



## **Datos Catalográficos**

RESPUESTA ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas : manual para el sanitario: vigilancia epidemiológica / [autores, Cristóbal Avivar Oyonarte ... et al.]. -- 1ª ed., 2ª reimp.. -- [Sevilla] : Consejería de Salud, [2007]

105 p. ; 23 cm

ISBN 84-8486-089-2

1. Plaguicidas-Toxicidad  
2. Envenenamiento-Terapia 3. Vigilancia epidemiológica I. Avivar Oyonarte, Cristóbal II. Andalucía. Consejería de Salud  
WA 240

### **AUTORES:**

Cristóbal Avivar Oyonarte, Francisco Camino Durán, 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 EDICION:**

Javier Guillén Enríquez, José Luis Serrano Ramírez

### **Maquetación y diseño:**

Guillermo Conejo Carrasco  
Juan Jiménez Quintana

1ª ed., 2ª reimpresión

### **Edita:**

Junta de Andalucía. Consejería de Salud.

I.S.B.N.: 84-8486-089-2

Depósito Legal: SE-4336-2006 U.E.

Printed by Publidisa

# **RESPUESTA ANTE LAS INTOXICACIONES AGUDAS POR PLAGUICIDAS**

MANUAL PARA EL SANITARIO  
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA



## ÍNDICE

1.	TOXICIDAD DE LOS PLAGUICIDAS .....	7
I.	Conceptos básicos de toxicología.....	7
II.	Absorción de los plaguicidas .....	8
III.	Plaguicidas. Clasificación .....	9
IV.	Plaguicidas más frecuentemente implicados en las intoxicaciones agudas por plaguicidas en nuestro medio .....	11
V.	Anexo 1: Clasificación por materias activas .....	26
VI.	Anexo 2: Clasificación por nombres comerciales .....	28
2.	PROGRAMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS EFECTOS AGUDOS EN LA SALUD DEL USO DE SUSTANCIAS PLAGUICIDAS EN ANDALUCÍA .....	31
I.	Introducción.....	31
II.	Objetivos del programa de vigilancia .....	36
III.	Perfil del caso de intoxicación.....	37
IV.	Resultados del programa en Almería. ....	38
V.	Bibliografía .....	51
VI.	ANEXOS .....	52
3.	ACTUACIONES SANITARIAS ANTE UNA INTOXICACION AGUDA POR PLAGUICIDAS .....	61
I.	Introducción.....	61
II.	Manifestaciones clínicas de la intoxicación por plaguicidas .....	62
III.	Tratamiento de la intoxicación por plaguicidas .....	63
4.	VALOR DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO CLINICO EN INTOXICACION POR PLAGUICIDAS .....	71
I.	Introducción.....	71
II.	El marcador bioquímico ideal : indicadores biológicos de dosis y efecto .....	72
III.	Mecanismo de acción de los plaguicidas Organofosforafos y Carbamatos .....	73
IV.	Colinesterasas .....	76
V.	Interpretación de los valores de referencia de la colinesterasa..	77
VI.	Sustratos y métodos .....	79
VII.	Conclusiones .....	80

5.	LA VIGILANCIA SANITARIA DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS.....	83
I.	La evaluación inicial de salud.....	83
II.	La evaluación periódica.....	89
III.	El informe médico laboral específico para la expedición del carné para la utilización de plaguicidas .....	91
6.	EFFECTOS CRÓNICOS DE LOS FITOSANITARIOS .....	95
I.	Efectos crónicos de los fitosanitarios .....	95
II.	Razones que obstaculizan la identificación de los efectos crónicos de los fitosanitarios .....	101

# 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](mailto:ajerez@ugr.es), [apla@ugr.es](mailto: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 de toxicología

La EPA (Environment Protection Agency, Ministerio de Medio Ambiente en EEUU) 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 rango 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., DL50, 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 plaguicidas 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  $\mu\text{m}$  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 dos 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 tóxica sobre los ojos, la piel o el tracto respiratorio. Estos efectos son dignos de consideración porque muchos individuos expuestos pueden presentar reacciones tóxicas locales en ausencia de sintomatología sistémica.

#### **IV. Plaguicidas más frecuentemente implicados en las intoxicaciones agudas por plaguicidas 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 (fenilbenzoiureas, 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, tralometrín, etc.*)
5. Neonicotinoides (*imidacloprid, acetamiprid*)
6. Abamectina
7. Amitraz
8. *Bacillus thuringensis*
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, dieltrín, 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 lipólisis 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 endógeno (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<sup>R</sup>, Metofán<sup>R</sup>, Luqsulfán<sup>R</sup>, Thimul<sup>R</sup>) 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<sub>2</sub>. La DL<sub>50</sub> 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 esterases 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 organofosforados (OPIDP), cuyos síntomas aparecen al cabo de 10-21 días de la exposición a algunos organofosforados (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 vibrotáctil. 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<sup>R</sup>). La mayor parte de ellos son derivados del ácido N-metil-carbámico. 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 organoclorados.

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 recuperen 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<sub>50</sub> 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  $\alpha$ -ciano: piretrina, aletrina, tetrametrina, resmetrina, permetrina) y los que producen síndrome tipo II (ésteres que contienen el sustituyente  $\alpha$ -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<sup>R</sup>) 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<sup>R</sup>) y tiacloprid. Actualmente existe 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 nicotínicas, 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 estos 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 formulación 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  $\alpha_{2D}$  y empíricamente se han tratado con atropina.

## 8. *Bacillus thuringensis*.

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 cuenta 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 hemoglobina 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, producen 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 (tebufenozida) 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 clozolate. En las formulaciones comerciales la irpodiona suele estar asociado con otros fungicidas, tales como tiabendazol y carbendazima. Es ligeramente tóxico por ingestión (DL<sub>50</sub> 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 también el tiabendazol, carbendazima y benomilo. Se suele utilizar junto a otros fungicidas e insecticidas. Es un compuesto ligeramente tóxico (la DL<sub>50</sub> 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. Inhibe, aunque de forma débil, la actividad aromataasa (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 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 ocasionan 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 hepatorenal, el paraquat produce cambios proliferativos irreversibles en el epitelio de los pulmones que conduce 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 presenta 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 y 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), blefarconjuntivitis, 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 anticoagulante cumarínicos, estricnina), *insecticidas inorgánicos* (arsenito sódico, etc.).

## V. Anexo 1: Clasificación por materias activas

### 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 (Alette®). Fungicida. Organofosforado (fosfonato).
31. FOSETIL+MANCOZEB (Pearze®). Fungicidas (Organofosforado + Ditiocarbamato).
32. IMIDACLOPRID (Confidor®). Insecticida. Neonicotinoide (piridilmetilamina).

33. IPRADIONA (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 / nematocida. 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: Clasificación por nombres comerciales

NOMBRES COMERCIALES	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 (benzourea)	NOCIVO
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. Agonista hormonal	BAJA
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 (fenilurea).	NOCIVO
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. Organofosforad	TOXICO
DURSBAN	CLORPIRIFOS	Insecticida. Organofosforado	NOCIVO
ENDOSULFAN	ENDOSULFAN	Organohalogenado	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
JIRAFÁ	PARACUAT	Herbicida. Bipiridilo	TOXICO
JUVINAL	PIRIPROXIFEN	Insecticida regulador crecimiento. Agonista hormonal.	NOCIVO
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
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+MANGANE S	Mineral	-
MAX 2	DIAZINON	Insecticida. Organofosforado	-
METASYSTOX	METIL OXIDEMETON	Insecticida. Organofosforado	TÓXICO
METOFAN	ENDOSULFAN+METOMILO	Insecticidas. Organoclorado + Carbamato.	TOXICO

<b>NOMBRES COMERCIALES</b>	<b>MATERIAS ACTIVAS</b>	<b>GRUPO QUÍMICO</b>	<b>TOXICIDAD</b>
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	Insecticida. Organofosforado	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+DIETOFE NCARB	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	TRALEMETRINA	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.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 evaluation of pesticide exposure and poisonings. Lancet 1997; 349: 1161-1166

## **2. PROGRAMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS EFECTOS AGUDOS EN LA SALUD DEL USO DE SUSTANCIAS PLAGUICIDAS EN ANDALUCÍA.**

Javier Guillén Enríquez<sup>1</sup>, José Luis Serrano Ramírez<sup>2</sup>, Francisco Camino Durán<sup>1</sup>, Tesifón Parrón Carreño<sup>2</sup>, Porfirio Marín Martínez<sup>2</sup>, Cristóbal Gómez Pérez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación . Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud.

<sup>2</sup> Servicio de Salud. Delegación Provincial de Salud de Almería.

### **I. Introducción**

#### **1. Justificación**

La creciente preocupación social por los temas medioambientales y la importancia agrícola de nuestra Comunidad, se han visto reflejadas en el II Plan Andaluz de Salud, que en su objetivo 74 establece que durante el periodo 1999-2002 deberá reducirse el número de casos de intoxicaciones agudas por productos químicos, con respecto al período 1993 - 1997. Este objetivo incluye la potenciación de la colaboración y coordinación para establecer un sistema de información entre las Consejerías de Salud, Agricultura y Pesca, Trabajo y Medio Ambiente, que permita la detección de los posibles daños para la salud, evaluación y la adopción de las medidas de control.

Por ello en el año 2000 se pone en marcha un programa de vigilancia especial de las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Este programa se lleva a cabo por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA).

Andalucía ocupa la primera posición en España en cuanto a consumo de plaguicidas, con gran variedad de formas de cultivo y amplias zonas, sobre todo en la costa oriental con importante aumento de la agricultura intensiva en forma de invernaderos, caracterizada por una fuerte explotación de la tierra e incremento de la utilización de plaguicidas, con el agravante de que las condiciones en que se realizan estas actividades bajo plástico, (altas temperaturas, escasa circulación del aire), provocan con cierta frecuencia que exista una incorrecta utilización de las medidas preventivas recomendadas: no utilización de la ropa adecuada por las altas temperaturas, etc., lo que unido al alto porcentaje de población laboral inmigrante extranjera, hace que estas recomendaciones difícilmente les lleguen.

El uso incorrecto de los plaguicidas puede plantear problemas graves para el hombre a corto y largo plazo: neurotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, mutagenicidad, efectos en hígado, alteraciones hormonales, alteraciones del sistema inmunológico, efectos transplacentarios...). La población potencialmente expuesta no comprende sólo los aplicadores de estas sustancias, ya que un uso incorrecto también puede traducirse en problemas de contaminación medioambiental y extenderse a aquellas personas que se expongan por vía respiratoria al sobrepasar niveles máximos permitidos en el aire, o bien por vía digestiva por consumo de alimentos con niveles de estas sustancias superiores a los admitidos.

El grupo de alto riesgo son claramente los trabajadores agrícolas, que en nuestra Comunidad en 1997 suponían el 11,7% de los ocupados, frente al 8,4% del total nacional (9). En la figura se señala el proceso de exposición potencial por parte del trabajador o de la población general.

### Formas de exposición a plaguicidas



Fuente: modificado de (7)



**A. DEFINICION CLINICA DE CASO:**

Antecedente de exposición aguda a tóxico y presentación de algunos de los síntomas que indican posibilidad de intoxicación por plaguicidas:

- DIGESTIVA: náuseas, vómitos, diarreas, estreñimiento, sialorrea, dolor abdominal, molestias faríngeas
- CARDIO-RESPIRATORIA: tos, dolor torácico, palpitaciones, pitos, disnea
- NEUROLOGICA: dolor de cabeza, mareos, visión borrosa, miosis, midriasis, temblores, convulsiones, pérdida de conciencia, relajación de esfínteres.
- CUTÁNEO - MUCOSA: sudoración, prurito, urticaria, cianosis, lagrimeo, escozor de ojos, habones cutáneos.

**B. CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO**

Detección del tóxico ó sus metabolitos específicos en los fluidos corporales.

Para los grupos de organofosforados y carbamatos: descenso de la colinesterasa plasmática o eritrocitaria en un 25%, sobre valor previo individual de referencia o sobre valor medio de referencia.

**C. CLASIFICACION DE LOS CASOS**

**Caso sospechoso:** reúne los criterios de definición clínica de caso.

**Caso confirmado:** caso sospechoso mas cumplimiento de criterio diagnóstico de laboratorio.

Dada la dificultad actual existente en el nivel de atención primaria para la realización de las pruebas de laboratorio citadas, los casos comunicados a este nivel, a efectos de este programa podrán quedar como caso sospechoso. En el nivel hospitalario, si hay ingreso se realizarán las pruebas de laboratorio para confirmación de caso.

**D. AMBITO DE LA DECLARACION**

El sistema de declaración de intoxicación aguda por plaguicidas, se integra en SVEA. Dentro de este sistema se contempla la declaración ordinaria y las alertas en Salud Pública. Tal como se contempla en el Decreto 66/1966 la obligatoriedad de comunicar las alertas afecta a todos los profesionales.

Según el programa de vigilancia se declarará Alerta en los siguientes casos:

- Aparición de más de un caso de intoxicación en un ámbito geográfico determinado en un plazo de 48 horas. Puede ser por motivo laboral, uso doméstico, consumo de agua, ingesta de alimentos...
- Aparición de un caso, con exposición de más personas.
- Incremento brusco de la concentración de plaguicidas en las rutas de exposición: aire, agua o alimentos destinados al consumo humano, con riesgo de exposición humana.

Los distritos sin zonas de especial vigilancia sólo declararán las alertas que se produzcan. En todos los casos individuales implicados en alertas se utilizará la ficha de declaración individual adjunta.

En las áreas de vigilancia especial toda sospecha de intoxicación por plaguicidas será comunicada e investigada según este protocolo. Una vez identificado el caso se utilizará la declaración individualizada para recoger toda la información del mismo.

#### *E. CIRCUITO DE INFORMACIÓN*

Las declaraciones se graban en la aplicación redalerta desde el distrito u hospital (servicio de medicina preventiva), tras recibir la encuesta epidemiológica (anexo) desde los centros de salud o servicios de urgencia. Esta grabación permite que conozcan el caso las unidades de epidemiología y salud ambiental de los distintos niveles. Los centros privados, mutuas y servicios de prevención laboral comunican sus casos mediante encuesta escrita al distrito sanitario o a la delegación provincial. La investigación subsiguiente recae en el servicio de medicina preventiva, en lo relativo a completar la encuesta del paciente ingresado y al distrito en lo referente a la investigación sobre el terreno de las circunstancias acaecidas, sustancias origen de la intoxicación y medidas preventivas.

Se elabora un informe anual sobre la vigilancia epidemiológica del problema de salud al menos en la Delegación Provincial de Almería. Podrán incorporarse nuevas zonas geográficas a la red centinela mediante comunicación a la DGSP.

#### *F. ACTIVIDADES A REALIZAR TRAS LA DECLARACION DE UN CASO<sup>1</sup>*

Médico:

- Notificación urgente de la sospecha mediante la ficha establecida.
- Solicitud de pruebas diagnósticas en caso necesario
- Facilitar al paciente medidas iniciales de educación sanitaria

Técnicos de Salud Pública del distrito o Servicio de Medicina Preventiva:

- Establecer la existencia del caso o brote. Hacer encuesta.
- Grabación del caso en la aplicación redalerta.
- Determinar el origen accidental o voluntario .
- Determinación de otros posibles expuestos.
- Investigación de las sustancias causantes.
- Valoración del modo de transmisión: alimentario, en la aplicación de plaguicida, Contaminación ambiental o alimentaria.
- Comunicación de anomalías de uso detectadas.
- Informe conjunto de la investigación.
- Medidas de educación sanitaria, control y prevención posterior.

Delegación Provincial:

- Informe a otros organismos.

---

<sup>1</sup> Mayor desarrollo en Anexo

Actuaciones coordinadas en caso necesario.  
Informe anual.

## G. COMISION ASESORA DEL PROGRAMA DE VIGILANCIA

### Funciones

- Resolución de dudas y problemas técnicos
- Valoración de posibles efectos en la salud del uso de plaguicidas y análisis de tendencias.
- Análisis de documentación sobre plaguicidas.
- Análisis de resultados del programa y propuestas de mejora.
- Propuestas de formación continuada e investigación.
- Propuestas de material de difusión.

### Estructura

- Coordinadores del programa en Almería y DGSP (Epidemiología y Salud Laboral).
- Personal Clínico especializado en esta enfermedad.
- Analista de laboratorio especializado en esta enfermedad.
- Toxicólogos.
- Experto en metaanálisis epidemiológico.
- Epidemiólogo nivel provincial.
- Salud Laboral.

## II. Objetivos del programa de vigilancia.

### Vigilancia epidemiológica

- Disminución de las intoxicaciones agudas por productos plaguicidas.
- Potenciación de la declaración de brotes de intoxicación a través del Sistema de Alerta epidemiológica.
- Establecimiento de zonas de especial vigilancia en distritos y ZBS concretas, con declaración individual mediante ficha específica.
- Analizar las características epidemiológicas (tiempo, lugar, persona) de la enfermedad y las circunstancias que favorecen una mayor incidencia de las intoxicaciones.
- Contribuir a la investigación sobre utilización de métodos diagnósticos y efectos en la salud de estas sustancias, en especial sobre las nuevas que se empleen, o sobre efectos de carácter crónico.
- Proporcionar información de interés a otras unidades de la Dirección General y a otros Organismos implicados en la resolución del programa. Participación en comités intersectoriales.

## 2. Actuaciones

- Establecimiento del perfil epidemiológico de la intoxicación aguda respecto a las características del afectado, de la patología, del producto, plaga y cultivo, del entorno laboral. Análisis de tendencias.
- Propuesta de medidas de formación para sanitarios, educación sanitaria, propuestas de investigación, valoración de posibles efectos en la salud del uso de plaguicidas.
- Propuesta de medidas de actuación intersectoriales.
- Celebración de un taller anual sobre actividades del programa. Cada dos años se dedicará en especial a los sanitarios implicados.

## 3. Evaluación

- Indicadores de cobertura del programa de vigilancia:
  - Tasa de declaraciones de caso por población agrícola en las zonas de especial vigilancia.
  - Porcentaje de casos declarados en un periodo respecto al total de casos al alta hospitalaria en la misma área (exceptuada autolisis).
- Indicador de intervención tras la declaración de caso de intoxicación:
  - Porcentaje de casos con intervenciones realizadas de las establecidas.

## III. Perfil del caso de intoxicación.

	2000	2001	2002	2003	2004
Varón	91%	88%	86%	89%	84%
Autónomo	48%	55%	52%	55%	38%
Poniente almeriense	79%	92%	88%	87%	83%
Agosto o Septiembre	63%	33%	23%	35%	22%
En Invernadero	64%	76%	80%	65%	63%
Al fumigar	72%	81%	76%	67%	61%
Con Lannate	28%	14%	9%	22%	18%
Pimientos o tomates	54%	48%	49%	32%	42%
Sin protección individual	60%	50%	52%	49%	42%
Absorción cutánea	68%	41%	34%	50%	30%
Absorción cutánea o inhalada	6%	33%	37%	7%	18%
Precisó hospitalización	40%	8%	9%	9%	16%
Síntomas neurológicos	61%	75%	70%	89%	43%
Síntomas digestivos	99%	74%	76%	70%	58%
Atendido en urgencias		55%	57%	27%	25%

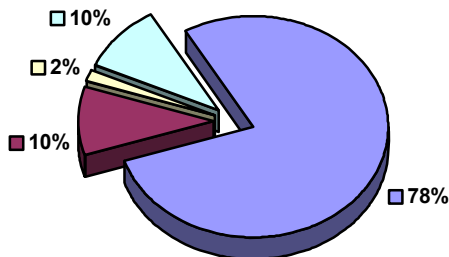
## IV. Resultados del programa en Almería.

### 1. Número de casos y causas

Se declaran 129 casos de intoxicación en Almería en el año 2000 y 157 casos en el año 2001, lo que representa un porcentaje superior al 90% en ambos casos sobre el total de casos de Andalucía. La mayoría de los casos suceden en personas que desempeñan trabajos relacionados con la agricultura bajo plástico y como consecuencia de la exposición profesional a los plaguicidas que se utilizan para el control de plagas en los cultivos.

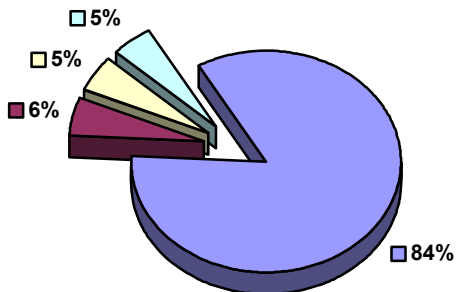
Así, en el año 2000 se declaran 101 casos (el 78%) por causa ocupacional, y en el año 2001 fueron 132 casos (el 84%) por la misma causa. La segunda causa más frecuente es el intento de autolisis que supuso 13 casos (el 10%) en el año 2000 y 9 casos (el 5,7%) en el año 2001. Finalmente hay un número reducido de casos que se producen por confusiones o equivocaciones en el manejo del producto en el medio doméstico y laboral (entre el 2% y el 5%). Existe un pequeño porcentaje, que oscila entre el 5 y el 10%, que es de difícil clasificación.

CAUSA DE INTOX. AG. POR PLAG.  
ALMERÍA AÑO 2000



■ OCUPACIONAL ■ AUTOLISIS ■ CONFUSIÓN ■ OTROS

CAUSA DE INTOX. AG. POR PLAG.  
ALMERÍA AÑO 2001



■ OCUPACIONAL ■ AUTOLISIS ■ CONFUSIÓN ■ OTROS

Relacionando el total de casos con la población de Almería (padrones de 1 de enero del 2000 y de 1 de enero del 2001) obtenemos una tasa de incidencia de 25 por 100.000 habitantes en 2000 y una tasa de 29 por 100.000 habitantes en 2001.

### 2. Sexo

Durante el año 2000 se declararon 120 (93%) intoxicaciones en hombres y 9 (7%) en mujeres. De los casos en mujeres: 2 se produjeron por confusión, 2 por intento de autolisis y 5 por exposición ocupacional.

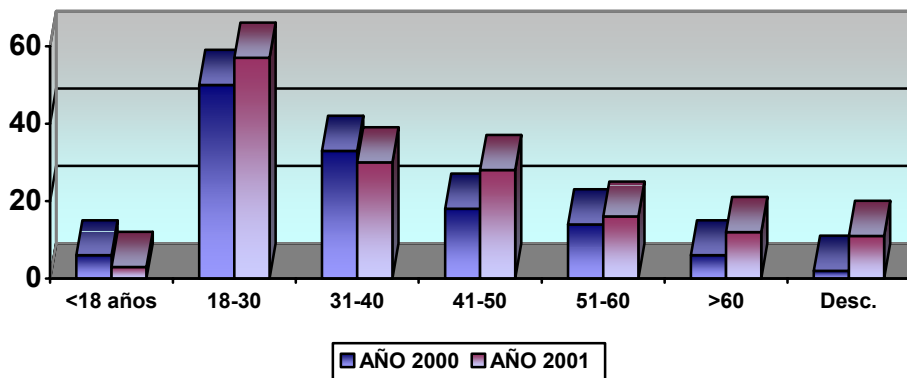
En el año 2001 el número de mujeres que han sufrido una intoxicación por plaguicidas aumenta, habiéndose declarado 16 casos en mujeres (10%) y 141

90%) en varones. De las ocurridas en mujeres, 11 ocurrieron realizando tareas agrícolas, 3 por confusión y 2 por intento de autolisis. Por tanto, se observa un incremento en las mujeres a expensas del factor ocupacional.

### 3. Edad

Para la descripción de esta variable hemos considerado los siguientes grupos: Grupo 1: menores de 18 años; Grupo 2: entre 18 y 30 años; Grupo 3: entre 31 y 40; Grupo 4: entre 41 y 50; Grupo 5: entre 51 y 60; Grupo 6: mayores de 61; Grupo 7: desconocida.

Número de intox. ag. plag. en Almería según edad. Años 2000 y 2001



Durante el año 2000 se declararon 6 intoxicaciones agudas por plaguicidas en menores de 18 años, todos ellos varones: 1 caso en un niño de 2 años a consecuencia de ingestión de pimientos tratados con herbicidas, inadvertido por los padres y que precisó ingreso hospitalario con buena evolución posterior; 1 caso más en un niño de 14 años que estaba observando operaciones agrícolas bajo invernadero; y finalmente 4 casos con edades comprendidas entre 15 y 17 años, atribuibles directamente a exposición profesional agrícola, que estaban trabajando sin protección en el Poniente almeriense: bien aplicando o colaborando en la actividad de tratar con plaguicidas a cultivos de pimientos, o bien preparando el terreno. La evolución de todos ellos fue favorable. Mayores de 60 años se declararon 6 casos: 2 intentos de autolisis y 4 intoxicaciones relacionadas con la actividad agrícola.

Durante el año 2001 se declararon 3 intoxicaciones agudas por plaguicidas en menores de 18 años: 1 niña de 2 años por ingestión de insecticida ( Fogo Líquido) en su domicilio que precisó ingreso hospitalario con evolución favorable; y 2 jóvenes ( un varón y una mujer) de 16 y 17 años respectivamente que se

intoxicaron por colaborar o presenciar actividades agrícolas de fumigación bajo invernadero. En los mayores de 60 años se afectaron 12 personas, entre los cuales hubo un intento de autólisis, 3 intoxicaciones fruto de confusiones y 12 atribuibles a exposición profesional.

Comparando ambos años, se observa un incremento de declaración de casos en todos los grupos de edad mencionados excepto en el grupo de menores de 18 años y en el grupo de 31 a 40 años. ( ver gráfico).

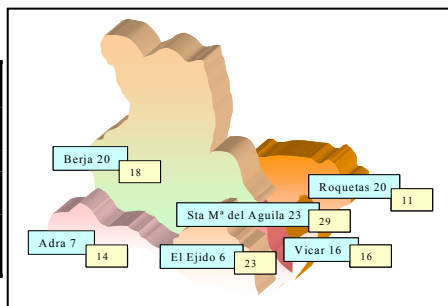
#### 4. Lugar

Con la descripción de esta variable se pretende averiguar donde ocurren las intoxicaciones para poder situar geográficamente el problema de Salud Pública e identificar el Distrito Sanitario encargado en primera instancia de llevar a cabo la intervención necesaria. Desde este punto de vista, especial interés tienen las intoxicaciones ocasionadas por exposición ocupacional, por lo que la descripción inicial que realizamos se refiere a estos casos.

Los casos ocupacionales proceden en su mayoría del Distrito Poniente, aportando el 91% del total de casos en el año 2000, y el 85% en el año 2001. El Distrito Almería que incluye una zona importante de cultivo bajo plástico como es el Municipio de Níjar ha pasado de aportar el 5% en el año 2000 a el 14% en el año 2001. El Distrito Levante- Alto Almanzora, con menor superficie de agricultura bajo plástico, ha representado apenas el 4% en el año 2000 y el 1% en el año 2001.

Por tanto el área de especial relevancia es claramente la zona geográfica que se ha dado en llamar el poniente almeriense. Y dentro de ella la incidencia y porcentaje de los casos en las distintas Zonas Básicas de Salud se expone en la siguiente tabla y mapa:

Z.B.S.	Casos Año 2000		Casos Año 2001	
	Año 2000	%	Año 2001	%
El Ejido (incluye la ZBS Sta M <sup>a</sup> del Aguila)	29	31%	52	47%
Berja	20	22%	18	16%
Roquetas de Mar	20	22%	11	10%
Vicar	16	17%	16	14%
Adra	7	8%	14	13%
TOTAL	92	100%	111	100%



Los casos ocurridos por intento de autólisis fueron 13 en el año 2000 y 9 en el año 2001. Del Distrito Poniente proceden el 77% (10 de 13) en el año 2000; y el 66% (6 de 9) en el año 2001. Del Distrito de la capital procede 1 caso ( 8%) en el año 2000; y 2 casos ( 22%) en el 2001. Y finalmente del Distrito del Levante almeriense, que incluye la zona industrial del mármol, proceden 1 caso en el año 2000; y 1 caso en el año 2001.

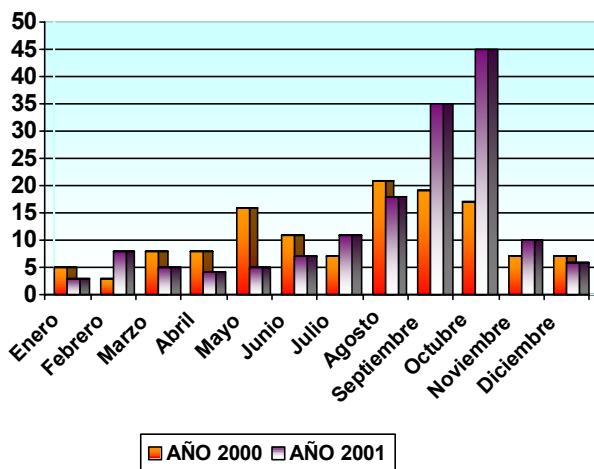
A continuación se relacionan los distintos tipos de casos según el Distrito sanitario de procedencia:

Distrito Sanitario	Ocupacionales		Autolisis		Confusión	
	2000	2001	2000	2001	2000	2001
Poniente	92	111	10	6	1	6
Almería	5	19	2	2	1	2
Levante-Alto	4	1	1	1		
Almanzora						
<b>TOTAL</b>	<b>111</b>	<b>131</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

### 5. Tiempo

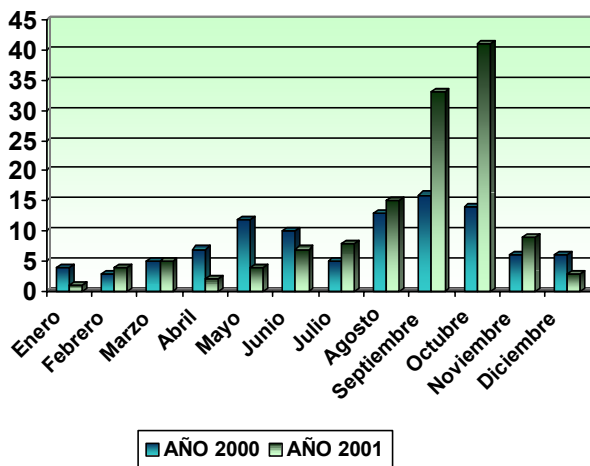
Para describir el factor estacional hemos considerado en primer lugar todos los casos y a continuación hemos separado los casos en función de la etiología de la intoxicación, haciendo una referencia específica a los casos ocupacionales y comparando la evolución de los años 2000 y 2001( ver gráfico)

Distribución mensual de las intoxicaciones agudas por plaguicidas



Veamos ahora la distribución teniendo en cuenta los casos exclusivamente ocupacionales:

**Distribución mensual de las intoxicaciones agudas por plaguicidas debidas a exposición ocupacional**



Se observa que la distribución es similar tengamos en cuenta o no las otras causas, debido al mayor peso que tienen las intoxicaciones ocupacionales. En ésta última serie: los meses de agosto, septiembre y octubre se configuran como los meses de mayor casuística, tanto en el año 2000 como en el año 2001, aunque es más llamativa en este periodo. Durante el verano no suele haber cultivo y se aprovecha para la desinfección del suelo utilizando productos tóxicos o muy tóxicos. Por otro lado las plagas tienen un mayor desarrollo en épocas calurosas y los agricultores deben trabajar sometidos a altas temperaturas bajo invernadero.

## 6. Nacionalidad

En el año 2000, 24 personas de nacionalidad no española padecieron una intoxicación aguda por plaguicidas. De manera que si relacionamos los identificados claramente como ocupacionales con el total de éstos, obtenemos una proporción del 18,8%. De ellos, 19 fueron por exposición ocupacional y en 5 no ha sido posible identificar claramente cómo ocurrió. Todos ellos ocurrieron en el Poniente almeriense, en varones entre 18 y 50 años, la mayoría bajo invernadero (19 casos de los 24) y con evolución favorable aunque 2 de ellos precisaron ingreso hospitalario. De los 19 casos ocupacionales, 11 refieren no haber llevado protección. En cuanto al Régimen laboral en el que trabajaban: 7 trabajan inscritos en el régimen de la seguridad social por cuenta ajena y en 12 casos no ha podido identificarse una respuesta clara.

En el año 2001 se declararon 13 casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas en personas de nacionalidad distinta a la española: 11 casos aplicando

profesionalmente tratamientos con plaguicidas en cultivos bajo plástico y 2 casos sin precisar cómo ocurrieron.

Resulta llamativo que a pesar del incremento del número total de intoxicaciones en el año 2001 con respecto al año 2000, el número de afectados de nacionalidad extranjera ha disminuido prácticamente a la mitad en términos absolutos.

## 7. La causa ocupacional

Es importante disponer de un índice que nos permita darle una magnitud relativa a este problema de Salud Pública en comparación con otros procesos así como contar con un parámetro que nos indique la evolución del mismo a lo largo del tiempo. Para ello recurrimos como denominador a los valores que nos proporciona la Encuesta de Población Activa (I.N.E.), y relacionamos el número de casos de intoxicaciones agudas por plaguicidas atribuibles a una causa ocupacional con el dato de población ocupada en actividades agrícolas, ya que todos estos casos proceden de este sector de población trabajadora. Los resultados que obtenemos son los siguientes: una tasa de incidencia de 351 por 100.000 en el año 2000 y una tasa de incidencia de 406 por 100.000 en el año 2001. Estos valores nos dan una idea de la dimensión de este problema de Salud Laboral en comparación con otros más tradicionales en la Salud Ocupacional, toda vez que estos casos no se declaran como accidentes de trabajo entre otras causas por el Régimen Especial al que están sujetos los trabajadores agrícolas por cuenta propia ó cuenta ajena y que no se reflejan en las Estadísticas Oficiales de siniestralidad laboral.

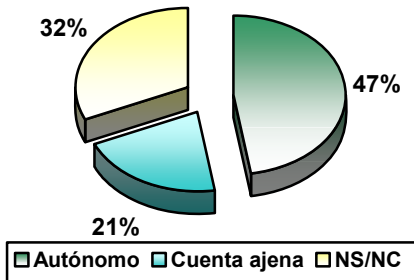
Las variables que hemos considerado relevantes para conocer mejor las condiciones de trabajo han sido: el régimen de cotización a la seguridad social, ser o no aplicador de plaguicidas, si dispone del carné para la aplicación de plaguicidas, frecuencia de intoxicaciones previas, el cultivo y la plaga que estaba tratando y si llevaba algún tipo de protección en el momento de la exposición. El porcentaje de contestación a estas preguntas ha sido variable con una mejoría evidente en el año 2001 sobre el año anterior, debido a la mayor experiencia en el desarrollo del Programa de Vigilancia. En el cuadro aparecen los porcentajes de contestación en los dos años de vigencia del Programa:

Pregunta	Porcentaje de contestaciones	Porcentaje de contestaciones
	Año 2000	Año 2001
Régimen laboral	68%	75%
Aplicador de plaguicidas	52%	72%
Dispone de carné	55%	67%
Frecuencia de intoxicaciones anteriores	67%	70%
Cultivo	76%	81%
Plaga	63%	71%
Utilizaba medio de protección	97%	98%

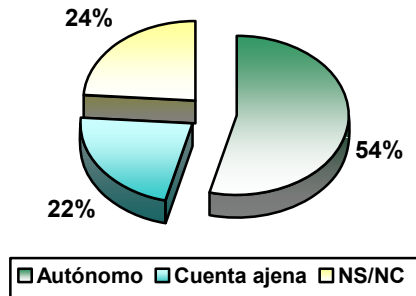
Destaca, en cualquier caso, el gran porcentaje de cumplimentación en algunos campos, especialmente el relacionado con la pregunta de si llevaba algún medio de protección en el momento de la exposición al riesgo (97% y 98%), lo que da consistencia a los resultados.

En el caso del régimen laboral es importante considerar todos los casos, porque los casos no cumplimentados pueden estar relacionados con la posibilidad de que no tenga el trabajador ningún tipo de aseguramiento, lo cual es importante a la hora de proponer acciones preventivas y de su eficacia.

**Régimen de aseguramiento de los casos ocupacionales año 2000**

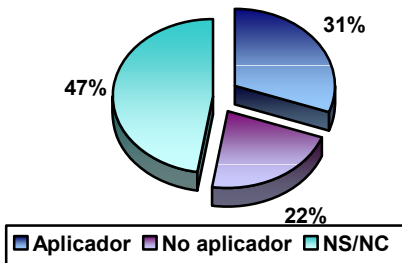


**Régimen de aseguramiento de los casos ocupacionales año 2001**

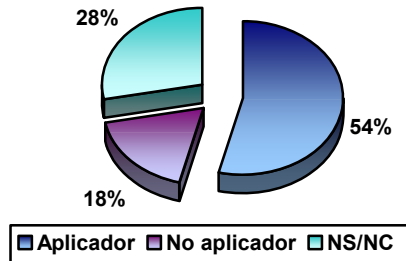


Aunque la pregunta de si se trata de aplicador profesional o no, es una de las que obtuvo menor porcentaje de cumplimentación en el año 2000, habiendo mejorado en el año 2001 (un 72%): un resultado como el de este año, superior al 50% de trabajadores intoxicados que afirman ser habitualmente aplicadores de plaguicidas, apoya la idea de la vinculación de la intoxicación a la actividad concreta de aplicar plaguicidas.

**Porcentaje de aplicadores profesionales entre los casos ocupacionales año 2000**

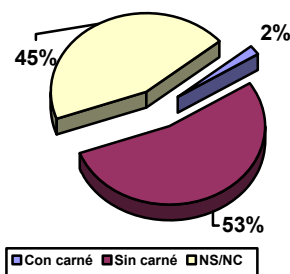


**Porcentaje de aplicadores profesionales entre los casos ocupacionales año 2001**

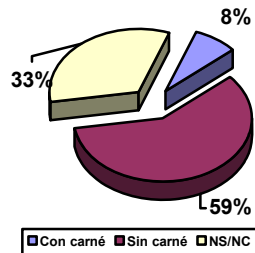


Desde 1998 hay una normativa que regula la expedición del carné para la utilización de plaguicidas exigiendo en determinados supuestos ciertos niveles de capacitación (Decreto 269/1998, de 15 de diciembre), por lo que es importante averiguar si los trabajadores agrícolas que están sufriendo intoxicaciones agudas por plaguicidas disponen de algún tipo de cualificación para esta actividad, así como la evolución en estos dos años. El nivel de cumplimentación ha sido también uno de los más bajos siendo más lógico pensar que muchos de los casos desconocidos o no cumplimentados están más próximos a la no tenencia del carné que de la contraria.

**Porcentaje de agricultores con carné de aplicador de plaguicidas entre los casos ocupacionales año 2000**



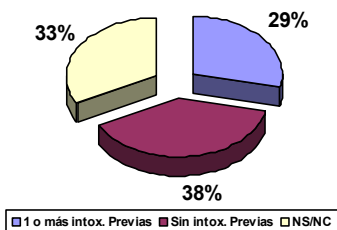
**Porcentaje de agricultores con carné de aplicador de plaguicidas entre los casos ocupacionales año 2001**



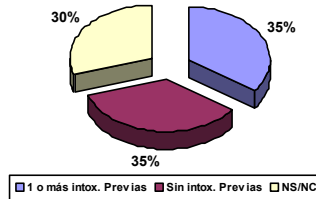
Podemos destacar la escasa implantación aún de la expedición del carné de aplicador de plaguicidas.

A la pregunta de si había sufrido intoxicaciones anteriores sigue destacando el alto porcentaje de trabajadores que refieren haberlas sufrido, dotando al fenómeno de la intoxicación de cierta trivialidad como si fuera un hecho que inevitablemente comporta esta actividad profesional:

**Porcentaje de casos ocupacionales del año 2000 que sufrieron intox. previas**

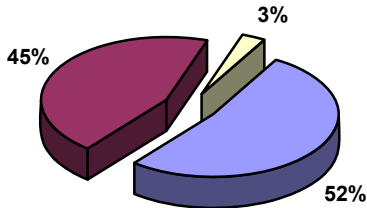


**Porcentaje de casos ocupacionales del año 2001 que sufrieron intox. previas**



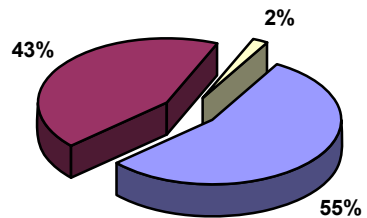
Una de las preguntas más importantes es la relacionada con si llevaban o no medios de protección en el momento de la exposición, ya que antes de iniciar una actividad como la de aplicar plaguicidas los trabajadores deberían tener un conocimiento exhaustivo de los riesgos a los que se exponen, tener a su disposición los medios de protección adecuados y finalmente haber seguido un periodo de aprendizaje sobre una eficaz utilización de los mismos. Estos aspectos corren bajo la responsabilidad del empresario en el caso de trabajadores por cuenta ajena, y del propio agricultor en el caso de los autónomos. En cualquier caso la normativa sobre la expedición de los carnés de aplicadores de plaguicidas conlleva un periodo de formación que intenta dotarles de unos conocimientos en esta materia. Los resultados son los siguientes:

**Porcentaje de casos ocupacionales que llevaban protección año 2000**



■ Sí llevaban protección ■ No llevaban protección ■ NS/NC

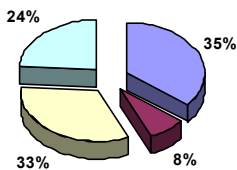
**Porcentaje de casos ocupacionales que llevaban protección año 2001**



■ Sí llevaban protección ■ No llevaban protección ■ NS/NC

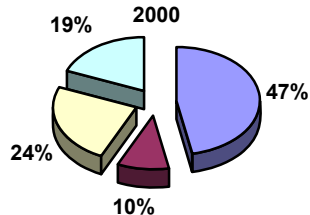
Las dos variables que nos quedan por describir son el cultivo que se estaba trabajando y la plaga que se intentaba combatir, cuestiones que nos pueden ayudar a comprender la casuística desde el punto de vista agrícola y los mayores riesgos de exposición cuando se tratan determinados cultivos y plagas.

**Tipo de cultivo que trabajaban los casos ocupacionales año 2000**



■ Pimiento ■ Tomate ■ Otros ■ NS/NC

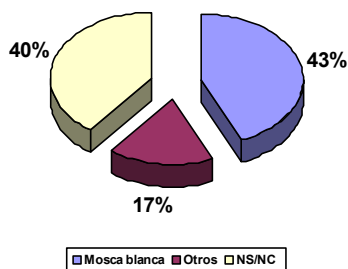
**Tipo de cultivo que trabajaban los casos ocupacionales año 2000**



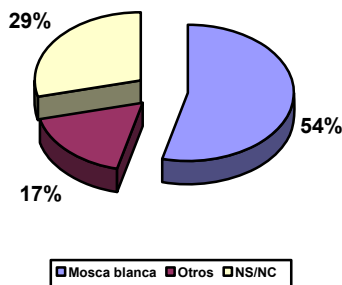
■ Pimiento ■ Tomate ■ Otros ■ NS/NC

En relación con la plaga los resultados son los siguientes:

Plaga o enfermedad que se estaba tratando en los casos ocupacionales año 2000



Plaga o enfermedad que se estaba tratando en los casos ocupacionales año 2001



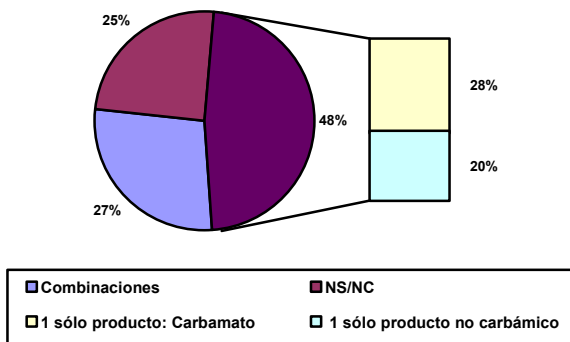
## 8. Productos químicos implicados en los casos ocupacionales del año 2000 y 2001

De los 101 casos declarados en el año 2000 que se atribuyen a causa ocupacional, en 25 casos no ha sido posible la identificación del producto (el 25%). En 76 (el 75%) sí se ha podido obtener información sobre los productos químicos implicados: en el 63% aparece un solo plaguicida y en el 37% aparecen dos o más plaguicidas. En cuanto a grupos químicos, los carbamatos suponen el 58% de los casos en los que interviene un solo plaguicida y se menciona como uno de los componentes el 71% de los casos en los que se dan combinaciones.

En cifras absolutas, la declaración del año 2000 nos ofrece la siguiente información:

- 48 casos por **un solo** producto químico ( 28 por carbamatos, )
- 16 casos por **dos productos** químicos ( 12 combinaciones incluyen carbamatos
- 10 casos por **tres productos** químicos ( 7 combinaciones incluyen carbamatos).
- 2 casos por **cuatro productos** químicos ( 1 combinación incluye carbamato).

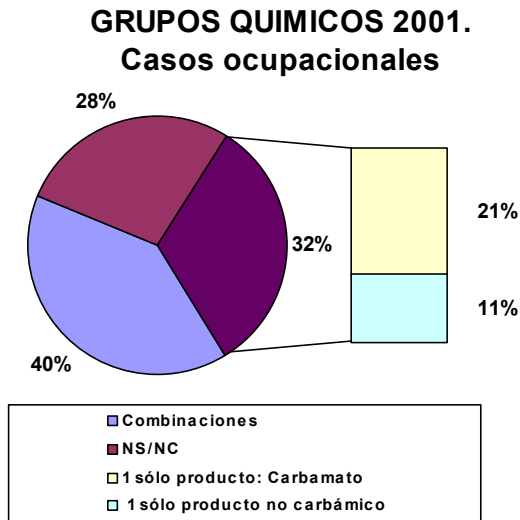
### GRUPOS QUIMICOS 2000. Casos ocupacionales



De las 132 intoxicaciones agudas que se declararon en el año 2001 y que se atribuyen a exposición ocupacional se ha obtenido la siguiente información:

- En 37 casos no es posible la identificación del producto (28%).
- 43 casos por un solo producto químico ( 28 por carbamatos, 3 por organofosforados, 2 por piretroides, 2 por bipiridilos, 1 por organohalogenado, 1 por benzotiazol, 1 por nitroguanidina, 1 por derivado de la urea, 1 por bromuro de metilo, 1 por triazol, 1 por un derivado biológico).
- 21 casos por dos productos químicos ( 15 combinaciones incluyen carbamatos junto a otro carbamato, organohalogenado ó piretrina)
- 23 casos por tres productos químicos ( 12 combinaciones incluyen carbamatos).
- 8 casos por cuatro productos químicos ( 4 combinaciones incluyen carbamatos).

- Por tanto entre los 95 casos (72%) en los que se ha obtenido información la distribución es la siguiente: en un 45% sólo aparece implicado un plaguicida y en un 55% aparecen mencionados dos o más plaguicidas ( hasta cuatro). Por tanto es mayoritaria la utilización combinada. En cuanto al grupo químico los carbamatos suponen el 65% en el caso de intoxicaciones con un solo producto y forman parte de las combinaciones en un 60%.



## 9. Un perfil resumido de los casos del año 2001

### A.- AUTOLISIS:

Las intoxicaciones por autolisis responden al perfil siguiente: varón ( 7 casos de 9), de edad muy variable, domiciliado en el poniente almeriense ( 6 de 9), por ingestión de un solo tóxico: gramoxone ó paraquat (bipiridilo-3), malatión(Organofosforado-1), acetamiprid (piridilmetilaminico-2), metil-oxidemetón (organofosforado-1), con evolución infausta en un tercio de los casos, y declarados por el Hospital de Poniente ( 6 de 9).

- VARONES
- EDAD VARIABLE.
- DOMICILIADO EN EL PONIENTE
- INGESTIÓN DE UN TÓXICO.
- EVOLUCIÓN DESFAVORABLE.

## B- CONFUSIÓN

Las intoxicaciones debidas a confusión en el manejo de productos responden al perfil siguiente: varón ( 5 de 8), de edad variable, domiciliado en el poniente almeriense ( 6 de 8), por ingestión de un alimento ó líquido contaminado con un producto ó mezcla de productos plaguicidas.

- Varones.
- Edad variable.
- Domiciliado en el poniente.
- Ingestión de alimento ó líquido contaminado.

## C.- PROFESIONAL

En los casos debidos a exposición ocupacional los varones representan el 91,7%. Por franjas de edad, el mayor número de casos ocurre en el intervalo de los 18 y 30 años (el 35.6%) (en el gráfico aparece la distribución por edades). En cuanto al tiempo se distribuyen a lo largo de todo el año, destacando el mes de octubre con 41 casos, el mes de septiembre con 33 casos, y agosto con 15 ver gráfico). El 90.2%de las intoxicaciones ocurrió en invernadero.

La vía de absorción más frecuente es la vía inhalatoria y cutánea y ocasionalmente la ocular.

11 trabajadores (un 8%) procedían de Marruecos o Rumanía.

El 90% ocurrieron bajo invernadero y el 43.2% de las personas intoxicadas afirmaron no llevar ningún tipo de medio de protección en el trabajo.

El 62% afirman estar inscritos en el Régimen Laboral de Autónomos de la Seguridad Social. La información sobre el carné de aplicadores de plaguicidas se ha obtenido de 116 casos de los cuales el 67.2% afirmaron no tener el carné oficial de aplicador de plaguicidas.

El 35% de los trabajadores declaran haber sufrido con anterioridad una o más intoxicaciones. Concretamente en el Distrito Poniente-Roquetas que es el área que más casos aporta, el 51% ( 40 de 78) afirman haber padecido una o más intoxicaciones con anterioridad.

De los 107 casos en los que se refleja el tipo de cultivo que se estaba trabajando: el pimiento representa el 58%, el tomate el 12% y en menor medida calabacín, berenjena, judías, pepino y otros.

En cuanto a la variable de plaga combatida se ha recogido información en 94 casos, de los cuales en un tercio se menciona la mosca blanca.

Los grupos de productos más frecuentemente implicados son los carbamatos pero el abanico de utilización de productos y grupos sigue siendo muy amplio como se refleja en el anexo 1 donde aparecen todos los productos que han sido mencionados a lo largo de los años 2000 y 2001 en las declaraciones. También sigue siendo habitual su utilización combinada.

- Varones
- Entre 18 y 30 años.

- Octubre, septiembre y agosto.
- Domiciliados en el poniente almeriense.
- Bajo invernadero.
- Vía de absorción inhalatoria y cutáneo-mucosa.
- Un 10% proceden de inmigración.
- No llevan medios de protección o no son suficientes o no los utilizan bien.
- Régimen de autonomos de la seguridad social.
- No disponen de carné de aplicadores de plaguicidas.
- Con anterioridad han sufrido otras intoxicaciones agudas.
- Cultivando pimientos.
- Tratando la mosca blanca
- Utilizando una combinación de productos químicos.
- Intoxicación por metomilo ( carbamato) combinado con otros

## V. Bibliografía

- 1.- OMS: Detección precoz de enfermedades profesionales. Ginebra, 1987.
- 2.- Lauwerys Robert: Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales. Masson, S.A., Barcelona,1994.
- 3.- Andlauer,P.: El ejercicio de la Medicina del Trabajo. Editorial Científico-Médica,1980.
- 4.- Desoille,H., Martí Mercadal, J.A. y otros: Medicina del Trabajo. Masson, S.A., Barcelona,1993.
- 5.- Weinger, Merri.(1998) “Educación de los trabajadores agrícolas sobre los plaguicidas: estudio de un caso” en Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo ( OIT), Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid, 2001.
- 6.- Página Webb de la NIOSH. Manejando pesticidas con seguridad.
- 7.- Base de datos de Fichas fichas internacionales de seguridad química de la NIOSH
- 8.- Consejería de Salud. Manual para la correcta aplicación de plaguicidas. 1998

## VI. ANEXOS

1. **ANEXO 1:** FICHA DE DECLARACIÓN DE INTOXICACIÓN AGUDA POR PLAGUICIDAS.
2. **ANEXO 2:** CARTEL DEL CIRCUITO DE DECLARACIÓN Y EDUCACION SANITARIA.
3. **ANEXO 3:** ACTUACION ANTE UNA DECLARACION DE CASO.
4. **ANEXO 4:** ACTUACION ANTE UNA DECLARACIÓN DE ALERTA.
5. **ANEXO 5:** CONSEJOS, MEDIDAS PREVENTIVAS Y MATERIAL EN EL MEDIO LABORAL.

# Anexo 1



Nº DE REGISTRO O DE Hª CLINICA: \_\_\_\_\_

## DECLARACION INDIVIDUALIZADA DE INTOXICACION POR PLAGUICIDAS

DECLARANTE: _____	CENTRO: _____
FECHA DECLARACION: ____/____/____	FIRMA: _____

APELLIDO 1º: _____ APELLIDO 2º: _____	
NOMBRE: _____	SEXO: ____ FECHA NACIMIENTO: ____/____/____ EDAD: ____
CALLE: _____	Nº: _____ C.POSTAL: _____
BARRIADA: _____	MUNICIPIO: _____
TELEFONO: _____	
NºSS: _____	PAIS DE ORIGEN _____
REGIMEN LABORAL:      AUTONOMO      CUENTA AJENA	
APLICADOR:      SI      NO      EMPRESA: _____	
CARNET DE APLICADOR:      NO TIENE      BASICO      CUALIFICADO      ESPECIAL	
NUMERO DE INTOXICACIONES PREVIAS: _____	

**DATOS DE LA INTOXICACION**

<p>FECHA INICIO SINTOMAS: ____/____/____</p> <p>Nº PERSONAS EXPUESTAS: _____</p> <p>TIEMPO EXPOSICION (Hrs.): _____</p> <p>OCURRIO EN:</p> <p style="padding-left: 20px;"> <input type="checkbox"/> INVERNADERO  <input type="checkbox"/> CIELO ABIERTO  <input type="checkbox"/> DOMICILIO  <input type="checkbox"/> OTROS ESPACIOS CERRADOS         </p> <p>DIRECCION/INTOXICACION: _____</p> <p>_____</p> <p>CULTIVO/ESPACIO TRATADO: _____</p> <p>_____</p> <p>PLAGA TRATADA: _____</p> <p>_____</p>	<p><b>COMO OCURRIO:</b></p> <p><input type="checkbox"/> CONFUSION CON BEBIDA/ALIMENTO</p> <p><input type="checkbox"/> AL FUMIGAR</p> <p><input type="checkbox"/> FUMIGACION AEREA (AVIONETAS)</p> <p><input type="checkbox"/> AUTOLISIS</p> <p><input type="checkbox"/> OTROS: _____</p> <p><b>VIA ABSORCION:</b></p> <p><input type="checkbox"/> CUTANEA</p> <p><input type="checkbox"/> INHALATORIA</p> <p><input type="checkbox"/> DIGESTIVA</p> <p><input type="checkbox"/> OCULAR</p> <p><b>PROTECCION QUE LLEVABA:</b></p> <p><input type="checkbox"/> NINGUNA</p> <p><input type="checkbox"/> MASCARILLA</p> <p><input type="checkbox"/> TRAJE IMPERMEABLE</p> <p><input type="checkbox"/> GUANTES</p> <p><input type="checkbox"/> PROTECCION OCULAR</p>
--	---

DATOS DEL PRODUCTO



Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas

**NOMBRES DE PRODUCTOS:** \_\_\_\_\_

**SELECCIONE EN LA LISTA O ESCRIBALO ARRIBA SI NO ESTA EN LA MISMA:**

-ACROBAT	-CONFIDOR	-GRAMOXONE	-METOATO	-SANMITE
-ATOMINAL	-DICARZOL	-ISOKA	-METOPROM	-TOMILO
-BONSUL	-DIMETOATO	-JUVINAL	-MONITOR	-TRACKER
-BERMECTINE	-DORSAN	-LANNATE	-OCTAGON	-VERMITEC
-CIPERT	-DURBAN	-MATCH	-PARATEX	-VYDATE
-CLORPIRIFOS	-ENTOMOFIN	-MALATHION	-RUFAS	-ZIPAR

**SINTOMATOLOGÍA**

<p><b><u>DIGESTIVA:</u></b></p> <p>nauseas vomitos diarrea sialorrea dolor abdm molest.faringeas</p> <p><b><u>CARDIO-RESPIRATORIA:</u></b></p> <p>tos                      hipotensión dolor torácico        hipertensión palpitaciones         broncorrea sibilancias            taquicardia disnea bradicardia</p>	<p><b><u>NEUROLOGICA:</u></b></p> <p>cefalea mareos visión borrosa miosis midriasis temblores convulsiones obnubilación relajación de esfinteres fasciculaciones coma GLASGOW: _____</p>	<p><b><u>CUTANEO/MUCOSA:</u></b></p> <p>sudoración prurito urticaria cianosis lagrimeo escozor de ojos eritema</p> <p><b>OTRA</b> <b>(especificar):</b> _____ _____ _____</p>
--	--	---

**ANALÍTICA:**

**COLINEST. PLASMÁTICA:**           REALIZADA           NO REALIZADA           ALTERADA

**RESULTADO:** \_\_\_\_\_ **VALORES DE REFERENCIA:** \_\_\_\_\_

<p><b>DERIVADO A:</b></p> <p>DOMICILIO URGENCIAS NO HOSPITALARIAS URGENCIAS HOSPITAL INGRESO HOSPITALARIO   <b>HOSPITAL:</b> _____</p>	<p><b>EVOLUCION:</b></p> <p>DEFUNCION PROVISIONAL-Favorable PROVISIONAL-Desfavorable DESCONOCIDO</p>
--	--

**TRATAMIENTO APLICADO:**   lavado corporal   lavado gastrico   atropina   oximas   otros

**APLICADO EN:**            ATENCION PRIMARIA    URGENCIAS    HOSPITAL

**OBSERVACIONES:** \_\_\_\_\_

**NOTA:** Se ruega la cumplimentación de todos los items. Algunos de los datos solicitados, no tienen estrictamente interés sanitario, pero son de interés para otros organismos implicados en la resolución del problema

## Anexo 2





Delegación Provincial de Almería

### SI UTILIZA PLAGUICIDAS EN SU TRABAJO:

1. DEBE ESTAR EN POSESIÓN DEL CARNE QUE ACREDITE CONOCIMIENTOS SOBRE SU USO. INFORMACIÓN: CONSEJERÍA DE AGRICULTURA (Departamento de Sanidad Vegetal): Tno: 950 911051

YOU MUST BE IN POSSESSION OF THE CARD THAT PROVES YOU HAVE THE KNOWLEDGE REQUIRED TO USE IT. FOR INFORMATION CONTACT: THE AGRICULTURE COUNCIL (Plant Health Department) Telephone number: 950 911051

يجب أن يكون حاصلًا على السلسلة التدريبية التي تقدمها وزارة الزراعة واستصلاح الأراضي، مخرجاتي الإمتحان، وزارة الزراعة واستصلاح الأراضي، تليفون: 950011051



2. LEA LA ETIQUETA DE LOS ENVASES QUE VA A UTILIZAR EN LA PREPARACIÓN Y UTILICE SOLO LA TÉCNICA DE APLICACIÓN AUTORIZADA

READ THE LABEL ON THE CONTAINERS YOU ARE GOING TO UTILISE IN THE PREPARATION AND USE ONLY THE AUTHORISED TECHNIQUE FOR ITS APPLICATION

يجب أن تقرأ بملءة التعليمات التي توجد على الأوعية أو الراميل التي تحتوي المواد الكيميائية والتي تستخدمها في الحضور والإعداد، ولم أن تستخدم فقط طريقة وتكنية العمل والإعداد المخصصة والمسموح بها

3. UTILICE MEDIOS DE PROTECCIÓN ADECUADOS: GORRA, ROPA DE TRABAJO, BOTAS, GAFAS Y MÁSCARA FILTRADORA Y GUANTES.

USE ADEQUATE PROTECTION: CAP, WORK CLOTHES, BOOTS, GOGGLES AND FILTERING MASK AND GLOVES.

إستخدم وسائل الحماية المناسبة: عشاء الرأس (مطافية أو قبعة) ، ملابس العمل الخاصة، حذاء خاص، نظارات، واهي لألف والوجه يمنع تنفس المواد السامة و فترات لبين



4. DEBE LAVARSE LAS MANOS Y DUCHARSE DESPUES DE REALIZAR LOS TRATAMIENTOS

YOU SHOULD WASH YOUR HANDS AND TAKE A SHOWER AFTER CARRYING OUT THE TREATMENTS

يجب أن تغسل يديك و أن تمشي بعد أن تملئ هذه الإجراءات (أي بعد أن تمشك المواد الكيميائية و تحضرها للإستخدام



5. NO COMAN NI BEBAN NI FUME MIENTRAS ESTÁ EN CONTACTO CON PLAGUICIDAS

DO NOT EAT, DRINK OR SMOKE WHILE IN CONTACT WITH PESTICIDES

لا تأكله لا تشرب، و لا تدخن بينما أنت تستخدم المبيدات الزراعية



6. LAVE LAS PRENDAS Y LOS GUANTES DE PROTECCIÓN UTILIZADOS.

WASH THE PROTECTIVE CLOTHING AND GLOVES USED.

أغسل ثياب و فترات الحماية المستخدمة

7. NO LAVE LA ROPA DE TRABAJO CON EL RESTO DE LA ROPA.

DO NOT WASH YOUR WORK CLOTHES WITH THE REST OF YOUR CLOTHES.

لا تغسل ملابس العمل مع باقي الملابس الأخرى



8. SI DURANTE LA FUMIGACIÓN O DESPUES DE ÉSTA NOTA ALGUNO DE ESTOS SÍNTOMAS: DOLOR DE CABEZA, ARDOR DE BOCA Y GARGANTA, MAREO, NAUSEAS, VÓMITOS, DOLOR ABDOMINAL, DIARREA, ACUDA AL CENTRO SANITARIO MAS PROXIMO O LLAME AL TELEFONO DE URGENCIA: 902505061

IF DURING FUMIGATION, OR EVEN AFTER, YOU FEEL SOME OF THESE SYMPTOMS: HEADACHE, MOUTHACHE AND THORATACHE, SICKNESS, NAUSEA, VOMIT, ABDOMINAL PAIN, DIARRHAEA, GO TO THE CLOSEST SANITARY CENTRE OR PHONE TO THE EMERGENCY TELEPHONE: 902505061

إذا شعرت خلال عملية رش المبيد الزراعي أو بعده بأي من الأعراض التالية: الألم في الرأس، حرقة في الفم أو الحنجرة، دوخة، غثية في العين أو أن تكون قد تقيأت فعلا، الألم في البطن، أو إسهال فيجب عليك أن تتوجه مباشرة إلى أقرب عيادة طبية أو الإتصال بالإسعاف و الطوارئ على الرقم التالي: 902505061

## **Anexo 3**

### **ACTUACIÓN ANTE LA DECLARACION DE CASO.**

- **DEFINICIÓN DE CASO.** Lo más importante es el antecedente de exposición aguda al tóxico y la presentación de sintomatología compatible con la intoxicación aguda, que puede ser digestiva, cardiorrespiratoria, neurológica y cutáneo mucosa.
- **CIRCUITO DE LA DECLARACION.** La declaración parte del médico que atiende al paciente y debe seguir el circuito ya mencionado.
- **ACTUACIÓN EN EL NIVEL DE DISTRITO: MEJORA DE LA INFORMACION E INTERVENCION DE CAMPO. PROTOCOLO.** Las actuaciones se realizan por los técnicos del distrito, y se centran en dos aspectos: en primer lugar completar y mejorar la información derivada de la declaración dando respuesta a todas las variables contempladas en la declaración de la intoxicación. En segundo lugar mantener un contacto con el paciente una vez que ha abandonado en Centro Hospitalario ( en caso de que haya sido ingresado) para ampliar información y para comunicarle mensajes educativos en el medio laboral (ver Anexo 5).
- **ACTUACION A NIVEL DE AREA: INFORME DE ACTUACION Y COMUNICACIÓN A OTRAS INSTITUCIONES.** Las actuaciones a nivel del Área se centran en tres aspectos. En primer lugar en la recopilación de información provincial y análisis de la misma para su distribución a todos los niveles intervinientes: médicos declarantes, direcciones de Centros de Salud, Servicio de Medicina Preventiva y Dirección del Distrito Sanitario. En segundo lugar actúa comunicando información a otras instancias y Organismos Oficiales con Competencias en Prevención de Riesgos Laborales ( Delegación de Empleo y Desarrollo Tecnológico) y en el Control de la utilización de los Productos Químicos en el Control de Plagas ( Delegación de Agricultura). Y en tercer lugar debe proponer anualmente líneas de mejora y de intervención a la Dirección General de Salud Pública, a través del Comité Asesor de Plaguicidas.

## Anexo 4

### ACTUACION ANTE LA DECLARACIÓN DE ALERTA

• DEFINICION DE ALERTA. La consideración de alerta en Salud Pública viene dada por alguna de las siguientes situaciones:

- La aparición de un caso de intoxicación en un ámbito geográfico determinado en un plazo de 48 horas, ya sea por motivo laboral, uso doméstico ó consumo de agua y alimentos contaminados.

- La aparición de un solo caso pero ha habido a la vez exposición de un grupo de personas.

- No ha habido casos pero hay evidencia de un incremento brusco de la concentración de plaguicidas en las rutas de exposición: aire, agua o alimentos destinados al consumo humano, con riesgo de exposición.

• ACTUACIÓN ANTE UNA DECLARACION DE ALERTA. Podemos establecer los siguientes pasos:

- Realizar la notificación urgente de la sospecha a través de la red de alerta.

- Actuación conjunta de los coordinadores de epidemiología y Programas y de Sanidad Ambiental de los Distritos, para realizar la investigación oportuna. En el supuesto de que se encuentren implicados alimentos, actuará también el coordinador de veterinaria de los mismos.

- Investigar la magnitud y gravedad de la situación y de todos los posibles afectados por una intoxicación por plaguicidas, realizándose con posterioridad la declaración individualizada de los casos, según la ficha específica en la aplicación redalerta.

- Verificar el diagnóstico de brote a través de la confirmación de los casos sospechosos, toma de muestras ambientales y de alimentos para determinación por el laboratorio, investigación de la sustancia o sustancias causantes en el medio ambiente o laboral, solicitando para ello, si procediera, la colaboración de las delegaciones provinciales de Agricultura, Empleo y Desarrollo Tecnológico, Medio Ambiente o SEPRONA.

- Determinar la población o grupo diana a riesgo de enfermar.

- Postular sobre la exposición y desarrollar hipótesis sobre el agente, la fuente (discriminar entre origen accidental o voluntario), el modo de transmisión (alimentario, aplicación de plaguicidas, contaminación ambiental), y la duración.

- Reconsiderar la hipótesis en caso necesario.

- Planificar un estudio sistemático para refinar el numerador y el denominador (casos y población objeto).

- Escribir pronto los hallazgos (informes provisionales y final) de forma conjunta entre todas las unidades del Distrito que hayan intervenido. Estos se completarán en la Delegación Provincial con las actuaciones realizadas por otros organismos. Estos informes serán remitidos a la DGSP y al resto de los organismos y niveles implicados en la investigación.

- Promover medidas de control y de prevención posterior, en función de los riesgos detectados.

## Anexo 5

### CONSEJOS, MEDIDAS PREVENTIVAS Y MATERIAL EN EL MEDIO LABORAL

1. Los objetivos que se pretenden cumplir son:

- Informar al trabajador sobre los efectos nocivos de los productos implicados en la última intoxicación que sufrió el trabajador y en general de los plaguicidas.
- Informar sobre los medios de protección útiles para reducir el riesgo de exposición.
- Dar consejos sobre hábitos saludables a la población laboral.
- Explicar la normativa y el objetivo de la implantación del carné de aplicadores de plaguicidas en caso de que no lo tenga.
- Entregarle la ficha toxicológica de los productos que maneja habitualmente donde se refleja la vía de absorción, los peligros y los primeros auxilios.
- Recabar más información de la última intoxicación sufrida por el trabajador, desde el punto de vista medio ambiental y alimentario, en su caso.

2. Los contenidos de la información que se debe suministrar a los trabajadores debe centrarse en los siguientes puntos:

- La toxicidad de los productos utilizados (manejar fichas toxicológicas).
- La necesidad de utilizar los elementos protectores: guantes, traje impermeable, filtros respiratorios, gafas oculares y botas.
- Higiene personal: lavado de manos antes de comer y de fumar y después de cada manipulación peligrosa; ducha al final de cada jornada de trabajo o después de cualquier contaminación accidental.
- Descontaminación correcta del equipo que haya servido para la tarea.
- Almacenamiento de los recipientes en locales donde no exista peligro de contaminación de las personas o los alimentos. Nunca deben emplearse los recipientes vacíos para otros usos.
- Etiqueta en cada recipiente.
- Información sobre reconocimiento médico.
- Información general sobre requerimientos normativos (normativa sobre el carné de aplicadores de plaguicidas).

3. Los pasos a seguir por parte del Profesional de Salud Pública que va a comunicar los mensajes educativos son los siguientes:

- Preparar la entrevista con el trabajador averiguando detalles de la intoxicación que sufrió el trabajador y que vienen reflejadas en la declaración. Esta entrevista debe mantenerse en el plazo de una semana desde que tuvo lugar la intoxicación ( en el caso de no haber ingresado en un hospital) o bien desde que fue dado de alta del hospital
- La entrevista debe de ser pactada a ser posible por contacto telefónico y debe de llevarse a cabo en el medio laboral del trabajador.

#### 4. Apoyo documental del profesional de Salud Pública:

- Hoja de declaración de la intoxicación aguda por plaguicidas del trabajador.
- Informe anual del SVEA ( Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía) provincial sobre los casos recogidos en su zona geográfica.
- Fichas toxicológicas de los plaguicidas más usados. Pueden encontrarse en la página web de la NIOSH.
- Normativa sobre carné de aplicadores de plaguicidas:
  - Real decreto 3349/83, de 30 de noviembre por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria para la fabricación, comercialización y utilización de plaguicidas ( BOE num. 20, de 24/1/84).
  - Decreto 260/98, de 15 de diciembre, por el que se establece la normativa reguladora de la expedición del carné para la utilización de plaguicidas. ( BOJA num. 3, de 7/1/99).
  - Orden de 15 de diciembre de 1999 por la que se regulan los cursos de capacitación para realizar tratamientos con productos fitosanitarios ( BOJA num. 2 de 8/1/00).
- Protocolo de vigilancia sanitaria de los trabajadores expuestos a plaguicidas. Ministerio de Sanidad y Consumo.

### **3. ACTUACIONES SANITARIAS ANTE UNA INTOXICACION AGUDA POR PLAGUICIDAS**

Dr. Francisco Laynez Bretones. Hospital de Poniente. Erl Ejido. Almería  
Dr. Fernando Yélamos Rodríguez. Hospital Torrecárdenas. Almería.

#### **I. Introducción**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la actualidad unos 500 millones de personas pasan hambre en el mundo, y otros 1.500 millones están mal alimentados. Uno de los principales factores limitantes para el rendimiento de una cosecha son las plagas. Las pérdidas agrícolas por las plagas son grandes, situándose alrededor del 30-40% de la producción. Por ello hoy pocas personas ponen en duda los efectos beneficiosos que tiene el uso racional de plaguicidas para aumentar el rendimiento de las cosechas agrícolas.

Sin embargo, como contrapartida a los grandes beneficios que reporta el uso de plaguicidas, el empleo imprudente o racional de los mismos ha originado una serie de problemas para el ser humano, el más común de los cuáles son las intoxicaciones. Las poblaciones más expuestas a las intoxicaciones son aquellas que están en contacto directo con estos tóxicos, aunque un defectuoso control sanitario de los alimentos y las aguas amplía el riesgo a toda la población.

En el ser humano los plaguicidas pueden absorberse por vía digestiva, respiratoria o cutáneo-mucosa. El motivo de la intoxicación puede ser accidental (profesionales, ingestiones por error, residuos en alimentos) o intencional (suicida u homicida).

Los insecticidas organofosforados (OF) y los carbamatos son actualmente los plaguicidas más utilizados en nuestro medio, debido a su escasa persistencia en el medio ambiente y a su mayor actividad. Estas sustancias actúan inhibiendo la enzima colinesterasa de forma irreversible (OF) o reversible (carbamatos).

En España las intoxicaciones por plaguicidas suelen ser más frecuentes en Canarias, Murcia, Valencia y especialmente en la provincia de Almería. La razón de la elevada frecuencia de intoxicaciones por plaguicidas en Almería se debe a su masiva utilización en la agricultura intensiva bajo plástico. En la provincia de Almería existen en la actualidad unas 70.000 personas expuestas directa o indirectamente al uso de plaguicidas (agricultores, familiares, vendedores de plaguicidas, almacenistas, transportistas...). Las explotaciones agrícolas son preferentemente unifamiliares, y en ellas el control del proceso de fumigación es

escaso; además, debido a su fácil disponibilidad, los plaguicidas son utilizados con frecuencia en tentativas suicidas.

En el presente capítulo abordaremos las manifestaciones clínicas y las medidas terapéuticas que hay que emplear en los intoxicados por plaguicidas.

## **II. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por plaguicidas**

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por plaguicidas varían en relación a la estructura química del tóxico. Por eso es muy importante que el intoxicado o sus compañeros o familiares aporten los botes o la etiqueta del plaguicida que manejaba el intoxicado en el momento del accidente.

### **2. 1. SINTOMATOLOGIA**

El intervalo de tiempo entre la exposición al tóxico y la aparición de los primeros síntomas varía entre 5 minutos y hasta 24 horas, dependiendo del tipo, la cantidad y la vía de entrada del plaguicida. Los síntomas y síntomas clínicos que presenta un individuo intoxicado por plaguicidas en ningún caso son específicos de la intoxicación por plaguicidas

Los síntomas más comunes son los siguientes:

- Digestivos: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, molestias faríngeas.
- Cardiorrespiratorios: tos, disnea, dolor torácico, palpitaciones, bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión.
- Neurológica: mareos, cefalea, visión borrosa, miosis o midriasis, temblor, fasciculaciones, obnubilación, relajación de esfínteres, convulsiones, coma.
- Cutáneomucosos: sudación, prurito, urticaria, lagrimeo.

Para el caso particular de los compuestos inhibidores de la colinesterasa (OF y carbamatos), las manifestaciones clínicas se producen por tres mecanismos:

1. Después de la absorción del tóxico se produce un síndrome agudo colinérgico debido a la inhibición de la enzima colinesterasa. Inicialmente aparecen síntomas muscarínicos (vómitos, miosis, sialorrea), que posteriormente se siguen de síntomas nicotínicos (fasciculaciones, temblor, debilidad) y en casos graves de afectación del sistema nervioso central (mareo, depresión del nivel de consciencia, depresión respiratoria).
2. Acción tóxica directa sobre diversos parénquimas: hígado, corazón, pulmón, páncreas, riñón, médula ósea.
3. Algunos OF producen además una neurotoxicidad retardada relacionada con la inhibición de la enzima denominada esterasa neurotóxica. El individuo comienza a los 10-20 días de la intoxicación con debilidad y

parálisis simétrica de extremidades inferiores, que puede ascender y llegar a afectar a las extremidades superiores y a las cuerdas vocales. La recuperación de estas manifestaciones es habitualmente incompleta, pudiendo quedar secuelas importantes.

## **2.2. DIAGNOSTICO CLINICO DE LA INTOXICACION**

El diagnóstico de la intoxicación por plaguicidas debe realizarse de acuerdo con el contacto probado con el tóxico y por la presencia de síntomas y signos atribuibles al mismo. El laboratorio clínico puede ser de ayuda, como veremos en el siguiente apartado del presente capítulo.

Una detallada historia de la entrada del tóxico en el organismo es importante para el diagnóstico precoz de la intoxicación. Siempre vale la pena gastar algo de tiempo para contactar con la familia o con los compañeros del intoxicado para obtener un completo relato de acciones que desarrolló el paciente antes de la intoxicación.

La mayoría de los síntomas y signos clínicos de la intoxicación por plaguicidas no son específicos, pero los más comunes son la aparición de malestar general, los mareos, el dolor abdominal y los vómitos. En caso de intoxicación por OF o carbamatos, la presencia de miosis, fasciculaciones y lagrimeo son muy sugestivos de intoxicación por estos tóxicos. Cuando estos síntomas aparecen tras estar en contacto con un plaguicida (por ejemplo, porque se ha utilizado en tareas de fumigación), hay que sospechar que el individuo se encuentre intoxicado por plaguicidas. Es importante que los trabajadores agrícolas conozcan estos síntomas, y saber que si los presentan tras haber manejado plaguicidas deben solicitar auxilio médico.

El diagnóstico diferencial de la intoxicación por plaguicidas debe realizarse con diversos procesos: intoxicaciones por otras sustancias (opiáceos, fenotiacinas, nicotina, setas), envenenamientos por animales (arañas, escorpiones, serpientes), infecciones (neumonía aspirativa, septicemia, meningitis, encefalitis, leptospirosis, shigelosis, botulismo), enfermedades neurológicas (epilepsia, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, vasculitis del SNC), gastroenteritis o enfermedades metabólicas (uremia, hipo/hiperglucemia, coma mixedematoso, crisis tireotóxica, síndrome de Reye).

## **III. Tratamiento de la intoxicación por plaguicidas**

La primera medida terapéutica a emplear en un individuo que se ha intoxicado por plaguicidas es separar al paciente de la fuente contaminante. El personal sanitario que atiende a estos pacientes deberá protegerse adecuadamente mediante la utilización de guantes de un solo uso, puesto que estos tóxicos se pueden eliminar por la piel del intoxicado y afectar a las personas que lo manejan.

En caso de que exista riesgo de vómitos se colocará al paciente en decúbito lateral izquierdo para disminuir el riesgo de broncoaspiración.

El tratamiento inicial de la intoxicación por plaguicidas debe ir encaminado a asegurar la permeabilidad de la vía aérea, aspirando las secreciones nasofaríngeas o el vómito si éste se ha producido. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica son precisas con frecuencia. Junto a ello es esencial el tratamiento precoz de las arritmias cardíacas. Una vez asegurado el control de la vía aérea y de la función cardiovascular, se iniciará sin demora el tratamiento específico de la intoxicación.

### **3.1. TRATAMIENTO PARA IMPEDIR LA ABSORCION DEL TOXICO**

Las medidas destinadas a impedir la absorción del tóxico variarán en relación a la vía de entrada en el organismo. Así, en intoxicaciones por vía cutánea y mucosa se deberá realizar lavado corporal, mientras que en intoxicaciones por vía digestiva procederemos al lavado gástrico seguido de la administración de carbón activado y catárticos.

#### **3.1.1. LAVADO CORPORAL**

El lavado corporal del paciente intoxicado se realizará mediante abundante agua y jabón. Es muy importante que el lavado sea completo, incluyendo el cabello y los genitales. Debido a su elevada liposolubilidad, muchos plaguicidas se pueden acumular en el cabello, y si el lavado corporal no incluye su limpieza profunda pueden producirse casos de reintoxicación endógena. Estos se caracterizan por la reaparición de la sintomatología del paciente pasados varios días desde la fecha de la intoxicación, debido a la liberación a la sangre del tóxico que se encontraba acumulado en el aparato digestivo y en otros territorios. Si la intoxicación fue por vía conjuntival se debe proceder al lavado continuo con agua o suero salino.

Las ropas que llevaba el intoxicado mientras manejaba el plaguicida deberán lavarse con abundante agua y separadas de las del resto de la familia para evitar su impregnación por el plaguicida.

#### **3.1.2. ASPIRACION Y LAVADO GASTRICO**

El lavado gástrico se debe realizar en todos los pacientes intoxicados por vía digestiva por plaguicidas en los que no exista depresión del nivel de consciencia ni convulsiones recientes ni cuando exista riesgo de broncoaspiración. En caso de depresión del nivel de consciencia se puede proceder a la intubación de la vía aérea previa a la realización del lavado gástrico. El paciente se colocará en decúbito lateral izquierdo y en posición de Trendelenburg. El calibre de la sonda será amplio (superior a 10 mm) y en su extremo más distal estará multiperforada.

Inicialmente procederemos a la aspiración del contenido gástrico; en caso preciso, el material obtenido puede remitirse para su análisis toxicológico. Posteriormente procederemos al lavado gástrico utilizando agua corriente (en niños suero salino) a temperatura similar a la corporal. Se administrarán 250-1.000 ml de agua, repitiendo la acción hasta que el agua salga limpia o hasta que se hayan administrado 3.000 ml. Es aconsejable taponar la sonda al retirarla con objeto de evitar la broncoaspiración.

Las principales complicaciones del lavado gástrico son la producción de lesiones esofágicas o gástricas al introducir la sonda, la broncoaspiración, la hipoventilación, la bradicardia y la hipotensión.

La administración de eméticos como el jarabe de ipecacuana o la apomorfina son poco aconsejables en este tipo de intoxicaciones por ser menos eficaces que el lavado gástrico; además el jarabe de ipecacuana puede interferir con el carbón activado y la apomorfina puede potenciar la depresión neurológica respiratoria.

### 3.1.3 CARBON ACTIVADO

Tras el lavado gástrico se debe iniciar de inmediato el tratamiento adsorbente con carbón activado. El carbón activado es el residuo obtenido de la pirólisis de varios materiales orgánicos (madera, lactosa, hueso, sangre, residuos industriales y otros) que se trata por exposición a vapor de agua para aumentar su capacidad de adsorción.

El carbón activado debe aplicarse en las primeras 6 horas tras la ingesta del plaguicida, de forma inmediata tras el lavado gástrico. Se puede utilizar por vía oral o por sonda nasogástrica. Para su administración prepararemos una suspensión acuosa (el carbón es insoluble en agua) del siguiente modo: a 250 ml de agua añadiremos 1 g/kg de carbón activado. Tras esta dosis inicial continuaremos si es preciso administrando 15-30 g de carbón diluidos en 100-200 ml de agua cada 2-4 horas (las dosis óptimas son desconocidas). La administración de carbón activado se interrumpirá cuando aparezcan deposiciones de color negro o cuando se hayan administrado una dosis máxima de 1,5 l. Las tres primeras dosis de carbón se seguirán de la administración de catárticos, como se indica a continuación.

Los efectos secundarios del carbón activado son: distensión abdominal, vómitos, estreñimiento (que en ocasiones puede llegar a formación de un bezoar o a ocasionar una obstrucción intestinal), diarrea y broncoaspiración.

En intoxicaciones por paraquat, la tierra de Füller puede sustituir al carbón activado.

### 3.1.4. TRATAMIENTO EVACUANTE

El objetivo del tratamiento evacuante mediante la aplicación de catárticos es acelerar el tránsito intestinal con objeto de evacuar los restos de tóxico que permanezcan en el tubo digestivo, y así impedir la absorción por el organismo.

Unos 30 minutos después de la administración del carbón activado iniciaremos la administración de catárticos. Nosotros habitualmente utilizamos el sulfato de

magnesio a dosis de 30 g disueltos en 250 ml de agua. La dosis se puede repetir a las 3 horas si no hay respuesta hasta un máximo de 3 dosis. En niños la dosis habitual es de 250 mg/kg.

También se puede utilizar sulfato sódico (a iguales dosis que el sulfato magnésico) o manitol (solución al 20% a dosis inicial de 10 ml/kg en 1-2 horas que se puede repetir a las 2-4 horas) o sorbitol (60 ml al 70% cada 4 horas).

Las técnicas de depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemoperfusión, plasmáferesis, exanguinotransfusión) se utilizaron con cierta asiduidad hasta mediados de los años 80. Sin embargo hoy en día tienen muy escasa utilidad, ya que el amplio volumen de distribución de los plaguicidas en el organismo impide que las técnicas de depuración extraigan una cantidad significativa del tóxico del torrente sanguíneo.

### **3.2. TRATAMIENTO CON ANTIDOTOS**

Unicamente los plaguicidas inhibidores de la colinesterasa y algunos rodenticidas tienen antídoto. En el primer caso son la atropina y las oximas, y en el segundo la vitamina K.

#### **3.2.1. ATROPINA**

La atropina es el antídoto en intoxicados por organofosforados y carbamatos. Este fármaco es un agente parasimpaticolítico que bloquea competitivamente la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos del tracto gastrointestinal, músculo liso pulmonar, glándulas exocrinas, corazón y ojos. Sin embargo no bloquea a la acetilcolina en la unión neuromuscular. Por lo tanto, la atropina es el antídoto de los efectos muscarínicos ocasionados por los OF, pero es incapaz de revertir los efectos nicotínicos, los cuales son revertidos por las oximas.

En intoxicaciones leves la administración de dosis bajas de atropina puede ser útil para mejorar los síntomas del paciente. No obstante una atropinización intensa sólo debe llevarse a cabo en intoxicaciones moderadas y graves. El objetivo de la atropinización ha de ser combatir únicamente los síntomas que pueden poner en riesgo la vida del paciente, como son la hipersecreción bronquial y las bradiarritmias. La hipersecreción bronquial puede ocasionar cuadros de insuficiencia respiratoria aguda que obliguen a la ventilación mecánica, con el consiguiente riesgo de sobreinfecciones pulmonares; según nuestra experiencia, las complicaciones respiratorias son la primera causa de mortalidad en los intoxicados por OF. Las bradiarritmias son menos frecuentes y raramente comprometen la vida del paciente.

La atropina se presenta forma de sulfato de atropina en ampollas de 1 mL con 1 mg. En intoxicaciones leves la administración de 1-2 mg por vía intramuscular suele ser suficiente y está exenta de riesgos. En intoxicaciones moderadas o graves debe siempre elegirse la vía intravenosa. La dosis inicial en adultos es de 1-

2 mg. En caso de que sea preciso, se puede repetir la dosis cada 15-30 minutos hasta que aparezcan signos de atropinización. En intoxicaciones especialmente severas se puede administrar en perfusión continua, a razón de 0,02-0,08 mg/kg/h. En niños la dosis inicial es de 0,02-0,05 mg/kg/IV.

La administración de atropina debe interrumpirse cuando se observen signos de atropinización, como son la desaparición de la miosis, la presencia de piel y boca secas, la desaparición de la hipersecreción pulmonar y de las bradiarritmias. Estos signos deben de observarse en conjunto, y no dejarse guiar de forma asilada por alguno de ellos. No hay que olvidar, por ejemplo, que el tamaño pupilar y la frecuencia cardíaca dependen a su vez de receptores simpáticos y parasimpáticos, y por lo tanto están influenciados por la acción nicotínica, por lo que guiarnos únicamente por estos signos puede llevar a confusiones.

La administración de elevadas dosis de atropina puede ocasionar un síndrome anticolinérgico, caracterizado por midriasis, delirio, taquicardia, íleo y retención urinaria. El delirio atropínico ocasiona intensa agitación psicomotriz, que en ocasiones precisa de la administración de sedantes y relajantes musculares. La paresia intestinal ocasionada por la atropina puede dificultar la eliminación del tóxico acumulado en el tubo digestivo, ocasionando cuadros de reintoxicación endógena.

### 3.2.2. OXIMAS

Las oximas son sustancias que regeneran la enzima acetilcolinesterasa a nivel de la unión neuromuscular, contrarrestando los síntomas nicotínicos que presentan los intoxicados por OF. Además, las oximas protegen a la enzima de inhibiciones posteriores y se combinan con los OF antes de que se unan al enzima y lo inactiven.

Hasta hace algunos años su utilidad en las intoxicaciones por OF ha estado en discusión, puesto que efectos favorables en animales de experimentación y en los estudios in vitro no se habían acompañado de series clínicas en humanos. Sin embargo recientemente se han publicado diversos trabajos que sugieren su efectividad en la mayoría de intoxicaciones por OF en humanos. No se aconseja el uso sistemático de oximas en intoxicados agudos por carbamatos, ya que estos tóxicos producen una inhibición reversible de la colinesterasa, a diferencia de los OF que producen una inhibición irreversible de la enzima.

Las oximas se pueden administrar conjuntamente con la atropina en intoxicados por OF. En estos casos, la atropinización sucede más rápidamente que si la atropina se utiliza sola.

Las oximas se debe utilizar precozmente en las intoxicaciones por OF, preferiblemente en las 6 horas que siguen a la intoxicación, antes de que se produzca el envejecimiento o inhibición irreversible de la enzima. El tiempo para el envejecimiento varía para cada OF: para la mayoría de los compuestos ocurre antes de las 24 horas, pero para algunos agentes utilizados en la guerra química puede ocurrir en algunos minutos. Sin embargo, la terapia tardía con oximas puede ser útil en pacientes intoxicados por compuestos muy liposolubles que pueden

liberarse desde los tejidos durante días, ocasionando procesos de reintoxicación endógena. Las dosis inadecuadamente bajas de oximas pueden favorecer la aparición del “síndrome intermedio”, que se caracteriza por debilidad muscular prolongada y parálisis de pares nerviosos craneales.

Los efectos secundarios de las oximas son: náuseas, cefalea, vértigo, somnolencia, diplopia e hiperventilación. La administración intravenosa excesivamente rápida puede ocasionar taquicardia, laringoespasma, rigidez y bloqueo neuromuscular transitorio.

Las oximas se suelen utilizar por vía intravenosa lenta, diluidas en suero salino en una concentración del 1%. La solución así obtenida se perfundirá en infusión continua durante 15-30 minutos. Las vías intramuscular y subcutánea se pueden emplear si no se puede utilizar la vía intravenosa.

La dosis recomendada de pralidoxima es de 10 mg/kg; la dosis de obidoxima es de 5 mg/kg. La dosis inicial se puede repetir después de una hora si la debilidad muscular o las fasciculaciones permanecen, hasta un máximo de 3 dosis.

Existe más experiencia en el uso de pralidoxima que de obidoxima, y por ello en la primera la que se suele utilizar. Sin embargo la obidoxima parece atravesar mejor la barrera hematoencefálica, y por tanto sería preferible en casos de que el intoxicado presentara síntomas de afectación del sistema nervioso central.

### 3.2.3. VITAMINA K

La vitamina K es el antídoto específico de un grupo de rodenticidas que actúan inhibiendo la síntesis de dicha vitamina. En caso de intoxicación por estas sustancias deberá vigilarse la presencia de sangrado externo, y deberán controlarse los niveles de coagulación del individuo, y si el tiempo de protrombina descienda por debajo del 70%, se utilizará la vitamina K.

La vitamina K se presenta en ampollas de 10 mg o en gotas al 2%. En casos de intoxicación aguda se emplea por vía intravenosa, a dosis inicial de 10 mg, que posteriormente puede repetirse hasta un máximo de 50 mg al día. En casos de intoxicación por rodenticidas de vida media muy larga, es aconsejable que el paciente, una vez superada la fase aguda, continúe con suplementos de vitamina K por vía oral durante varias semanas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Consecuencias sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura. Ginebra: OMS, 1992.
2. Davies JE. Changing prolife of pesticide poisoning. Lancet 1987; 316: 807-808.
3. Junta de Andalucía (JA). Consejería de Salud y Servicios Sociales. Servicio Andaluz de Salud. Intoxicaciones por plaguicidas. Sevilla: JA, 1988.

4. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971; 50: 475-492.
5. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 193-202.
6. Moretto A, Lotti M. Toxicity of pesticides. En: Stacey NH, editor. *Occupational toxicology*. Londres: Taylor & Francis, 1993: 177-204.
7. Martín JC, Yélamos F, Laynez F, Córdoba J, Díez F, Lardelli A, *et al.* Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. Estudio de 506 casos. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 145-150.
8. Laynez F, Yélamos F, Díez F, Martín C, Blanco JL, Collado A, *et al.* Estudio de 529 pacientes con intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados. En: Sociedad Española de Medicina Interna, editora. *Aportaciones a la Medicina Interna*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1994: 728-732.
9. Jamil H. Acute poisoning: a review of 1.900 cases. *J Pak Med Assoc* 1990; 40: 131-133.
10. Finkelstein Y, Kushnir A, Raikhlin-Einsenkraft B, Taitelman U. Antidotal therapy of severe acute organophosphate poisoning: a multihospital study. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 593-596.
11. Kearney TE. Atropine. En: Olson KR, editor. *Poisoning & drug overdose*. Norwalk: Appleton & Lange 1994; 315-316.



## 4. VALOR DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO CLINICO EN INTOXICACION POR PLAGUICIDAS

Cristóbal Avivar Oyonarte : Director Área Integrada de Biotecnología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

### I. Introducción

La colinesterasa plasmática (E.C. 3.1.1.8, pseudocolinesterasa o ChE), destaca como uno de los indicadores bioquímicos más utilizados en la valoración de los cambios fisiopatológicos ocurridos en la intoxicación por plaguicidas.

Aunque la especificidad de la pseudocolinesterasa es algo menor que la de la colinesterasa eritrocitaria (E.C.3.1.1.7, verdadera o AChE), técnicamente se adapta más fácilmente a los requerimientos de automatización de los laboratorios de la red pública, ya que la determinación de la AChE necesita de un procesamiento manual previo que enlentece los procesos urgentes y hacen que su determinación quede limitada a series analíticas previamente programadas.

Las distintas metodologías utilizadas por laboratorios (procesamientos manuales, automáticos o semiautomáticos, la temperatura de trabajo, el sustrato utilizado), los distintos valores de referencia y la variabilidad biológica de la enzima, entre otros, son aspectos que dificultan la “transferibilidad” (1) de los resultados. Por ello el porcentaje de disminución de la actividad de la enzima respecto a su nivel basal es un indicador de mayor valor diagnóstico que la aplicación de los rangos de referencia.

Actualmente el estudio de la actividad de la colinesterasa en el ámbito hospitalario se centra fundamentalmente en la determinación de la plasmática o pseudocolinesterasa (ChE) como marcador de funcionalidad hepática, tanto como complemento de su diagnóstico como para el seguimiento de la evolución del proceso. Se determina también con el fin de prever el efecto prolongado de anestésicos tipo succinilcolina ante valores bajos de actividad de la enzima, así como en la búsqueda de fenotipos con este fin o en personas que pudieran ser vulnerables a la acción de los insecticidas organofosforados. Para el diagnóstico de los fenotipos, se suele estudiar además el porcentaje de inhibición que se produce de la enzima tras tratamiento in vitro con dibucaina y/o fluoruro.

---

(1) **Transferibilidad de resultados** : Propiedad de poder asumir como propios los datos de un laboratorio diferente al que los produjo (comparación de datos), o en el mismo laboratorio por un procedimiento distinto. En este caso, se deben mantener las diferencias sistemáticas entre ellos dentro de los límites definidos por 1/3 de la Variabilidad Biológica Intraindividual.

Es nuestro interés en este capítulo informar de los aspectos más generales que hagan válido el uso de este marcador , basado fundamentalmente en su correcta aplicación , valoración e interpretación tanto para el clínico como, para el personal del laboratorio. No entraremos en otros indicadores utilizados y que se afectan en la exposición a plaguicidas como paraoxonasa y  $\beta$ -glucuronidasa por su escasa aplicación actualmente en el Laboratorio Clínico.

## II. El marcador bioquímico ideal : indicadores biológicos de dosis y efecto

### 2.1 Indicadores biológicos de dosis

El test ideal para determinar el grado de intoxicación por plaguicidas, sería aquel que fuera capaz de identificar de forma específica y cuantitativa en fluidos biológicos de fácil acceso la concentración del agente químico o sus metabolitos en la persona expuesta, con una tecnología fácil y además adaptable al laboratorio de urgencias para emitir resultados rápidos en caso de intoxicación aguda, como si de una monitorización farmacológica se tratara; actualmente no ha sido desarrollado por la industria de diagnósticos.

En caso de valorar el grado de exposición a los plaguicidas , la única diferencia con los criterios anteriores sería ausencia de la necesidad urgente del resultado analítico; aún así la determinación de este tipo de "*indicadores biológicos de dosis*" no está adaptada al laboratorio clínico, dimensionado para otros fines asistenciales , que no contemplan el uso de ciertas tecnologías sofisticadas , como técnicas cromatográficas complejas.

### 2.2 Indicadores biológicos de efecto

En el laboratorio clínico para el control de exposición o intoxicación por plaguicidas es más común la determinación de "*indicadores biológicos de efecto*". Estos indicadores reflejarían las alteraciones enzimáticas o modificaciones fisiológicas producidas por los efectos tóxicos del agente químico mediante la determinación de magnitudes bioquímicas mas o menos específicas de los órganos afectados, que complementan el diagnóstico a la vez que son indicadores del grado de toxicidad y del control de la evolución del paciente. En este sentido la creatinquinasa y la lactatato deshidrogenasa se relacionarían con efectos citotóxicos y la alteración de las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT y FA) por su toxicidad hepática colestásica. Debido a la eliminación renal de los plaguicidas y sus metabolitos; la producción de efectos nefrotóxicos podría ser indicada por la urea y creatinina .La determinación de la gasometría arterial nos reflejaría el grado de hipoxia y acidosis metabólica producida . Otros parámetros afectados serían los electrolitos con hiperkaliemia, el hemograma a nivel de trombocitopenias, anemia y leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia .

Todos estos parámetros ,aunque inespecíficos, unidos al contexto clínico colaboran de forma crucial al diagnóstico y en especial al seguimiento de la

evolución de la intoxicación por plaguicidas, donde la disminución de la actividad de la colinesterasa (plasmática o eritrocitaria ) se constituye como un indicador altamente sugestivo del grado de afectación neurotóxica, aconsejado por numerosos autores como “*parámetro estrella*” en el control de la intoxicación aguda y de la exposición crónica a plaguicidas

### 2.3 Valores límites biológicos (VLB)

El Instituto de Higiene y Seguridad del Trabajo publica un índice con los “*valores límites biológicos*” (VLB) , que representa los niveles más probables de los Indicadores Biológicos en trabajadores sanos sometidos a una exposición global de agentes químicos entre los que se incluyen algunos plaguicidas, refiriéndose en concreto en el caso de organofosforados a la medida de la actividad de la acetilcolinesterasa, considerando el límite en una reducción del 70 % del valor basal.

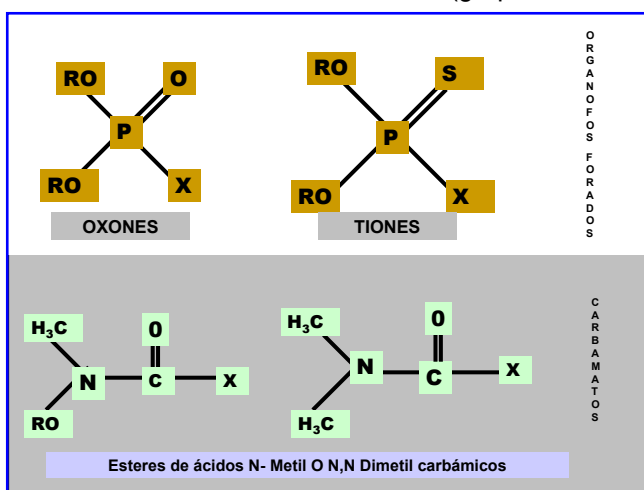
La lista de sustancias que disponen de VLB aprobada por el Grupo de Trabajo de la Comisión Nacional de Higiene y Seguridad del Trabajo es muy limitada, y algunas de ella se refieren a grupos de sustancias como el caso de los organofosforados .Esta parquedad se debe a la escasez de estudios realizados para determinar los VBL. Las bases científicas para establecer los VBL se refieren a estudios que relacionan la intensidad de la exposición con el nivel del parámetro biológico y los que relacionan el nivel del parámetro biológico con efectos sobre la salud.

## III. Mecanismo de acción de los plaguicidas Organofosforafos y Carbamatos

Los plaguicidas organofosforados son ésteres de ácido fosfórico (grupos oxones y tiones), incluye unas 200 sustancias químicas empleadas

fundamentalmente como insecticidas, la diferencia entre el grupo OXON y TION reside en que el átomo unido por doble enlace al fósforo sea respectivamente oxígeno o azufre (figura. 1) ;

Ilustración 1 ambos grupos se hidrolizan en medio alcalino siendo los oxones más fácilmente hidrolizables y en consecuencia con menos



vida media ambiental que los grupos tiones. Aunque

estos son inhibidores más pobres de la colinesterasa, al ser liposolubles tienen más facilidad que los oxones de penetrar a través de las membranas celulares, con lo que se facilita su entrada en el organismo, la mayoría con la presión de vapor baja, siendo por ello poco volátiles.

Los carbamatos son ésteres de los ácidos N metil o N,N dimetil carbámicos , incluye unas 25 sustancias químicas empleadas fundamentalmente como insecticidas, con baja presión de vapor y se hidrolizan también fácilmente en medio alcalino.

La vía de absorción suele ser cutánea, respiratoria o digestiva, una vez absorbidos por el organismo se dirigen al espacio sináptico, compitiendo con la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y consiguiendo la minimización de la acción de ésta enzima responsable de metabolizar la acetilcolina (AC). El mecanismo de acción de la AChE se basa en la ruptura de la acetilcolina (AC) en acetato y colina, de esta manera deja de estimular el receptor colinérgico, reduciéndose de esta forma la respuesta colinérgica y el control de la disminución del impulso nervioso. Mientras la acetilcolina (AC) siga presente en el espacio sináptico debido a la inactivación de la AChE por el plaguicida, el receptor colinérgico seguirá siendo estimulado (Figura 2 y 3).

*Acetilcolina (AC) + Acetilcolinesterasa (AChE) → Colina + Acetilcolinesterasa acetilada.*

*Acetilcolinesterasa acetilada + H<sub>2</sub>O → Acetilcolinesterasa + Acido acético*

La disminución consecuyente de la acetilcolinesterasa hace que se mantenga la actividad de la acetilcolina sobre los receptores apareciendo los síntomas de los síndrome muscarínico , nicotínico y neurológico central

Esta unión del plaguicida es reversible dependiendo del tiempo y del tipo .En los organofosforados la unión dura varios días mientras que en los carbamatos esa unión es más lábil , siendo la reversibilidad más rápida , a las 12- 24 horas de la absorción.

El insecticida (grupo paraoxón) se une a la acetilcolina (AC) con una afinidad superior a la que lo hace la enzima acetilcolinesterasa (AChE) quedando esta inutilizada con el consecuente acumulo de AC en la terminación sináptica generando la sobrestimulación de los receptores colinérgicos ( Figura 4).

*Acetilcolina (AC) + Plaguicida (NP) → N( grupo nitrogenado) + Acetilcolinesterasa fosforilada (AChE-P)*

*Acetilc.. fosforilada (AChE-P) + H<sub>2</sub>O → Acetilcolinesterasa (AChE) + Acido dietilfosfórico.*

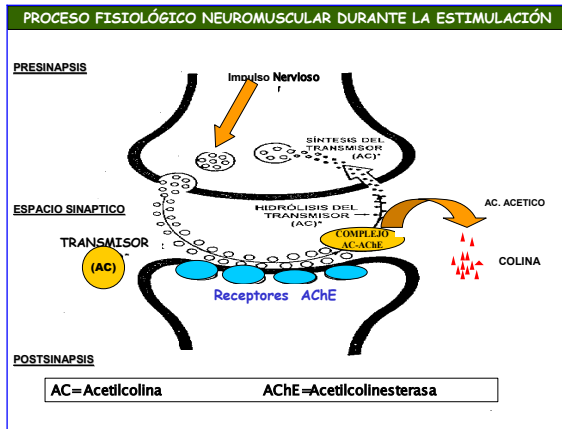


Figura 2

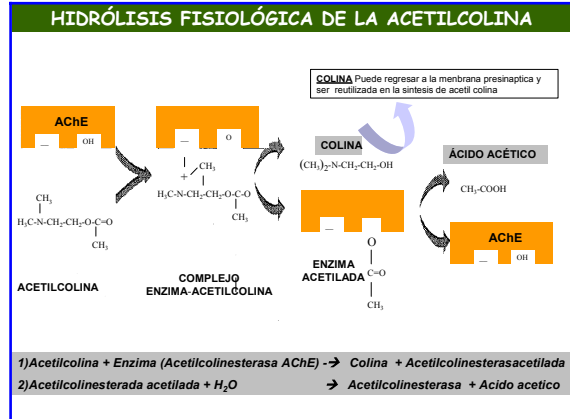


Figura 3

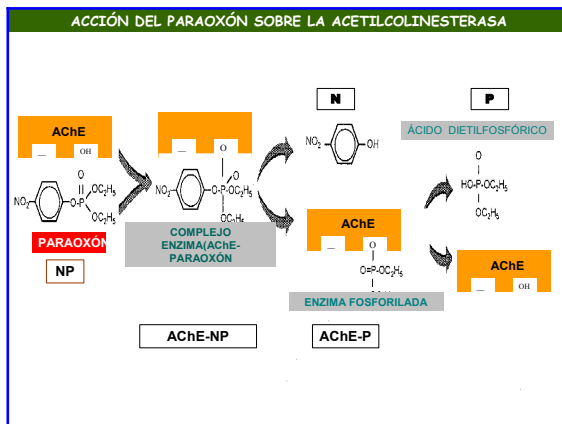


Figura 4

## IV. Colinesterasas

En el contexto habitual el término colinesterasa lo referimos generalmente a la enzima plasmática más comúnmente determinada en los laboratorios clínicos, por la facilidad técnica de automatización y por su calidad como marcador de intoxicación aguda por plaguicidas .

A la hora de la interpretación de las intoxicaciones por plaguicidas debemos aclarar la diferencia de los dos tipos existentes .

- *Acetilcolinesterasa verdadera (AChE)* , o colinesterasa eritrocitaria o tipo e, fundamentalmente presente en los eritrocitos conocida como intraeritrocitaria.
- *Pseudocolinesterasa (ChE)*, colinesterasa inespecífica, falsa, butirilcolinesterasa o tipo "s" que se corresponde con la conocida colinesterasa plasmática.

### 4.1 Colinesterasa plasmática, pseudocolinesterasa

**Presencia:** En plasma, tejido nervioso, páncreas, corazón, hígado, procede del hepatocito.

**Reactivación** .Bastante rápida (muy rápida al principio y algo más lenta después ) no durando más de tres semanas,

**Variabilidad interindividual** :15-25%

**Variabilidad intraindividual**: 3- 6%

**Diferencia intersexo:** Varones entre un 10-15% mas que mujeres

**Alteración:** En un gran numero de procesos fisiopatológicos como enfermedades hepáticas; insuficiencia coronaria, desnutrición; dermatomiositis, uremia, cáncer o neoplasia general, intoxicación por drogas, anemias, menstruación, enfermedad viral e infecciones agudas , grandes quemaduras, reacciones de hipersensibilidad, embarazo, recién nacido mujeres jóvenes, raza.

**Especificidad:** Media - baja

**Biomarcador:** Importante ayuda en "*intoxicaciones agudas*", ya que refleja más fielmente la exposición reciente (se produce ,inhibe y recupera rápidamente , a los pocos días, máximo pocas semanas), es aconsejable su determinación a trabajadores antes de comenzar una posible exposición a plaguicidas .

**VLB (Valores Límites Biológicos):** No están definidos. Se establecen valores de referencia, siendo el valor límite inferior del rango el de método analítico utilizado por el laboratorio de referencia ( en nuestro Hospital y de modo orientativo es de 4.300 UI/l).

**Alteraciones genéticas** :Está alterada en un 4% de pacientes por causas genéticas , personas vulnerables a la acción de organofosforados. Basándonos en los niveles medios plasmáticos (orientativos) de colinesterasa y del porcentaje de inhibición in vitro por la dibucaina y fluoruro, se podrían clasificar los distintos genotipos en base a la siguiente tabla, a la que cada laboratorio debe aplicar su valor de referencia en base a su método.

GENOTIPO	AChE 37°C UI/l	Nº DIBUCAINA % Inhibición	Nº FLUORURO % Inhibición	FRECUENCIA en Población
Eu Eu Normal	8355 (4605-12105)	85(83-88)	53(45-55)	96 %
<u>Eu Ea Heterocigoto atípico</u>	6099 (4392-7806)	72(63-81)	57(50-63)	3%
Eu Ef Heterocigoto fluoruro	6192(4725-7659)	81(78-84)	44(41-47)	Raro
Eu Es Heterocigoto silente	5190 (2865-7515)	85(83-87)	53(48-58)	0.7 %
Ea Ea Homocigoto atípico	2345 (1476-3213)	25(10-40)	73(67-79)	1/3.000
Ea Ef Heterocigoto atípico-fluoruro	3297 (1984-4609)	57(52-62)	54(41-67)	Raro
Ea Es Heterocigoto atípico-silente	1182 (657-1707)	17(7-27)	76(71-81)	1/80.000
Ef Ef Homocigoto fluoruro	5013 (2763-7263)	74(69-79)	17(7-27)	Raro
Ef Es Heterocigoto fluoruro-silente	5013 (2763-7263)	74(69-79)	17(7-27)	Raro
Es Es silente	30 (0-60)	carecen	carecen	1/40.000

## 4.2 Colinesterasa eritrocitaria

**Presencia:** Glóbulos rojos, tejido nervioso (materia gris), pulmón, bazo .

**Reactivación:** Recuperación muy lenta entre 0.5-1% diario

**Se altera:** En menor numero de procesos fisiopatológicos que la pseudocolinesterasa, (anemia perniciosa, leucemia y tratamiento con antipalúdicos)

**Variabilidad interindividual:** 10-18 %.

**Variabilidad individual:** 3-7%.

**Especificidad:** Muy alta en intoxicación por organofosforados.

**Biomarcador:** De elección para sistemas de vigilancia de exposición crónica por su mayor especificidad y por prolongarse más tiempo su alteración, llegando en intoxicaciones graves a tardar entre cuatro y cinco meses en la recuperación de los valores normales de la enzima.

**VLB (Valores Límites Biológicos):** El Instituto Nacional de Higiene y Seguridad del Trabajo establece el valor límite en una reducción de 70 % de la actividad respecto al valor basal.

## V. Interpretación de los valores de referencia de la colinesterasa

La valoración del grado de intoxicación y /o exposición a organofosforados y carbamatos dependerá en gran parte de la correcta interpretación de los valores de referencia de actividad de la colinesterasa.

Al revisar la bibliografía y diversas comunicaciones clínicas observamos que barajamos frívolos números absolutos que pueden dar lugar a errores en la interpretación de los parámetros en especial en rangos de referencia de la pseudocolinesterasa. Todo profesional del laboratorio conoce la irracionalidad de estas cifras así como los factores que la afectan.

Sabemos la dificultad que cada laboratorio puede tener en realizar los valores de referencia poblacionales, pero como mínimo se deben considerar los recomendados por el fabricante del reactivo utilizado y las condiciones metodológicas como los sustratos y la temperatura de trabajo, factor este último que afecta de forma crucial. Para hacernos una idea, para convertir el valor de una colinesterasa determinada a una temperatura de trabajo de 25°C al valor que se obtendría a 37°C, habría que aplicar un factor de multiplicación de 1,55 según nuestro método.

Aunque podemos encontrar en varias referencias la utilización metodología a 25°C y sistemas de espectrofotometría manual, en la actualidad ningún laboratorio clínico medianamente dotado realiza determinaciones bioquímicas sin una tecnología basada en la adaptación a autoanalizadores, que como saben los profesionales de laboratorio solo calibran para trabajar a 37°C en el contexto bioquímico habitual.

Es importante para la valoración de la colinesterasa aplicar los valores de referencia del laboratorio que la determinó; esto no implica en la práctica diaria un grave problema ya que habitualmente el laboratorio suele indicar en sus informes los valores de su método

El problema reside en la tendencia actual a realizar la interpretación de la alteración de la actividad de la colinesterasa en base al porcentaje de disminución respecto a los niveles basales del paciente, y en especial en el caso de intoxicaciones agudas en urgencias, debido a la ausencia de determinaciones basales en la mayoría de los pacientes, a la dificultad de disponer de ellas en caso de haberlas realizado, dificultad de interpretación del porcentaje de disminución cuando se han realizado las determinaciones en laboratorios distintos, ya que es difícil conocer la transferibilidad de resultados, por lo que prácticamente nos tenemos que limitar a la interpretación de los valores críticos por debajo de los de referencia.

Sería importante que las comisiones científicas realizaran estudios de transferibilidad de los datos entre los distintos laboratorios públicos de la Comunidad Autónoma Andaluza con la finalidad de facilitar la interpretación de estos, se dieran unas directrices metodológicas en el procesamiento y recomendar una homogeneidad de los sustratos a utilizar. Esta idea ya ha sido lanzada a la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos (SANAC).

Sirvan como referencia los valores normales del método empleado en nuestro laboratorio, que utiliza como sustrato butirilcolina en UI/I para la determinación de la pseudocolinesterasa, donde tendríamos que estimar el valor crítico en el mínimo establecido en el método.

	ChE 25° C	ChE 30°C	ChE 37°C
Niños/Hombre/mujer>40 años	3500-8500	4300-10500	5400-13200
Mujeres 16-39 años	2800-7400	3500-9200	4300-11500
Mujer 18-41 / Embarazo o anticonceptivos	2400-6000	3000-7400	3700-9300

Tendría más aplicación en el caso del seguimiento de intoxicaciones crónicas en personal expuesto, la determinación de la acetilcolinesterasa eritrocitaria (AChE), debido a que se detecta durante más tiempo la disminución de su actividad, siempre y cuando las determinaciones del seguimiento estén realizada por el mismo laboratorio que determinó la basal, o como mínimo, con la misma metodología. No siendo en absoluto dificultoso, ya que se minimiza la dificultad técnica al poder realizarse las determinaciones en grupos de trabajadores previamente citados, así como su seguimiento habitual. No con ello es mi interés desestimar en otras situaciones su determinación siendo adaptada por cada laboratorio.

Centrándonos en el valor de referencia establecido tendríamos que basarnos en el que establece en España el Instituto Nacional de Higiene y Seguridad del Trabajo considerando su valor límite biológico en una disminución superior al 70% del nivel basal, aunque otros grupos de trabajo de toxicología epidemiológica como el de Amsterdam, realicen tabulaciones en otros rangos de valores para la AChE (acetilcolinesterasa eritrocitaria), así como medidas aconsejables.

Nivel	Significación	Inhibición AChE	Medidas necesarias
<b>1 No efecto</b>	Valores sin efectos fisiológicos, o en población no expuesta	<b>Ninguna</b>	
<b>2 Vigilancia</b>	Valores indicativos o compatibles con efectos menores y reversible	<b>0-30 %</b> <sup>(1)</sup> <b>0-50 %</b> <sup>(2)</sup>	Vigilancia médica Examinar condiciones de trabajo para evitar exceder este nivel
<b>3 Efecto</b>	Valores indicativos o compatibles con intoxicaciones menores (síntoma iniciales)	<b>30-60%</b> <sup>(1)</sup> <b>50-70%</b> <sup>(2)</sup>	Separación temporal de la exposición y análisis de las condiciones de trabajo
(1) En referencia a valores basales del individuo (2) En referencia a valores poblacionales			

*Medidas aconsejadas según Workshop on Epidemiological Toxicology of Pesticide Exposure (Amsterdam)*

## VI. Sustratos y métodos.

El método habitual de determinación de la colinesterasa se realiza con el reactivo de Ellman, que emplea la reducción del DTNB (ditiobis nitrobenzoato) por la tiocolina liberada del ester de colina como reacción indicadora, mediante medida espectrofotométrica del compuesto 2-nitro-5 mercaptobenzoato formando color amarillento medido a 405 nm.

A la hora de la elección del método idóneo para la determinación de la acetilcolinesterasa eritrocitaria y plasmática (AChE y ChE), es importante saber los distintos sustratos que puede hidrolizar la colinesterasa; por ello el sustrato recomendado para la determinación de la acetilcolinesterasa eritrocitaria sería la

Propiniltiocolina, válido también para la plasmática; aunque el más frecuente utilizado en los laboratorios clínicos es el sustrato Butirilcolina para la determinación de la pseudocolinesterasa o plasmática.

Muestra		Sustratos Hidrolizados			
		Propinil Tiocolina	Acetil β-metilcolina	Butirilcolina	Benzoi-Colinal
Acetilcolinesterasa Eritrocitaria	Hematíe	+	+	-	-
Pseudocolinesterasa Plasmática	Plasma-Suero	+	-	+	+

### Pseudocolinesterasa – Colinesterasa plasmática-

- *Butirilcolina + H<sub>2</sub>O* -----*Colinesterasa*----- - → *Tiocolina+ butirato*
- *Tiocolina +DTNB* ----- → *2 nitro –5 mercaptobenzoato*

### Colinesterasa eritrocitaria

- *Propioniltiocolina + H<sub>2</sub>O* -----*Colinesterasa*----- → *Tiocolina+ Propionico*
- *Tiocolina +DTNB* ----- → *2 nitro –5 mercaptobenzoato*

Aunque la mayoría de los fabricantes de reactivos diagnósticos utilizan como sustrato butirilcolina, existen algunos reactivos comerciales que utilizan Popiniltiocolina; basado en la reacción anterior. Previo a la determinación se procede a una hemólisis a partir de sangre total recogida con anticoagulante EDTA (tri o di K), mediante una dilución 1/20 en agua destilada y posterior adaptación al autoanizador bioquímico, este método consultado establece además unos rangos de referencia para ambas colinesterasas, un factor de corrección con la temperatura de trabajo, y unos rangos para la interpretación de los distintos genotipos en base al porcentaje de inhibición con dibucaina y fluoruro.

Los valores y factores de corrección térmica encontrados en el método adaptado con propiniltiocolina son:

Valores referencia	
Suero	4.000-10.000 U/I
Eritrocitaria	5.700-10.600 U/I

Factor térmico	25°C	30°C	37°C
25°C	1.00	1.20	1.55
30°C	0.83	1.00	1.29
37°C	0.65	0.77	1.00

## VII. Conclusiones

1.- El número de marcadores bioquímicos que pueden ser utilizados por el Laboratorio Clínico para diagnóstico de la intoxicación aguda por plaguicidas es muy limitado reduciéndose casi exclusivamente a la determinación de la pseudocolinesterasa plasmática.

2. En el caso de control de exposición de trabajadores , podemos contar con un mayor abanico de marcadores , pero en el Laboratorio Clínico prácticamente solo se puede realizar de forma habitual la determinación de colinesterasa plasmática y aunque sin gran dificultad técnica pero ocasionalmente y para series analíticas la acetilcolinesterasa eritrocitaria.

3. Antes de proceder a la valoración de los resultados de colinesterasa plasmática y eritrocitaria en base a valores de referencia , hay que comprobar las unidades de medida ( habitualmente UI/l) , la temperatura de trabajo y el método utilizado.

4.- Si la valoración de los resultados se hace en base al porcentaje de disminución de la actividad respecto a la actividad basal, confirmar la transferibilidad de resultados de los laboratorios.

5.- Para seguimiento de personas expuestas es mas significativo el control de colinesterasa eritrocitaria; considerar valores críticos una disminución de más de un 70% de su actividad respecto a la basal.

6- Para la valoración del nivel de colinesterasa eritrocitaria es importante descartar posible anemia o hemoglobinopatía , que afecte al descenso de esos valores

7.- Para la valoración del los valores límite de pseudocolinesterasa o colinesterasa plasmática nos basaremos en el valor mínimo establecido por el método utilizado por el laboratorio de referencia.

## Bibliografía.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists: TLV.Valores Límite para Sustancias Químicas y Agentes Físicos en el ambiente de trabajo e Índices Biológicos de Exposición para 1997. Versión en castellano autorizada y editada por la Consejería de Trabajo y Asuntos Sociales de la Generalidad Valenciana.

BOE Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. 2001

Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 1997. Report No. 33. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (Alemania).

Diet AA, Rubinstein HM, Lubrano T. Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetic variants by the propionyl thiocholine – dithiobis ( nitrobenzoic acid) procedure , Clin Chem 1973. 19 :1309-1315

Elman GL. Determination of cholinesterase activity in human serum. Biochem. Pharmacol. 1961;7:88 –95

European Commission: Occupational Exposure Limits. Recommendations of the Scientific Expert Group (1991-1992). Health and Safety series. EUR 15091 .1994. Luxemburgo.

George PM, Abernethy MH: Improved Ellman procedure for erythrocyte cholinesterase. Clin. Chem 1983; 29:365-368

Henao H.S , Corey O.G. Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas . Serie vigilancia 11 México ; ECO OPS ;1991:22

Hernandez AF, Pla A, Gomez G, Pena F, Gil F, Pino G, Rodrigo L . Susceptibilidad a los insecticidas organofosforados en trabajadores de invernadero. Importancia de los marcadores bioquímicos. Actas del Congreso de la Sociedad Española de Agricultura Ecológica 1998

Jeyaratnam J., Maroni M. Toxicology, 1994.94:17.

Lewis PJ, Lowing RK, Gompertz D: Automated discrete kinetic method for erythrocyte acetylcholinesterase and plasma cholinesterase. Clin. Chem.1981. 27:92.

Maricial C. Analytes: Cholinesterase. De Clin Chem; 1987.vol. 13

Martinez J, Molinero F, Sole J, Rubio R, Piñeiro D, García D. Solominos Rev.Diag. Biol.1985. 34:37-4..

Ministerio de Sanidad y Consumo. Protocolos de vigilancia sanitaria específica. Plaguicidas. Madrid 1999.

Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales: "Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España". Madrid: Instituto nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. 1999.

Randox, Butyryl Cholinesterase, colorimetric Méthod San Francisco USA 1997

Sanz P; Rodríguez-Vincent MC, Dais D, et al : Red blood cell and total blood acetylcholinesterase and plasma pseudocholinesterase in humans: observed variances. Clin. Toxicol. 1991; 29:81-90.

Sigma Diagnostic ,Cholinesterase (PTC), Quantitative, Kinetic Determination of Cholinesterase Activity in serum, plasma or whole blood at 405 nm , St Louis USA 1989

Wilson IB, Ginsbers S. Reactivation of Acetylcholinesterase Inhibited by Alkylphosphates. Arch Biochem Biophys 1995;54:569-571

## 5. LA VIGILANCIA SANITARIA DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS

Tesifón Parrón Carreño<sup>1</sup>, José Luis Serrano Ramírez<sup>1</sup>, Javier Guillén Enríquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Salud. Delegación Provincial de Salud de Almería.

<sup>2</sup> Servicio de Epidemiología y Salud Laboral. Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud.

### I. La evaluación inicial de salud

Se hace necesario en este apartado plantear una serie de premisas, al objeto de clarificar actuaciones en un campo atípico dentro de la salud laboral.

La atipicidad viene dada por:

- 1) El desarrollo de tareas en ambientes laborales distintos, plantas de fabricación, envasado, almacenamiento, transporte y aplicación
- 2) La multitud de productos implicados en el proceso con grupos químicos muy dispares y por tanto con estructuras químicas diversas
- 3) La multitud de efectos para la salud, en base a la cantidad de productos, modo de utilización, mutabilidad temporal en la utilización y variabilidad personal

Todo lo mencionado, hace necesario aplicar a la vigilancia de la salud, un principio fundamental en salud pública “el principio de cautela”.

No obstante dicho principio no debe de implicar una sobrecarga excesiva en cuanto al numero de pruebas ni en lo restrictivo de ellas, puesto que ello podría apartar del uso de estas sustancias a un número de personas muy importante

La evaluación de la salud por tanto se basará fundamentalmente en la anamnesis, apoyada por controles biológicos y desarrollada no solo en la exploración y la historia clínica sino en la laboral.

La existencia de un problema específico o las especiales exigencias de un determinado puesto o uso de sustancias, pueden exigir reconocimientos funcionales o pruebas diagnósticas específicas (Electromiograma, Electroencefalograma, de genotoxicidad etc).

## **ANAMNESIS:**

### **FILIACIÓN**

Nombre y apellidos del médico del trabajo  
Nº de colegiado  
Nombre y apellidos del enfermero-a de empresa  
Nº de colegiado:  
Nombre y apellidos del auxiliar  
Fecha del reconocimiento  
Datos del servicio de prevención  
Tipo (propio, ajeno o mancomunado)  
Tipo de reconocimiento

### **HISTORIA CLÍNICA**

N.º de Historia Clínica  
Nombre y apellidos  
Sexo  
DNI  
N.º de Seguridad Social  
Fecha de nacimiento  
Dirección y teléfono

Antecedentes familiares

Antecedentes personales de interés.

¿Ha requerido asistencia médica por alguna intoxicación aguda? ¿Cuántas veces?

### **Síntomas de intoxicación tras exposición a plaguicidas:**

#### *Dermatológicos:*

Sudoración  
Prurito  
Palidez  
Erupción cutánea  
Cianosis

#### *Neurológicos:*

Vértigos  
Tensión  
Ansiedad  
Inestabilidad emocional  
Sueño excesivo  
Insomnio  
Mareo  
Cefalea  
Temblor  
Depresión de la consciencia  
Pérdida de consciencia  
Nerviosismo  
Convulsiones  
Síncope

Fasciculaciones  
Parálisis  
Depresión  
Confusión  
Dificultad para pronunciar  
Ataxia  
Tic  
Debilidad  
Calambres

*Oculares:*

Visión borrosa  
Lagrimo  
Miosis  
Anisocoria  
Hiperemia conjuntival

*Cardiorrespiratorios:*

Rinorrea  
Palpitaciones  
Disnea  
Tos  
Aumento de expectoración  
Dolor torácico  
Roncus

*Digestivos:*

Sialorrea  
Molestias faríngeas  
Eructos  
Náuseas  
Vómitos  
Dolor abdominal  
Diarrea  
Tenesmo rectal  
Estreñimiento  
Sexuales  
Disminución de la libido o impotencia sexual  
Otros síntomas (especificarlos):

**HISTORIA LABORAL**

Perfil de salud laboral.

Nivel de estudios:

Tipo de contrato: fijo o temporal

Hábitos de higiene personal:

Come-fuma-bebe durante el trabajo

Tras el trabajo: ¿se ducha y cambia de ropa?

¿Fuma?: n.º cigarrillos/día: edad inicio: ¿Ex fumador?

Alcohol:

Medicamentos (especificar): .....

Otras drogas (especificar): .....

*Exposiciones anteriores (anamnesis laboral)*

Puesto de trabajo

Descripción de riesgos inherentes al trabajo

Descripción detallada de los puestos de trabajo y de las tareas y productos utilizados

Tiempo de permanencia: horas al día de exposición y días al año.

Características de los locales (aire libre-cerrado)

Riesgos detectados en la evaluación

Medidas de protección adoptadas: individuales y colectivas

*Exposición actual al riesgo*

Puesto de trabajo

Descripción de riesgos inherentes al trabajo

Descripción detallada de; puesto de trabajo y de las tareas y productos utilizados Tiempo de permanencia: horas diarias de exposición y días al año.

Características de los locales (aire libre-cerrado) Riesgos detectados en la evaluación

Medidas de protección adoptadas

**EXPLORACIÓN CLÍNICA ESPECÍFICA**

Peso, talla

*Exploración cutánea:*

Sudación, Palidez, Dermatitis, Cianosis

*Exploración neurológica:*

Depresión de consciencia (Exploración mental e intelectual básica .Decir los días de la semana en sentido inverso ¿En qué año estamos, en qué día? Diga los números pares).

Focalidad de pares craneales Rigidez de nuca Pérdida de fuerzas (especificar localización),

Pérdida de sensibilidad (especificar localización) ,Arreflexia, Hiporreflexia, Hiperreflexia,

Presencia de reflejos patológicos (especificar) Temblor

Fasciculaciones.

*Exploración craneal:*

Lagrimeo,Miosis, Midriasis, Conjuntivitis, Sialorrea, Faringe eritematosa

*Exploración circulatoria:*

Tensión arterial (especificar),Frecuencia cardiaca (especificar), Arritmia

*Exploración respiratoria:*

Frecuencia respiratoria (especificar), Sibilancias, Crepitantes, Roncus

*Exploración abdominal:*

Dolor abdominal, Defensa, Megalias (especificar)

Otras alteraciones (especificar)

## **CONTROL BIOLÓGICO Y ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS ESPECÍFICOS**

El control biológico se definió en 1980 en un seminario, patrocinado conjuntamente por la Comunidad Económica Europea (CEE), el National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH y la Occupational Safety and Health Association, OSHA (Berlín, Yodaiken y Henman 1984) y celebrado en Luxemburgo, como la “determinación y evaluación de los agentes o de sus metabolitos presentes en tejidos, secreciones, excretas, aire espirado o cualquier combinación de los mismos con objeto de evaluar la exposición y el riesgo para la salud en comparación con una referencia adecuada”. Se trata de una actividad repetitiva, regular y preventiva destinada a la adopción, en caso necesario, de medidas correctoras; no se debe confundir con los métodos diagnósticos.

### **Objetivos del control biológico**

Control de la exposición y control del efecto, para lo cual se utilizan, respectivamente, indicadores de dosis interna y de efecto.

Trata de garantizar, pues, que la exposición del trabajador no alcanza niveles que puedan desencadenar efectos adversos.

En base a lo anteriormente mencionado, de la variabilidad de productos y la innovación y puesta en el mercado de materias activas nuevas, se hace necesario reflexionar sobre los mecanismos de control biológico. Es complejo establecer unos niveles adecuados de normalidad, sobre todo por la falta de una referencia adecuada.

Esta dificultad se basa en la existencia de metodologías analíticas dispares, para determinados parámetros de exposición y la falta de amplios estudios epidemiológicos que permitan establecer rangos de “normalidad”.

Por tanto es preciso reiterar en este ámbito el principio de cautela, ya aludido anteriormente.

Es innegable que a la vista de datos, sobre utilización de plaguicidas, el uso de órgano fosforados (OF) y carbamicos es aún muy importante y por lo tanto, este grupo de sustancias, sus efectos biológicos y por ende sus marcadores, también serán objetivo de este apartado.

No vamos a entrar en este apartado a describir el principal indicador de exposición a OF y carbamatos, la colinesterasa, puesto que ha sido objetivo de otros capítulos de esta publicación, pero sí es preciso comentar la necesidad de la unificación de criterios analíticos que permitan la comparabilidad de resultados. Sería adecuado seguir los criterios de la OMS, y utilizar el método espectrofotométrico de Ellman (Ellman y cols. 1961), como método de referencia.

Es necesaria la realización de determinaciones previas a la exposición tanto de colinesterasa eritrocítica (AChE), como plasmática (PChE) la sensibilidad de esta como la especificidad de la primera(1)(1,1), hace aconsejable en un estadio inicial tener un valor de referencia de ambas, a ser posible con un periodo previo sin exposición de al menos 3 meses.

La determinación de colinesterasas además de aportar un valor de referencia será tenida en cuenta como método de indicación de una segunda determinación de variantes genéticas.

Dada que la variabilidad interindividual para la PchA están en un rango del 15 al 20 % y para la AchE del 10 al 18 % (2)(3) sería adecuado, siguiendo los criterios de “nivel de efecto” propuestos por el grupo de Amsterdam (4), recomendar determinaciones de las variantes genéticas para el mentado enzima.

Detección de niveles de colinesterasa por debajo del límite inferior del rango de normalidad del método del laboratorio de referencia. Nos llevaría a la determinación de variantes genéticas y a la exclusión como aplicador en el caso de determinar algún fenotipo excluyente:

Genotipo	Frecuencia
Eu Eu Normal	96 %
<u>Eu Ea Heterocigoto atípico</u>	3 %
Eu Ef Heterocigoto fluoruro	Rara
Eu Es Heterocigoto silente	0,7 %
Ea Ea Homocigoto atípico ®	0,3 %
Ea Ef Heterocigoto atípico-fluoruro ®	Rara
Ea Es Heterocigoto atípico-silente ®	0,01 %
Ef Ef Homocigoto fluoruro ®	Rara
Ef Es Heterocigoto fluoruro-silente ®	Rara
Es Es silente ®	0,02 %

® Genotipos de Riesgo para fumigadores

Determinación de hematías (descartar anemias) y Hemoglobinopatías

Enzimas hepáticas:

GGT (Gamma glutamil transpeptidasa o transferasa) Valores por encima de 30 mU/ml indican patología hepática

GPT-ALT (Transaminasa Glutámico Pirúvica o Alaninamino Transferasa)

GOT-AST (Transaminasa Glutámico Oxalacética o Aspartatoamino Transferasa)

Valores por encima de 40 U Cohen o Wroblewski indican patología (necrosis hística)

LDH (Lactato deshidrogenasa) valores superiores a 220 mU/ml podrían indicar entre otras patologías alteración hepática

Glucemia basal superior a 1,20

Creatinina valores por encima de 2 mg/100ml

Urea valores por encima de 50 mg/100ml

## II. La evaluación periódica

### RECONOCIMIENTOS MÉDICOS PERIÓDICOS

Se realizarán a intervalos periódicos durante el tiempo que el trabajador se exponga a peligros potenciales que no se eliminen completamente mediante acciones de control preventivo.

Los fines serán:

1. Detectar lo antes posible cualquier efecto adverso para la salud causado por la exposición a plaguicidas
2. Detectar la posible aparición de una enfermedad profesional
3. Verificar si la salud de un trabajador especialmente vulnerable (variantes genéticas US) o enfermo crónico se está viendo adversamente afectada por el uso de fitosanitarios o el medio ambiente de trabajo
4. Controlar el nivel de exposición personal con la ayuda de controles biológicos
5. Comprobar la eficacia de las medidas preventivas y de control
6. Identificar posibles efectos sanitarios de los cambios en las prácticas de trabajo, las tecnologías o los nuevos productos utilizados.

Estos objetivos determinarán la frecuencia, contenidos y métodos de los reconocimientos médicos periódicos, que podrán llegar a realizarse con una frecuencia de un mes hasta como mínimo uno anual, dependiendo de la naturaleza de la exposición, las características biológicas detectadas en el examen inicial, el uso de medidas preventivas adecuadas

### RECONOCIMIENTOS MÉDICOS EN LA REINCORPORACIÓN AL TRABAJO

Este tipo de evaluación de la salud es necesario para autorizar la reanudación del trabajo tras una larga ausencia por motivos de salud y determina la adecuación del trabajador para el puesto, recomendando acciones apropiadas para protegerle de futuras exposiciones e identificando si existe alguna necesidad de reclasificación o de readaptación.

Requerirán siempre un reconocimiento inicial si la causa determinante de la baja fue por patología relacionada con el trabajo (intoxicaciones) o por cualquier otro motivo siempre que sea superior a un año.

### OBSERVACIONES GENERALES

#### Protección de grupos vulnerables

El servicio de salud en el trabajo es responsable de formular recomendaciones para la protección de los grupos vulnerables de trabajadores, tales como los que presentan hipersensibilidades, enfermedades crónicas o determinadas discapacidades. Las recomendaciones pueden aludir a la búsqueda de un puesto

que minimice los efectos adversos, a la entrega de equipos especiales o dispositivos de protección, etc.

En base a lo anterior es el servicio de salud en el trabajo quien dictaminara la periodicidad en función de las características de la exposición.

No obstante y de forma general se podría recomendar como pautas genéricas las siguientes:

*Trabajadores de bajo riesgo:*

Exploración y analítica inicial normal

Medidas de protección adecuadas

Nivel de exposición bajo

Reconocimiento ANUAL

*Trabajadores de riesgo moderado:*

Exploración y analítica inicial normal

Medidas de protección adecuadas

Nivel de exposición medio-alto

Exploración y analítica inicial normal

Medidas de protección insuficientes

Nivel de exposición medio

Reconocimiento SEMESTRAL

*Trabajadores de riesgo alto:*

Exploración y analítica inicial normal

Medidas de protección adecuadas

Nivel de exposición muy alto

Exploración y analítica inicial normal

Medidas de protección muy deficientes o nulas

Nivel de exposición medio-alto

Exploración y analítica inicial con alteraciones no excluyentes

Medidas de protección cualquiera

Nivel de exposición: cualquiera

Reconocimiento TRIMESTRAL

Dicho reconocimiento incluirá un nuevo reconocimiento y determinaciones analíticas de control.

Como medidas generales y cuando las características de la exposición lo requieran se podría recomendar como pautas generales las expuestas en el siguiente cuadro:

Valores biológicos límite recomendados (1996).

Compuesto	Índice biológico	BEI 1	VBT 2	LBBS 3	VLB 4
Inhibidores de ACHE	ACHE en sangre	70 %	70 %	70 %	
DNOC	DNOC en sangre			20 mg/l	
Lindano	Lindano en sangre		0,02 mg/l	0,02 mg/l	
Paratión	PNP en orina	0,5 mg/l	0,5 mg/l		
Pentaclorofenol(PCP)	PCP en orina	2 mg/l	0,3 mg/l		
	PCP en plasma	5 mg/l	1 mg/l		
Dieldrín/Aldrín	Dieldrín en sangre				100 µg/l
Endrín	Anti-12-hidroxiendrín en orina				130 µg/l
DDT	DDT y DDE en suero				250 µg/l
Cumarinas	Tiempo de protrombina en plasma				10 % por encima del valor basal
	Concentración de protrombina en plasma				60 % del valor basal
MCPA	MCPA en orina				0,5 µg/l
2,4-D	2,4-D en orina				0,5 µg/l

1 Los índices biológicos de exposición (BEI) están recomendados por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH 1995).  
 2 Los valores biológicos de tolerancia (VBT) están recomendados por la Investigación de Riesgos para la Salud de los Compuestos Químicos en el Área de Trabajo (DFG 1992).  
 3 Los límites biológicos (LBBS) están recomendados por un grupo de estudio de la OMS (OMS 1982a).  
 4 Los valores límite biológicos (VLB) son una propuesta de un grupo de estudio del Comité Científico de Pesticidas de la Comisión Internacional de Salud en el Trabajo (Tordoir y cols. 1994).  
 Si se sobrepasa este valor, es necesario volver a evaluar las condiciones de trabajo.

### III. El informe médico laboral específico para la expedición del carné para la utilización de plaguicidas

El Decreto 260/1998, de 15 de Diciembre, establece la normativa reguladora de la expedición del carné para la utilización de plaguicidas, pero es necesario regular el informe médico-laboral, así como los parámetros clínico-biológicos que habrá de contener el mismo.

El objetivo fundamental de este reconocimiento médico sería detectar alteraciones que pudieran contraindicar el trabajo con plaguicidas (no el seguimiento o vigilancia de la salud de los ya expuestos, que correspondería a la empresa a través de los reconocimientos periódicos).

Sería por tanto en base a lo anteriormente expuesto necesario, regular los contenidos mínimos médico-laborales y normalizar los modelos que recogerían la

emisión y el dictamen médico-laboral donde se hiciera constar la no existencia de impedimentos físicos ni psíquicos para la aplicación de plaguicidas.

En el ámbito competencial deberían de ser los Servicios de Prevención propios ó ajenos acreditados, a través de su personal facultativo competente, los encargados de la elaboración del mencionado informe Médico-laboral, en un modelo normalizado y , firmado por el facultativo que lo expide.

El **informe Médico-laboral**, debería de contener al menos los siguientes datos y parámetros clínico-biológicos.

*Datos de Filiación del Trabajador*

- Nombre y apellidos
- D.N.I.
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- N° de la Seguridad Social
- Dirección particular y teléfono.

*Datos de Filiación del Médico reconecedor*

- Nombre y apellidos
- N° de colegiado
- Datos del Servicio Prevención al que pertenece
- Fecha del reconocimiento médico

*Historia Clínica*

*Anamnesis:*

- Antecedentes familiares
- Antecedentes personales de interés, toma de medicamentos o drogas, etc ...
- Historia laboral detallada(trabajos previos, exposición a tóxicos, enfermedades profesionales y accidentes laborales)

*Exploración Clínica:*

Por aparatos y señalando las anomalías detectadas.

*Parámetros clínico-biológicos:*

Independientemente de aquellas otras pruebas complementarias indicativas, que a criterio del facultativo se estimasen necesarias para descartar patologías a la vista de anomalías detectadas en la exploración clínica, se harían al menos las siguientes:

- Colinesterasa Plasmática y Eritrocítica
- Hemograma completo
- Estudio de coagulación
- Bioquímica sanguínea (enzimas hepáticas y glucemia)
- Bioquímica urinaria

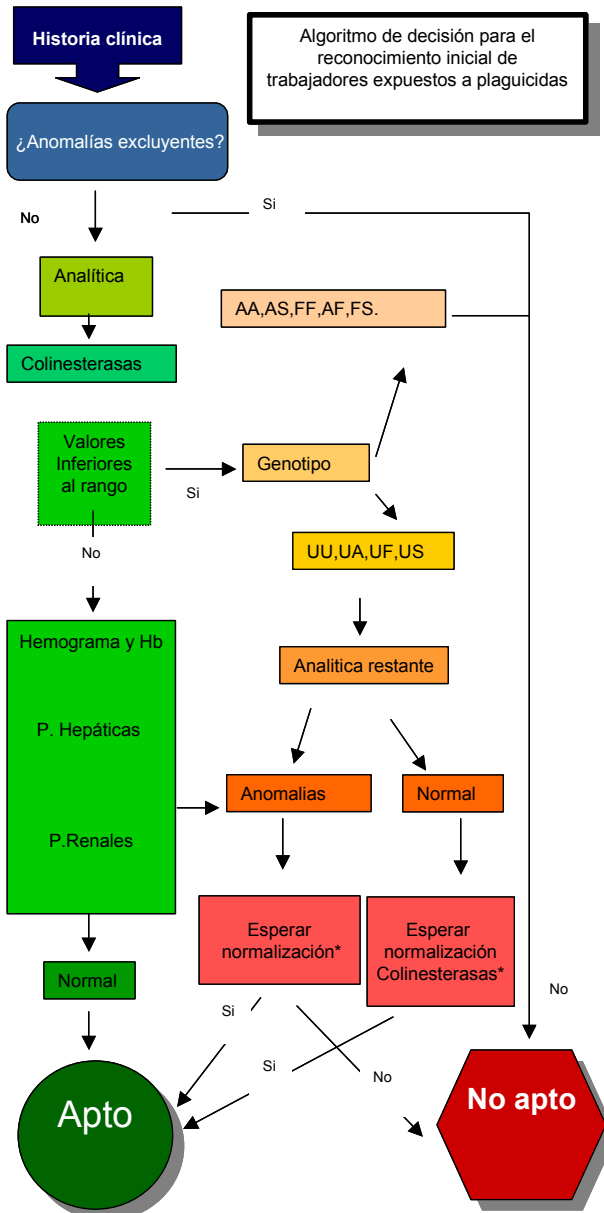
### Motivos de Exclusión

Sin menoscabo de otras situaciones que en el futuro se detecten como de riesgo grave, serian motivo de la no autorización de expedición del carné las siguientes situaciones:

- Menores de 18 años.
- Embarazo, puerperio y lactancia.
- Enfermedades del aparato digestivo, cardiocirculatorias, respiratorias, dermatológicas, urinarias, neurológicas, hematopoyéticas, del sistema inmune u otras susceptibles de agravación por el uso de plaguicidas.
- Trastornos psiquiátricos graves.
- Descenso del 50 % de los valores de Colinesterasa plasmática con respecto a valores normales en la población.
- Otras causas debidamente justificadas o personas especialmente sensibles.

### Bibliografía:

- W.J. Hayes Jr. (1982) "Organic Phosphorus pesticides".En:"Pesticides studied in man". W.J. Hayes Jr.Ed.Wilian & Wilkins publ.Baltimore,pp.284-435.
- M. Maroni y A. Ferioli (1998) "Pesticidas"en "Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo (OIT),Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Cap 27 pp 20-26
- K.B. Augustinsson (1955) "The normal variation of human blood cholinesterase activity".Acta Physiol.Scand.,35,pp.40-52
- J.Peh.R.A. McCance (1949) "Enzyme activities in the blood of infants and adults".Biochem.J.,45,pp.464-467
- Grupo de trabajo de Toxicología Epidemiologica de la Exposición a Plaguicidas (Ámsterdam 1971)
- Balcells A. "La clinica y el laboratorio" (1991).Ed Salvat
- Cabanillas J.L. Fernández M. Laynez F.,Ledesma J.,Lopez A. Planas C. Serrano J.L. Ventura A. (1999) "Plaguicidas" Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Maroni M. (1986) "Indicadores bilógicos para la valoración de la exposición a los compuestos quimicos, Plaguicidas Organofosforados" Ed.Conselleria de sanitat i cosum, Generalitat Valenciana.pp.54-68.
- Dietz A.A, et al. Colorimetric determination of serum cholinesterase and its genetic variants by the propionylthiocholine-dithiobis (nitrobenzoic) procedure. Clin Chem 1973; 19:1309-1313.
- Lehmann H and Liddell J. Pseudocholinesterase deficiency and some other pharmacogenetic disorders. In *The metabolic basis of inherited disease*, 2nd ed. J Stanbury, et al, eds. 1966; New York: McGraw Hill, 1356-1369.
- Maricial G. Analytes: cholinesterase. Clin Chem News 1987; vol. 13.



\* En trabajadores con historia de exposición a plaguicidas sería recomendable revisar las condiciones de trabajo

## 6. EFECTOS CRÓNICOS DE LOS FITOSANITARIOS

Miguel Delgado Rodríguez  
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Universidad de Jaén

La preocupación de la población por las consecuencias del uso de productos químicos en los productos alimentarios es evidente, como se comprueba tras las nuevas directivas europeas que reducen en ellos la concentración máxima permitida de pesticidas. Ésta es una actitud de precaución ante un problema mal delimitado, como lo es el conocimiento de las consecuencias que producen a largo plazo el uso de los pesticidas. El establecimiento de relaciones de causalidad entre los pesticidas y sus posibles efectos crónicos no es fácil, por lo que tras su enumeración, se expondrán la serie de limitaciones en los estudios que los han tratado de identificar.

### I. Efectos crónicos de los fitosanitarios

#### CÁNCER

Las primeras investigaciones sobre el posible papel de los pesticidas en el cáncer se sustentaron por las diferencias de mortalidad existentes entre agricultores y otros grupos profesionales con respecto a ciertos cánceres. La mortalidad general por cáncer está menos elevada en los agricultores (lo que puede ser una consecuencia del efecto del trabajador sano), aunque varias localizaciones de cánceres son más frecuentes en diferentes estudios: tejidos hematopoyético y conjuntivo, labio, estómago, próstata, piel y encéfalo.

*Hemopatías malignas.* Su relación con los pesticidas ha recibido mucha atención. Son los linfomas malignos los que han dado origen a la mayor cantidad de estudios, que dieron lugar a un metaanálisis en el que la exposición que se analizó fue ser agricultor (tabla 1), sin más precisiones. Se encontró de manera global un aumento significativo del riesgo de linfoma de Hodgkin del 25% en los agricultores, que fue del 53% cuando sólo se consideraron tan solo los estudios de casos y controles (sin los estudios que ofrecen razón estandarizada de mortalidad), y con una tendencia a descender en los estudios más recientes (¿supone esto que las medidas de prevención de riesgos laborales tienen algún efecto?). Sobre la relación entre la agricultura y los linfomas no Hodgkin se han publicado dos metaanálisis por los mismos autores, el primero centrado en los agricultores del centro de los EE.UU. y el segundo con un ámbito más global (tabla 1). En la población agricultora del centro de los EE.UU. se documentó un aumento significativo del riesgo del 26%; a nivel mundial el aumento fue de tan solo el 10%, con una gran heterogeneidad entre los estudios que se combinaban (la presencia

de este hecho dificulta el establecimiento de una conclusión general). El análisis estratificado reveló que en mujeres no se observó ningún incremento del riesgo y que cuando sólo se combinaron los estudios de casos y controles (no había ninguna cohorte retrospectiva ni ningún estudio de mortalidad proporcional) el aumento del riesgo fue del 19%. Esta elevación es demasiado pequeña para descartar que la influencia de errores residuales (problemas en la selección, confusión) sean los verdaderos responsables de esos resultados. En los estudios en los que se observa un riesgo elevado los pesticidas más frecuentemente implicados han sido los organoclorados, organofosforados y los herbicidas fenoxiacéticos. No obstante, un análisis de los estudios que valoraron las triazinas (herbicidas) reveló que los riesgos relativos (RRs) oscilaron entre 1,2 y 2,5, aunque los tiempos de inducción y la falta de relación dosis-respuesta no sustentaron la asociación.

*Leucemia.* Varios estudios han documentado que existe una asociación débil, con  $RRs \leq 1,5$  (EE.UU. -Iowa, Minnesota, Michigan-, Alemania, Italia y Francia), sobre todo con las leucemias mieloblástica y linfoblástica. Hay que destacar que dos estudios (uno francés y otro holandés) han encontrado una relación con RRs elevados entre los organofosforados y la tricoleucemia; en el estudio holandés además surgieron como factores de riesgo claros la exposición a fungicidas y herbicidas (sin especificar más). El aumento de riesgo de la leucemia en general se ha relacionado con los insecticidas para uso animal (carbamatos, organofosforados y DDT). En un estudio se diferenció un riesgo elevado con los pesticidas de uso agrícola, pero no con los aplicados en los jardines. En otro, un con análisis retrospectivo de la mortalidad, se encontró una relación significativa con los derivados clorados de los herbicidas fenoxiacéticos, y no con los fungicidas basados en el clorofenato. En un estudio americano se ha observado que existe una interacción con las mutaciones CYP1A1m1 y CYP1a1m2, que multiplican por nueve el riesgo de leucemia. No hay un patrón general en las publicaciones existentes que sugiera de manera clara la existencia de una asociación entre los pesticidas y la leucemia.

*Mieloma múltiple.* Se ha estudiado en bastantes investigaciones. En 1997 se publicó un metaanálisis (tabla 1) en relación con la agricultura que sintetizó 32 estudios previos, en el que se encontró un riesgo aumentado pequeño, aunque significativo, del 23%. Con posterioridad se han publicado tres estudios, dos de ellos con diseños débiles; un ecológico que no halló relación con el DDE, y otro de mortalidad proporcional en el que se señaló que el DDT multiplicó por tres del riesgo de mieloma. El tercero ha sido un estudio italiano de casos y controles con un tamaño de muestra escaso, en el que sí se observó que los organoclorados utilizados en el cultivo de manzanas aumentaron el riesgo de mieloma.

*Sarcomas de los tejidos blandos.* Se ha postulado su relación con los herbicidas fenoxiacéticos, pero existe una clara discordancia entre los estudios suecos y el resto. Un metaanálisis de los estudios suecos encontró un RR global de 2,7 para el ácido fenoxiacético, de 3,5 para los fenoxiherbicidas y 2,8 para los clorofenoles, con una clara relación de dosis-respuesta. También se ha encontrado en un estudio danés, población étnicamente similar a la sueca. Sin embargo, en

otros países (Italia, Australia, Reino Unido, EE.UU.) no se ha documentado la relación (ver tabla 1) y la odds ratio (OR) resultante de combinar los estudios de casos y controles fue muy próxima a la unidad. Un estudio internacional sobre unos 20.000 trabajadores expuestos, a pesar del bajo número de sarcomas, sugiere que hay una relación en la que influye en gran medida la contaminación con dioxinas.

*Cáncer de próstata.* Existe un metaanálisis publicado en 1997 (tabla 1) que valora de manera global la exposición a la agricultura, en el que se encontró una relación significativa con los estudios de casos y controles (OR =1,29, IC 95%, 1,10-1,51), una vez que se eliminaron los estudios de cohortes retrospectivos centrados en la mortalidad. La relación puede tener una base biológica, por los pesticidas que pueden tener un efecto hormonal (sobre todo el DDE como antiandrógeno). Desde entonces se han publicado varios estudios, la mayoría con diseños débiles. La relación se sugiere en un estudio ecológico norteamericano, en un estudio de mortalidad proporcional sueco y en un análisis de mortalidad de una cohorte de trabajadores de Florida. En contra de ella existe otro estudio ecológico norteamericano, que correlacionó específicamente la contaminación por DDE en cada estado con la mortalidad, y un estudio alemán de casos y controles que no identificó ninguna exposición laboral relacionada con los pesticidas.

*Cáncer de cerebro.* En 1998 se publica un metaanálisis (tabla 1) que sintetiza los estudios hasta la fecha. El incremento de riesgo encontrado en los agricultores fue del 30% y estadísticamente significativo, restringido a varones, ya que en mujeres el RR fue prácticamente igual a la unidad. Desde entonces han aparecido cuatro estudios con resultados poco consistentes. En relación con el cáncer infantil, no se apreció nada en un estudio en Columbia británica (Canadá) que utilizó la fusión de registros entre los aserradores (expuestos a herbicidas clorofenatos) y el registro de cáncer de la zona; mientras que un estudio de casos y controles en EE.UU. sí halló un RR > 2 entre la exposición maternal prenatal a los insecticidas para pulgas y garrapatas. Con respecto al cáncer en adultos, en un estudio ecológico norteamericano no se observó nada, mientras que en una cohorte retrospectiva de mortalidad en mujeres se encontró un incremento de riesgo comparable al observado para varones en el metaanálisis mencionado.

*Cáncer de páncreas.* Un metaanálisis reciente valoró distintas exposiciones ocupacionales. En esta revisión la exposición a los organoclorados no resultó estadísticamente significativa (OR = 1,5 , IC 95%, 0,5-3,7), ni tampoco la exposición a los herbicidas (OR = 1,0, IC 95%, 0,8-1,3). Un estudio español, realizado en Barcelona, sugiere un papel en el cáncer de páncreas para el DDT y sus metabolitos, que se asocian con la mutación *K-ras*. Dos estudios ecológicos estadounidenses han apreciado resultados contradictorios; en uno de ellos no se observa la menor relación, mientras que en otro sí, pero solo en las mujeres.

*Cáncer de mama.* Es uno de los tumores que ha recibido más atención en los últimos tiempos, ya que algunos compuestos, como la atrazina y los organoclorados, muestran actividad estrogénica débil. Dado que la teoría hormonal del cáncer de mama es una de las más relevantes para explicar el origen y desarrollo del tumor, muchos investigadores se han esforzado en buscar un origen ambiental para justificar el aumento del cáncer de mama. Desde comienzos de 2000 se han publicado al menos 13 estudios de casos y controles en los que se

han medido en tejido mamario el nivel de órganoclorados, sobre todo DDE. Tan solo en uno de ellos se ha documentado un aumento del riesgo de cáncer de mama. En otro estudio de casos de controles en el que se valoró la exposición mediante entrevista se halló que había un aumento del riesgo (OR = 2) en las que no usaban ropa protectora tras las aplicaciones de insecticidas. Los restantes estudios arrojan resultados negativos.

*Cáncer de pulmón.* Se ha intentado relacionar sobre todo con los herbicidas fenoxiacéticos. La cohorte internacional de 10 países de trabajadores expuestos encontró un aumento leve de la frecuencia del cáncer del 12%, que no fue significativo, y lo mismo sucedió en cuatro cohortes británicas de fabricantes de herbicidas. Por el contrario, en un estudio uruguayo de casos y controles sí se ha encontrado que la exposición al DDT aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, pero los resultados no se han replicado en otros estudios.

*Otras localizaciones tumorales* se han analizado en relación con los pesticidas, como la piel (carcinoma de células basales y escamoso), el ovario, la vejiga, la laringe, la médula ósea (mieloma múltiple), el hígado, la vesícula biliar, diferentes lugares del tubo digestivo, y el testículo. El número de estudios no es suficiente, ni su nivel de calidad, para poder derivar ninguna conclusión medianamente firme.

## **ALTERACIONES DE LA REPRODUCCIÓN**

El efecto más claro es el del dibromocloropropano sobre la infertilidad masculina (azoospermia), normalmente irreversible. Sobre este preparado empieza a haber datos de su posible toxicidad reproductiva para la mujer. En otros casos es difícil establecer el papel de los pesticidas en la función reproductiva, malformaciones congénitas, y otras alteraciones en el feto. Como consecuencia de la exposición paterna o materna a los pesticidas se han descrito varios efectos, entre ellos un aumento de la aneuploidía en el semen, de espermatozoides asexuados (dietilfosfato, metabolito de los órganofosforados), esterilidad masculina ( órganofosforados), un exceso de abortos espontáneos (hexaclorobenceno, tiocarbamatos, carbaril, y exposición paterna a los fenoxiherbicidas), aumento de la mortalidad en el recién nacido (hidrocarburos halogenados, carbamatos, insecticidas estrogénicos), retardo en el crecimiento intrauterino (DDE, órganoclorados, atrazina), parto prematuro (mezclas de diversos herbicidas, DDE) y ciertas malformaciones, como la hendidura palatina, el labio leporino, la falta de cierre del tubo neural, la transposición de los grandes vasos, y anomalías de las extremidades.

Desde un punto de vista toxicológico es verosímil que unas sustancias químicas como los pesticidas interfieran con las hormonas, los factores del crecimiento o los neurotransmisores y alteren el desarrollo del feto en ciertos estadios. Prácticamente algún tipo de pesticida se ha implicado en los efectos anteriores. La mayoría de los resultados comentados en el párrafo anterior se han derivado de tan solo un estudio, es decir, no se han replicado y cuando existe más de un estudio, los resultados no son consistentes. Por ejemplo, en un estudio nórdico se analiza la exposición a órganoclorados a través del consumo de pescado materno y encuentran una relación con el bajo peso al nacimiento,

mientras que en otro similar no; en un estudio estadounidense los fenoxiherbicidas parecen ejercer un papel inductor del aborto espontáneo por la exposición paterna prenatal (hipótesis poco plausible) y en otro no, y así sucesivamente. Para agravar el problema, en bastantes casos la muestra es pequeña y no se tiene en cuenta el control de factores de confusión.

## EFFECTOS NEUROLÓGICOS

Los organofosforados y carbamatos inhiben la acetilcolinesterasa de manera rápida, por lo que se descubrieron rápidamente sus efectos neurotóxicos. Tras la fase aguda del síndrome colinérgico que sigue a la intoxicación se pueden producir tres tipos de efectos a medio o largo plazo: polineuropatías, problemas neuropsicológicos y la enfermedad de Parkinson.

*Polineuropatías retardadas.* Pueden aparecer tras un síndrome intermedio, caracterizado por una debilidad muscular proximal (en particular en la nuca), que alcanza frecuentemente a los músculos inervados por los pares craneales, que se puede acompañar de una pérdida de conciencia y de una insuficiencia respiratoria grave. La evolución puede hacerse en 2 a 4 semanas hacia una degeneración de axones que provoca una debilidad muscular distal, seguida ocasionalmente de una parálisis, que predomina en los miembros inferiores. En ausencia de síntomas confirmados por el paciente, se puede poner en evidencia mediante exploración una afectación del sistema nervioso periférico (menor conducción nerviosa motora y sensitiva) y del sistema nervioso autónomo (ciertos problemas del ritmo cardíaco).

*Problemas neuropsicológicos.* Se han estudiado varios de ellos tras la exposición prolongada a los pesticidas: problemas del humor, ansiedad, dificultades en la concentración, alteraciones de la memoria, y suicidio. En agricultores asintomáticos expuestos a ditiocarbamatos se han puesto de manifiesto ocasionalmente anomalías moderadas en el EEG. En otras ocasiones se ha detectado un menor flujo vascular cerebral.

*Enfermedad de Parkinson.* Los pesticidas pueden ser un factor de riesgo ambiental importante de la enfermedad de Parkinson por tres razones. En primer lugar, el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), molécula próxima al paraquat, ofrece un modelo experimental excelente en el hombre y en el animal. En segundo lugar, se han comunicado varios casos de parkinsonismos agudos tras la exposición a pesticidas. Y en tercer lugar, por los numerosos estudios epidemiológicos que desde mediados de los 80 han observado una relación entre la exposición a pesticidas y el riesgo de enfermedad de Parkinson. Los primeros estudios fueron ecológicos, a los que sucedieron los de casos y controles, dos de ellos españoles (en los que no se encontró ninguna asociación con la exposición a pesticidas). En 2000 se publicó un metaanálisis (tabla 1) que encuentra una OR combinada global muy significativa (= 1,94, IC 95%, 1,49-2,53), con una gran heterogeneidad (divergencia entre los estudios individuales). Se encontró una relación con el tiempo de exposición, aunque no pudo establecerse de manera concluyente que existiera una relación de dosis respuesta; otra limitación de los estudios existentes es que no se ha podido identificar ningún pesticida específico

con la enfermedad de Parkinson, sino tan solo la exposición grosera a “pesticidas”. Dos estudios recientes de casos y controles no incluidos en el metaanálisis, uno de ellos estadounidense y otro indio, no han encontrado ninguna relación con los pesticidas. En dos estudios postmortem se ha observado que la concentración de dieldrín era mayor en los fallecidos con Parkinson, y en uno de ellos además se apreció que era también más elevada la del lindane. Recientemente, en estudios animales se implica a la rotenona en la etiología del Parkinson y un estudio epidemiológico apunta a la combinación de paraquat y maneb, pero necesitan confirmación adicional.

*Enfermedad de Alzheimer.* No se ha relacionado con la exposición a pesticidas.

## OTROS PROCESOS

*Problemas oftalmológicos.* En el *Agricultural Health Study* en Iowa y Minnesota, una cohorte de aplicadores de pesticidas, se ha encontrado que la degeneración de la retina se asoció con el uso de funguicidas, con una clara relación de dosis-respuesta, y en menor grado con los organoclorados y carbamatos.

*Procesos cardiovasculares.* En la cohorte internacional de productores y aplicadores de fenoxiherbicidas y clorofenoles se encontró un aumento significativo del 67% de cardiopatía isquémica, con independencia de la exposición adicional a dioxinas. En la cohorte holandesa el aumento no llegó al límite de la significación estadística. En una cohorte alemana de productores de fenoxiherbicidas, expuestos a dioxinas y dibenzofuranos, se encontró una relación de dosis-respuesta muy significativa entre el nivel de exposición y la mortalidad por cardiopatía isquémica.

*Diabetes mellitus.* En la cohorte internacional de fenoxiherbicidas y clorofenoles se encontró un aumento no significativo de la frecuencia de diabetes. Los resultados más llamativos en este sentido proceden del seguimiento de los veteranos de Vietnam de la operación *Ranch Hand*, en donde se mantiene una clara relación significativa, con dosis-respuesta, y con un tiempo de latencia inversamente proporcional a la intensidad de exposición.

*Procesos respiratorios.* El asma es una enfermedad en aumento en el mundo occidental. Algunos estudios han hallado que, junto a los problemas de alergia, es más frecuente en los aplicadores. En los supervivientes a una intoxicación aguda de paraquat se observa una fibrosis pulmonar crónica progresiva. La función respiratoria de los trabajadores expuestos a pesticidas en los viñedos y frutales es peor, con una mayor prevalencia de síntomas sugestivos de afección crónica, que en los trabajadores que embanan productos alimentarios.

## II. Razones que obstaculizan la identificación de los efectos crónicos de los fitosanitarios

La información es abundante, pero las limitaciones son muchas. Se agruparán bajo tres apartados: problemas en la valoración de la exposición y problemas en la determinación del efecto, y problemas de diseño.

### PROBLEMAS EN LA VALORACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

La herramienta que más se ha utilizado para cuantificar la exposición es el cuestionario. Si se aplica de manera retrospectiva (cohortes retrospectivas o estudios de casos y controles) se puede presentar un grave problema de anamnesis. El número de productos existentes es muy grande y sus nombres no son fácilmente recordados, tanto más, cuando los más expuestos pertenecen a las clases sociales menos favorecidas y con un menor nivel de estudios. Lo anterior se complica cuando se utilizan mezclas, con más de una sustancia activa, y el trabajador a lo largo del tiempo se expone a varias sustancias. No es de extrañar por lo tanto que muchos trabajos no precisen el tipo de preparado, ni siquiera por grupos de productos. Como consecuencia de todo esto resulta muy compleja la valoración de la dosis acumulada, tanto más cuando la información dada por los expuestos no se puede validar mediante el uso de marcadores biológicos de dosis acumulada. Algunas de las limitaciones anteriores se reducen mediante ciertos diseños, como el estudio de cohortes prospectivo; no obstante, estos diseños son más costosos y requieren mucho tiempo para su ejecución. Conviene recordar que con el empleo de estudios de observación, y ante la carencia de marcadores biológicos de exposición, la cuantificación de la exposición es solo aproximada, tan solo indica 'años de empleo pero no 'dosis absorbida'; por lo que no se puede responder a las pregunta de cuál es la cantidad máxima de pesticida que de manera crónica se puede absorber sin riesgos para la salud.

A lo anterior se añade que la incorporación de pesticidas al organismo no sólo se produce por la exposición laboral, aunque ésta sea la más importante. Puede haber residuos de pesticidas en el agua y en los alimentos, que es más probable que alcancen al organismo humano en el medio agrícola, si se ingieren productos de producción propia o aguas próximas no controladas. Lo anterior puede producir interferencias en la determinación correcta del riesgo inducido por la exposición laboral. No es de extrañar que en la mayoría de los estudios se documente la vía de acceso del pesticida al organismo, y por lo tanto las posibles medidas de prevención se limitan (hay que eliminar todas las vías).

Hay bastantes procesos (leucemia, mieloma, etc.) en los que se han implicado más de un grupo de sustancias dentro de los pesticidas, que aunque se utilicen con la misma finalidad, su parecido químico es remoto y sus mecanismos de actuación muy diferentes. Esto en principio resta credibilidad a la hipótesis de una relación causal.

La temporalidad en el trabajo y la clandestinidad por la emigración, frecuentes en el medio agrícola y en los países desarrollados (en los EE.UU., el país de donde proceden la mayoría de las investigaciones, es un problema que dura desde hace

varias décadas) son factores que dificultan de manera adicional una correcta valoración de la exposición y que además inciden en la identificación de los efectos de los pesticidas. Todos los estudios se asientan sobre una población base y lo anterior obstaculiza su definición correcta.

Por último, gran parte de los estudios de cohortes que se han realizado para valorar la exposición a los pesticidas se basan en grupos profesionales, por lo que hay que tener en cuenta los sesgos típicos del mundo laboral, especialmente el efecto del trabajador sano. Este sesgo supone que los trabajadores tienen una menor mortalidad y morbilidad general. Las consecuencias previsibles de este error sobre la valoración de los pesticidas es una atenuación del riesgo que se observe.

## **PROBLEMAS EN LA DETERMINACIÓN DEL EFECTO**

La primera dificultad viene dada por problemas en el diagnóstico; en el medio rural, donde la exposición es más frecuente, las facilidades diagnósticas son menores, lo que conduce a una subestimación del número de casos en expuestos y a una atenuación de la magnitud de la asociación entre los pesticidas y sus posibles consecuencias. Ciertos procesos pasan fácilmente desapercibidos porque se atribuyen a consecuencias de la edad avanzada, como sucede con la enfermedad de Parkinson, con el agravante de que esto es más frecuente en las poblaciones con menor nivel cultural (medio rural y agrícola), lo que agrava la atenuación en la magnitud de la asociación a la que se hizo referencia anteriormente. Hay ciertos efectos cuya detección es por sí complicada, como sucede con los problemas de infertilidad, que requieren dos hechos, primero buscar descendencia y segundo, en caso de no tenerla, buscar solución al problema. Algo parecido sucede con el aborto, en cuyo reconocimiento influye el momento de la gestación en el que se produce. En este tipo de procesos se han empleado mayoritariamente estudios retrospectivos, en los que es muy complicado controlar las fuentes de error mencionadas.

La segunda dificultad viene determinada por la latencia de ciertos efectos. Es fácil establecer relaciones causales cuando es corto tiempo el transcurrido entre la exposición y el efecto. No sucede así cuando ese tiempo es prolongado, como sucede en el Parkinson y en bastantes cánceres, ya que no se conoce el tiempo necesario para que una enfermedad se produzca y su historia natural se conoce tan solo de manera aproximada. Esto complica mucho responder a la pregunta ¿qué cantidad de pesticida se necesita para producir un cáncer u otro efecto?

El tercer problema viene causado porque es baja la frecuencia de ciertos efectos (mieloma, leucemia, sarcomas, linfomas, malformaciones congénitas, etc.) en la población general. Esto dificulta la reunión de un número suficiente de casos para realizar estudios epidemiológicos con una potencia estadística adecuada.

Por último, en muchas de las asociaciones comentadas no hay plausibilidad biológica, no hay ninguna hipótesis que indique por qué una sustancia llega a producir un cáncer. Pueden ser plausibles la relación de algunos preparados con el cáncer de próstata, mama, desarrollo del feto, problemas reproductivos y neurológicos, pero no otras.

## PROBLEMAS DE DISEÑO

Hoy se sitúan a los estudios experimentales en la cima de la calidad de los diseños, pero por razones éticas no se aplican en la valoración de los efectos crónicos de los pesticidas, por lo que hay que confiar en los resultados de estudios de observación del tipo de cohortes o casos y controles (nivel II-2 según la *US Preventive Services Task Force –USPTF-*). La USPTF no prima a ninguno de estos diseños sobre el otro, pero en general se asume que los problemas de inferencia causal son menores en los estudios de cohortes prospectivos. Por desgracia, en el estudio de los efectos crónicos de los pesticidas el número de estudios de cohortes prospectivos es muy escaso y abundan los estudios de casos y controles y cohortes retrospectivas. Las cohortes retrospectivas tienen el problema de que controlan mal la interferencia producida por otros factores de riesgo conocidos de los distintos efectos, esto es, no eliminan el sesgo de confusión. También se encuentran diseños más débiles, como los diseños ecológicos y los de mortalidad proporcional. Estos últimos son diseños incompletos, en los que las fuentes de error motivan que sus resultados no pasen de ser meras sugerencias, que habrán de verificarse mediante otros diseños más válidos.

Conviene resaltar que la magnitud de la asociación que se encuentra entre la exposición a pesticidas y la mayoría de los efectos es en general baja, con RR u OR < 2 (el RR indica la frecuencia de un efecto en los expuestos con respecto a su presencia en los no expuestos; la OR tiene un significado similar). La probabilidad de que un error o sesgo sea responsable de un RR elevado es inversamente proporcional al valor del RR: RR elevados, pero próximos a la unidad, pueden justificarse fácilmente por cualquier error. Esto coincide con que son los diseños débiles los que más abundan en la valoración de los efectos crónicos de los pesticidas.

El metaanálisis, o síntesis de las evidencias de los estudios que han analizado el mismo problema, no supera las limitaciones de los estudios individuales que combina y puede además estar sometido al sesgo de publicación si éste existe. En la mayoría de ellos, los RR encontrados son bajos y este aumento puede justificarse por sesgos no controlados en los estudios originales; la existencia de significación puede venir en el metaanálisis condicionada por un problema que se le achaca cuando el número de estudios es abundante: exceso de potencia estadística (encontrar asociaciones significativas que en realidad son irrelevantes).

La existencia de informes ocasionales (1 ó 2 estudios) que vinculan a los pesticidas con un efecto, cuando además los diseños no son los mejores, no puede ser base para establecer conclusiones. Hay que recordar el principio de consistencia: es más creíble una asociación que se repite en diferentes estudios sobre poblaciones distintas.

## NOTA FINAL

Esta clara la relación del dibromocloropropano con la azoospermia, las polineuropatías y trastornos de la conducta inducidos por los inhibidores de la acetilcolinesterasa, y pueden ser probables otras (con el Parkinson, pesticidas-alergia/asma, fibrosis-supervivientes al paraquat), pero el resto de las asociaciones

comentadas deberían calificarse como cuestionables. Con respecto a estas últimas, si alguna de ellas fuera real, será de escasa cuantía (RR bajo), ya que la epidemiología funciona bien para detectar RRs elevados, incluso con enfermedades raras.

## Referencias

1. Baldi I, Mohammed-Brahim B, Brochard P, Dartigues JF, Salamon R. Effets retardés des pesticides sur la santé: état des connaissances épidémiologiques. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1998;46:134-142.
2. Baldi I, Brochard P, Mohammed-Brahim B, Rolland P, Salamon R. Méthodes d'estimation retrospective de l'exposition professionnelle aux pesticides. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1999;47:165-174.
3. Costa LG. Basic toxicology of pesticides. *Occup Med* 1997;12:251-268.
4. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8:420-443.
5. He F. Neurotoxic effects of insecticides--current and future research: a review. *Neurotoxicology* 2000;21:829-835.
6. Longnecker MP, Rogan WJ, Lucier G. The human health effects of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and PCBS (polychlorinated biphenyls) and an overview of organochlorines in public health. *Annu Rev Public Health* 1997;18:211-244.
7. Teitelbaum DT. The toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): a brief review. *Int J Occup Environ Health* 1999;5:122-126.

**Tabla 1. Metaanálisis que han estudiado los efectos crónicos de los fitosanitarios**

Referencia	Exposición	Efecto	Hallazgos: RR (IC 95%)
Khuder et al. Scand J Work Environ Health 1999	Agricultura	Linfoma de Hodgkin	♀ y ♂: 1,25 (1,11-1,42) ♀: 1,08 (0,91-1,29) CC: 1,53 (1,18-1,98)
Khuder et al. Scand J Work Environ Health 1998	Agricultura	Linfoma no Hodgkin	♀ y ♂: 1,10 (1,03-1,19) ♀: 0,93 (0,82-1,06) CC: 1,19 (1,06-1,33)
Keller-Byrne et. Am J Ind Med 1997	Agricultura	Linfoma no Hodgkin	♀ y ♂: 1,34 (1,17-1,55)
Khuder y Mutgi Am J Ind Med 1997	Agricultura	Mieloma multiple	♀ y ♂: 1,23 (1,14-1,32) ♀: 1,23 (1,17-1,29)
Johnson et al. Int Arch Occup Environ Health 1990	Ácido fenólico	Sarcomas de tejidos blandos	REM: 3,5 (0,7-10,3) CC: 1,1 (0,9-1,4)
Keller-Byrne et al. Am J Ind Med 1997	Agricultura	Cáncer de próstata	CC: 1,29 (1,10-1,51)
Khuder et al. Am J Ind Med 1998	Agricultura	Cáncer de encéfalo	♀ y ♂: 1,30 (1,09-1,56) ♀: 1,04 (0,84-1,29)
Ojajarvi et al. Occup Environ Med 2000	Órganoclorado Herbicidas	Cáncer de páncreas	1,5 (0,6-3,7) 1,0 (0,8-1,3)
Priyadarshi et al. Neurotoxicology 2000	Pesticidas	Enf. de Parkinson	1,94 (1,49-2,53)

REM: estudios que calculan la razón estandarizada de mortalidad

CC: estudios de casos y controles

♀: mujeres ; ♂: varones. Si no especifica, ambos sexos.





