

ACTUALIZACIONES

LOS PLAGUICIDAS ORGANOFOSFORADOS

REVISION DE SUS ASPECTOS MEDICOS

M. RESTREPO, E. GUERRERO

INTRODUCCION

A partir de la síntesis del primer compuesto organofosforado, el tetraetilpifosfato (TEPP), en 1854 por Moschniny De Clermont (1), se ha seguido sintetizando un enorme número de estos compuestos, siendo muy variados sus usos. Hacia 1940 se perfilaron como efectiva arma de guerra, que por fortuna no alcanzó a ser usada; se han utilizado en farmacología experimental como agentes terapéuticos en el glaucoma y la miastenia gravis (1-3), lo mismo que en la quimioterapia de tumores malignos (1). Sin embargo, la gran importancia de los organofosforados se deriva de su uso como agentes plaguicidas, utilización que descubrió Schrader (1) en 1930.

Los — plaguicidas — organofosforados (POF) son potentes inhibidores de las colinesterasas y afectan la salud humana en

diversas formas, son ampliamente utilizados en nuestro país como insumos agrícolas, como plaguicidas domésticos y para el control de vectores de enfermedades epidémicas, principalmente de la malaria.

El mercado internacional de los POF comenzó hacia 1950 (1) y en Colombia su empleo como insumos agrícolas se inició hace unos 20 años empezando el proceso de formulación en el año de 1963 (4). En la década 64-74 el consumo de plaguicidas creció a un ritmo de 10% anual, en tanto que el crecimiento de la producción agrícola (4) solo lo hizo al 4.5%, en el año de 1978 se calcula que fueron aplicadas en el país unas 17.000 toneladas métricas de plaguicidas (lo cual equivale al 60% del total de los plaguicidas aplicados en El Grupo Andino) (5). Aproximadamente el 40% de la cifra anterior corresponde a POF o sea unas 7.000 toneladas. Los plaguicidas se usan en forma masiva principalmente en los cultivos de tipo agroindustrial, en especial de algodón, donde generalmente se aplican por aspersión aérea, y en las campañas de control de vectores; sin embargo el uso de plaguicidas se ha extendido a los pequeños cultivos y aún

Dr. Mauricio Restrepo T.: Grupo Sanidad del Ambiente, Instituto Nacional de Salud, Bogotá; Dr. Enrique Guerrero M.: Jefe, Grupo Sanidad del Ambiente, Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Restrepo.

a las áreas urbanas, usándose en jardinería y para el control de plagas domésticas. Se calcula que un 36 a 40% de la población colombiana está directamente expuesta al contacto con plaguicidas (5) y que posiblemente la totalidad de la población está expuesta a la contaminación que éstos producen en las aguas, los alimentos, etc. De esta forma se puede decir que los plaguicidas son los tóxicos más ampliamente distribuidos en nuestro país.

En el año 1978 estaban licenciadas en el país, por el ICA, 200 sustancias activas (6) expendidas bajo 600 nombres comerciales diferentes. De éstas, 47 corresponden a POF que se venden con 125 nombres comerciales (ver addendum 1).

Entre los problemas que presenta el uso de plaguicidas en Colombia deben mencionarse, la cantidad de plaguicidas aplicados a los cultivos, el gran número y diversidad de las sustancias utilizadas y el abuso con que se manipulan, transportan y aplican estos productos. A este respecto se recuerda que han ocurrido accidentes catastróficos, como el de Chiquinquirá en 1967 con un saldo de 165 intoxicados y 63 muertos (7) y el de Pasto en 1976 con 400 intoxicados, afortunadamente sin decesos.

La OMS estima que anualmente se presentan unos 500.000 casos de intoxicación aguda por plaguicidas que producen una mortalidad hasta del 1% en algunos países (8) y según algunas series (9), el 75% de las intoxicaciones por agroquímicos se deben a los POF. En Colombia, desafortunadamente, no se conoce la magnitud real del problema de la intoxicación aguda por plaguicidas ya que los casos suelen informarse simplemente como "intoxicación" y es evidente que existe un gran subregistro de casos.

Como indicadores del problema citamos algunos datos aislados que pueden dar una idea de su magnitud; Micolta (10) informó 68 casos en la temporada de cosecha de 1977 en el Guamo (Tolima). En el hospital de Cereté (Córdoba) en la tem-

porada del 77 se presentaron 99 casos (11) y en la cosecha de 1978 en Cesar se informaron 29 casos con una muerte (12). Además, son frecuentes las intoxicaciones accidentales en el hogar, que afectan sobre todo a niños, y los intentos de suicidio. Resumiendo, aunque no existe un diagnóstico cuantitativo de la situación nacional, sí existen los suficientes indicios para pensar que el problema de intoxicación aguda por plaguicidas constituye un grave problema de salud pública.

A más de los accidentes individuales y colectivos, de la intoxicación ocupacional y de los intentos de suicidio, que causan toxicidad aguda, existe el problema de los efectos de pequeñas dosis a largo plazo que afecta a la población general y cuyas consecuencias no son bien conocidas, aunque se sospechan a partir de estudios experimentales en animales. En la actualidad hay tendencia al aumento del uso de POF para reemplazar a los organoclorados, cuyo consumo tradicionalmente era superior; debido a que los POF son agresores ecológicos más benignos. Aunque los POF tienen una toxicidad aguda para los vertebrados mucho más alta, se disipan del ambiente más rápidamente y no sufren proceso de concentración a través de las cadenas tróficas, por lo cual se piensa que sean menos tóxicos a largo plazo (13-15).

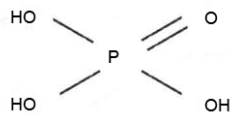
Los POF se usan como insecticidas, acaricidas, antihelmínticos, nematicidas, quemoesterilizantes y rodenticidas. Recientemente se han desarrollado fungicidas, herbicidas y reguladores del crecimiento (14).

El propósito de esta revisión es suministrar un resumen actualizado de los aspectos prácticos del diagnóstico y manejo de los pacientes y llamar la atención del Médico sobre los problemas de salud causados por un grupo de tóxicos ampliamente utilizados en el país. En particular, nos interesa fomentar estudios epidemiológicos sobre los efectos de estos compuestos, sobre su impacto en la salud y subrayar la necesidad de difundir medidas preventivas así como

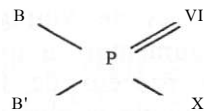
elaborar normas legales que garanticen un más racional uso y manejo de estas sustancias.

QUIMICA

Los POF son derivados del ácido fosfórico o sus homólogos (fosfónico, tiofosfórico, ditiofosfórico) y pueden considerarse como ésteres de alcoholes con el ácido correspondiente. La fórmula del ácido fosfórico es:



y la fórmula básica de los POF (1, 13, 16) puede considerarse así:



donde, B y B' corresponden a radicales alquilo o alcoxi (O-alquil), a residuos aminados, radicales aril o ariloxi (O-arilo) y se denominan grupos básicos; X constituye el grupo ácido, ya que el ácido XH es más fuerte que el que se forma a partir de B o B'. Generalmente es un residuo de ácido orgánico o inorgánico (cianuro, fluoruro, etc.). VI es un átomo del sexto período de la tabla periódica, usualmente O ó S que se une al P por un enlace dador espacial que

habitualmente se representa por un enlace doble.

En la Gráfica 1 puede observarse las fórmulas básicas de las más importantes familias de POF a partir de las diferentes sustituciones que puede sufrir el ácido fosfórico. Una completa revisión de la nomenclatura de los POF puede encontrarse en Melnikov (17).

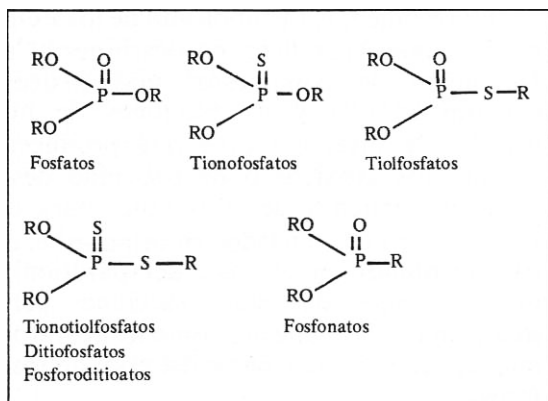
Las propiedades físico-químicas de estos compuestos varían de acuerdo a su estructura química. En general son poco solubles en agua, escasamente en kerosene, éter de petróleo y solventes parafínicos; disolviéndose fácilmente en alcohol, acetona, benceno, tolueno, xilol y aceite de pino (16). Su volatilidad es muy variable y se pueden presentar como líquidos o sólidos, en forma de polvos, a partir de los cuales se expenden en emulsiones, polvos mojables o adheridos a cebos o cintas repelentes.

CONTACTO CON EL HUESPED Y METABOLISMO

Los POF se absorben al ponerse en contacto con la piel intacta y las mucosas (conjuntival, oral, nasal, vaginal) debido a su alta liposolubilidad, fenómeno de absorción que se acelera con las altas temperaturas o al presentarse lesiones en los órganos mencionados (18). En forma de vapores se absorben por el tracto respiratorio y por ingestión, en el tracto gastrointestinal.

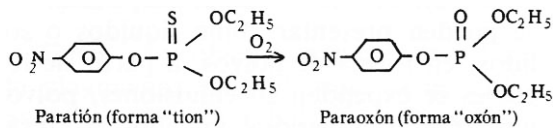
No se ha encontrado una distribución específica de estos compuestos en el organismo, pero estudios con paratión marcado con isótopos (1) demostraron una mayor concentración en glándulas salivares, tejido adiposo, hígado y riñon. Una vez absorbidos y distribuidos en el organismo, los POF son metabolizados y sufren una serie de reacciones cuyos detalles son en su mayor parte desconocidos y que varían de acuerdo con la familia a la que pertenezca el compuesto. En general son excretados por vía renal.

Gráfica 1. Fórmulas básicas de las más importantes familias de POF.



Las reacciones metabólicas que sufren los POF dentro del organismo de los mamíferos pueden agruparse en la siguiente forma (1, 14, 19):

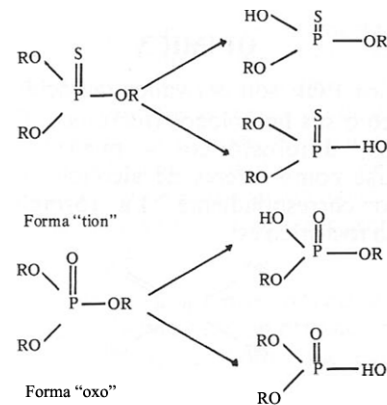
1. Reacciones generales de activación (1, 14, 19, 20): consisten principalmente en reacciones de oxidación catalizadas por oxidasas microsómicas, dependientes del NADPH (hígado) (19) por medio de las cuales el compuesto original se transforma en uno mucho más tóxico; se denominan también reacciones de "oxonización" cuyo ejemplo clásico es la conversión del paratión a paraoxón (13).



2. Reacciones de detoxificación (1, 8, 19-21): son reacciones hidrolíticas y se deben principalmente a la ruptura de un enlace en el éster del fósforo, la cual produce sustancias de menor toxicidad y con mayor solubilidad en agua, que facilita su excreción por orina. Parte del residuo orgánico de esta reacción generalmente posee un grupo hidroxilo, amino o tiol que sufre reacciones de conjugación lográndose, de nuevo, una mayor hidrosolubilidad que favorece su excreción urinaria. Los dos tipos de enlace éster que pueden romperse son el enlace anhídrido o el enlace éster alquílico. La ruptura de estos enlaces se debe a enzimas hidrolíticas (fosfatasas, ariltransferasas, carboxiesterasas) aunque pueden ocurrir mecanismos de degradación oxidativa o de transferencia de grupo. En la Gráfica 2 se pueden apreciar algunas de las reacciones de detoxificación aquí explicadas.

3. Reacciones de biotransformación de los grupos funcionales no fosfóricos: son importantes en la detoxificación de ciertos plaguicidas que contienen grupos carboxiester, carboxamida o nitro.

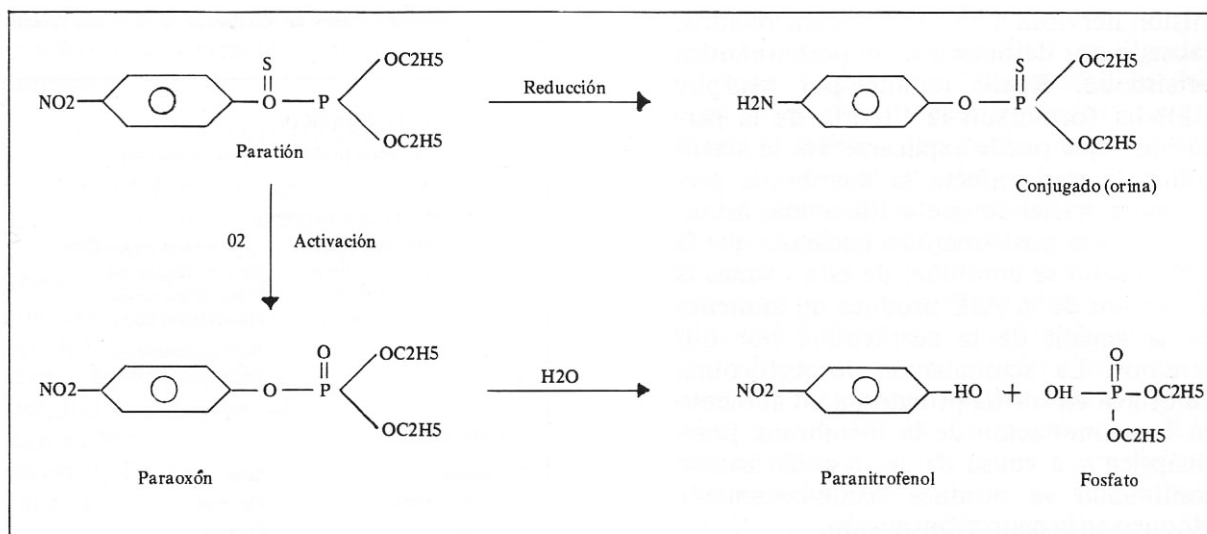
Gráfica 2. Reacciones generales de detoxificación de los POF. Modificado de Murphy (19).



4. Reacciones de conjugación: tienen por objeto aumentar la excreción, promoviendo el proceso de filtración glomerular y evitando el almacenamiento de los compuestos originalmente lipofílicos, en los lípidos orgánicos. Se ha descrito formación de glucurónidos, glucósidos, sulfatos, reacciones de mediación y conjugación con glutatión.

En las reacciones anteriores intervienen una serie de complejos enzimáticos no bien conocidos cuya acción es muy diversa y que conduce a productos metabólicos diferentes; lo más frecuente es encontrar simultáneamente metabolitos distintos que se han formado sucesivamente o a la vez, con predominancia de algunos de ellos (20).

En resumen, el metabolismo de los POF en los mamíferos lleva en ocasiones a la formación de compuestos más tóxicos ("oxonización") y a reacciones de hidrólisis de diversa índole que producen compuestos atóxicos o de toxicidad desconocida, muchos de ellos útiles para el diagnóstico al ser aislados en orina (p. e. el paranitrofenol en el caso del paratión); otros residuos de estas reacciones permanecen en el organismo como los fosfatos que entran a formar parte del pool de fosfatos.



Gráfica 3. Metabolismo del paratión. Tomado de Midio (13).

Desafortunadamente solo en muy pocos compuestos se ha podido determinar la vía metabólica completa (13) y se desconoce mucho acerca de la intimidad de las reacciones antes consideradas. Una completa revisión de las reacciones generales en el metabolismo de los POF puede encontrarse en la obra de Eto (14) y Hollingworth (22). En la Gráfica 3 se aprecia, como ejemplo, un esquema del metabolismo del paratión.

MECANISMO DE ACCION TOXICA

En los sistemas biológicos de los mamíferos se han encontrado por lo menos tres tipos de esterazas (14, 16, 23): esterazas A (arilesterazas), esterazas B (carboxiesterazas, aliesterazas, colinesterazas) y esterazas C (acetil esterazas); las primeras hidrolizan a los POF, las segundas son inhibidas por los POF y las terceras no son inhibidas, ni hidrolizan a los POF.

Los POF son poderosos inhibidores de las hidrolasas de los ésteres carboxílicos (15) incluida la acetilcolinesterasa (AcE) (acetilcolina acetil-hidrolasa). La toxicidad de los POF es debida principalmente, si no totalmente, a su capacidad para inhibir las

colinesterazas (15), propiedad que fue descubierta por Adrian y su grupo en 1941 y reportada (24) en 1947.

Es bien conocido que la acetilcolinesterasa actúa hidrolizando la acetilcolina, un neurotransmisor localizado en las sinapsis de las fibras parasimpáticas postganglionares, en las fibras somáticas para músculo esquelético, fibras preganglionares parasimpáticas y simpáticas y en ciertas sinapsis del sistema nervioso central (25).

Además de la acetilcolinesterasa verdadera existe otra llamada inespecífica o pseudocolinesterasa (26), cuya funcionalidad no es bien conocida y que también es inhibida por los POF. En la Tabla 1 se hace una diferenciación entre las dos colinesterazas.

En la Gráfica 4 se puede observar el proceso normal de hidrólisis de la acetilcolina por la AcE y en la Gráfica 5 se aprecia como el paraoxón inhibe a la AcE. Para una amplia revisión de la dinámica de la reacción de los POF con las esterazas puede consultarse a Aldridge (27).

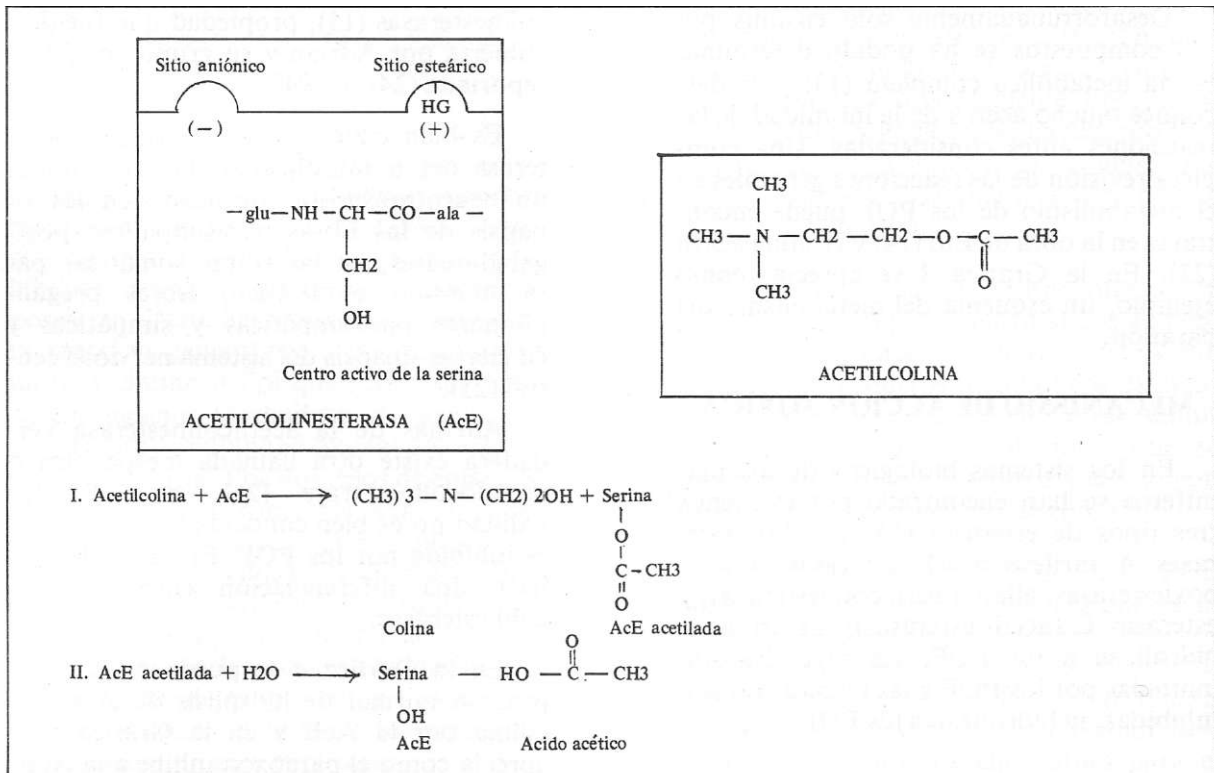
El efecto fisiológico neto de la inhibición de la AcE es el bloqueo de la trans-

misión nerviosa a los niveles mencionados, causado por despolarización post-sináptica persistente. Koelle (citado por Murphy (18)) ha formulado la "teoría de la percusión" que puede explicarse así: la acetilcolina liberada afecta la membrana pre-sináptica haciendo que se libere más acetilcolina y a la post-sináptica haciendo que la transmisión se continúe; de esta forma, la inhibición de la AcE produce un aumento de la acción de la acetilcolina por dos caminos. La acumulación de acetilcolina da origen en forma primaria a un aumento en la estimulación de la membrana post-sináptica y a causa de su despolarización continuada se produce secundariamente bloqueo en la neurotransmisión.

En forma muy resumida, se puede decir que los POF al inhibir la AcE producen un

Tabla 1. *Diferenciación entre los dos tipos de colinesterasa: Tomado de Eto (14).*

NOMBRE SISTEMÁTICO:	
Acetilcolinesterasa (AcE)	Colinesterasa (Ac)
NOMBRES ALTERNATIVOS	
Colinesterasa específica	Colinesterasa inespecífica
Colinesterasa verdadera	Pseudocolinesterasa
Colinesterasa eritrocítica	Colinesterasa sérica
Colinesterasa tipo e	Colinesterasa tipo s
	Butirilcolinesterasa
	Propionilcolinesterasa
FUENTES	
Sinapsis	Suero
Tejido nervioso	Páncreas
Eritrocitos	Corazón
Veneno de cobra	Hígado



Gráfica 4. Hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa (AcE). En el recuadro superior izquierdo se observa la estructura de la AcE, donde G representa el centro activo del aminoácido serina. En el recuadro derecho está la estructura de la acetilcolina. En la molécula de AcE hay unos 50 sitios activos entre los cuales dos son de gran importancia: sitio aniónico, con carga negativa que atrae al sustrato formando un complejo por medio de un enlace electrostático en el N de la acetilcolina. El sitio esteárico o catalítico, que cataliza el proceso hidrolítico del sustrato y que puede ser acetilado.

I. El grupo ácido (GH) del sitio esteárico se liga al átomo C (electrofílico) del grupo carboxilo del sustrato; se libera entonces la colina y la AcE es acetilada.

II. Al entrar agua en la reacción, el enlace G=C se rompe y la enzima se reconstituye dando como resultado la hidrólisis de la acetilcolina con formación de colina y ácido acético como productos finales de la reacción. Para mayor detalle se puede consultar a Koelle (25).

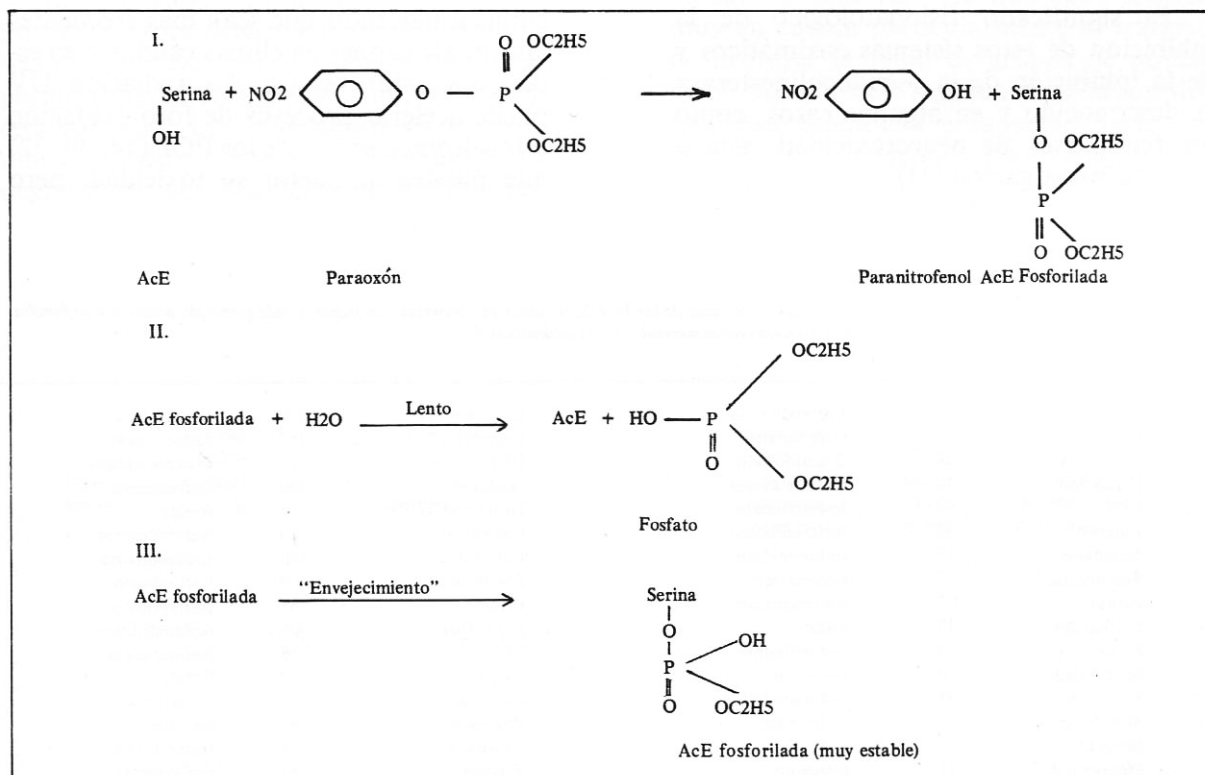
cuadro de intoxicación por acetilcolina endógena.

TOXICIDAD

Los POF deben considerarse como sustancias con alta toxicidad aguda y crónica (15). Para estos compuestos, como para todas las sustancias tóxicas, existen numerosas variables que condicionan su efecto final sobre los organismos; algunas dependen de la sustancia misma y de las condiciones ambientales en que se realiza la exposición y otras de los individuos expuestos. Entre estas variables merecen destacarse:

1. Propiedades físico-químicas del compuesto: la estructura química condiciona en buena parte su toxicidad intrín-

seca y determina en los POF su "poder inhibidor" (28) y su "capacidad inhibidora" (16). Por "poder inhibidor" se entiende la rapidez con que se defosforila la AcE de tal manera que se reconocen los "inhibidores transitorios" (entre éstos están los carbamatos, otra familia de plaguicidas) y los "inhibidores permanentes" que causan una mayor severidad del cuadro clínico (29). Por "capacidad inhibidora" se entiende el número de moléculas de AcE que pueden ser inhibidas por cada molécula de POF (16). Desde el punto de vista de la interacción de los POF con el medio orgánico interno gracias a reacciones metabólicas, es posible considerar los "inhibidores directos" y los "inhibidores indirectos" (22, 30). Los primeros no requieren ninguna modificación química



Gráfica 5. Reacción del paraoxón con la acetilcolinesterasa (AcE). Se observa el mecanismo de la inhibición de la acetilcolinesterasa por parte de los POF (en este caso el paraoxón). El sitio estérico de la enzima es fosforilado en vez de ser acetilado como ocurre normalmente, de tal manera que el sitio aniónico no se fija al sustrato normal (la acetilcolina). II. A diferencia de la enzima acetilada, la fosforilada se rompe muy lentamente al entrar agua en la reacción y en este caso la enzima se reconstituye y se producen alquilfosfatos. III. Al permanecer la enzima inhibida (fosforilada) por un cierto tiempo (3-4 horas), sufre cambios a nivel de los grupos básicos con pérdida de uno o ambos grupos alquil de tal manera que no puede reconstituirse ni aun por la acción de reactivadores energéticos (p. e. las oximas); se dice entonces que la fosforilenzima se ha desnaturalizado o "envejecido". Cuando esto sucede el nivel de actividad de la enzima desaparece y solo se recupera mediante síntesis de nueva enzima. Para mayores detalles, consultar a Koelle (25).

para inhibir la AcE, en tanto que los segundos deben sufrir cambios químicos, generalmente una reacción de "oxonización", para poder actuar como inhibidores de la AcE.

La disponibilidad del compuesto activo para inhibir la AcE en los sitios críticos del sistema nervioso depende de las relaciones dinámicas entre las reacciones de activación y de detoxicación (19) y de la posibilidad para atravesar las barreras anatómicas como la hematoencefálica (15). Otra de las variables de toxicidad determinada por la estructura química del POF es su capacidad para inhibir sistemas enzimáticos diferentes a las colinesterasas como son las aliesterasas, algunas proteínas y otros sistemas con grupos SH, probablemente por alquilación de estos (14).

El significado fisiopatológico de la inhibición de estos sistemas enzimáticos y de la inhibición de la pseudocolinesterasa es desconocido y en algunos casos, como los fenómenos de neurotoxicidad, está a nivel de investigación (31).

2. Dosis y tiempo de exposición (32).

3. Vía de absorción: la mayor tasa de absorción se logra por la vía digestiva seguida por la vía respiratoria y la cutánea (1).

4. Forma de presentación y de aplicación: determina el tamaño de las partículas sólidas o líquidas en suspensión y por tanto el grado de absorción que se logra por parte del huésped. Son de mucha importancia el tipo de solventes utilizados (33), el uso de potenciadores y aditivos (34) y en ocasiones las mezclas con otros POF o con plaguicidas de otro tipo (35, 36) que pueden dar origen a potencialización de la toxicidad.

5. Condiciones ambientales en las cuales se efectúa la aplicación: las temperaturas elevadas facilitan la absorción cutánea haciendo que sean más frecuentes las intoxicaciones en climas cálidos o en estaciones calurosas (8). La radiación UV puede acelerar procesos de foto-oxidación o fotoisomerización de los POF (14, 30, 32) que pueden aumentar su toxicidad, pero

Tabla 2. Dosis letal 50 (expresada en mg./Kg. de peso) para ratas de los POF licenciados en Colombia. En frente a cada principio activo está la familia química a la cual pertenece cada compuesto. Para los nombres comerciales ver el addendum 1.

Azinfosmetil	15	fosforoditioato	Bromofos etílico	270	tionofosfato
Clortiofos	10	tionofosfato	Clorpirifos	163	fosforotioato
Dicrotofos	22	dimetilfosfato	DEF	325	fosforotritiolato
Disulfoton	10	fosforoditioato	Diazinon	180	fosforotioato
EPN	40	fosforotionato	Diclorvos (DDVP)	76	fosfato
Etoprop	43	fosforoditioato	Dimetoato	210	fosforoditioato
Fenamifos	17	fosforamidato	Edinfenfos	140	fosforoditiolato
Fensulfoton	7	fosforotioato	Fenitrothion	250	fosforotioato
Forato	3.7	fosforoditioato	Fention	63	fosforotioato
Fosfamidon	17	fosfato	Formotion	405	fosforoditioato
Fosfolan	9	fosfonilimino	IBP	238	fosforotiolato
Mefosfolan	9	fosfonato	Naled	430	fosfato
Metamidofos	30	fosforamidotioato	Oxidemeton metil	70	fosforotioato
Metilparation	17	fosforotioato	Pirazofos	390	fosforotionato
Mevinfos	7	fosfato	Tiometon	120	fosforoditioato
Monocrotofos	21	fosfonato	Triazofos	82	fosforotioato
Ometoato	50	fosfonotiolato	Triclorfon	475	fosfonato
Paration	5	fosforotioato			

que también pueden conducir a hidrólisis y a compuestos menos tóxicos o atóxicos. Este último fenómeno explica la rápida degradación ambiental que sufren los POF en áreas con intensa radiación solar.

6. Persistencia y biomagnificación: son dos aspectos sumamente importantes en el problema de la toxicidad de los plaguicidas (15). Por persistencia se entiende la permanencia del plaguicida en forma activa en el medio ambiente (suelos, aguas, aire, alimentos, organismos vivos). La biomagnificación se refiere a un aumento de concentración de los residuos del plaguicida o sus metabolitos a través de las cadenas tróficas. Es bien sabido que son por excelencia los plaguicidas organoclorados los más persistentes y los que mayor biomagnificación presentan.

Los anteriores fenómenos son muy importantes en la determinación de manifestaciones tóxicas a largo plazo (muy especialmente carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis). Los POF tienen, en general, una vida media corta, siendo comúnmente degradados por hidrólisis a compuestos

atóxicos e hidrosolubles en el lapso de horas o días (14). Se acepta que se disipan del ambiente en el lapso de pocas semanas. Lo anterior es cierto para los POF derivados alquílicos de fosfatos y pirofosfatos, con alta toxicidad aguda y poca persistencia; sin embargo los derivados tiono y ditio, los derivados aril, dialquilaril y alquildiaril tioxo, con baja toxicidad aguda para los mamíferos, tienen una mayor persistencia (37). Entre los últimos cabe mencionar el clorfenvinfos, fosfolán, diclorfentión y oxidisulfotón que tienen una persistencia de 36 semanas (14).

7. En la Tabla 2 se expresa la toxicidad aguda en términos de dosis letal 50 en ratas, por absorción digestiva de los POF de mayor consumo en el país (14, 38).

8. Variabilidad de la respuesta individual: es una variable que debe tenerse muy en cuenta particularmente al tratarse de proteger la salud de grupos de población. Al parecer algunos individuos desarrollan tolerancia a la acetilcolina endógena (39). El ejercicio físico con aumento del volumen-minuto respiratorio, fa-

Acetato	945	fosforamidotiolato	Bromofos	5000	tionofosfato
Fentoato	2000	fosforoditioato	Etefon	4229	fosfonato
Foxim	2000	fosfonato	Glifosato	4320	fosfonato
Merfos	1270	fosforotritioato	Malation	4000	ditiofosfato
			Temefos	4000	fosforotioato

900	2000	4000	mg./Kg.
-----	------	------	---------

vorece la absorción por esta vía sobre todo en la exposición ocupacional.

ASPECTOS CLINICOS

Intoxicación Aguda. Ya se ha dicho que el cuadro de la intoxicación aguda por POF representa una intoxicación por acetilcolina endógena. Clásicamente, las manifestaciones se han ordenado en tres tipos de síndromes que se presentan en forma concomitante y en proporción variable dando para cada caso características clínicas individualizadas; los tres síndromes mencionados son:

1. Síndrome muscarínico, producido por sobrestimulación de los órganos con inervación colinérgica.

2. Síndrome nicotínico, producido por bloqueo del impulso nervioso a nivel de las sinapsis pre-ganglionares y de las fibras somáticas (músculo estriado esquelético).

3. Síndrome del sistema nervioso central que se presenta por bloqueo de las sinapsis colinérgicas del SNC y que depende del grado de liposolubilidad del tóxico y de su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

De acuerdo a la intensidad de la intoxicación los signos y síntomas pueden considerarse como locales cuando afectan un solo sistema, usualmente aquel que ha tenido el contacto primario con el tóxico y por donde se ha realizado la absorción. Es

Tabla 3. Síntomas y signos locales en la intoxicación por POF.

SINTOMAS	SIGNOS
<p>OJOS</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Visión borrosa </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Miosis Hiperemia conjuntival Espasmo de acomodación Baja en la tensión intraocular </div>
<p>APARATO RESPIRATORIO</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Hipersecreción nasal Opresión torácica Dificultad respiratoria por broncoconstricción e hipersecreción bronquial </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Roncus Polipnea </div>
<p>APARATO DIGESTIVO</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Anorexia Náusea Cólico </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Vómito Diarrea </div>
<p>PIEL</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> (Empty box) </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 80px;"> Diaforesis Fasciculaciones musculares </div>

Tabla 4. Síntomas y signos sistémicos en la intoxicación por POF.

ORGANO	SINTOMAS	SIGNOS
I. SINDROME MUSCARINICO		
Ojo :	Visión borrosa	Dificultad para acomodación Miosis Hiperemia conjuntival Epífora
Bronquios :	Disnea Dolor torácico Tos Broncorrea	Cianosis
Tubo digestivo:	Anorexia Náusea Cólico Tenosmo Sialorrea	Vómito Diarrea
Corazón y vasos:		Bradicardia Hipotensión (vasodilatación)
Glándulas exocrinas:	Hipersecreción	Hipersecreción
Vejiga:	Micción involuntaria Disuria	
Piel:		Diaforesis
II. SINDROME NICOTINICO		
Ganglios:		Palidez Hipertensión pasajera
Músculo esquelético:	Debilidad Calambres Mialgias	Fasciculaciones Parálisis flácida
III. SINDROME DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
	Ansiedad Cefalea Depresión respiratoria Perturbación mental	Confusión Coma Convulsiones Ataxia Babinski positivo
IV. OTRAS MANIFESTACIONES		
Albuminuria Cetonuria Glicosuria Hiperglicemia Aminoaciduria Hiperkalemia Niveles elevados de SGOT y LDH Leucocitosis polinuclear Febrícula	Fibrilación auricular ECG: depresión segmento ST con inversión o nivelación de onda T, bloqueo atrioventricular con ritmo idioventricular Anormalidades en EEG	

posible que ante estos síntomas y signos locales no se encuentren alteraciones en el nivel de actividad de AcE.

En una fase más avanzada y cuando se ha logrado la distribución del tóxico en el organismo, se presentan los signos y síntomas sistémicos que implican una depresión mayor del 50% en el nivel de actividad de AcE. En las Tablas 3 y 4 se agrupan los síntomas y signos locales y sistémicos ordenados por síndromes.

El contacto con el tóxico puede ser ocupacional (fabricantes, formuladores, aplicadores o manipuladores), siendo la vía de absorción generalmente cutánea o respiratoria; y accidental o por intento de suicidio en el cual el tóxico suele ingerirse.

El período de latencia entre la ingestión del tóxico y la aparición de los síntomas oscila entre 5 y 20 minutos (1), cuando la exposición es dérmica este período puede ir de 2 a 4 horas, aunque se han informado excepcionalmente, casos con 48 horas de latencia (37). Ha llegado a decirse que si el período de latencia sobrepasa las doce horas, se debe considerar un diagnóstico diferente (15, 18). De acuerdo a la vía de exposición, aparecerán primero los síntomas locales (Tabla 3) y si la intoxicación es de carácter leve, puede no progresar hasta el cuadro sistémico. Si la intoxicación es grave aparecerá el cortejo clínico sistémico que en los casos más severos se presenta de entrada. Usualmente los efectos muscarínicos preceden a los nicotínicos y a los del SNC (8).

El síndrome muscarínico se caracteriza por miosis y contracción de la musculatura lisa a nivel de los tractos respiratorio y digestivo, asociados con inhibición de los esfínteres, vasodilatación de algunos territorios e hipersecreción glandular (16). El resultado más amenazante de este cuadro es la dificultad respiratoria, de predominio espiratorio (asmatiforme), que llega a poner en peligro la vida del paciente.

El síndrome nicotínico se caracteriza por vasoconstricción periférica y esplácnica,

hipertensión arterial transitoria y trastornos a nivel de la placa neuromuscular que deprimen la actividad muscular voluntaria y refleja, llevando a la parálisis. La parálisis de los músculos respiratorios contribuye a la dificultad respiratoria, producida como efecto muscarínico, y puede ser la determinante de la muerte.

Las manifestaciones centrales son fenómenos estimulatorios como convulsiones o depresión del estado de conciencia que puede llegar hasta el coma; también se pueden presentar alteraciones neurovegetativas especialmente depresión respiratoria de origen central. Los efectos nicotínicos a nivel de ganglios autónomos, en intoxicaciones muy severas, pueden enmascarar a los muscarínicos (19), de tal manera que puede presentarse taquicardia, palidez e hipertensión.

En general puede describirse el caso típico avanzado como el de un paciente pálido y sudoroso, con sialorrea, miosis y respuesta muy perezosa a la luz, disnea con roncus, bradicardia y manifestaciones locales de acuerdo a la vía de absorción.

Los signos claves del cuadro suelen ser: dificultad respiratoria, fasciculaciones musculares, bradicardia, sialorrea y miosis; sin embargo puede presentarse midriasis si hay anoxia severa. Inicialmente hay hipertensión arterial, que luego se convierte en hipotensión por vasodilatación periférica y por caída del volumen-minuto cardíaco.

La causa de muerte suele ser una combinación de broncoespasmo y espasmo laríngeo, acumulación de secreciones bronquiales, parálisis de músculos respiratorios y depresión respiratoria central.

Cuando el tratamiento es adecuado el paciente debe recuperarse completamente, aunque Tabershawn y Cooper (40) han descrito persistencia por varios meses de algunos síntomas, tales como: fatiga, trastornos oculares, anomalías del EEG, molestias gastrointestinales, alteraciones de

memoria e intolerancia a POF. Algunas de estas molestias se han atribuido a acumulación de acetilcolina en el sistema nervioso central (19).

Intoxicación Crónica. Desde el punto de vista clínico la intoxicación crónica no existe como tal, en el sentido de que no se ha descrito un cuadro diferente al de la intoxicación aguda. Sucede sí, que los efectos de la exposición crónica a POF pueden ser acumulativos causando una reducción en los niveles de AcE más veloz que su tasa de recuperación; de tal manera que en un momento dado una exposición muy pequeña a POF puede desencadenar una intoxicación aguda severa.

Algunos consideran los síntomas residuales de la intoxicación aguda antes mencionados, como intoxicación crónica. Por otra parte es objeto de particular interés el problema relacionado con efectos a largo plazo, especialmente sobre el sistema nervioso (31) y sobre la conducta (41).

DIAGNOSTICO

Aunque aparentemente el cuadro de intoxicación por POF no comporta dificultades diagnósticas, en ciertos pacientes puede llegar a ser muy difícil sobre todo cuando la anamnesis es deficiente o no existe. Como norma debe tenerse en mente que es un error mucho más serio pasar por alto el diagnóstico en un intoxicado que hacerlo en un paciente que realmente padece otra patología (16).

Los elementos diagnósticos básicos están dados por (15):

1. Anamnesis que incluya exposición segura o probable a POF.

2. Cuadro clínico donde pueden ser claves la miosis, bradicardia, sialorrea y fasciculaciones musculares acompañadas, en casos graves, por un cuadro de dificultad respiratoria que puede ser muy severa.

3. Medida de los niveles de actividad de AcE.

4. Examen toxicológico de materiales biológicos como orina, sangre, etc (41).

En todos los casos el diagnóstico inicial se basa en los datos clínicos solamente y no puede aplazarse el tratamiento esperando confirmarlo por datos de laboratorio (8). La historia de exposición puede ser el dato básico.

En la Tabla 5 se aprecian los posibles diagnósticos diferenciales de la intoxicación aguda por POF (8, 18).

Medida de la actividad de AcE: la inhibición de la actividad de colinesterasa tanto en plasma como en hematíes es el primer signo demostrable de intoxicación. Experimentalmente se ha comprobado que 15 minutos después de una inyección intraperitoneal de paratión, aparecen descensos significativos de la AcE sanguínea y cerebral, aún antes de que se desencadene ninguna manifestación clínica, llegando a los más bajos niveles dentro de las primeras 2 ó 3 horas. Habitualmente los síntomas y signos sistémicos se presentan cuando los niveles de AcE eritrocítica descienden por debajo del 25% del normal (inferiores de 0.20 ph/hora, método de Michel) y están muy próximos a 0 en la intoxicación severa.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales de la intoxicación por POF.

Edema agudo del pulmón	Miastenia gravis
Infarto del miocardio	Botulismo
Coma diabético	Polineuropatía aguda
Accidente cerebrovascular	Gastroenteritis
Encefalitis viral aguda	Neumonía
Insolación	
En niños:	Asma
	Neumonía
	Epilepsia

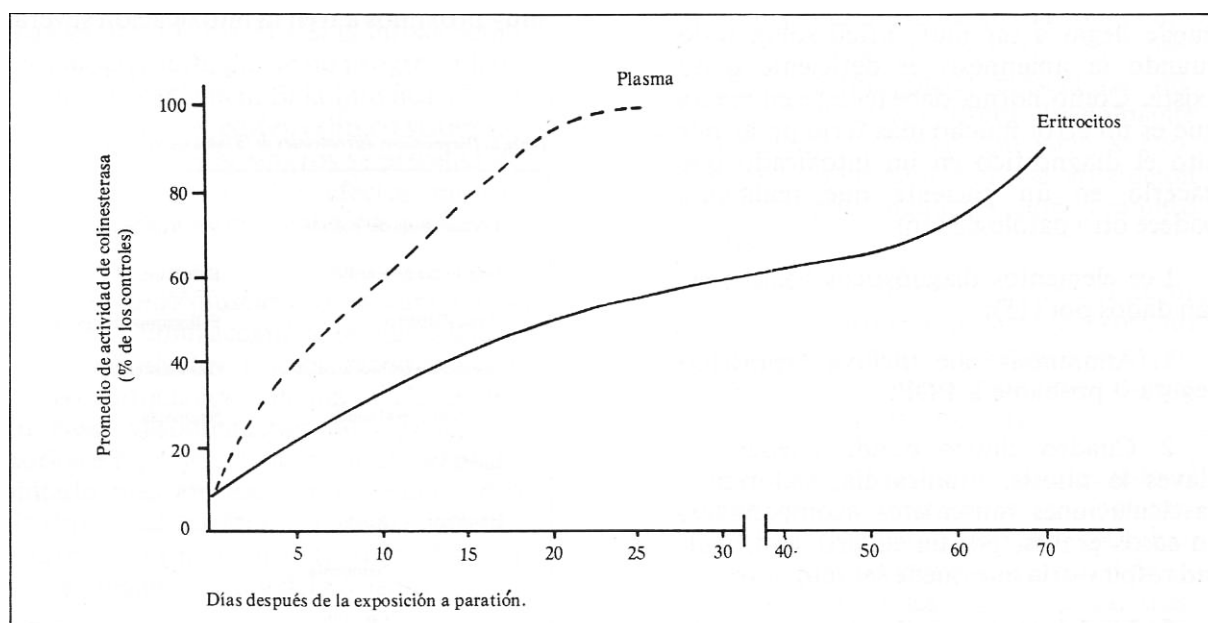
La regeneración de la actividad de la colinesterasa sanguínea se efectúa con rapidez en los 3 días siguientes a la aparición de los síntomas, pero posteriormente la tasa de recuperación es más lenta. En pacientes con niveles próximos a 0, son necesarias 3 semanas aproximadamente para que la actividad de colinesterasa plasmática (seudo colinesterasa) regrese a los niveles de pre-exposición; mientras que la actividad de colinesterasa eritrocítica retorna más lentamente a una tasa aproximada de 1% por día, tardando varios meses en regresar al nivel original. En la Gráfica 6, elaborada por Grob et al (43), se expresa la tasa de recuperación de las dos colinesterasas después de la intoxicación por paratión.

Como la actividad de colinesterasa plasmática desciende y se recupera con mayor rapidez que la eritrocítica, se constituye en un indicador de la exposición; en tanto que los descensos de la actividad de AcE reflejan mejor el estado clínico del paciente.

Conviene destacar que la completa recuperación clínica ocurre muy pronto (24-48 horas); mucho antes de que haya un aumento sustancial en la actividad enzimática, de manera que una nueva exposición a POF puede causar recaídas graves.

Casi tan importante como el grado de abatimiento en la actividad de AcE es la rapidez con que ésta ocurra (18), ya que es frecuente observar individuos crónicamente expuestos, con valores de actividad muy bajos, sin que presenten síntomas clínicos.

Para propósitos prácticos el contacto con POF y con carbamatos es la única causa de depresión marcada en la actividad AcE (18). Causas raras de depresión de AcE son: cirrosis, desnutrición, hiperpirexia, infarto del miocardio, dermatomiositis, hemoglobinuria paroxística nocturna, esclerosis diseminada y en recién nacidos después de un parto traumático (7). Recientemente se ha informado (44) una baja significativa durante el primer trimestre del embarazo.



Gráfica 6. Tge wrt c e l o p f j g ' r ' e q i p g u g t c u c ' r r u w o ' v e c ' l ' g t k t q e ' h e c ' h m g i q ' f ' g ' g z r q u k e l o p ' c ' r c t c l o p 0 V q o c f q ' f ' g ' l ' t q d ' g v ' c ' r 0 ' 6 5 ' 4

Existen varias técnicas para determinar la actividad AcE en sangre total, hematíes y plasma; de los cuales se presentan los de mayor aplicación en el medio colombiano:

1. Método manométrico de Warburz: Es una de las técnicas basadas en la formación de ácido acético. Según Augustinsson (35) su precisión es alta, pero adolece de limitada sensibilidad. Además es una técnica poco aplicable en el campo y no muy segura ante inhibidores reversibles.

2. Método electrométrico de Michel: Es el método más definido y de mayor aceptación. Tiene magnífica sensibilidad y precisión. Sus mayores limitaciones consisten en que requiere equipo costoso (medidor de pH de escala expandida) y no es de fácil ejecución en pequeños hospitales o laboratorios.

3. Métodos colorimétricos: Basados también en la producción de ácido, pero estimada por el cambio de color de un indicador, constituyen métodos usuales para determinar pseudocolinesterasa, y algunos pueden hacerlo en glóbulos rojos y sangre total. Son en realidad técnicas aplicables en el campo, muy útiles como procedimientos de tamizado, necesitan mínimo instrumental y aparte de un breve entrenamiento no requieren ser manejados por personal experto. Estos métodos tienen menor precisión que los anteriores para determinación en sangre total, hematíes o plasma y son: a) El método Acholest que utiliza tiras de papel impregnado con éster de colina y azul de bromotimol como indicador. Para obtener resultados en eritrocitos requiere centrifugación y ausencia total de hemólisis. b) El método de Limperos y Ranta también de amplia aplicación en el campo es el empleado en terreno por el I.N.S. para determinación de actividad de colinesterasa en sangre total y correlaciona muy bien con el método electrométrico, no requiere sangre venosa y es poco costoso, permite hacer con personal entrenado alrededor de 20 análisis por hora.

Para la interpretación de resultados se tienen los siguientes criterios: con el método electrométrico de Michel y Aldridge los resultados normales encontrados en población general en Estados Unidos (18) son en promedio de:

Hematíes	75 ± 8	(0.75 ± 0.08 ph/hora)
Plasma	95 ± 18	(0.85 ± 0.18 ph/hora)

En nuestro país (45) los resultados en sangre total de individuos normales no expuestos a plaguicidas oscilan entre 90 y 160 (0.9 a 1.6. ph/hora). En pacientes con síntomas y signos, la regla es encontrar niveles inferiores a 20 (0.20 ph/hora x 100) y en intoxicaciones severas están en 0 o próximos a 0. Valores superiores a 20 pero inferiores al nivel normal se presentan en personas expuestas en grado variable a POF y permiten estimar indirectamente la severidad de la exposición.

El método colorimétrico de Limperos y Ranta modificado da resultados en términos de porcentaje de la actividad de colinesterasa considerándose normales resultados entre 75 y 100%.

La importancia de la determinación de colinesterasa sanguínea radica no sólo en su valor como elemento de confirmación del diagnóstico sino sobre todo en que es herramienta muy útil para prevenir intoxicaciones en trabajadores expuestos a POF como parte de un programa de medicina preventiva y de control epidemiológico.

Un esquema para tal programa, con cualquiera de las técnicas, estaría basado en:

a) Determinación de AcE sanguínea previa al empleo o a la exposición ocupacional.

b) Determinación periódica de AcE (cada 1 a 2 meses).

Dependiendo de los resultados se adoptarían las siguientes acciones:

100% - 75% NORMAL - Continuar con control periódico durante el tiempo de exposición.

75% - 50% SOBRE-EXPOSICION - Revisar: procedimiento de trabajo, equipos y maquinarias empleados, elementos de protección personal y cumplimiento de requisitos en el manejo de POF para corregir fallas. Debe ordenarse nuevo examen a los 15 días, si hay descenso o no recuperación de la AcE, se deberá retirar al trabajador de todo contacto con POF.

50% - 25% SOBRE-EXPOSICION SERIA - Retirar inmediatamente de la exposición a todo trabajador por debajo de 50%. Examen clínico si hay síntomas sospechosos. Solo se reincorporará cuando el nivel sea superior al 75%.

MENOR DE 25% MUY GRAVE RIESGO - Suspender inmediatamente toda exposición a POF. Este riesgo es el usualmente encontrado en intoxicación clínica.

TRATAMIENTO

Los puntos esenciales del tratamiento en la intoxicación por POF son mantener la permeabilidad de la vía respiratoria, controlar la hipoxia, terapia con atropina, oximas y decontaminación(8).

En la Tabla 6 se mencionan las medidas que se deben adoptar frente al paciente; debe hacerse énfasis acerca de que el tratamiento presentado en esta Tabla como una secuencia de acciones, en realidad consiste en la aplicación simultánea y rápida de todas las medidas, teniendo en cuenta que las dos estrategias fundamentales para preservar la vida son el cuidado de la función respiratoria y sobre todo la aplicación de atropina.

La decontaminación cutánea se debe hacer con jabón o detergentes ya que los POF se hidrolizan más fácilmente en medio alcalino (18). Es importante en algunos casos decontaminar los ojos, el cuero cabelludo y las uñas que pueden ser fuente importante de absorción del tóxico. Cuan-

do se requiere lavado gástrico es necesario cerciorarse de la integridad de los reflejos faríngeos, pues en caso de estar deprimidos es prudente intubar previamente al paciente.

Para el cuidado de la función respiratoria, en los casos leves, puede ser suficiente con aspirar las secreciones; sin embargo puede hacerse necesaria la respiración asistida y aún controlada. La reposición de líquidos debe hacerse con gran cuidado evitando su administración excesiva. Cuando el paciente está intubado y con respiración asistida se puede utilizar la

Tabla 6. Medidas en el tratamiento de la intoxicación por POF.

I. MEDIDAS GENERALES:

1. INTERRUPCION DE LA EXPOSICION
Retirar al paciente del medio ambiente contaminado
Lavado con agua y jabón o detergente
Lavado gástrico con carbón activado

2. CONTROL DE LA FUNCION RESPIRATORIA:

Aspirar secreciones bronquiales

Intubación traqueal, si es necesaria
Respiración controlada o asistida

3. CONTROL DE LA FUNCION CIRCULATORIA Y EQUILIBRIO ELECTROLITICO:

Instalación de venoclisis
Aplicación de líquidos y electrolitos

4. CONTROL SINTOMATICO DE LAS CONVULSIONES

Aplicación de barbitúricos o diazepam

II. TRATAMIENTO SINTOMATICO:

APLICACION DE ATROPINA*
O DIFENHIDRAMINA**

III. TRATAMIENTO ESPECIFICO:

APLICACION DE OXIMAS***

IV. CONTRAINDICACIONES:

No dar respiración boca a boca
No administrar sulfato de magnesio
No usar fenotiazínicos, diuréticos, opiáceos, aminofilina.

* Atropina: Atropina sulfato , ampollas de 1 y 0.5 mg.x 1 c.c.

** Difenhidramina: Benadryl® , frasco-ampolla de 10 c.c. (cada c.c. contiene 10 mg. de difenhidramina).

*** Oximas: Contration® 2 PAM® Toxogonin® Protopam®, frasco-ampolla x200mg.

D-tubocurarina para controlar las fasciculaciones (18).

Atropina: se usa para controlar los efectos muscarínicos, aplicando una dosis inicial de 2 a 4 mg. preferiblemente por vía IV y continuando con 2 a 5 mg. cada 10 a 15 minutos hasta lograr la atropinización que se manifiesta por midriasis, sequedad de las mucosas, enrojecimiento de la piel y taquicardia (frecuencia de 140/min.); en ocasiones se produce un ritmo nodal refractario, de tal manera que la respuesta pupilar queda como signo cardinal de la atropinización (8).

La atropina actúa combinándose con el receptor post-sináptico y reemplazando a la acetilcolina e impidiendo la despolarización, este efecto no se produce a nivel de la placa neuromuscular (15). Los efectos de la atropina por vía IV comienzan 1 a 4 minutos después de su aplicación y alcanzan su pico 8 minutos después (18).

Se ha recomendado no administrar atropina en pacientes cianóticos por el peligro de que se presente fibrilación ventricular (1, 16, 18); no obstante, la única forma de mejorar la ventilación y de manejar con éxito la dificultad respiratoria es la atropinización así que otros opinan que cualquiera que sea el estado del paciente se debe atropinizar de inmediato (8). En los niños se inicia el tratamiento con 2 mg. y se aplican 0.5 a 1 mg. cada 10 a 15 minutos (16).

Uno de los datos que puede confirmar el diagnóstico es la tolerancia a las grandes dosis de atropina que deben emplearse para controlar la intoxicación; esta cantidad es muy variable y como se ha dicho puede llegar a ser muy grande en las primeras 24 horas y aún por periodos de tiempo muy prolongados (1,8). Namba (15) menciona cifras hasta de 40 mg. en las primeras 24 horas y el caso de un paciente en el cual fue necesario aplicar 1.065 mg. para eliminar la intoxicación. La atropinización debe mantenerse en forma moderada por 24 horas y en los casos graves hasta por 48 horas (18).

Oximas: La utilidad de éstas en el tratamiento de la intoxicación por POF se encontró al buscar compuestos que lograran romper el enlace entre el fósforo y la enzima, reactivándola (16). Se pensó en un compuesto más nucleofílico que el agua (1) ensayándose los fenotiazínicos, la tubocurarina, sulfato de Mg, DOPA, colina y diversas bases cuaternarias (16); sin embargo la mayor actividad la exhibieron los ácidos hidroxámicos y las oximas. Los reactivadores más potentes son los que contienen un N cuaternario sobre todo si está en una cadena piridínica. Los compuestos con un N ternario son menos activos, aunque reaccionan más fácilmente debido a su carácter básico (16).

El efecto reactivante de las oximas es más pronunciado en las sinapsis ganglionares y en la placa neuromuscular y por esto son útiles para controlar el síndrome nicotínico y muy particularmente la parálisis de los músculos respiratorios.

Sin duda la oxima más utilizada, al menos en América, ha sido el 2 PAM o Pralidoxima (piridil 2-aldoxima-N-metil ioduro) introducida por Wilson y Ginsburg en 1955; es un compuesto relativamente atóxico que al metabolizarse forma cianuros los cuales, a dosis terapéuticas, prácticamente no tienen significado (1).

La aceleración de la hidrólisis de la enzima fosforilada por las oximas, solo se logra antes de que esta enzima sufra el proceso de "envejecimiento"; de tal manera que deben administrarse precozmente, sobre todo en los casos severos.

Se administran a dosis inicial de 1 gr. como infusión en 250 c.c. de solución salina durante 30 minutos o por inyección IV lenta en solución al 5% en agua; en los casos muy graves se pueden dar 2 gr. inicialmente con una nueva dosis de 1 gr. después de una hora (8). En los casos más leves la dosis se repite con intervalo de 2 horas en dos oportunidades, durante las primeras 24 horas.

En Europa ha sido muy utilizada la obidoxima (Toxogonin) (8) asegurándose que es un reactivador más potente que el 2 PAM y que atraviesa la barrera hematoencefálica (1, 15). Las oximas a dosis muy elevadas ejercen un efecto inhibitor de las esterasas (16). En la Gráfica 7 se expresa la reactivación de la AcE fosforilada por la pralidoxima y en los artículos de Namba (15) y de Meeter (46) se puede encontrar una amplia discusión sobre el uso de estas drogas compuestas.

Difenhidramina: En el año 1968 se trató con difenhidramina un niño a quien se le hizo diagnóstico de intoxicación por fenotiazínicos, obteniéndose un excelente resultado; luego, las pruebas toxicológicas demostraron que la etiología real eran POF. En 1970 Valencia y sus colaboradores (47) informaron 23 casos de niños intoxicados por POF y tratados con difenhidramina con una recuperación del 100%. Los autores señalan algunas ventajas de este antihistamínico sobre la atropina (su acción estimulante del SNC a dosis terapéuticas, acción de antiarrítmica cardíaca, no provocar alteraciones de la tensión arterial) y lo postulan como excelente tratamiento para la intoxicación por POF como alternativo de la atropina.

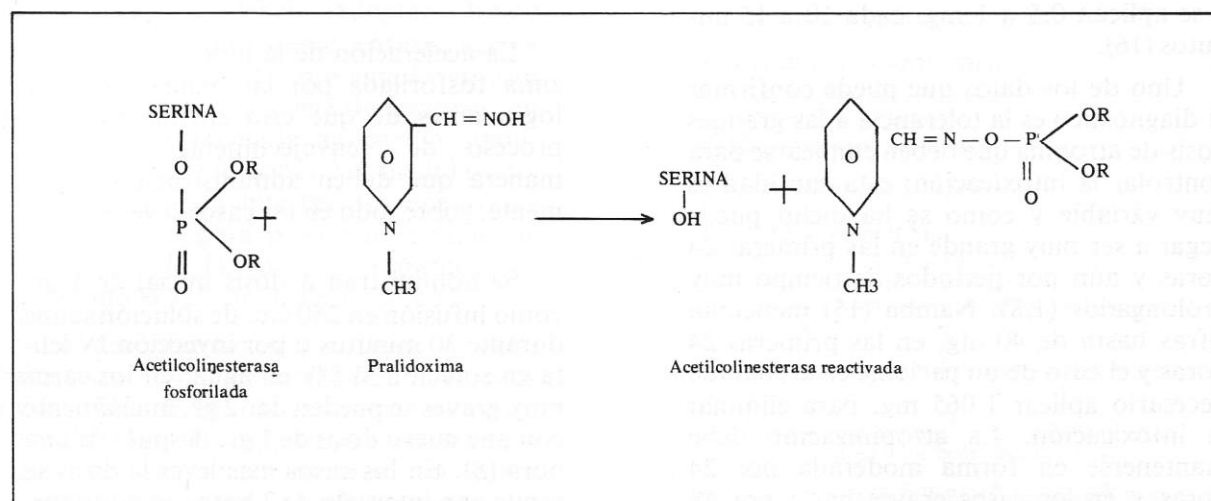
Se debe usar a dosis única de 5 mg./kg por vía IV.

Osorio y col. (48) a partir de estudios experimentales aducen que la actividad anticolinérgica de la difenhidramina, que no comparten otros tipos de antihistamínicos, reside en su estructura química, específicamente en la función amínica terciaria que posee y que es similar a la de la acetilcolina.

Así la difenhidramina compite con la acetilcolina, desplazándola de los receptores e impidiendo que se manifiesten los síntomas colinérgicos.

Los hechos anteriores contrastan con reportes acerca de la capacidad que tienen algunos antihistamínicos para inhibir las colinesterasas (49).

Contraindicaciones: Es obvio el peligro para el tratante de dar respiración boca a boca. No deben utilizarse los fenotiazínicos ya que potencian el bloqueo de AcE (49). El sulfato de Mg tampoco debe usarse, pues el ión Mg se absorbe por mecanismos colinérgicos y se corre el riesgo de intoxicación por Mg. El tratamiento convencional del edema agudo del pulmón (diuréticos, opiáceos, aminofilina) debe



Gráfica 7. Reactivación de la acetilcolinesterasa fosforilada por la pralidoxima.

evitarse ya que no representa ninguna utilidad y puede ser contraproducente.

Otros aspectos del cuidado al paciente intoxicado por POF son la necesidad de hospitalizarlo o por lo menos controlarlo cuidadosamente por un período de 48 horas que es la duración usual de la crisis. Una mejoría inicial luego de la atropinización no debe considerarse como definitiva, ya que son frecuentes las crisis recurrentes que pueden ser fatales.

El desenlace de una intoxicación por POF tiene varias posibilidades que van desde la muerte, frecuente en los casos severos, hasta la curación completa. Se han reportado, ciertamente en forma ocasional, curaciones con secuelas.

PATOLOGIA

En los casos mortales se ha encontrado un conjunto de signos que sin ser específicos, sí son característicos y pueden resumirse así:

1. Macroscópicos: edema cerebral e hiperemia del encéfalo como consecuencia de la anoxia. Los pulmones se encuentran llenos de secreciones y hay espuma en la boca y en todo el tracto respiratorio, con aspecto hiperémico pudiendo observarse hemorragias subpleurales.

En el tracto digestivo hay congestión generalizada y puede encontrarse corrosión de las mucosas hasta el estómago; se ha observado edema en el duodeno. Se pueden encontrar dilatación cardiaca aguda, hemorragias subendocárdicas, livideces cadavéricas muy marcadas y sangre líquida. El rigor mortis suele ser extremadamente marcado.

2. Microscópicos: no hay hallazgos característicos fuera de los descritos por Klein en glándulas salivares (citado por Juhl(1).

Se ha discutido el hallazgo de edema pulmonar que no parece ser propiamente tal, sino una broncorrea con broncoespasmo (50).

Para la investigación químico-forense es útil el análisis de contenido gástrico, el aislamiento de metabolitos de POF en orina (42) y la determinación de AcE en sangre. En algunos casos se puede aislar directamente el tóxico a partir de los materiales biológicos (1).

Secuelas. Se han informado una serie de secuelas, algunas comprobadas, aunque la mayoría no han sido frecuentes ni estudiadas en forma lo suficientemente seria como para considerarlas obvias (51). Pueden agruparse como sigue:

1. Secuelas neurológicas: pueden, hasta ahora, distinguirse dos tipos fundamentales, las que aparecen como consecuencia de la anoxia y la llamada neurotoxicidad retardada manifestada por reacciones paralíticas (14, 31) que son objeto de investigación y que se discuten en la presentación de dos casos que publican Rosselli y col. en esta misma edición. Recientemente se ha informado una incidencia aumentada de Síndrome de Reye en zonas donde se utilizan grandes cantidades de POF (52).

2. Secuelas psiquiátricas: existen al respecto evidencias epidemiológicas contradictorias (41, 51), y hay observaciones clínicas de agravamiento de síntomas psiquiátricos con episodios de intoxicación.

3. Secuelas hematológicas: se ha reportado hipocoagulabilidad (acortamiento del tiempo de protrombina y aumento de la actividad de tromboplastina), hematuria microscópica y leucocitosis.

4. Secuelas renales: disfunción tubular (disminución en la absorción de fósforo, compromiso en la secreción de hidrogeniones, glicosuria y proteinuria).

5. Glaucoma: relacionado con el tratamiento con atropina.

6. En animales (ratas) se ha observado necrosis reversible del músculo estriado (53).

Muchas de las anteriores secuelas pueden deberse a que el tóxico desencadena o agrava enfermedades ya existentes, a que el POF se presenta concomitantemente con otros tóxicos o drogas y a episodios de intoxicación o exposición continuada (51).

TERATOGENESIS, MUTAGENESIS Y CARCINOGENESIS

Los experimentos sobre teratogenicidad se han desarrollado más que todo en embriones de pollo (14) y para 36 tipos de POF (54), se ha establecido una correlación entre la reducción de niveles de NAD y la severidad de los signos teratogénicos; relación que se ha confirmado por la reversión de éstos al adicionar derivados de nicotinamida. El efecto teratogénico se logró a concentraciones tan bajas como 0.6 a 2.0 ppm. en los huevos. No se han reportado, hasta donde llega nuestra información, casos humanos de teratogénesis atribuibles a los POF.

Se han realizado estudios para establecer fenómenos de mutagénesis en individuos que han sufrido intoxicación aguda por POF (55) mediante la técnica de cultivo de linfocitos, encontrándose un aumento temporal pero significativo en la frecuencia de ruptura de cromátides y aberraciones cromosómicas estables.

La Internacional Agency for Research on Cancer (56) está publicando una serie de monografías acerca de la capacidad carcinogénica de unos 15 plaguicidas entre los que no figura ningún POF; no existe hasta el momento evidencia epidemiológica, ni informe de casos de cáncer humano en los cuales puede involucrarse a los POF como agentes etiológicos.

AGRADECIMIENTO

Al profesor Gabriel Toro G. por su permanente estímulo y por sus sugerencias durante la elaboración de este trabajo.

ADDENDUM 1

Lista de los nombres comerciales de los plaguicidas organofosforados licenciados en Colombia en el año de 1978 y sus principios activos (6).

Nombre comercial	Principio activo
Abate	Temefos
Acofer-metil	Metilparatión
Afugan 30 C. E.	Pirazofos
Anthio	Formotión
Azodrín	Monocrotofos
Basagran	Bentazon
Basudín	Diazinon
Baythion	Foxim
Bidrin	Dicrotofos
Bolstar	Bolstar
Carbicrón	Dicrotofos
Cebirán	Triclorfón
Celathion	Clortiofos
Cidial	Fentoato
Crystal DDVP	Diclorvos
Crystal Metilparatión	Metilparatión
Crystal triclorfón	Triclorfón
Crystoato	Dimetoato
Crystofos	Monocrotofos
Cyolane	Fosfolan
Cyrolane	Mefosfolan
Dasanit	Fensulfotión
Dedevap	DDVP
DEF	DEF
DDVP Hoechst	Diclorvos
Dimecrón	Fosfamidón
Dimethane	Dimetoato
Dimetoato	Dimetoato
Diosop	Dimetoato
Dipterex	Triclorfón
Disystón	Disulfotón
Ekatin	Tiometón
Emulsión cítrica	Azinfosmetil
EPN	EPN
Ethrel	Etefón
Etil-paratión	Paratión
Fedemetil	Metilparatión
Fedimetoato	Dimetoato
Folex	Merfos
Folidol	Paratión
Folimat	Ometoato
Fyfanón	Malatión
Gusathion	Azinfosmetil
Hinosan	Edinfenfos
Hostatión	Triazofos
Kitazín	IBP
Lebaycid	Fentión
Lorsban	Clorpirifos
Malathion	Malatión
Metacide	Metilparatión
Metasystox	Oxidemetón metil
Metil Parathane	Metilparatión
Metil Paratión	Metilparatión
Metip Cartex	Metilparatión

Mocap	Etoprop
Monitor	Metamidofos
Nemacur	Fenamifos
Nexagán	Bromofos etílico
Nexion	Bromofos
Niram M 4	Metilparatión
Nogos	Diclorvos (DDVP)
Nuvacrón	Monocrotofos
Nuvan	Diclorvos
Orthene	Acefato
Ortho Dibrom	Naled
Parathión	Paratión
Paratión Metílico	Metilparatión
Partron	Metilparatión
Perfekthion	Dimetoato
Phosdrín	Mevinfos
Poliethylene D.	Clorpirifos
Profitox	Triclorfón
RH 218	RH 218
Rogor	Dimetoato
Roundup	Glifosato
Roxion	Dimetoato
Sinafid M 48	Metilparatión
Sistemin	Dimetoato
Solvirex	Disulfotón
Sumithion	Fenitrotion
Tamaron	Metamidofos
Terratox	Triclorfón
Thimet	Forato
Triclorion	Triclorfón
Triclorfón	Triclorfón
Vapona	Diclorvos
Viction 57	Malation

Lista de los nombres comerciales de mezclas de plaguicidas que contienen organofosforados licenciadas en Colombia en el año 1978, con sus principios activos y la familia a la que pertenecen los otros componentes de la mezcla (6).

En mayúsculas los POF. En minúsculas los plaguicidas de otra familia: (OC) = organoclorados; (CARB) = carbamato.

Nombre comercial	Componentes de la mezcla
Algodonero 630	MALATION - METILPARATION
Azofeno	MONOCROTOFOS-DDT (OC)-Canfecloro (OC)
Barricada	EPN-METILPARATION
Buxametil	METILPARATION-Metalkamato (CARB)
Carbifeno Metil	METILPARATION-DDT (OC)-Canfecloro (OC)
Celatox	TRICLORFON-Canfecloro (OC)-DDT (OC)
Celbane M 3	METILPARATION-Canfecloro (OC)- DDT (OC)
Celbane Metil 6-3	METILPARATION-Canfecloro (OC)
Cottinex M2	METILPARATION-DDT (OC)

Cottinex Triple M	METILPARATION-Endrin (OC)-DDT (OC)
Cottinex Triple 400	METILPARATION-DIMETOATO- MEVINFOS
Cygafen 1080	METILPARATION-Canfecloro (OC)
Cygard	MALATION-METILPARATION
Endocel Metil 4-2	ENDOSULFAN-METILPARATION
Endrition	METILPARATION-Endrin (OC)
Enpar	METILPARATION-Endrin (OC)
EPN Metil	EPN-METILPARATION
EPNMP	EPN-METILPARATION
Etil Metil 4-2	PARATION-METILPARATION
Fedetox Methyl ULV	METILPARATION-Toxafeno (OC)
Folidol Ultra 900	METILPARATION-PARATION
Fyfanon M 6-3	MALATION-METILPARATION
Gana T	RH 218-Canfecloro (OC)
Helothion 50	ENDOSULFAN-PARATION-METILPARATION
Jardinex	DIMETOATO-Lindano (OC)
Metafen	METILPARATION-PARATION
Metafen 4-2-1	METILPARATION-Canfecloro (OC)- DDT(OC)
Metafen Ultra	METILPARATION-Canfecloro (OC)
Thiodan Metil 21-20	ENDOSULFAN-METILPARATION
Thiodan Malation 60	ENDOSULFAN-MALATION
Thiodan Paration	ENDOSULFAN-PARATION
Topeno 41	EPN-Canfecloro (OC)
Toxafeno DDT-Metil 4-2-1	METILPARATION-Canfecloro (OC)- DDT (OC)
Toxametil	METILPARATION-Canfecloro (OC)
Velsithion	METILPARATION-Endrin (OC)
Vicsafeno Metil 6-3	METILPARATION-Canfecloro (OC)
Vicsametil 4-2-1	METILPARATION-Canfecloro (OC)- DDT (OC)
Viction-Metil	MALATION-METILPARATION

ADDENDUM 2

Medidas de prevención para usar los plaguicidas con seguridad

1. Lea el rótulo cuidadosamente. Esté seguro de haberlo entendido. Preste especial atención a las

- instrucciones y precauciones que deben ser tomadas antes de abrir y empezar el uso de cada envase. Muchos consumidores desprecian las advertencias, pensando que son exageradas.
2. Use el plaguicida únicamente para los propósitos indicados, en las dosis que se señalan en la etiqueta y de acuerdo con las instrucciones de seguridad y las limitaciones que se especifican.
 3. Guarde los productos fuera del alcance de los niños, animales domésticos y personas irresponsables. El lugar del almacenamiento de plaguicidas deberá estar fuera de la vivienda, lejos de alimentos y productos alimenticios, y cerrado bajo llave. Los productos domésticos se deben guardar en sitios especiales bajo llave, distantes de drogas, alimentos, bebidas y niños.
 4. No almacene plaguicidas donde guarde o maneje comestibles o materiales para alimentar animales.
 5. Siempre conserve los plaguicidas en su envase original. Esté seguro de que el envase esté siempre tapado y que la etiqueta de las instrucciones no sea arrancada.
 6. Nunca entregue a nadie una porción de plaguicida en un envase sin rotular. Si usted fracciona su producto, copie las instrucciones del rótulo del envase original y péguelas en el nuevo envase.
 7. Cuando no haya usado hasta el fin un envase de plaguicida, guárdelo en un lugar inaccesible a los niños y bajo llave. Los plaguicidas no pueden ser expuestos a condiciones extremas de calor o frío.
 8. Cuando rocié plantaciones de comestibles tenga cuidado de tomar la mínima cantidad de fumigante que sea necesaria para esa parcela, y esté seguro de que los comestibles serán perfectamente lavados antes de ser ingeridos.
 9. Tenga cuidado extremo cuando fumigue alrededor de rebaños o corrales de animales. Cubra sus alimentos y depósitos de agua antes de fumigar.
 10. No fumigue cerca de zonas pobladas, de criaderos de peces, lagos, lagunas o cursos de agua de abastecimiento público, cuando el viento puede llevar el fumigante y contaminarlos.
 11. Dése un baño completo, con abundante agua y jabón; si no hay duchas use cualquier fuente de agua. Lávese las manos y la cara cuidadosamente después de rociar o espolvorear plaguicidas. Toda la ropa usada en el trabajo deberá lavarse diariamente.
 12. No fume, coma ni beba mientras fumiga. Los plaguicidas pueden pasar a la boca provocándole una intoxicación, o la muerte.
 13. Tenga el cuidado de observar que el plaguicida no se ha derramado sobre la piel o vestidos. Si esto ocurre, quítese inmediatamente toda la ropa contaminada y lávese bien la piel.
 14. Evite la inhalación de líquidos o polvos. Durante la aplicación del producto use siempre una máscara o respirador con filtro aprobado para la sustancia que se utiliza.
 15. Evite el contacto con la piel. Durante la aplicación use ropa de protección personal (overol, guantes, careta, botas y gorra de material impermeable y lavable). Mantenga el vestido cerrado en cuello y puños, y los pantalones fuera de las botas.
 16. No utilice matamaleza en el mismo equipo usado para rociar insecticida o fertilizantes. Es casi imposible remover todas las trazas del matamaleza; plantaciones valiosas pueden ser destruidas.
 17. Evite entrar en el campo que ha sido recién fumigado, a menos que esté provisto de ropas de protección adecuadas que impiden la inhalación y el contacto de la piel con la vegetación tratada. En los campos recién fumigados deben colocarse carteles de alerta.
 18. Cuando la última porción de plaguicida haya sido vaciada de un recipiente, destruya el envase el cual puede tener aún suficiente residuo para hacer daño a un niño o animal doméstico. No utilice los envases vacíos para guardar alimentos o como depósitos de agua.
 19. Toda persona que trabaje en campañas sanitarias o domésticas, como también en empresas de fumigación agrícola (aérea o terrestre) y doméstica, que se dedique a efectuar operaciones de aplicación de plaguicidas, deberá ser objeto de exámenes médicos y de laboratorio periódicos.
 20. Llame al médico inmediatamente, a la menor sospecha de intoxicación y cualquiera que sea la gravedad de los síntomas de enfermedad o de intoxicación que se presentaren durante o después de aplicar un producto plaguicida.

ADDENDUM 3

Instrucciones para recolección y envío de muestras de sangre para determinación de actividad de colinesterasa

1. Tomar 10 c.c. de sangre venosa en equipo estéril heparinizado, basta humedecer la parte inferior de la jeringa con heparina (1.000 U. de Heparina FEU por c.c.).
2. Si no tiene heparina puede usarse citrato de sodio.
3. Retirar la aguja de la jeringa y verter lentamente sobre la pared del tubo seco de centrífuga de 15 c.c. lo cual es necesario para evitar hemólisis.
4. Centrifugar a 3.000 r.p.m. durante 15' o mejor durante 30'.
5. Separar el plasma colocándolo en un frasco o en un tubo de ensayo preferentemente de plástico. Tapar herméticamente y rotular.
6. Pasar los hematíes a otro tubo. Tapar herméticamente y rotular.
7. Colocar en refrigeradora mientras se remite.

ENVIO DE LAS MUESTRAS

1. Empacar los tubos con protección adecuada para evitar rupturas, colocados entre paquetes con hielo.
2. No usar hielo seco, se dañarían los glóbulos rojos.
3. El envío se hará por el medio de transporte más rápido (aéreo preferentemente).
4. Rotular los paquetes con las palabras: "FRAGIL", "MUESTRAS DE SANGRE", "CUANDO LLEGUE REFRIGERAR", "NO CONGELAR".
5. Cuando la muestra corresponda a un caso de intoxicación se enviará un resumen de la historia clínica que incluya: edad, sexo, síntomas y signos, tiempo transcurrido entre ingestión o exposición al tóxico y la aparición de primeros síntomas, nombre de las sustancias sospechosas, diagnóstico de impresión y tratamiento efectuado hasta la toma de sangre.
6. Enviar a:

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
LABORATORIO DE SANIDAD DEL AMBIENTE
Avenida Eldorado con carrera 50
Apartado Aéreo 80334, Bogotá.

RECOMENDACIONES PARA EL ENVIO DE MUESTRAS EN LOS CASOS DE INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS

Si el médico sospecha una intoxicación o se encuentra frente a un caso de intoxicación, debe recoger cuidadosamente todos los datos que son precisos para identificar el tóxico y remitirlos al laboratorio.

Las muestras se pondrán en frascos de vidrio con tapa de metal o de plástico, forrados con papel encerado. Los frascos deben limpiarse previamente. Es mejor no emplear frascos usados para productos químicos o fórmulas medicinales.

Los frascos que contienen las muestras deben ser precintados con una etiqueta de papel engomado que se colocará sobre el tapón y se extenderá de uno a otro lado. La firma del médico debe ir sobre la etiqueta en la parte que ésta une el tapón al frasco. No se utilizará esparadrapo como precinto, porque puede ser quitado y reemplazado por otro. Si no pueden practicarse inmediatamente los análisis, los productos deben conservarse en sitio fresco.

No deben añadirse preservativos, pues ellos pueden interferir en los métodos analíticos y ser

productos de interés toxicológico. Si hay que enviar las muestras a distancia, se envolverán los frascos con papel y se colocarán en una caja de cartón con hielo seco.

Para los análisis correspondientes se tomarán los siguientes materiales:

1. En intoxicaciones no mortales.
 - 1.1 Frascos que han contenido el o los productos tóxicos y de los cuales estos han sido extraídos.
 - 1.2 Orina preferentemente de 24 horas.
 - 1.3 Sangre: 10 a 15 c.c.
 - 1.4 Productos vomitados y los primeros lavados de estómago.
 - 1.5 Heces.
 - 1.6 Grasa corporal obtenida por biopsia (si se sospecha de solventes orgánicos o insecticidas clorados).
 - 1.7 Mechón de pelo, uñas de manos y pies en caso de que se sospeche arsénico.
 - 1.8 Alimentos.
 - 1.9 Resumen de la historia clínica que incluya: edad, sexo, síntomas y signos, tiempo transcurrido entre ingestión o exposición al tóxico y la aparición de primeros síntomas, nombre de las sustancias sospechosas, diagnóstico de impresión y tratamiento efectuado hasta la toma de la muestra.
 2. En las intoxicaciones mortales.
 - 2.1 Estómago y contenido.
 - 2.2 Hígado, al menos la mitad.
 - 2.3 Riñones, por lo menos uno.
 - 2.4 De 50 a 100c.c. de sangre, (punción cardiaca) que debe llenar completamente el frasco.
 - 2.5 Los pulmones.
 - 2.6 El cerebro, al menos la mitad.
 - 2.7 Resumen de la historia clínica tal como se ha anotado para intoxicaciones no mortales.

La autopsia debe realizarse antes del embalsamamiento. También hay que tener cuidado al tomar las muestras para el estudio anatomopatológico, que no sean contaminadas por los antisépticos u otros productos químicos.
- Instrucciones para la preparación y envío de muestras de grasa obtenidas por biopsia para la determinación de los compuestos solubles en las grasas**
1. Es conveniente obtener la muestra de grasa del tejido subcutáneo de la parte anterior del abdomen.

2. Se libera la muestra de todo material extraño y se pesan 2.5 gramos de grasa previamente secada con papel toalla.
3. Inmediatamente después de pesada la muestra, se coloca en un frasco pequeño de boca ancha. Se congela.
4. No usar preservativos. Si los compuestos clorados son los únicos cuyos análisis interesan, entonces puede usarse formaldehído al 10%.
5. Tapar bien el envase. La etiqueta debe llevar la información siguiente:
 - a) Nombre del paciente
 - b) Peso de la muestra en gramos (con dos decimales)
 - c) Fecha de la toma de la muestra
 - d) Nombre del médico
6. Las muestras congeladas deben ser enviadas en hielo seco y por el medio de transporte más rápido. Si están preservadas con formaldehído, pueden enviarse por correo terrestre.

Instrucciones para envíos de contenidos estomacales, orina, tejidos u otros materiales para análisis toxicológicos

1. A las muestras no se les agrega formaldehído, ni otros preservativos.
2. Las muestras deben ser enviadas congeladas con hielo seco.
3. Los paquetes deben llevar escrito las palabras "FRAGIL", "DESPACHAR", "REFRIGERAR CUANDO LLEGUE".
4. Las muestras se enviarán por la vía más rápida de transporte.
5. Cada muestra de un órgano o tejido deberá colocarse en un frasco aparte.
6. Las muestras de orina pueden preservarse con unas pocas gotas de formaldehído al 10% y enviarse por correo ordinario (no en hielo seco).
7. Las muestras de insecticidas sospechosos de haber causado envenenamiento deben ser enviadas en un paquete completamente separado de las muestras biológicas, debido a la posibilidad de contaminación.
8. Si van a ser enviados ropas u otros objetos, deben ser empaquetados aparte.
9. Todas las muestras deben ser claramente rotuladas para evitar posibles errores.
10. Resumen historia clínica tal como se ha anotado para intoxicaciones no mortales.
11. Enviar a:

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
LABORATORIO DE SANIDAD DEL
AMBIENTE

Avenida Eldorado con carrera 50
Apartado Aéreo 80334, Bogotá.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Juhl, E.: Deaths from Phosphotigmine Poisoning in Denmark. Danish Medical Bulletin, 18, Suppl I: 1-112, 1971.
- 2.— Grob, D.: Therapy of Myasthenia Gravis. En: Koelle, G. B., Ed. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Handb. d. exp. Pharmak. Springer Verlag. Berlin, 1963.
- 3.— Leopold, I. I., Krishna, N.: Local Use of Anticholinesterase Agents in Ocular Therapy. En: Koelle, G. B., Ed. Cholinesterases and Anticholinesterase Agents. Handb. d. exp. Pharmak. Springer Verlag. Berlin, 1963.
- 4.— Ministerio de Agricultura, Oficina de Planeamiento del sector agropecuario, OPSA. Insumos agropecuarios, pp. 31-59, 1976.
- 5.— Baute, O.: Programa integrado de plaguicidas. Presentado al Taller de Plaguicidas, Neiva, Enero 1979. En mimeógrafo.
- 6.— Instituto Colombiano Agropecuario, División de Supervisión de Insumos Agrícolas, Sección Supervisión Plaguicidas. Plaguicidas de uso agrícola, defoliantes y reguladores fisiológicos de las plantas registradas en Colombia. Bogotá, Septiembre 1978. En mimeógrafo.
- 7.— Galán, R., Gómez, M., Velasco, F., Laverde de Fandiño, H. y Guerrero, E.: Investigación epidemiológica de la intoxicación alimenticia presentada en el municipio de Chiquinquirá. Tribuna Médica (Colombia) 34 (9): 353-365, 1969.
- 8.— Davies, J. E.: Aspectos médicos del envenenamiento con pesticidas, diagnóstico y tratamiento. En: Enfoque agromédico al manejo de pesticidas, Proyecto UC/AID de manejo de plagas y protección ambiental relacionada, Berkeley, pp. 59-66, 1976.
- 9.— Sim, V. M.: Diagnosis and Therapy for Anticholinesterase Poisoning. JAMA 192: 403-404, 1965.
- 10.— Micolta, M. F.: Intoxicación producida por pesticidas en individuos tratados en el Hospital de Guamo (Tolima). Presentado al VI Congreso Colombiano de Salud Pública. Ibagué, 1978.
- 11.— Hernández, E.: Informe de Actividades en el uso y control de plaguicidas en el Departamento de Córdoba. Presentado al Taller de Plaguicidas, Neiva, Enero 1979. En mimeógrafo.
- 12.— Servicio Seccional de Salud del Cesar. Comunicación personal.
- 13.— Midió, A. F.: Aspectos da análise toxicologica de insecticidas en material biologico. Dissertação apresentada a Faculdade de Ciências Farmacéuticas da Universidad de Sao Paulo para obtenção do grau de Mestre, Sao Paulo, 1974.
- 14.— Eto, M.: Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. CRC Press Inc., Cleveland, 1974.
- 15.— Namba, T.: Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus Compounds and its Clinical Effects. Bull WHO 44: 289-307, 1971.
- 16.— Fernández, G. J.: Intoxicación por plaguicidas, fisiopatología, clínica, tratamiento. Talleres gráficos de A. Monteverde & Cia. Montevideo, pp. 211-283, 1970.
- 17.— Melnikov, N.N.: Chemistry of Pesticides. Springer Verlag, New York, pp. 480, 1971.
- 18.— Hayes, W. J.: Manual clínico sobre sustancias tóxicas, tratamiento de emergencia en caso de intoxicación con venenos empleados contra plagas. Publicación científica N° 143, OPS/OMS, Washington, 1966.

- 19.— Murphy, S. D.; Pesticides. En: Casarett, L. J., Doull, J. Eds. Toxicology, The Basic science of Poisons. MacMillan Publishing Co. New York, pp. 408-453, 1975.
- 20.— Barberá, C.: Pesticidas agrícolas. Omega, Barcelona, pp. 146-200, 1947.
- 21.— Williams, R. T.: Detoxication Mechanisms, the Metabolism and Detoxication of Drugs, Toxic Substances and Other Organic Compounds. John Wiley & Sons Inc., New York, pp. 695-702, 1959.
- 22.— Hollingworth, R. M.: Comparative Metabolism and Selectivity of Organophosphate and Carbamate Insecticides. Bull WHO 44:155-170, 1971.
- 23.— Augustinsson, K. B.: Comparative Aspects of the Purification and Properties of Cholinesterases. Bull WHO 44: 81 -89, 1971.
- 24.— Adrian, E. D., Feldberg, W. and Kilby, B. A.: The Cholinesterase Inhibiting Action of Fluorophosphonates. Brit. J. Pharmacol. 2:56-58, 1947.
- 25.— Koelle, G. B.: Anticholinesterase Agents. En: Goodman, L. S., Gilman, A. Eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. The MacMillan Co., New York, pp. 442-465, 1970.
- 26.— Holmstedt, B.: Distribution and Determination of Cholinesterases in Mammals. Bull WHO 44:99-107, 1971.
- 27.— Aldridge, W. N.: The Nature of the Reaction of Organophosphorus Compounds and Carbamates with Esterases. Bull WHO 44: 25-30, 1971.
- 28.— Fukuto, T. R.: Relationships between the Structure of Organophosphorus Compounds and their Activity as Acetylcholinesterase Inhibitors. Bull WHO 44:31-42, 1971.
- 29.— Reiner, E.: Spontaneous Reactivation of Phosphorylated and Carbamylated Cholinesterases. Bull WHO 44:109-112, 1971.
- 30.— Dauterman, W. C.: Biological and Nonbiological Modifications of Organophosphorus Compounds. Bull WHO 44: 133-150, 1971.
- 31.— Aldridge, W. N. and Johnson, M. K.: Side Effects of Organophosphorus Compounds: Delayed Neurotoxicity. Bull WHO 44:259-263, 1971.
- 32.— Hayes, W. J.: Studies on Exposure During the Use of Anticholinesterase Pesticides. Bull WHO 44: 277-288, 1971.
- 33.— Brattsten, L. B. and Wilkinson, C. F.: Insecticide Solvents: Interference with Insecticidal Action. Science 196: 1211, 1977.
- 34.— Wilkinson, C. F.: Effects of Synergists on the Metabolism and Toxicity of Anticholinesterases. Bull WH 044:171-190, 1971.
- 35.— Calabrese, A. I., Astolfi, E. A.: Toxicología. Kapeluz, Buenos Aires, pp. 221-250, 1969.
- 36.— Du Bois, K.: The Toxicity of Organophosphorus Compounds to Mammals. Bull WHO 44:233-240, 1971.
- 37.— Davies, J. E., Barquet, A., Freed, V. H., Haque, R., Morgade, C., Sonneborn, R. E. and Vaclaveck, C.: Human Pesticide Poisoning by a Fat-soluble Organophosphate Insecticide. Arch. Environ. Health 30: 608-613, 1975.
- 38.— Gaines, T. B.: Acute Toxicity of Pesticides. Toxicol. Appl. Pharmacol. 14: 515-534, 1969.
- 39.— Johns, R. J. and Mc Quillen, M. P.: Syndrome Simulating Myasthenia Gravis: Asthenia with Anticholinesterase tolerance. Ann. N. Y. Acad. Sci. 135:385-397, 1966.
- 40.— Tabershaw, I. and Cooper, W.: Sequelae of Acute Organic Phosphate Poisoning. J. Occup. Med. 8:5-20, 1966.
- 41.— Rodnitzky, R. L., Levin, H. S. and Mick, D. L.: Occupational Exposure to Organophosphate Pesticides: A Neurobehavioral Study. Arch. Environ. Health 30:98-103, 1975.
- 42.— Lores, E. M., Bradway, D. E. and Moseman, R. F.: Organophosphorous Pesticide Poisoning in Humans: Determination of Residues and Metabolites in Tissues and Urine. Arch. Environ. Health 33: 271-276, 1978.
- 43.— Grob, D., Garlick, W. L. and Harvey, A. M.: Toxic Effects of the Anticholinesterase Insecticide Parathion. Bull. Johns Hopkins Hosp. 87:106-129, 1950.
- 44.— Howard, J. K., East, N. J. and Chaney, J. L.: Plasma Cholinesterase Activity in Early Pregnancy. Arch. Environ. Health 33: 277, 1978.
- 45.— Instituto Nacional de Salud, Grupo Sanidad del Ambiente. Datos sin publicar.
- 46.— Meeter, E., Wolthuis, O. L. and Van Benthem, R. M.J.: The Anticholinesterase Hypothermia in the Rat: Its Practical Application in the Study of the Central Effectiveness of Oximes. Bull WHO 44: 251-257, 1971.
- 47.— Valencia, C., Córdoba, D., Echeverri, J., Mantilla, B. y Cano, G. de Córdoba, E.: Nuevo método para el tratamiento de las intoxicaciones por fosforados orgánicos con difenhidramina. Ant. Med. (Colombia) 20: 249-256, 1970.
- 48.— Osorio, R. G., Isaza, J., Córdoba, D. de Córdoba, E., López, D. y García, S.: Efecto protector de algunas aminos frente a distintos tóxicos. Tratamiento de la intoxicación por organofosforados en el perro con un antihistamínico carente de acciones centrales. Ant. Med. (Colombia) 23:195-209, 1973.
- 49.— Fernández, G., Díaz Gómez, M. I. y Castro, J. A.: Cholinesterase Inhibition by Phenothiazine and Nonphenothiazine Antihistaminics: Analysis of its Postulated Role in Synergizing Organophosphate Toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 31: 179-190, 1975.
- 50.— Astolfi, E.: Organophosphorus Insecticide Poisoning in Argentina. En: Deichmann, W. B. Ed. Pesticides Symposia. University of Miami School of Medicine, Miami, pp. 193-194, 1970.
- 51.— West, I.: Sequelae of Poisoning from Phosphate Ester Pesticides. En: Deichmann, W. B. Ed. Pesticides Symposia. University of Miami School of Medicine, Miami, pp. 171-175, 1970.
- 52.— NINCDS Notes. Reye Syndrome. Ann. Neurol. 4: 45-46, 1978.
- 53.— Cohen, E. M., Meeter, E. and Wolthuis, O. L.: Reversible Necrosis in Striated Muscle Fibers of the Rat after Severe Intoxication with Various Cholinesterase Inhibitors. En: Deichmann, W. B. Ed. Pesticides Symposia. University of Miami School of Medicine, Miami, pp. 195-196, 1970.
- 54.— Proctor, N. H. and Casida, J.: Organophosphorus and Methyl Carbamate Insecticide Teratogenesis. Science 190:580, 1975.
- 55.— Van Bao, T., Szabo, I., Ruzicska, P. and Czeizel, A.: Chromosome Aberrations in Patients Suffering Acute Organic Phosphate Insecticide Intoxication. Human Genetik 24:33-57, 1974.
- 56.— Tomatis, L., Agthe, C., Bartsch, H., Huff, J., Montesano, R., Saracci, R., Walker, E. and Wilbourn, J.: Evaluation of the Carcinogenicity of Chemicals: A Review of the Monograph Program of the International Agency for Research on Cancer (1971-1977) Cancer Research 38: 877-885, 1978.