CONSEJERÍA DE SALUD

RESPUESTA ANTE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR PLAGUICIDAS

MANUAL PARA EL SANITARIO VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

JUNTA DE ANDALUCIA

AUTORES:
Cristóbal Avivar Oyonarte, Andrés Candau Fernández-Mensaque, Miguel Delgado Rodríguez, Cristóbal Gómez Pérez, Javier Guillén Enríquez, Antonio Hernández Jerez, Francisco Laynez Bretones, Porfirio Marín Martínez, Tesifón Parrón Carreño, Antonio Pla Martínez, José Luis Serrano Ramírez, Fernando Yélamos Rodríguez.

COORDINADORES DE LA EDICIÓN:
Javier Guillén Enríquez, José Luis Serrano Ramírez

Edita:
Consejería de Salud. Dirección General de Salud Pública y Participación.
Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación.
Delegación Provincial de Salud de Almería.

I.S.B.N.: 84-8486-089-2
Depósito Legal: SE-658/2003

1. TOXICIDAD DE LOS PLAGUICIDAS

Antonio Hernández Jerez, Antonio Pla Martínez
Depto. Medicina Legal y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada
ajerez@ugr.es, apla@ugr.es

Conceptos básicos toxicológicos
Absorción de los plaguicidas.
Plaguicidas. Clasificación.
Plaguicidas más frecuentemente implicados en intoxicaciones agudas en nuestro medio

I. CONCEPTOS BÁSICOS TOXICOLÓGICOS

La EPA (Environment Protection Agency, Ministerio de Medio Ambiente Americano) considera que hay más de 865 ingredientes activos de plaguicidas que se encuentran disponibles en miles de formulaciones comerciales. Para evitar riesgos sobre la salud, antes de registrar un nuevo plaguicida (o al reconsiderar uno previamente comercializado) diferentes organismos reguladores evalúan los estudios científicos realizados al respecto con objeto de garantizar la ausencia de efectos adversos. Este proceso está destinado a evaluar el impacto sobre la salud de los plaguicidas y se denomina "evaluación de riesgos". Consta de los siguientes 4 pasos o fases:

1. Identificación de riesgos. Se trata de identificar los efectos adversos o tóxicos sobre la salud derivados de la exposición a plaguicidas. Para ello se suelen realizar estudios sobre animales de experimentación en laboratorios independientes que posteriormente son evaluados por los organismos reguladores antes de aceptarlos. El espectro de efectos adversos estudiados incluye desde irritación cutánea y ocular hasta cáncer y efectos sobre la reproducción.
2. Evaluación de la relación dosis-respuesta. La concentración de un plaguicida a la que se está expuesto es un determinante crucial de la magnitud de su efecto tóxico. En esta fase se hace un tratamiento matemático y gráfico de los datos obtenidos en la fase anterior, al objeto de establecer diferentes parámetros de toxicidad (p.ej., DL_{50}, NOAEL –máxima dosis del producto sin efecto adverso observable-, etc.)
3. Evaluación de la exposición. La exposición a plaguicidas puede ocurrir por vía respiratoria (inhalación), cutánea o digestiva. Entre las principales fuentes de exposición a plaguicidas destacan: los alimentos (puede haber residuos de plagui-

cidas tanto en su interior como en su superficie); a nivel doméstico (como insecticidas, matahormigas, antipolilla, etc.); el agua de bebida (los plaguicidas aplicados en los suelos agrícolas u otras estructuras pueden alcanzar aguas subterráneas o superficiales y terminar contaminando las aguas de consumo); y, finalmente, la exposición laboral u ocupacional (aplicadores de plaguicidas, recolectores, trabajadores de campo, etc.).

4. Caracterización del riesgo. En este momento se combina la información recogida en las tres fases anteriores y se tienen en cuenta las asunciones realizadas en la evaluación de la exposición así como las incertidumbres adoptadas a la hora de analizar las curvas dosis-respuesta. Al final se extraen conclusiones generales sobre la toxicidad de un plaguicida y sobre la exposición al mismo, con objeto de determinar el riesgo derivado de su uso.

De forma simplista se puede decir que: **riesgo = toxicidad x exposición**. Esto significa que el riesgo sobre la salud humana depende tanto de la toxicidad del plaguicida como de la posibilidad de entrar en contacto con él. Para que exista cierto riesgo es necesario un mínimo de toxicidad y un mínimo de exposición.

Normalmente, para hacer una evaluación de riesgos sobre la salud humana se requieren los siguientes tipos de ensayos de toxicidad realizados en animales de experimentación:

- Ensayos de toxicidad aguda administrando dosis únicas del plaguicida por vía oral, cutánea y respiratoria. Además, hay que realizar ensayos de irritación cutánea, ocular, así como de sensibilización cutánea y neurotoxicidad.
- Ensayos de toxicidad subcrónica: exposición repetida del plaguicida durante 30-90 días, administrándolo por vía oral, cutánea y respiratoria. Bajo este régimen se evalúa también la neurotoxicidad.
- Ensayos de toxicidad crónica, administrando el plaguicida a largo plazo, durante prácticamente toda la vida del animal (p.ej., dos años en el caso de las ratas). Así se determinan tanto los efectos crónicos (no cancerígenos) como los cancerígenos.
- Otros ensayos de toxicidad requeridos son los efectos sobre el desarrollo y reproducción, ensayos de mutagenicidad y test de disrupción endocrina.

II. ABSORCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS

Para que un plaguicida manifieste su acción tóxica es necesario que alcance el lugar selectivo del órgano o tejido donde ejerce dicho efecto. Un requisito previo es que se absorba desde el exterior del organismo hasta la sangre y, desde aquí, difunda a los diferentes tejidos. En algunos de ellos ejercerá el efecto tóxico, en otros se podrá acumular (especialmente el tejido graso) si su estructura química así lo permite y, a nivel del hígado, sufrirá preferentemente su biotransformación. Ésta consiste en una serie de reacciones químicas que afectan a la estructura química del plaguicida y que van encaminadas a hacerlo más polar (hidrosoluble) con objeto de facilitar así su eliminación. Esas reacciones, de camino, pueden disminuir la toxicidad del producto aunque en numerosas ocasiones ocurre todo lo contrario, es decir, se produce una auténtica bioactivación, generando un metabolito más activo que la molécula original (sería el caso de algunos insecticidas organofosforados). Finalmente, el plaguicida como tal o

sus metabolitos polares son eliminados del organismo, fundamentalmente por vía renal.

- Absorción por vía oral. Suele ser el resultado de una ingestión accidental de alimentos contaminados, de manipulación negligente del plaguicida o de un intento de autolisis.
- Absorción cutánea. Es la principal vía de absorción en el medio laboral de plaguicidas no fumigantes. La mayor o menor gravedad de la exposición dérmica depende de la toxicidad cutánea del plaguicida, de la velocidad de absorción a través de la piel, de la superficie cutánea expuesta al plaguicida, de la cantidad total del producto que alcanza la piel y del tiempo total que está en contacto con la misma. Por la piel se absorbe un promedio del 10% del producto que entra en contacto con la misma.
- Absorción respiratoria. Por vía inhalatoria pueden entrar vapores, polvos o aerosoles de plaguicidas. Esta vía es especialmente importante, desde el punto de vista de la gravedad de la intoxicación, en el caso de la exposición a plaguicidas fumigantes. La importancia de la absorción por vía respiratoria depende de las características físicas del ingrediente activo, la formulación y la técnica de aplicación. En general, la exposición inhalatoria es inferior al 1% de la dérmica a causa de que pocos ingredientes activos son suficientemente volátiles y la mayoría de las técnicas de aplicación generan tamaños de gota superiores a 50 µm de diámetro aerodinámico, que no son inhalables.

III. PLAGUICIDAS. CLASIFICACIÓN

Los plaguicidas, según el R.D. 3349/1983, son las sustancias o ingredientes activos, así como las formulaciones o preparados que contengan uno o varios de ellos, destinadas a destruir o prevenir la acción de organismos nocivos o indeseables. Estos organismos pueden ser animales, vegetales y microorganismos nocivos.

Los plaguicidas se presentan bajo la forma de polvos, emulsiones y soluciones en diferentes disolventes (keroseno, xileno, etc.), cuya acción tóxica, tanto aguda como crónica, debe ser considerada también en caso de intoxicación por estos productos. De hecho, en la formulación de un plaguicida se encuentran los siguientes componentes:

Ingrediente o principio activo (es el plaguicida propiamente dicho).
Ingredientes inertes (modifican las características de dosificación o aplicación).
Coadyuvantes (modifican las propiedades fisico-químicas del ingrediente activo).
Aditivos (colorantes, repulsivos, eméticos, etc).

Los plaguicidas se pueden clasificar de diferentes formas, pero desde el punto de vista toxicológico interesa destacar las tres siguientes:

1. En cuanto a su acción preferente. Estos productos, según su acción específica sobre la plaga o enfermedad que controlen (efecto biológico) reciben los nombres de: insecticidas, acaricidas, fungicidas, herbicidas, nematocidas, rodenticidas, bactericidas, helicidas, algicidas, avicidas, larvicidas, ovicidas, pediculicidas, piscicidas, predicidas, silvicidas, termicidas, etc.
2. En cuanto a su grado de toxicidad. Esta clasificación se hace atendiendo básicamente a su toxicidad aguda expresada en DL_{50} (oral o dérmica para la rata) o en

CL_{50} (vía respiratoria para la rata). De acuerdo con nuestra legislación (R.D. 3349/1983 y R.D. 162/1991) tendríamos los siguientes tipos:

a) Nocivos. Aquéllos que por cualquier vía de penetración sólo pueden entrañar riesgos de gravedad limitada.
b) Tóxicos. Los que pueden entrañar riesgos graves, agudos o crónicos.
c) Muy tóxicos. Conllevan riesgos extremadamente graves, agudos o crónicos, e incluso la muerte.

3. Según su grupo químico. Es la de mayor interés sanitario, ya que los efectos sobre la salud son característicos y diferentes para cada uno de los grupos definidos. La OMS (1992) utiliza en sus publicaciones los siguientes grupos: organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, bipiridilos, clorofenoxiacidos, cloro y nitrofenoles, organomercuriales.

Los plaguicidas difieren entre sí en el modo de acción, captación por el organismo, metabolismo, eliminación y toxicidad para el hombre. Para aquellos plaguicidas de elevada toxicidad aguda pero que son fácilmente metabolizados y eliminados, el principal riesgo radica en las exposiciones agudas, es decir, las que se producen en cortos periodos de tiempo. Otros productos, por el contrario, presentan una menor toxicidad aguda, pero tienen una gran tendencia a acumularse en el organismo, de ahí que sus principales riesgos tóxicos estén en relación con la exposición crónica a bajas concentraciones. Existe también un tercer grupo de plaguicidas que, a pesar de ser rápidamente eliminados, inducen efectos biológicos persistentes, de ahí que presenten un riesgo especial tras la exposición crónica a dosis bajas.

Aunque los efectos agudos sistémicos son los más importantes, sin embargo no hay que olvidar que muchos de los plaguicidas que actúan de forma sistémica (o sus contaminantes volátiles) también pueden producir reacciones locales tras una exposición tópica sobre los ojos, la piel o el tracto respiratorio. Estos efectos son dignos de consideración porque muchos individuos expuestos pueden presentar reacciones tópicas locales en ausencia de sintomatología sistémica.

IV. PLAGUICIDAS MÁS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN INTOXICACIONES AGUDAS EN NUESTRO MEDIO

A lo largo de los dos últimos años (2000 y 2001) se han contabilizado un total de 266 intoxicaciones agudas en las que ha sido posible identificar el plaguicida o plaguicidas responsables, pues no es raro observar casos con dos, tres e incluso cuatro productos comercializados (en ocasiones, alguno de esos productos está constituido por mezcla de dos ingredientes activos, es decir de dos plaguicidas).

Los principales plaguicidas implicados, en orden descendente, son los siguientes: carbamatos (suponen el 48% de todas las intoxicaciones), organofosforados (13%), endosulfán (un insecticida organoclorado, un 8%), piretroides (8%), insecticidas neonicotinoides (imidacloprid y acetamiprid, un 6.4%), insecticidas inhibidores de la síntesis de quitina (fenilbenzoilureas, un 5.6%), piridaben (4.5%), abamectina (3.8%), paraquat (3.8%), piriproxifén (3.8%), Bacillus turigensis (3.0%), fungicidas ditiocarbamatos (3.0%), derivados de la formamidina (1.9%) y tebufenozida (1.5%). Se han identificado otros compuestos, pero no se destacan por ser de muy baja frecuencia (menos de 3 casos). A continuación se van a comentar las principales características toxicológicas de estos plaguicidas.

I. INSECTICIDAS

1. Organoclorados (endosulfán)
2. Organofosforados (clorpirifós, diazinón, dimetoato, fentión, malatión, paratión, metamidofós, metil-oxidemetón, etc.).
3. Carbamatos (metomilo, oxamilo, carbofurano, etc.)
4. Piretrinas y piretroides (acrintrín, cipermetrín, bifentrín, tralometrina, etc.)
5. Neonicotinoides (imidacloprid, acetamiprid)
6. Abamectina
7. Amitraz
8. Bacillus thurigensis
9. Insecticidas reguladores del crecimiento
   - Fenilureas (buprofezín, flufenoxurón, lufenurón, teflubenzurón)
   - Tebufenozida
   - Piriproxifén
10. Piridabén

II. FUNGICIDAS

1. Tiocarbamatos (macozeb, metam-sodio, tiram, ziram, zineb, etc.)
2. Clortalonil
3. Dimetomorf
4. Iprodiona
5. Tiabendazol
6. Procloraz
7. TCMTB. Benzotiazol.
8. Cloro y nitrofenoles

III. HERBICIDAS

1. Bipiridilos (paraquat, diquat)
2. Triazinas (atrazina, simazina, cianazina, propazina)
3. Clorofenoxiácidos (2,4-diclorofenoxiacético, 2,4,5-triclorofenoxiacético, etc.)

IV. OTROS

I. INSECTICIDAS

1. Organoclorados

Son compuestos orgánicos, de bajo peso molecular, con estructura cíclica y que presentan átomos de cloro en su molécula. Estructuralmente se dividen en 3 grupos: derivados clorados del etano (DDT, metoxiclor), ciclodienos (endosulfán, aldrín, dieldrín, endrín), y derivados clorados del ciclohexano (hexaclorociclohexano, hexaclorobenceno).

Su elevada liposolubilidad tiene una doble consecuencia: en primer lugar, una vez ingresados en el organismo se eliminan con dificultad y de forma bastante lenta y, en segundo lugar, se acumulan en el tejido adiposo del organismo de forma proporcional a la exposición, aunque sin causar efecto nocivo aparente. Sin embargo, pueden ser movilizados por la lipolisis en situaciones de ayuno, infecciones, cáncer, embarazo, o

por la administración prolongada de algunos medicamentos (fenobarbital, etc.). Por estas razones, su uso está disminuyendo cada día más y están prohibidos o restringidos en algunos países. Asimismo se acumulan en la cadena alimentaria y persisten en el ambiente; es decir, no son biodegradables.

Se absorben eficazmente por vía respiratoria y digestiva, aunque también pueden penetrar fácilmente a través de la piel intacta debido a su elevada liposolubilidad (salvo el DDT). La biotransformación del DDT es extraordinariamente lenta y consiste en una deshalogenación reductiva, con formación de DDE (de vida media aún más larga), cuya presencia en sangre indica una exposición de larga duración. Por el contrario, la detección de DDT indica una exposición reciente.

La acción tóxica principal de los organoclorados tiene lugar sobre el sistema nervioso, tanto central como periférico, dando lugar a una estimulación del mismo, por mecanismos no del todo conocidos, aunque parece jugar un papel importante la inhibición de la Ca,Mg-ATPasa y un bloqueo (antagonismo) del receptor del GABA, neurotransmisor inhibidor.

Una interesante propiedad de los plaguicidas organoclorados es su capacidad de inducir enzimas hepáticas que intervienen en la biotransformación de xenobióticos, entre ellas las monooxigenasas (oxidasas de función mixta) y las transferasas. La consecuencia fisiológica de este proceso es un metabolismo más acelerado tanto de compuestos endógenos (hormonas esteroideas) como de xenobióticos. Así, la impregnación previa con compuestos organoclorados podría potenciar los efectos de algunos plaguicidas organofosforados dado que, en su biotransformación, generan metabolitos activos (oxones).

Además, son hepatonefrotóxicos (por poseer átomos de cloro en su molécula) y sensibilizan el miocardio (riesgo de aparición de arritmias si se administran aminas biógenas como tratamiento de la intoxicación), son cancerígenos sobre animales de experimentación y, por último, ejercen un efecto irritante sobre las mucosas.

La intoxicación aguda por organoclorados produce estimulación del sistema nervioso central y periférico, con hiperreflexia, parestesias, temblores, irritabilidad, ansiedad, confusión, cefaleas, vértigo y marcha anormal. Los casos más graves presentan un cuadro convulsivo epileptiforme. La causa de muerte suele ser parálisis respiratoria o fibrilación ventricular. Afortunadamente, en la mayoría de los casos se produce una recuperación en las primeras 24 horas.

En la actualidad se utilizan cada vez menos, siendo el endosulfán (Entomofín®, Metofán®, Luqsulfán®, Thimul®) el organoclorado más usado en nuestro medio. Como éster del ácido sulfuroso no se parece estructuralmente al resto de ciclodienos aunque su toxicidad animal y humana es muy similar. Sufre una mínima acumulación en organismos y una breve persistencia en el ambiente, ya que se hidroliza lentamente en agua y ácidos, aunque rápidamente en álcalis, dando lugar a alcohol y a SO_2. La DL_{50} en ratas es de 43 mg/kg en machos y 18 mg/kg en hembras, diferencia que radica en que los machos lo metabolizan más intensamente. La producción de metabolitos hidrosolubles explica la rápida excreción del endosulfán. Cuando se administra en dosis altas aparece en la leche. No hay evidencias de carcinogénesis en ratas y ratones y sólo a dosis altas ejerce efectos sobre la reproducción. Desde el punto de vista clínico, las intoxicaciones accidentales en humanos originan arcadas, vómitos, diarrea, agitación, convulsiones tónico-clónicas, espuma alrededor de la boca, disnea, apnea, cianosis y pérdida de la conciencia. Las intoxicaciones en el medio laboral suelen estar precedidas

de síntomas prodrómicos, tales como malestar general, vómitos, vértigo, debilidad y confusión.

2. Organofosforados (OP)

Son básicamente ésteres del ácido fosfórico. Algunos de los más conocidos son: paratión, metil-paratión, malatión, metil-pirimifós, metil-azinfós, fentión, diazinón, diclorvós, dimetoato, metamidofós. Estos compuestos han reemplazado en parte a los organoclorados ya que son menos persistentes en el ambiente y no se acumulan ni en la naturaleza ni en el organismo, ya que son biodegradables (se hidrolizan en presencia de álcalis).

Penetran fácilmente en el organismo por todas las vías. La vía dérmica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones y muchos compuestos producen irritación de la piel. La aplicación de estos productos en forma de aerosoles favorece su inhalación, lo que puede dar lugar a una disfunción reactiva de vías aéreas por efecto local sobre la mucosa traqueo-bronquial. Generalmente, la irritación se limita a las vías aéreas superiores, aunque también se ha observado de forma ocasional disnea y pesadez torácica. Además de dar lugar a efectos irritantes característicos, también pueden provocar síntomas inespecíficos, tales dolor de cabeza y náuseas.

La vida media de los organofosforados y sus productos de degradación es relativamente corta (horas o días). Su biotransformación se realiza principalmente a nivel hepático mediante oxidación, hidrólisis y conjugación, aunque las esterasas plasmáticas pueden desempeñar un papel destacado en la exposición crónica. Sus principales metabolitos son alquilfosfatos y fenoles, que se eliminan casi exclusivamente por la orina y, en menor cantidad, por heces y aire espirado.

Muchos plaguicidas organofosforados no son directamente activos, sino que son activados, principalmente en el hígado, a productos tóxicos (oxones, inhibidores potentes de la acetilcolinesterasa). Casi siempre, estas oxidaciones se dan en el retículo endoplásmico liso hepático que, como hemos visto anteriormente, puede ser inducido por algunos compuestos, entre otros los agentes organoclorados; de ahí el riesgo de la utilización conjunta o secuencial de estos compuestos.

Su acción tóxica se ejerce por tres mecanismos:

- toxicidad directa sobre parénquimas (pulmón, hígado, riñón, médula ósea).
- inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) dentro del Sistema Nervioso.
- inhibición de la esterasa neurotóxica o esterasa diana de la neuropatía (NTE).

Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida de forma irreversible por un organofosforado, queda un exceso de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas que sigue ejerciendo su efecto sobre sus receptores muscarínicos y nicotínicos. Las consecuencias clínicas de estimulación de estos receptores se desarrollan en otro capítulo.

La gravedad de la intoxicación depende no sólo del grado de inhibición de la acetilcolinesterasa sino también de la velocidad con que el enzima es inhibido. En ausencia de lesión cerebral posthipóxica, la sintomatología se recupera del todo en los primeros 10 días si el tratamiento se instauró precozmente.

El cuadro clásico de intoxicación por agentes organofosforados se ha complicado en los últimos años por el reconocimiento de signos adicionales y persistentes de neurotoxicidad y que configuran tres síndromes diferentes. El primero de ellos es un estado paralítico denominado síndrome intermedio, consistente en una secuencia de signos neurológicos que aparecen entre 24 y 96 h después de la crisis colinérgica aguda, pero

antes de la aparición de la neuropatía retardada y que puede durar desde varios días hasta varias semanas. Los principales efectos son los siguientes: debilidad de músculos inervados por nervios motores craneales, debilidad e incluso parálisis de músculos respiratorios, músculos flexores del cuello y músculos proximales de las extremidades. Estudios clínicos y experimentales recientes relacionan este síndrome con la gravedad de la intoxicación (no con el OP responsable) y con la inhibición prolongada de la AChE en eritrocitos, cerebro y placa motora, lo que indica una afectación pre y postsináptica de la transmisión neuromuscular.

Un segundo síndrome lo constituye la polineuropatía retardada inducida por organofosfatos (OPIDP), cuyos síntomas aparecen al cabo de 10-21 días de la exposición a algunos organosfosforados (p.ej., metamidofós). Inicialmente aparecen parestesias pero posteriormente desarrollan una importante debilidad motora que progresa de forma ascendente. La flaccidez inicial y debilidad muscular en brazos y piernas, junto a una marcha torpe y arrastrando los pies, es sustituida por espasticidad, hipertonía, hiperreflexia, clonus y reflejos anormales, indicativo de lesión de tractos piramidales y un síndrome permanente de neurona motora superior. El sitio de acción parece ser una proteína denominada esterasa neurotóxica o esterasa diana de la neuropatía (NTE).

Un tercer tipo de manifestación clínica diferente, y que entraría dentro de los efectos a largo plazo, lo constituye la sintomatología que persiste durante varios meses tras la exposición a altas concentraciones de organofosforados y que da lugar a manifestaciones neurológicas y psiquiátricas que configuran el denominado trastorno neuropsiquiátrico crónico inducido por organofosforados (COPIND). Este cuadro consiste en déficits de la memoria y de la capacidad de abstracción, baja puntuación en tests psicomotrices y descensos subclínicos en la sensibilidad vibrotactil. Estos efectos no están mediados por una hiperactividad colinérgica, sino que obedecen a causas no del todo conocidas.

3. Carbamatos

Son sin duda los principales protagonistas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas en nuestro medio, destacando especialmente el caso del metomilo (Lannate®). La mayor parte de ellos son derivados del ácido N-metilcarbámico. Difieren de los insecticidas organoclorados por la ausencia de átomos de cloro y de los organofosforados por la ausencia de átomos de fósforo. Entre los más utilizados se encuentran: metomilo, oxamilo, aldicarb, carbofurano, propoxur, pirimicarb, carbaril. Al igual que los organofosforados son poco persistentes en el ambiente y tampoco se acumulan en el organismo, por lo que han reemplazado en parte a los orga-noclorados.

Se absorben en el organismo por todas las vías, incluida la piel. La biotransformación se realiza a nivel hepático mediante oxidación, hidrólisis y conjugación, siendo sus principales metabolitos los fenoles, que aparecen en orina. Los carbamatos, al igual que los organofosforados, inhiben la acetilcolinesterasa pero difieren toxicológicamente de éstos por unirse con menos fuerza y de forma reversible a la misma y por la duración de su efecto. En el caso de intoxicación por organofosforados los pacientes presentan síntomas durante 1-2 semanas, mientras que en la intoxicación por carbamatos los pacientes se recuperan en las primeras 24 horas. Afortunadamente, tanto la morbilidad como la mortalidad de los carbamatos es limitada por el carácter transitorio de la inhibición de la colinesterasa y la rápida reactivación enzimática. Otra distinción importante es que los carbamatos atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica por lo que

su toxicidad nerviosa es menor. No se ha demostrado neurotoxicidad retardada hasta el presente con ningún carbamato. Con respecto a las demás manifestaciones clínicas extraneurológicas, hay poca diferencia.

4. Piretrinas y piretroides (resmetrín, aletrín, deltametrín, cipermetrín, permetrín)

Las piretrinas son insecticidas de origen vegetal. El piretrum es un extracto parcialmente purificado de la flor de crisantemo que ha sido utilizado como insecticida durante más de 60 años. Sin embargo, el coste, la elevada biodegradabilidad y baja fotoestabilidad de las piretrinas limitan el uso de las mismas, siendo necesario un agente sinérgico (p.ej., butóxido de piperonilo, de baja toxicidad oral), o incluso otros plaguicidas, para aumentar su poder insecticida. Estos compuestos no se acumulan en el organismo y no son persistentes en el ambiente.

En general, la toxicidad aguda para el hombre es baja, la dosis letal de piretrinas estimada en humanos para las piretrinas es superior 1 g/kg. Penetran en el organismo por ingestión o inhalación. La absorción a través de la piel intacta es poco importante, sin embargo, en animales producen importantes efectos neurotóxicos por esta vía. Sufren una importante metabolización en el hígado (hidrólisis)

La reacción adversa más común deriva de su gran poder sensibilizante, efecto debido no a la propia piretrina sino a las lactonas sesquiterpeno que también van incluidas en el extracto. Estas sustancias producen rinitis alérgica y dermatitis de contacto:

- dermatitis de contacto: se trata de una dermatitis eritematosa, con vesículas y pápulas en zonas húmedas, e intenso prurito.
- reacciones anafilácticas: gran sensación de calor y picor en la cara, que se pone roja e hinchada; polinosis, con estornudos y descarga nasal; asma; alergia a sustancias, etc.

Los piretroides, o piretrinas sintéticas, son moléculas estructuralmente basadas en la piretrina, pero modificadas para mejorar su estabilidad. Algunos de ellos han ocasionado intoxicaciones profesionales en China de forma sistemática, con la siguiente sintomatología: vértigo, quemazón y picor en zonas descubiertas de la piel (que se agravan con la sudoración y el agua caliente). No obstante, los síntomas desaparecen 24 h después de la exposición. La toxicidad de los piretroides es mayor que la de las piretrinas (la DL_{50} del deltametrín en ratas es de 80 mg/kg) y, en el caso de personas adultas, dosis de 10 mg/kg por vía oral son capaces de producir convulsiones. Las piretrinas naturales son más tóxicas por contacto que por ingestión, mientras que los piretroides sintéticos son más potentes cuando se ingieren y menos susceptibles a la biotransformación por insectos y mamíferos. La ingestión de piretroides por vía oral origina dolor epigástrico, náuseas y vómitos, cefalea, vértigo, anorexia, fatiga, visión borrosa, parestesias, palpitaciones, fasciculaciones musculares y alteraciones de la conciencia.

En función de los síntomas que producen en animales de experimentación, los piretroides se clasifican en dos grupos: los que producen el denominado síndrome tipo I (ésteres que carecen del sustituyente α–ciano: piretrina, aletrina, tetrametrina, resmetrina, permetrina) y los que producen síndrome tipo II (ésteres que contienen el sustituyente α–ciano: cipermetrina, deltametrina, fenpropatrina, fenilvalerato). El síndrome tipo I comprende sólo efectos sobre el SNC de mamíferos mientras que el síndrome tipo II incluye, además, afectación de nervios periféricos.

No obstante, los piretroides no son sensibilizantes cutáneos ni irritantes, aunque producen signos de inflamación y ocasionan parestesias después de entrar en contacto con la piel. A dosis muy altas pueden producir daño permanente o duradero en nervios periféricos. Su mecanismo de acción consiste en inhibición de la Ca, Mg-ATPasa y en producir un retraso del cierre de los canales de sodio de neuronas localizadas en la piel, permitiendo así una entrada lenta de sodio al final de la despolarización. Además, los piretroides son también estimulantes del SNC.

5. Neonicotinoides

El imidacloprid (Confidor®) es un insecticida sistémico derivado de la nitroguanida que pertenece a la familia de los neonicotinoides. Varios agonistas nicotínicos con el sustituyente 6-cloro-3-piridinil son potentes insecticidas neonicotinoides de primera generación, p.ej., imidacloprid, acetamiprid (Z20 siprimil®) y tiaclorprid. Actualmente existen neonicotinoides de segunda generación que presentan el sustituyente clorotiazolil, entre los que destacan la clotiamidina y desmetiltiametoxam,

La cantidad necesaria para aplicar con una unidad de terreno es sustancialmente menor que la requerida por otros insecticidas tradicionales. Se absorbe por vía digestiva de forma rápida y completa. Se elimina prácticamente sin metabolizar por vía urinaria (70-80%) y por las heces (20-30%) en las primeras 48 h. Los metabolitos más importantes son el ácido 6-cloronicotínico, compuesto que también es activo sobre el sistema nervioso. Este metabolito puede conjugarse con glicina y eliminarse o bien ser reducido a guanidina. El imidacloprid es un insecticida moderadamente tóxico, con una DL_{50} en ratas de 450 mg/kg.

Actúa interfiriendo la transmisión de estímulos en el sistema nervioso del insecto, ocasionando un bloqueo de las vías nicotinérgicas, más abundantes en insectos que en animales de sangre caliente. El receptor nicotínico de los insectos (nAChR), a diferencia del de los mamíferos, es la diana principal de los insecticidas neonicotinoides. Se trata de un complejo receptor que incluye un canal iónico, regulado por agonistas y responsable de una neurotransmisión rápida. En vertebrados presenta 5 subunidades homólogas ensambladas entre sí que penetran por todo el espesor de la membrana sináptica. Estudios en animales indican que su toxicidad en mamíferos es relativamente baja ya que éstos presentan un subtipo de receptor nicotínico diferente al de los insectos, así como protección del SNC por medio de la barrera hematoencefálica.

La administración a animales de dosis moderadas o altas de este insecticida ocasiona activación del SNC similar a la producida por la nicotina y que se caracteriza por temblor, alteración de la función pupilar e hipotermia. Los signos derivados de su intoxicación son, por tanto, de tipo nicotínico, consistentes en fatiga, pinchazos, dolores y debilidad muscular, siendo especialmente grave la afectación de la musculatura respiratoria. La toxicidad crónica de este compuesto consiste en alteraciones tiroideas, hipercolesterolemia e inducción del citocromo P450 a nivel hepático. Aunque es débilmente mutagénico, hay evidencias de no carcinogénesis en humanos.

6. Abamectina

Este insecticida es una lactona macrocíclica perteneciente a la familia de las avermectinas, producida por la bacteria Streptomyces avermitiles como consecuencia de un proceso de fermentación natural. Debido a su acción parasiticida se ha empleado en medicina como fármaco antihelmíntico. No se absorbe bien por vía digestiva. La formu-

lación comercial de este insecticida produce irritación de piel y mucosa ocular, pudiendo absorberse por vía cutánea. Es muy tóxica para mamíferos (DL_{50} en ratas de 10 mg/kg). En animales de experimentación, la intoxicación aguda produce vómitos, midriasis, incoordinación muscular, temblor, letargia, convulsiones y coma. A dosis altas puede producir la muerte por insuficiencia respiratoria. En humanos, la ingestión de dosis altas (intoxicación grave) produce hipotensión, coma y aspiración broncopulmonar seguida de insuficiencia respiratoria.

7. Amitraz

Es un compuesto triazopentadieno con acción insecticida-acaricida perteneciente a la familia química de la formamidina (amitraz y formetanato). Su DL_{50} en ratas es superior a 500 mg/kg, por lo que se considera ligeramente tóxico para mamíferos. Se elimina fundamentalmente por vía renal sin metabolizar. Los síntomas descritos en humanos incluyen somnolencia, inconsciencia, miosis y, con menos frecuencia, bradicardia, insuficiencia respiratoria, hipotensión e hiperglucemia. Estos síntomas son el resultado de su efecto agonista parcial sobre los receptores adrenérgicos presinápticos α2D y empíricamente se han tratado con atropina.

8. Bacillus thurigensis

Es una bacteria natural presente en el suelo que produce toxinas capaces de originar alteraciones en insectos, pero sin afectar a humanos ni tampoco a los enemigos naturales de las plagas en numerosos cultivos. Hay diferentes cepas, cada una de ellas con actividad selectiva frente a determinados tipos de insectos. Para ser efectivo debe ser ingerido por los insectos durante la fase larvaria de desarrollo, por lo que en el insecto adulto no resulta eficaz. En animales y humanos es ligeramente tóxico, con una DL_{50} en ratas superior a 5000 mg/kg. Puede producir irritación tanto de la piel como de mucosas, incluida la mucosa ocular. Por vía respiratoria puede ocasionar también una ligera irritación bronquial, debido sobre todo a las propiedades físicas de la bacteria más que a sus propiedades biológicas. No presenta efectos sistémicos.

9. Insecticidas reguladores del crecimiento

A) Fenilureas.

Algunas ureas sustituidas (benzoilfenilureas) actúan como insecticidas por inhibir la síntesis de quitina. Entre ellas destacan buprofezín, flufenoxurón, lufenurón y teflubenzurón. La quitina, un polisacárido, es el principal constituyente del exosqueleto de los insectos, que les confiere protección física y, además, desempeña funciones fisiológicas. Teniendo en cuanta que los vertebrados y las plantas carecen de quitina, estos insecticidas no presentan otros efectos farmacológicos o tóxicos a las dosis requeridas, siendo seguros en humanos y perjudiciales para otros artrópodos. El metabolismo de estos compuestos consiste en la rotura del puente fenil-urea (reacción que también realizan algunas bacterias del suelo), dando lugar a benzoato y a un residuo de anilina. Este último puede sufrir posteriormente las reacciones de fase I y II del metabolismo, pero además puede unirse también a la hemoglonina y a la albúmina formando aductos utilizados para evaluar la exposición a estos productos. Sobre los eritrocitos, los residuos de anilina pueden producir metahemoglobinemia y, en algunos casos, anemia por cambios en su morfología. Su toxicidad más conocida consiste en un efecto irritante de la piel y mucosas. El butóxido de piperonilo reduce la efectividad de estos insecticidas.

No hay estudios sobre la toxicidad de las benzoilfenilureas en humanos.

B) Tebufenozida.

Es un insecticida regulador del crecimiento perteneciente a la familia de las bisacilhidrazinas. Es un agonista no esteroideo de la ecdisona que actúa sobre el receptor ecdisteroide, siendo capaz de mimetizar la acción de la hormona natural de la muda de los insectos (la 20-hidroxiecdisona). Por tanto, produce una muda prematura que conduce a la muerte de las larvas. El butóxido de piperonilo potencia la toxicidad de la tebufenozida. Estos insecticidas son seguros frente a insectos beneficiosos, por lo que presentan un perfil ecotoxicológico benigno.

C) Piriproxifén.

Es un insecticida regulador del crecimiento de los insectos, que ejerce un efecto agonista de la hormona juvenil. Al igual que los agonistas de la ecdisona (tebufenocida) afecta (interfiere) el desarrollo de los insectos pero no tiene ningún efecto sobre la mortalidad de los insectos adultos.

10. Piridabén

Es un insecticida, miticida y acaricida perteneciente a la familia de los compuestos organonitrogenados. Al igual que la rotenona, es un inhibidor específico de la NADH-ubiquinona óxidorreductasa (complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial). Por tanto, inhibe el transporte electrónico mitocondrial. Al igual que otros inhibidores de la NADH-ubiquinona óxidorreductasa, disminuye también la actividad ornitín decarboxilasa inducida, lo que explica su efecto antiproliferativo y antineoplásico. El butóxido de piperonilo, un inhibidor de monooxigenasas, disminuye la degradación metabólica de este compuesto.

II. FUNGICIDAS

1. Tiocarbamatos

Los tiocarbamatos y ditiocarbamatos son derivados de los ácidos tiocarbámico y ditiocarbámico, respectivamente. Entre ellos se encuentran: mancozeb, metam-sodio, tiram, maneb, zineb. Los ditiocarbamatos pueden unirse a varios metales divalentes y forman complejos más lipofílicos capaces de entrar en el SNC. La nomenclatura de los compuestos dimetil y etilén-bisditiocarbamato (EBDC) deriva de los metales catiónicos a los que están asociados (p.ej., hierro al ferbam, zinc al ziram, sodio al nabam, manganeso al maneb, zinc al zineb, etc.). Estos compuestos tienen una baja toxicidad aguda, con DL_{50} superiores a 6000 mg/kg. Aunque su toxicidad en animales de experimentación es mínima, se han detectado algunos efectos adversos preocupantes, como teratogénesis y alteraciones de la reproducción (embriotoxicidad). La inhalación de estos compuestos puede producir broncoespasmo. La exposición prolongada o repetida puede ocasionar dermatitis o conjuntivitis. Algunos estudios han encontrado descensos de la actividad colinesterasa, pero no es la norma.

La degradación ambiental y en mamíferos de los compuestos EBDC a etilentiourea (ETU), un conocido agente mutagénico, teratógeno y cancerígeno, así como antitiroideo, ha suscitado cierta duda acerca de la toxicidad de estos compuestos, por lo que se han exigido más estudios de toxicidad.

La exposición aguda, ocupacional, por vía dérmica a una mezcla de maneb y zineb ocasionó debilidad muscular, vértigo, fatiga, desorientación, habla farfullante, incoordinación muscular, pérdida de conciencia y convulsiones tónico-clónicas. La exposición crónica (4-5 años) a maneb puede conducir a un síndrome parkinsoniano, de intensidad variable, con bradiquinesia, inestabilidad de la marcha (que se hace a pasos cortos), dificultad del habla y temblor de manos y pies. Dicho síndrome se ha atribuido a los efectos extrapiramidales que ocasiona el manganeso, aunque los niveles sanguíneos de manganeso no suelen estar elevados en estos pacientes.

El zineb, un fungicida ditiocarbamato, se absorbe sólo por vía digestiva y se elimina sin alterar por las heces (70% de la dosis ingerida). Es moderadamente irritante de la piel, ojos y mucosa respiratoria. También puede producir sensibilización cutánea, que origina picor, irritación faríngea (garraspeo), estornudos, tos, rinitis, faringitis y bronquitis. Esta sensibilización puede ser cruzada con el maneb y mancozeb. La exposición humana al zineb ocasiona cansancio, mareo, debilidad, cefaleas, náuseas, fatiga, habla farfullante, convulsiones e inconsciencia. Estos síntomas pueden exacerbase en caso de exposición simultánea al alcohol. Los efectos agudos neurotóxicos se han atribuido al disulfuro de carbono (S_2C), un metabolito del zineb (y, en general, de los EBDC). Otro de sus metabolitos, la etilentioruea (ETU), puede producir toxicidad tiroidea, concretamente bocio. La exposición crónica ocupacional a este producto ha ocasionado, desde el punto de vista analítico, alteraciones de las enzimas hepáticas, anemia moderada, otros trastornos hematológicos y aberraciones cromosómicas en linfocitos. Estos efectos son mucho más graves en mujeres embarazadas.

2. Clortalonil

Es un fungicida clorado de amplio espectro, perteneciente al grupo de los halobenzonitrilos, muy utilizado en los cultivos hortofrutícolas y en la conservación tanto de la madera como de la pintura de los cascos de los buques (antifouling). Es un alérgeno de contacto, con un alto poder de sensibilización cutánea. Es una sustancia fuertemente cancerígena aunque no genotóxica, por lo que se sospecha que ejerce dicho efecto por medio de citotoxicidad, muerte celular, hiperplasia regeneradora y ulterior neoplasia. Además es un reactivo de grupos sulfhidrilo, por lo que interacciona con numerosas enzimas y proteínas, inhibiéndolas, lo que puede conducir a hepato y nefrotoxicidad.

3. Dimetomorf

Es un fungicida sistémico derivado del ácido cinnámico y perteneciente a la familia de la morfolina. Se utiliza también como protector de la madera. Se considera ligeramente tóxico para mamíferos, ya que su DL_{50} en ratas de 3900 mg/kg. Existen muy pocos datos, experimentales y epidemiológicos, acerca de su toxicocinética y toxicidad.

4. Iprodiona

Es un fungicida de contacto perteneciente a la familia de la dicarboximida a la que pertenecen también la vinclozolina, procimidona y clozolinate. En las formulaciones comerciales la iprodiona suele estar asociado con otros fungicidas, tales como tiabendazol y carbendazima. Es ligeramente tóxico por ingestión (DL_{50} en ratas de 3500 mg/kg), aunque este grupo de fungicidas puede presentar cierta nefrotoxicidad.

5. Tiabendazol

Es un fungicida sistémico de la familia del benzimidazol a la que pertenecen además del tiabendazol, carbendazima y benomilo. Se suele utilizar junto a otros fungicidas e insecticidas. Es un compuesto ligeramente tóxico (la DL_{50} en ratas es de 3100 mg/kg) y se utiliza también para tratar algunas helmintiasis en veterinaria y en humanos. Se absorbe rápidamente por vía digestiva y sus metabolitos se distribuyen por todo el organismo. La eliminación también es rápida, el 80% de la dosis ingerida se elimina por vía urinaria en 24 h. La intoxicación aguda produce mareo, anorexia, náuseas y vómitos; con menos frecuencia aparece picor, rash, escalofríos y cefalea. Los síntomas son breves y dependen de la dosis.

6. Procloraz

Es un fungicida derivado del imidazol. Inihibe, aunque de forma débil, la actividad aromatasa (CYP19). Los fungicidas imidazólicos (ketoconazol, miconazol y procloraz) son capaces de liberar histamina desde mastocitos, por mecanismos no inmunológicos, de manera que sus aerosoles originan broncoconstricción, por lo que pueden resultar peligrosos para los aplicadores que los inhalan. En ratas el procloraz se elimina casi totalmente en forma de metabolitos 24-48 h después de la administración. Los principales metabolitos urinarios son el ácido 2,4,6-triclorofenoxiácetico y su correspondiente alcohol, este último conjugado con ácido glucurónico. En el metabolismo del procloraz se produce también un metabolito intermediario (derivado ureico) que es un inductor microsomal tipo fenobarbital (es decir, actúa sobre el citocromo CYP2B). Por el contrario, los metabolitos triclorofenoxietanol y ácido triclorofenoxiácetico son inductores tipo clofibrato, que incrementan la actividad del enzima laúrico-12-hidroxilasa, aunque predomina el efecto tipo fenobarbital. No hay datos disponibles acerca de su toxicidad en humanos.

7. TCMTB. Benzotiazol

Este producto se utiliza como fungicida (y herbicida) "antifouling". Su metabolito principal es 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT) y el secundario el 2-(mercaptometiltio)-benzotiazol. Un estudio retrospectivo sobre trabajadores expuestos a polvo de serrín, procedente de madera tratada con este compuesto, mostró sequedad de la piel alrededor de los ojos, secreción nasal mucosanguinolenta, hemorragia nasal (epixtasis), descamación cutánea, enrojecimiento cutáneo tipo rash con quemazón y picor de la piel. A pesar de todo, la incidencia de estos síntomas fue muy baja (sólo el 3.6% de los trabajadores). El benzotiazol induce los citocromos P450 que metabolizan los insecticidas, por lo que ocasiona tolerancia. Así, larvas de mosquitos pretratadas con benzotiazol son más resistentes al carbaril, rotenona y temefós, pero no frente al aldrín. El efecto del benzotiazol se hizo reversible tras administrar butóxido de piperonilo, un inhibidor del P450. Este producto encuentra también aplicación terapéutica como antifilariásico, efecto que se consigue por inhibir la respiración mitocondrial, ya que bloquea la cadena respiratoria en un sitio similar al de la rotenona.

8. Cloro y nitrofenoles

Los fenoles sustituidos (pentaclorofenol, dinitro-o-cresol, dinoseb) son altamente tóxicos por cualquier vía. Interfieren con la cadena respiratoria dentro de las células, ya que desacoplan la fosforilación oxidativa, causando un estado hipermetabólico que

recuerda al golpe de calor. En el caso de una exposición única de larga duración los síntomas, derivados del aumento del metabolismo basal, aparecen rápidamente. Una temperatura ambiental alta (como ocurre en el interior de los invernaderos) puede agravar los peligros de la exposición.

III. HERBICIDAS

1. Bipiridilos

Los herbicidas derivados del bipiridilo, principalmente el paraquat, son muy utilizados en agricultura y altamente tóxicos por vía oral. Su absorción por cualquier vía es poco importante pero, dada su alta letalidad, dan origen fácilmente a accidentes tóxicos. Aunque el paraquat se distribuye rápidamente por todos los órganos bien vascularizados es característica su acumulación en los pulmones, pues compite con el mecanismo de transporte activo existente en los neumocitos tipo I y II para las poliaminas endógenas. El paraquat no sufre una transformación hepática neta, aunque en su metabolismo genera radicales libres oxigenados responsables, en parte, de su toxicidad. Después de una acción irritante de las membranas mucosas (que da lugar a un cuadro gastrointestinal agudo), y tras un periodo de latencia de 7 a 14 días en que aparece un cuadro de toxicidad hepatorrenal, el paraquat produce cambios proliferativos irreversibles en el epitelio de los pulmones que conducen a fibrosis pulmonar.

El diquat es menos tóxico que el paraquat y no se ha observado deterioro pulmonar inexorable en personas intoxicadas por él. La explicación se desconoce aunque los mecanismos por los que cada herbicida genera radicales libres son diferentes. A diferencia del paraquat, el diquat no se acumula en los pulmones y se elimina principalmente por la orina. La toxicidad tubular proximal contribuye a la insuficiencia renal que se pre-senta frecuentemente tras la intoxicación con diquat.

2. Triazinas

Es el segundo grupo de herbicidas más vendido en USA. Existen muchos herbicidas con el núcleo triazina. Entre las principales cloro-triazinas destacan: atrazina, simazina, cianazina y propazina. A pesar de su gran uso se sabe relativamente poco acerca de sus posibles efectos en humanos y de su mecanismo de acción. Parece ser que ejercen un efecto disruptor endocrino a nivel del SNC, concretamente en el hipotálamo, responsable de las alteraciones en los niveles plasmáticos de la hormona LH y prolactina.

La atrazina presenta baja toxicidad aguda (DL_{50} en ratas de 1900 mg/kg), pero produce sensibilización cutánea y ocular. La simazina, por su parte, tiene aún menos toxicidad aguda (DL_{50} superior a 5000 mg/kg) y no produce sensibilización. No es irritante cutáneo ni ocular. Tras más de 20 años de utilización de simazina, no se han publicado casos importantes de toxicidad en humanos por ingestión de dicho compuesto. Sin embargo, ocasionalmente se ha descrito la aparición de una erupción cutánea transitoria, una especie de rash con aparición, días después, de ampollas. Ambos compuestos, atrazina y simazina, han dado lugar en algunos estudios, a cáncer de mama en ratas pero no en ratones.

3. Clorofenoxiácidos

Pertenecen a este grupo el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), el ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) y el ácido 4-cloro-metilfenoxiacético. En las plantas estos

herbicidas interfieren con el crecimiento normal, pero en los mamíferos la toxicidad se debe principalmente a los efectos irritantes del ácido.

Se absorben por todas las vías y se eliminan de forma rápida, sin transformar, por el riñón. Después de su ingestión, estos compuestos originan un cuadro sistémico que cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y miotonía. A continuación aparecen fasciculaciones musculares, acidosis metabólica y un estado hipermetabólico con fiebre, taquicardia, hipertensión, sudoración, convulsiones y coma. También se han descrito casos de neuropatía periférica en personas expuestas a cantidades importantes de 2,4-D por vía cutánea durante varios días. Estas sustancias pueden causar cloracné (quistes de inclusión, comedones y pústulas, con cicatrización de la piel), blefaroconjuntivitis, lesiones degenerativas hepáticas, renales, del SNC y de otros órganos.

La exposición crónica a estos plaguicidas puede causar cáncer broncogénico, porfiria cutánea tarda, alteraciones neurológicas y de la conducta (neurastenia grave y síndrome depresivo) y, analíticamente, un aumento de colesterol y de lípidos totales.

El 2,4,5-T tiene propiedades teratógenas en animales de experimentación debido a la formación, durante su síntesis, de un producto intermediario extremadamente tóxico denominado TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina), responsable en último término de las alteraciones hepáticas y cutáneas. Normalmente se encuentra limitada la concentración de dioxina en los productos comerciales de 2,4,5-T.

IV. OTROS

Existen otros muchos plaguicidas que no pertenecen a los grupos anteriores. A título de ejemplo podemos citar: fumigantes (bromuro de metilo, dicloropropeno, fosfamina, ácido cianhídrico), rodenticidas (sulfato de talio, fluoracetato sódico, warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos, estricnina), insecticidas inorgánicos (arsenito sódico, etc.).

V. ANEXO 1

CLASIFICACION POR MATERIAS ACTIVAS DE PRODUCTOS MENCIONADOS EN LAS DECLARACIONES DE INTOXICACIONES AGUDAS POR PLAGUICIDAS DURANTE LOS AÑOS 2000 Y 2001 EN ALMERIA

1. ABAMECTINA (Abac®, Bermectine® Vertimec®). Insecticida. Antibiótico (grupo avermectinas).
2. ACEITE MINERAL (Aceite Blanco®).
3. ACETAMIPRID (Acetamiprid®, Z-20 siprimil®). Insecticida. Neonicotinoide (piridimetilamina).
4. ACRINATRIN (Rufast®). Insecticida/Acaricida. Piretroide.
5. ALFACIPERMETRIN (Dominex 10®). Insecticida. Piretroide.
6. AMITRAZ (Isoka®). Acaricida/Insecticida. Formamidina (triazopentadieno).
7. AZUFRE (Azufre®) Fungicida inorgánico.
8. BACILLUS TURIGIENSIS (Bactur®, Baturad®, Lepinox®, Delfin®). Insecticida biológico.
9. BIFENTRIN (Brigada®). Insecticida. Piretroide.
10. BORO+COBRE+MANGANESO (Max®). Minerales.
11. BROMOMETANO (Bromuro de metilo®). Fumigante. Bromuro de metilo.
12. BUPROFEZIN (Applaud®, Geiser®). Insecticida regulador del crecimiento (Fenilurea).
13. CARBENDAZIMA + DIETOFENCARB (Sumico®). Fungicidas (Benzimidazol + Fenilcarbamato)
14. CARBOFURANO (furam 20®). Insecticida. Carbamato.
15. CIMOXAMILO + MANCOZEB (Mildate®, Milzan ®). Fungicidas (Nitrógeno alifático + Ditiocarbamato)
16. CIPERMETRIN (Cipert®, Arpon®). Insecticida. Piretroide.
17. CIPROCONAZOL (Atemi®). Fungicida (conazol).
18. CLORPIRIFOS (Dorsan®, Dursban®). Insecticida. Organofosforado
19. CLORTALONIL (Bravo®). Fungicida aromático clorado de amplio espectro (halobenzonitrilo).
20. DIAZINON (Max 2®). Insecticida. Organofosforado.
21. DIMETOATO (Dimethon®). Insecticida. Organofosforado.
22. DIMETOMORF + MANCOZEB (Acrobat®). Fungicidas (Morfolina + Ditiocarbamato). Ver 39.
23. ENDOSULFAN (Endosulfan®, Entomofin®, Luqsulfan®, Thimul®). Insecticida. Organoclorado.
24. ENDOSULFAN+AZUFRE (Terrain®). Insecticidas (Organoclorado + Mineral).
25. ENDOSULFAN + METOMILO (Metofan®). Insecticidas (Organoclorado + Carbamato).
26. EXTRACTO HÚMICO. (Biomor 15®). Enmienda húmica.
27. FENTION. (Lebaycid®). Insecticida. Organofosforado.
28. FLUFENOXURON (Cascade®). Insecticida/Acaricida Regulador del crecimiento (fenilurea).
29. FORMETANATO (Dicarzol®). Insecticida/Acaricida (Formamidina).
30. FOSETIL (Aliette®). Fungicida. Organofosforado (fosfonato).

31. FOSETIL+MANCOZEB (Pearze®). Fungicidas (Organofosforado + Ditiocarbamato).
32. IMIDACLOPRID (Confidor®). Insecticida. Neonicotinoide (piridilmetilamina).
33. IPRODIONA (Rovral®). Fungicida. Dicarboximida (imidazol).
34. LUFENURON (Math®). Insecticida regulador del crecimiento (fenilurea).
35. MALATION (Malathion®, Malafin®, Malatión 80®). Insecticida. Organofosforado.
36. MANCOZEB (Mancozeb®). Fungicida. Ditiocarbamato.
37. METAM-SODIO (Arapam 50®). Fungicida/Herbicida. Ditiocarbamato.
38. METAMIDOFOS (Tamaron®). Insecticida. Organofosforado.
39. METAMORF+MANCOZEB (Acrobat®). Fungicidas (Morfolina + Ditiocarbamato). Ver 22.
40. METIL OXIDEMETON (Metasystox®). Insecticida. Organofosforado.
41. METOMILO (Bonsul®, Lannate®, Metomilo 20®, Tomilo®). Insecticida. Carbamato.
42. OXAMILO (Vydate®). Insecticida/acaricida/nematicida. Carbamato.
43. PARACUAT (Jirafa®, Paratex®). Herbicida. Bipiridilo
44. PARACUAT +DICUAT (Gramoxone®). Herbicida. Bipiridilo.
45. PARATION (Folidol 20®, Paration®). Insecticida. Organofosforado.
46. PIRETRINAS (Fogo®). Insecticida. Piretrinas.
47. PIRIDABEN (Sanmite®). Insecticida/Acaricida. Organonitrogenado.
48. PIRIMETANIL (Scala®.). Fungicida. Pirimidina.
49. PIRIPROXIFEN (Atominal®, Juvinal®). Insecticida regulador del crecimiento (agonista hormonal)
50. PROCLORAZ (Octagon®). Fungicida. Conazol.
51. PROTEINAS HIDROLIZADAS (Buminal®).
52. TCMTB (Gardbus®). Fungicida. Tiazol.
53. TEBUFENOCIDA (Mimic®). Insecticida regulador del crecimiento (agonista hormonal)
54. TEFLUBENZURON (Nomolt®). Insecticida regulador del crecimiento (fenilurea).
55. TIRAM (Tiram 80®) = TMTD. Fungicida. (Di)tiocarbamato.
56. TRALEMETRINA (Tracker®). Insecticida. Piretroide.
57. ZINEB (Zipar®). Fungicida. Ditiocarbamato.
58. ZIRAM (Zirex®). Fungicida. Ditiocarbamato.

VI. ANEXO 2

NOMBRES COMERCIAL	MATERIAS ACTIVAS	GRUPO QUÍMICO	TOXICIDAD
ABAC	ABAMECTINA	Insecticida. Antibiótico (avermectina).	NOCIVO
ACEITE BLANCO	ACITE DE VERANO	Aceites	BAJA
ACETAMIPRID	ACETAMIPRID	Insecticida. Neonicotinoide (piridilmetilamina)	NOCIVO
ACROBAT	DIMETOMORF+MANCOZEB	Fungicida. Morfolina+Ditiocarbamato	NOCIVO
ALIETTE	FOSETIL	Fungicida. Organofosforado (fosfonato).	NOCIVO
APPLAUD	BUPROFEZIN	Insecticida regulador del crecimiento	NOCIVO
		(benzoilurea)	
ARAPAM 50	METAM SODIO	Fungicida/Herbicida. Ditiocarbamato.	NOCIVO
ARPON	CIPERMETRIN	Insecticida. Piretroide.	NOCIVO
ATEMI	CIPROCONAZOL	Fungicida. Conazol.	BAJA
AZUFRE	AZUFRE	Insecticida. Mineral.	BAJA
ATOMINAL	PIRIPROXIFEN	Insecticida regulador crecimiento.	BAJA
		Agonista hormonal	
BACTUR	BACILLUS THURIGIENSIS	Insecticida biologico.	BAJA
BATURAD	BACILLUS THIRUGIENSIS	Insecticida biológico.	BAJA
BIOMOR 15	EXTRACTO HUMICO	Enmienda humica	-
BONSUL	METOMILO	Insecticida. N-metilcarbamato	TOXICO
BRAVO	CLORTALONIL	Fungicida aromático clorado (halobenzonitrilo).	NOCIVO
BRIGADA	BIFENTRIN	Insecticida. Piretroide.	NOCIVO
BROMURO DE METILO	BROMOMETANO	Fumigante. Bromuro de metilo	TOXICO
BUMINAL	PROTEINAS HIDROLIZADAS		BAJA
CASCADE	FLUFENOXURON	Insecticida regulador del crecimiento .	NOCIVO
		(fenilurea)	
CIPERT	CIPERMETRIN	Insecticida. Piretroide.	NOCIVO
CONFIDOR	IMIDACLOPRID	Insecticida. Neonicotinoide (piridilmetilamina)	BAJA
DELFIN	BACILLUS THURIGIENSIS	Insecticida biológico.	BAJA
DICARZOL	FORMETANATO	Insecticida/Acaricida. Formamidina.	TOXICO
DIMETHON	DIMETOATO	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO
DOMINEX 10	ALFA CIPERMETRIN	Insecticida. Piretroide.	NOCIVO
DORSAN	CLORPIRIFOS	Insecticida. Organofosforado	TOXICO
DURSBAN	CLORPIRIFOS	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO
ENDOSULFAN	ENDOSULFAN	Insecticida. Organoclorado.	NOCIVO
ENTOMOFIN	ENDOSULFAN	Insecticida. Organoclorado.	NOCIVO
FOGO	PIRETRINAS	Insecticida. Piretrinas.	NOCIVO
FOLIDOL 20	PARATION	Insecticida. Organofosforado	TOXICO
FURAN 20	CARBOFURANO	Insecticida. Carbamato	TOXICO
GARDBUS	TCMTB	Fungicida. Tiazol.	NOCIVO
GEISER	BUPROFEZIN	Insecticida regulador crecimiento (fenilurea)	NOCIVO
GRAMOXONE	PARACUAT+DICUAT	Herbicida. Bipiridilo	NOCIVO
ISOKA	AMITRAZ	Insecticida. Formamidina.	NOCIVO
JIRAFA	PARACUAT	Herbicida. Bipiridilo	TOXICO
JUVINAL	PIRIPROXIFEN	Insecticida regulador crecimiento.	NOCIVO
		Agonista hormonal.	
LANNATE	METOMILO	Insecticida. N-metilcarbamato	TOXICO
LEBAYCID	FENTION	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO
LEPINOX	BACILLUS THURIGIENSIS	Insecticida biologico.	BAJA
LUQSULFAN	ENDOSULFAN	Insecticida. Organoclorado.	NOCIVO
MALATHION	MALATION	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO

NOMBRES COMERCIAL	MATERIAS ACTIVAS	GRUPO QUÍMICO	TOXICIDAD
MALATION 80	MALATION	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO
MANCOCEB	MANCOZEB	Fungicida. Ditiocarbamato	BAJA
MATCH	LUFENURON	Insecticida regulador crecimiento (fenilurea)	NOCIVO
MALAFIN	MALATION	Insecticida. Organofosforado	TOXICO
MAX ORGANICO	BORO+COBRE+MANGANESO	Mineral	-
MAX 2	DIAZINON	Insecticida. Organofosforado	-
METASYSTOX	METIL OXIDEMETON	Insecticida. Organofosforado	TÓXICO
METOFAN	ENDOSULFAN+METOMILO	Insecticidas. Organoclorado + Carbamato.	TOXICO
METOMILO	METOMILO	Insecticida. N-metilcarbamato	TOXICO
METOMILO 20	METOMILO	Insecticida. N-metilcarbamato	TOXICO
MILZAN	CIMOXANILO+MANCOZEB	Fungicida. Nitrógeno alifático + Ditiocarbamato	NOCIVO
MILDATE	CIMOXAMILO+MANCOZEB	Fungicida. Nitrógeno alifático + Ditiocarbamato	NOCIVO
MIMIC	TEBUFENOCIDA	Insecticida regulador crecimiento (agonista hormonal)	NOCIVO
NOMOLT	TEFLUBENZURON	Insecticida regulador del crecimiento (fenilurea)	BAJA
OCTAGON	PROCLORAZ	Fungicida. Conazol.	NOCIVO
PARATEX	PARACUAT	Herbicida. Bipiridilo	TOXICO
PARATION	METILPARATION	Insecticida. Organofosforado	TOXICO
PEARZE	FOSETIL+MANCOZEB	Fungicidas. Organofosforado + Ditiocarbamato	NOCIVO
ROVRAL	IPRODIONA	Fungicida. Dicarboximida (der. Imidazol).	-
RUFAST	ACRINATRIN	Insecticida. Piretroide	BAJA
SANMITE	PIRIDABEN	Insecticida. Piretrina	TOXICO
SCALA	PIRIMETANIL	Fungicida. Pirimidina.	BAJA
SUMICO	CARBENDAZIMA+ DIETOFENCARB	Fungicidas. Benzimidazol + Fenilcarbamato	NOCIVO
TAMARON	METAMIDOFOS	Insecticida. Organofosforado	TÓXICO
TERRAIN	ENDOSULFAN+AZUFRE	Insecticidas. Organoclorado + Mineral.	BAJA
THIMUL	ENDOSULFAN	Insecticida. Organoclorado.	NOCIVO
TIRAM 80	TIRAM	Fungicida. Ditiocarbamato	NOCIVO
TOMILO	METOMILO	Insecticida. N-metilcarbamato	TOXICO
TRACKER	TRALOMETRINA	Insecticida. Piretroide	NOCIVO
VERTIMEC	ABAMECTINA	Insecticida. Antibiótico (avermectinas)	NOCIVO
VYDATE	OXAMILO	Insecticida. Carbamato.	TOXICO
Z 20 SIPRIMIL	ACETAMIPRID	Insecticida. Neonicotinoide (piridilmetilamina).	NOCIVO
ZIPAR	ZINEB	Fungicida. Ditiocarbamato	NOCIVO
ZIREX	ZIRAM	Fungicida. Ditiocarbamato	NOCIVO

BIBLIOGRAFÍA

Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. En: Casarett & Doull's Toxicology. The basic Science of poisons. CD Klaasen (ed), McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 643-689

Ellenhorn MJ, Schouwald S, Ordog G, Wasserberger J. Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. Williams and Wilkiins, Baltimore, 1996, pp 1614-1663.

Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA. Goldfrank's Toxicologic emergencies. Prentice-Hall, London, 1990, pp 679-719

Haddad LM, Winchester JF. Clinical management, poisoning and drug overdose. WB Saunders, Philadelphia, 1990, pp 1076-1130

Hayes WJ Jr, Laws ER Jr. Handbook of pesticide Toxicology. Vol. 1, 2 and 3. Academic Press, New York, 1991

http://www.hclrss.demon.co.uk/summ_groups.html
http://www.speclab.com/compound/chemabc.htm

http://www.pesticideinfo.org/

http://www.pan-europe.net/

http://ace.orst.edu/info/extoxnet/pips/ghindex.html

O'Malley M. Clinical evlauation of pesticide exposure and poisonings. Lancet 1997; 349: 1161-1166.