa en eritrocito y plasmática.
- 2.- Índice del TLI.

b) Semanalmente determinaríamos la colinesterasa del eritrocito.

c) Cada 6 meses nueva valoración del índice TLI.

9) Como consecuencia de las investigaciones realizadas y de los datos obtenidos, hacemos una llamada de atención a las autoridades competentes y a los investigadores implicados en estos campos, para extremar la información y control sobre estas sustancias tan tóxicas (insecticidas organofosforados). No parece que el camino adecuado sea la sustitución de unos insecticidas por otros del mismo tipo o parecidos; la vía de solución más lógica y racional debería ser la sustitución de estos productos tóxicos por otros métodos más naturales y biológicos que no sean tóxicos, de lo contrario iremos acumulando un gravísimo problema sanitario a la población implicada en estos cultivos e incluso a los consumidores de ellos.

X.- BIBLIOGRAFIA.

ABOU-DONIA MB, LAPADULA DM, CARRINGTON. Biochemical methods for assessment of neurotoxicity. En: Perspectives in basic and applied toxicology. B Ballantyne (ed), Wright, London 1988, pp 1-30.

ACUNA MJ. Contaminación del medio ambiente por plaguicidas. Delegación de Salud y Consumo, Granada 1984.

AVERBOOK BJ, ANDERSON RJ. Electrophysiologic changes associated with chronic administration of organophosphates. Arch Toxicol 1983; 52: 167-172.

AUGUSTIN C. Contaminación por plaguicidas en aguas superficiales y suelos de cultivo de la provincia de Granada. Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada, 1984.

ABOU-DONIA MB, PREISSIG SH. Delayed neurotoxicity of leptophos: toxic effects on the nervous system of hens. Toxicol Appl Pharmacol 1976; 35: 269-82.

ABOU-DONIA MB. Organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1981; 21: 511-48.

ABOU-DONIA MB, PATTON SE, LAPADULA DM. Possible role of endogenous protein phosphorylation in organophosphorus compound-induced delayed neurotoxicity. En: Cellular and molecular neuro-toxicology. T Narahasi (ed), Raven Press, New York 1984, pp 265-83.

ABOU-DONIA MB, TROFATTER LP, GRAHAM DG, LAPADULA DM. Electromyographic, neuropathologic and functional correlates in the cat as the result of trio-o-cresyl phosphate delayed neurotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 1986; 83: 126-41.

BAKER EL, WARREN M, ZACK M. Epidemic malathion poisoning in Pakistan malaria workers. Lancet 1978; 1: 31-33.

BARRIL JB, CARRERA V. Polineuropatía retardada inducida por organofosforados: una gran desconocida. Med Clin (Barc) 1989; 92: 787-93.

BERMEJILLO M. Intoxicación laboral por el triorto cresil fosfato. Rev Med Seg Trab 1971; 74: 49-58.

BERTONCIN D, RUSSOLO A, CAROLDI S, LOTTI M.
Neuropathy target esterase in human lymphocytes. Arch
Environ Health 1985; 40: 139-43.

BIDSTRUP PL, BONNELL JA, BECKETT AG. Paralysis following poisoning by a new organic phosphorus insecticide (Mipafox). Br J Med 1953; 1: 1068-72.

BLEADSO F, SEYMOUR ED. Acute pulmonary edema associated with parathion poisoning. Radiology 1972; 103: 53-55.

BOULDIN TW, CAVANAGH JB. Organophosphorus neuropathy. I. A teased fiber study of the spatiotemporal spread of axonal degeneration. Am J Pathol 1979a; 94: 241-52.

BOULDIN TW, CAVANAGH JB. Organophosphorus neuropathy. II. A fine structural study of the early stages of axonal degeneration. Am J Pathol 1979b; 94: 253-70.

BRILL. Polymorphic ventricular tachycardia and other complex arrhythmias in organophosphate insecticide poisoning. J Electrocardiol 1984; 17: 97-102.

BULL D. Metabolism of Di-syston by insects, isolated cotton leaves, and rats. J Econ Entomol 1965; 58: 249-60.

BULL D, STOCKES R. Metabolism of dimethyl P-(methylthio) phenyl phosphate in animals and plants. J Agric Food Chem 1971; 18: 1134-40.

CANOS JI, ANDREU L, GIL C, OTTE A, BOLINCHES R. Intoxicación por organofosforados. Importancia en Medicina Preventiva del estudio de la colinesterasa. Rev Esp Anest Rean 1981; 28: 179-81.

CARDONA A. Riesgos para la salud en la utilización de adhesivos en la industria del calzado. "Critica bibliografica de la parálisis del calzado". Jornada técnica. Dirección General de Treball. Conselleria de Treball i Seguretat Social. Generalitat Valenciana. Alacant. Ed. Artes Graficas Soler SA. 1984.

CAVANAGH JB. Peripheral neuropathy caused by chemical agents. Crit Rev Toxicol 1973; 2: 365-417.

CAVANAGH JB. The dying back process. A common denomination in many naturally occurring and toxic neuropathies. Arch pathol Lab Med 1979; 103: 659-64.

CLOTHIER B, JOHNSON MK. Rapid aging of a neurotoxic esterase after inhibition by di-isopropyl phosphorofluoridate. *Biochem J* 1979; 117: 549-58.

CLOTHIER B, JOHNSON MK. Reactivation and aging of neurotoxic esterase inhibited by a variety of organophosphorus esters. *Biochem J* 1980; 185: 739-47.

CREMLYN C. Insecticidas sintéticos.II. Compuestos organofosforados y carbamatos. En: *Plaguicidas Modernos y su acción bioquímica*. Ed. Limasa SA. Mexico 1985^b, pp 99-134.

CREMLYN C. Introducción: Antecedentes. En: *Plaguicidas Modernos y su acción bioquímica*. Ed. Limasa SA. Mexico 1985^a, pp 11-25.

CHECKLES NS, BAILEY JA, JOHNSON EW. Tape and caliper surface measurements in determination of peroneal nerve conduction velocity. *Arch Phys Med Rehabil* 1969; 50: 214-28.

CHEMNITUS JM, ZECHR. Inhibition of brain carboxylesterases by neurotoxic and non-neurotoxic organophosphorus compounds. *Molec Pharmac* 1983; 23: 717-23.

CHONDHRY VP, JALLALI AJ, HAIDER G, ARAM GN, GHANI AR. Organophosphorus poisoning. Indian J Pediatr 1987; 54: 427-30.

CHURKIN EA, SADOONIKOVA LD. Psychopathology of acute organophosphorus compound poisoning. Zh Neuropathol Psikhiatr 1981; 81: 1690-94.

DALVI CP, ABRAHAM P, IYER SS. Correlation of electrocardiographic changes with prognosis in organophosphorus poisoning. Journal of Postgraduate Medicine 1986; 32: 115-19.

DAVIES JE, BARQUET A, FREED VH. Human pesticide poisoning by a fat-soluble organophosphate insecticide. Arch Environ Health 1975; 30: 608-609.

DAVIES JE. Changing profiles in pesticides poisoning. N Engl J Med 1987; 316: 807-808.

DAVIES KL, YESAVAGE JA, BERGER PA. Single case study. Possible organophosphate-induced parkinsonism. J Nerv Ment Dis 1978; 166: 222-25.

DEKKER M. Organophosphate insecticide poisoning. Clin Toxicol 1979; 15: 189-91.

DELILKAN AE, NAMAZIE M, ON G. Organophosphate poisoning: a malaysian intensive care experience of one hundred cases. Med J Malaysia 1984; 39: 229-33.

DE LIÑAN Y VICENTE C. Farmacologia vegetal. Ed. Escuela Tecnica Superior de Ingenieros Agrónomos de Madrid. 1981.

DE LIÑAN Y VICENTE C. Vademecum de Productos Fitosanitarios. Ed. De Liñan y Vicente. Madrid. 1986.

DE ONG ER. Chemistry and uses of pesticides. Ed. Reinhold Publ Corp. Nueva York, 1956.

DE REUCK J, WILLEMS J. Acute parathion poisoning: myophatic changes in the diaphragm. J Neurol 1975; 30: 139-40.

DETRoux L, GOSTINCHAR J. Los herbicidas y su empleo. Ed. Dikos-Tan SA. Barcelona 1966.

DIAZ JR. Atlas geográfico provincial comutado de Almeria. Ed. Andalucia. Granada 1984.

DREISBACH RH. Plaguicidas inhibidores de la colinesterasa. En: Envenenamientos: Prevención, diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. El Manual Moderno SA. Mexico 1988, pp 95-104.

DRESSEL T, GOODALE R, ARNESON M, BORNER JW. Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. Ann Surg 1979; 189: 199-204.

DUDEK BR, RICHARDSON RJ. Evidence for the existence of neurotoxic esterase in neural and lymphatic tissue of the adult hen. Biochem Pharmacol 1982; 31: 1117-21.

DUNCAN RC. Comparison of plasma cholinesterasa depression among workers occupationally exposed to organophosphorus pesticides as reported by various studies. J Toxicol Environ Health 1986; 18: 1-11.

DURHAM HD, ECOBICHON DJ. The function of motor nerves innervating slow tonic skeletal muscle in hens with delayed neuropathy induced by tri-o-tolyl phosphate. Canad J Physiol Pharmacol 1984; 62: 1268-73.

DU TOIT PW, MULLER FO, VAN TONDER WH, UNGERER MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. S Afr Med J 1981; 60: 227-29.

ECOBICHON D, COMAN A. Pseudocholinesterases of mammalian plasma: physicochemical properties and organophosphate inhibition in eleven species. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 24: 92-100.

ESTABROOK R, MATSUBARA T, MASON J, WERRINGLOER J and BARON. Studies on the molecular function of cytochrome P-450 during drug metabolism. Drug Metab Dispos 1973; 1: 90-98.

ETO M. Organophosphorus pesticides organic and biological chemistry. CRC Press Cleveland 1974; 1: 132-33.

FELICES FJ, GOMEZ JA, SANMARTIN AM, MARTINEZ A, CANTON A, SOLA J. La acción toxica directa en la intoxicación por organofosforados. Med Intensiva 1981; 5: 83-86.

FIORI G, SAGLINI V, BERTINI F, DOMENIGHETTI G, MOMBELLI G. Intoxication sévère à l'insecticide organophosphoré Thyonazine deux cas avec développement d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Schweiz Med Wsch 1987; 117: 399-401.

FISHER JR. Guillain-Barré syndrome organophosphate poisoning. JAMA 1977; 238: 1950-52.

GANENDRAN A. Organophosphate insecticide poisoning and its managements. Anesth Intensive Care 1974; 2: 361-68.

GARCIA JA. Niveles de colinesterasa en las distintas zonas de Granada en relación con el uso de plaguicidas. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. Facultad de Farmacia 1986.

GERSHON S, SHAW FB. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. Lancet 1961; 1: 1371-74.

GISBERT JA. Intoxicaciones por insecticidas. En: Medicina Legal y Toxicología, 3ª ed. Fundación Garcia Muñoz. Sección Saber. Valencia 1985; pp. 183-89.

GOMEZ MA, RODRIGUEZ R, LANDIN L, RENES E. Síndrome intermedio en la intoxicación por organofosforados. Medicina Clinica 1988; 91: 279.

GORDON JJ, INN RH, JOHNSON MK. The delayed neuropathic effects of nerve agents and some other organophosphorus compounds. Arch Toxicol 1983; 52: 71-82.

GUPTA S, JANI J, SAIYED H. Health hazards in pesticide formulators exposed to a combination of pesticides. Indian J Med Res 1984; 79: 666-72.

GURBA PE, RICHARDSON RJ. Partial characterization of neurotoxic esterase of human placenta. Toxicol Lett 1983; 15: 13-17.

HASSAN M, PESCE A, SHENG P. Correlation of serum pseudocholinesterase and clinical course in two patients poisoned with organophosphate insecticides. Clin Toxicol 1981; 18: 401-406.

HERNANDEZ AF. Neurotoxicidad retardada inducida por organofosforados (OPIDN): Alteraciones de la glucólisis durante la fase de desarrollo. Estudio in vitro e in vivo. Departamento de Medicina Legal. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 1989.

HOLLINGSHANS D, TOIA R, McCLOND L, FUKUTO R.
Delayed toxicity and delayed neurotoxicity of
phosphorotioate and phosphorotioate-esters. J Toxicol
Environ Health 1981; 8: 619-27.

INGELMO FJ, MOYANO RM. Pesticidas: Revisión.
Toxicología de los compuestos organofosforados. Salud
y Trabajo 1985; 52: 20-36.

JOHNSON MK. A phosphorylation site in brain
and delayed neurotoxic effects of some organophospho-
rus compounds. Biochem J 1969 a; 111: 487-95.

JOHNSON MK. The delayed neurotoxic effect of
some organophosphorus compound. Identification of the
phosphorylation site as an esterase. Biochem J 1969b;
114: 711-17.

JOHNSON MK. Solubilization procedures cause changes in the response of brain "neurotoxic esterase" to inhibitors. *Biochem J* 1971; 122: 51-52.

JOHNSON MK. The primary biochemical lesion leading to the delayed neurotoxicity effects of some organophosphorus ester. *J Neurochem* 1974; 23: 785-89.

JOHNSON MK. The delayed neuropathy caused by some organophosphorus esters: mechanism and challenge. *CRC Crit Rev Toxicol* 1975a; 3: 289-316.

JOHNSON MK. Structure-activity relationship for substrates and inhibitors of hen brain neurotoxic esterase. *Biochem Pharmacol* 1975b; 24: 797-805.

JOHNSON MK. Delayed neurotoxicity induced by organophosphorus compounds. Areas of understanding and ignorance. *Dev Toxicol Environ Sci* 1980; 80: 23-38.

JOHNSON MK. The target for initiation of delayed neurotoxicity by organophosphate esters: biochemical studies and toxicological applications. *Rev in Biochem Toxicol* 1982; 4: 141-212.

JOHNSON MK. Organophosphate - induced delayed neuropathy. Conferencia en la Facultad de Medicina. Granada 1986.

KARLSEM R, STERRI S, LINGAAS S, FONNUN F. Reference values for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase activities in children implications for organophosphate intoxication. Scand J Clin Lab Invest 1981; 41: 301-302.

KASS JB, KHAMAPIRAD T, WAGNER MI. Pulmonary edema following skin absorption of organophosphate insecticide. Arch Environ Health 1978; 30: 608-10.

KAY IT, SUELL BK, TOMLIN CD. Chemicals for agriculture in Basic Organic Chemistry (Eds. Tedder JM, Nechwatal A y Jubb AH). Wiley, Londres 1975.

KISS A, FAZEKAS T. Arrhythmias in organophosphate poisoning. Acta Cardiologica 1979; 34: 323-30.

KISS Z, FAZEKAS T. Organophosphate poisoning and complete heart block (Letter). J R Soc Med 1983a; 76: 85-86.

KISS Z, FAZEKAS T. Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia (Letter). J R Soc Med 1983b; 76: 984-85.

KNEDEL M, BOTTGER R. Monotes: Cholinesterase. Substrat: butyrylthiocholine. Klin Wschr 1967; 45: 325.

KNOX B, ASKAA J, BASSE A, BISCH V, ESKILDSEN M, MANDRUP M, OTTOSEN HE, OVERBY E, PEDERSEN KB, RASMUSSEN F. Congenital ataxia and tremor with cerebellar hypoplasia in piglets borne by SWS treamer with Neugon Vet (Metrifonate, Trichlorfon) during pregnancy. Nor Vet Med 1978; 30: 538-45.

LAKOMY M, FLIEGER S, JASTRZEBSKI M. Binuclear neurons in the brain of hens in experimental pesticide poisoning. Pol Arch Weter 1984; 24: 247-52.

LOKAN R, JAMES R. Rapid death by mevimphos poisoning while under observation. *Forensic Sci Int* 1983; 22: 179-82.

LOTTI M, JOHNSON MK. Repeated small doses of a neurotoxic organophosphate: monitoring of neurotoxic esterase in brain and spinal cord. *Arch Toxicol* 1980; 45: 263-71.

LOTTI M, BECKER CE, AMINOFF MF. Organophosphate. Polyneuropathy: Pathogenesis and Prevention. *Neurology* 1984; 34: 658-62.

LOTTI M. Biological monitoring for organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Lett* 1986; 33: 167-72.

LOTTI M. Organophosphate induced delayed polyneuropathy in humans: perspectives for biomonitoring. *TIPS* 1987; 8: 176-77.

LOTTI M, CAROLDI S, MORETTO A. Blood copper in organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Toxicol. Lett* 1988; 41: 175-80.

LOWNDES HE, BAKER T, RIKER WF. Motor nerve dysfunction in delayed DFP neuropathy. *Eur J Pharmacol* 1974; 29: 66-73.

MACCABEE PS, SHAHANI BT, YOUNG RR. Usefulness of double simultaneous recording and R response studies in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Neurology 1980; 30: 18-19.

MACKEY C. Anticholinesterase insecticide poisoning. Heart Lung 1982; 11: 479-84.

MAESO J, LOPEZ F, RODRIGUEZ JM, AYERRA I, YELAMOS F. Estudio epidemiológico de la demanda hospitalaria generada por las intoxicaciones agudas por plaguicidas (Hospital Torrecardenas. Almeria). IV Jornadas de Salud Laboral Mapfre, Malaga 1988.

MAGER PP. Structure neurotoxicity relationships applied to organophosphorus pesticides. Toxicol Lett 1982; 11: 67-71.

MARCUELLO D. Paralisis del calzado. 2ª Asamblea anual de la Sociedad Española de Medicina y Seguridad del Trabajo. Zaragoza 1973.

MARONI M, BLEECKER ML. Neuropathy target esterase in human lymphocytes and platelets. J Appl Toxicol 1986; 6: 1-7.

MARQUIS JK. Basic mechanisms of toxicity of organophosphate and carbamate insecticides. En: Concepts in Toxicology. Vol 2. Contemporary Issues in Pesticide Toxicology and Pharmacology. Ed. Karger, New York 1986a, pp 28-36.

MARQUIS JK. Central neurotoxicity of organophosphate insecticides. En: Concepts in Toxicology Vol 2: Contemporary Issues in Pesticida Toxicology and Pharmacology. Ed. Karger, New York 1986b, pp 53-61.

MARTIN H. The Scientific Principles of Crop Protection. 6ª ed. Arnold. Londres 1973.

MARTINEZ CHUECOS J, MOLINERO F, SOLE J, RUBIO R, PIÑEIRO D, GARCIA D. Valor de la colinesterasa plasmática en la intoxicación aguda por insecticidas anticolinesterásicos. Rev Diag Biol 1985a; 34: 37-41.

MARTINEZ CHUECOS J, SOLE J. Delayed neurotoxicity produced by fenitrothion. Arch Toxicol 1985b; 58: 123-124.

MARTINEZ CHUECOS J. Intoxicación aguda por insecticidas organofosforados. En Monografias Dr. Antonio Esteve: Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. Ed. Doyma SA. Barcelona 1988; pp 89-100.

MARTINEZ MARTINEZ F. Consideraciones Biológicas del suelo y de las plaguicidas. Simposio Internacional sobre plaguicidas. Granada 1973.

MARTINEZ RUIZ D. Plaguicidas organoclorados y organofosforados. Principales familias químicas. IV Jornadas de Salud Laboral Mapfree. Malaga 1988.

MATTHEWS H. Excretion of insecticides. Pharmac Ther 1979; 4: 657-75.

MCCALLAN SE. "History of fungicides" en Fungicides, An Advanced Treatise. ed. Torgeson. DC Academic Press. Nueva York 1967.

MEINIÉL R. Prevention des anomalies induites par deux insecticides organophosphores (Parathion et bidrin) chez l'embryon de caille. Arch Anat Micros Morphol Exp 1976; 65: 1-6.

MEINIEL R. Activites cholinesterasiques et expresion de la teratogenese axiale chez l'embryon de caille expose aux organophosphores. CR Acad Sci (Paris) 1977; 285: 401-404.

MEINIEL R, QUAN DQ, AUTISSIER-NAVARRO C, CANJOLLE R. Sur le determinisme plurifactorial de la teratogenese induite par les derives organophosphores chez l'oiseau: essais de protection des troubles morphogenetiques par divers composes: Oximes acides hidroxamiques et analogues de la nicotinamide. Arch Anat Histol Embryol 1979; 62: 29-44.

MEINIEL R, AUTISSIER-NAVARRO C. Teratogenic activity of organophosphate pesticide in chick embryos. Acta Embryol Morphol Exp 1980; 1: 33-41.

MELLANBY K. Pesticides and Pollution. Ed Collins. Londres 1970.

MERRILL DG, MIHM FG. Prolonged toxicity of organophosphate poisoning. Critical Care Medicine 1982; 10: 550-51.

MESTRE B, MANERA J, ALEJO DM, POU G, PAUL J. Intoxicación colectiva por Triortocresis Fosfato ocurrida en 1946. Polineuropatias y secuelas. Estado actual. Rev Clin Española 1971; 5: 407-416.

MIDTLING J, BARNETT P, COYE M. Clinical management of field worker organophosphate poisoning. West J Med 1985; 142: 514-18.

Ministerio de Trabajo. Servicio Social de Higiene y Seguridad en el Trabajo. Gabinete Técnico Provincial. Riesgos profesionales en invernaderos. Granada 1976.

MISAWA M, DOULL J, UYEKI EM. Teratogenic effects of cholinergic insecticides in chick embryos. III. Development of cartilage and bone. J Toxicol Environ Health 1982; 10: 551-63.

MONTEOLIVA M. Contaminación por plaguicidas de las aguas de bebida de la provincia de Granada. ARS Pharm 1981; 22: 329-42.

MOORE P, JAMES O. Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning. Postgrad Med J 1981; 57: 660-62.

MORGAN JP, PENOVICH P. Jamaica ginger paralysis. Arch Neurol 1978; 35: 530-32.

MUACEVIC G. Acute toxicity and cholinesterase inhibition "in vivo" of bromophos'ethyl. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 25: 180-89.

MYATT G, ECOBICHON D, GREENHALGH R. Fenitrooxon and s-methyl fenitrothion: Acute toxicity and hydrolysis in mammals. *Environ Res* 1975; 10: 407-14.

NAGATSUGAWA T, DAHM A. Microsomal metabolism of parathion. *Biochem Pharmacol* 1967; 16: 25-38.

NAGATSUGAWA T, MORELLI M. Microsomal oxidation and insecticide metabolism. *Insect Biochem Physiol* 1976; 2: 61-114.

NAMBA T. Cholinesterase inhibition by organophosphorus compounds and its clinical effect. *Bull Wld Hlth Org* 1971; 44: 289-307.

NEUVONEN PJ, OLKKOLA KT. Oral activated charcoal in the treatment of intoxications. *Med Toxicol* 1988; 3: 33-58.

NOGUE XARAN S. Bases del tratamiento de las intoxicaciones agudas. *Med Clin* 1989; 93: 68-75.

O'BRIAN R. Organophosphorus insecticide: "Action and metabolism". Academic Press New York and London 1966, pp 62-79.

OKONEK S. Probable progress in the therapy of organophosphate poisoning: extracorporeal hemodialysis and hemoperfusion. Arch Toxicol 1976; 35: 221-227.

OKONEK S, BAUM PP. Intoxicaciones. En: Schölmerich P, Schuster HP, Schönborn HS, Baum PP, ed. Cuidados intensivos en medicina. Barcelona, Toray SA 1983, pp 553-61.

OMURA T, SATO R, COOPER D, ROSENTHAL D, ESTABROOK R. Function of cytochrome P-450 microsomes. Fed Proc 1965; 24: 1101-1112.

PALOMAR F. Los invernaderos en la costa occidental de Almeria. Ed. Cajal. Almeria, 1982.

PEREZ F, MARTINEZ CM, ESTELLES E. Patología hepática y colinesterasa plasmática. Rev Esp Anestesiol Reanim 1981; 28: 183-87.

PIEDROLA G, AMARO J. Desinsectación y desratización. En: Medicina Preventiva y Salud Publica. 8ª ed. Salvat SA. Barcelona 1988; pp 236-49.

PRIMO E, CARRASCO JM. Insecticidas fosforados. En: Química Agrícola. II. Plaguicidas y fitorre-
guladores. Ed. Alhambra SA. Madrid 1986, pp 129-223.

PRINEAS J. The pathogenesis of dying back polyneuropathies. I. An ultrastructural study of experimental tri ortho cresyl phosphate poisoning in the cat. *J Neuropathol Exp Neurol* 1969; 28: 571-97.

PROCTOR H, MOSCIONI AD, CASIDA JE. Chichen embryo NAD levels lowered by teratogenic. Organophosphorus and methylcarbonate insecticides. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 757-762.

PROUDFOOT AT. Insecticidas organofosforados y carbamatos. En: *Intoxicaciones agudas. Diagnostico y tratamiento*. Ed. Doyma SA. Barcelona 1985, pp 138-142.

PUU G, ARTURSSON E, BUCH TG. Reactivation of nerve agent inhibited human. Acetylcholinesterases by HI-G and obidoxime. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 1505-1510.

QUER-BROSSA. Insecticidas fosforico. En: *Toxicología Industrial*. Ed. Salvat SA. Barcelona 1983, pp 244-246.

REICHERT BL, ABOU-DONIA MB. Inhibition of fast axoplasmic transport by delayed neurotoxic organophosphorus ester: a possible mode of action. *Molec Pharmacol* 1980; 17: 157-62.

REPETTO M. Toxicología de los plaguicidas. IV Jornadas de Salud Laboral. Mapfre. Malaga 1988.

RICHARDSON RJ. Neurotoxic esterase: research trends and prospects. *Neurotoxicology* 1983; 4: 157-62.

RIDER J, MOELLER H, PULETTE W, SWADER. Toxicity of parathion, systox, octamethyl pyrophosphoramide and methyl parathion in man. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 14: 5<603-11.

RODRIGUEZ JL, GONZALEZ F, ANSUATEGUI M. Intoxicacion por pesticidas organofosforados. *Rev San Hig Pub* 1979; 53: 533-48.

RUDLER M. Composés organiques du Phosphore: Organophosphores. *Encycl Med Chir Paris* 1984; 12: 1-4.

SANZ P. Toxicología de plaguicidas organoclorados y organofosforados. Aspectos bioquímicos. IV Jornadas de Salud Laboral. Mapfre, Malaga 1988.

SCHAWB BW, RICHARDSON RJ. Lymphocyte and brain neurotoxic esterase: dose and time dependence of inhibition in the hen examined with three organophosphorus esters. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 83: 1-9.

SEIFERT J, CASIDA J. Possible role of microtubules and associated proteases in organophosphorus ester induced. Delayed neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 2065-70.

SENANAYAKE M, KARALLIEDDE L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 761-63.

SHAHANI BT, YOUNG RR, POTTS F, MACCABEE P. Terminal latency index (TLI) and late response studies in motor neuron disease (MND), peripheral neuropathies and entrapment syndromes. *Act Neurol Scand* (suppl 73) 1979; 60: 118.

SHAHANI BT. Proximal and distal conduction velocities in neuropathies. In: *Electromyography and evoke potentials. Theories and applications*. Ed. Struppler and Weindl. Springer Verlag 1984; pp 210-11.

SMITH HV, SPALDING J. Outbreak of paralysis in Morocco due to ortho-cresyl phosphite poisoning. Lancet 1959; 2: 1019-21.

SOLE J, MOLINERO F, MARTINEZ J, MARCO JM, RUBIO R, RODRIGUEZ A. Intoxicación aguda por insecticidas anticolinesterásicos (I). Organofosforados. Med Intensiva 1985a; 9: 114-17.

SOLE J, MARTINEZ J, MOLINERO F, MARCO JM, RUBIO R, RODRIGUEZ I. Manifestaciones neurológicas en la intoxicación por insecticidas organofosforados. Med Clin 1985b; 85: 217-20.

STERLING GH. Poisoning by cholinesterase-inhibiting insecticides. AFP Clin Pharm 1983; 27: 159-62.

SUMMER AJ. Physiological consequences of distal axonopathy. En: Experimental and clinical neurotoxicology. PS Spencer, HH Schaumburg (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, London 1980, pp 220-23.

TAFURI J, ROBERTS J. Organophosphate poisoning. Ann Emerg Med 1987; 16: 193-202.

TAYLOR P. Anticholinesterase agents. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutic. 6th ed. New York. Macmillan 1980, pp 100-119.

TRAVER PR. The results of intoxications with ortho-cresyl-phosphate absorbed from contaminant cooking oil, as seen in 4209 patients in Marococo. Proc R Soc Med 1962; 55: 55-57.

VASILESCU C, FLORESCU A. Clinical and electrophysiological study of neuropathy after organophosphorus compound poisoning. Arch Toxicol 1980; 43: 305-15.

VILLANUEVA E. Hacia una nueva frontera en la investigacion medico legal. La tanatoquimia. Discurso leído en el acto de recepcion pública de la Real Academia de Medicina de Granada. 1983.

WADIA RS, SADAGOPAN C, AMIN RB, SARDESAI HV. Neurological manifestations of organophosphorus insecticide poisoning. J Neurol Neurosurg Psychiat 1974; 37: 841-47.

WADIA RS, CHITRA S, AMIN RB, KIWALKAR RS, SARDESAI HV. Electrophysiological studies in acute organophosphate poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 1442-48.

WILLIAMS DG. Intramolecular group transfer is a characteristic of neurotoxic esterase and is independent of the tissue source of the enzyme. *Biochem J* 1983; 201: 817-29.

XUE SZ, DING XJ, DIN Y. Clinical observation and comparison of the effectiveness of several oxime cholinesterase reactivators. *Scand J Work Environ Health* 1985; 11: 46-48.

ZECH R, CHEMNITIUS JM. Neurotoxicant sensitive esterase. Enzymology and pathophysiology of organophosphorus ester-induced delayed neuropathy. *Progress Neurobiol*, 1987; 29: 193-218.