



V N A M

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**EFFECTOS TOXICOS EN ALGUNOS MAMIFEROS
DE LOS INSECTICIDAS MAS EMPLEADOS EN MEXICO**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta

JUAN JOSE HERNANDEZ OCAÑA

Director de Tesis: Q.F.I. GILDA FLORES ROSALES

Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
I) INTRODUCCION.	1
II) GENERALIDADES	4
1. Historia	5
2. Clasificación.	6
3. Utilidad en el Sector Agropecuario	10
3.1 Empleo en México	11
4. Problemas del uso de los insecticidas.	13
4.1 Resistencia a insecticidas	17
4.2 Significación como contaminantes ambientales.	17
5. Vías de Biotransformación.	20
6. Riesgos en la Especie Humana	22
6.1 Residuos en Alimentos.	22
6.2 Residuos en leche materna.	23
6.3 Residuos en la Especie Humana.	23
7. Estudios de Toxicidad en México.	25
III) NEUROTOXICIDAD.	27
1. Generalidades.	28
2. Insecticidas Organoclorados.	30
2.1 Signos y síntomas.	30
2.1.a) DDT	30
2.1.b) Toxafeno.	33
2.1.c) Lindano	33
2.1.d) Ciclodienos	35
2.2 Mecanismo de Acción.	37
2.2.a) DDT	37
2.2.b) IOCTL	46
3. Insecticidas Organofosforados.	51
3.1 Signos y síntomas.	51
3.2 Mecanismo de acción.	56
3.3 Neurotoxicidad Retardada	58
3.3.a) Generalidades	58
3.3.b) Signos y síntomas	61
3.3.c) Mecanismo de acción de la Neurotoxicidad Retardada	62

	Pág.
4. Insecticidas Carbamatos.	66
4.1 Signos y síntomas.	66
4.2 Mecanismo de Acción.	67
 IV) DAÑOS A NIVEL GENETICO.	 69
1. Generalidades.	70
2. Insecticidas Organoclorados.	72
2.1 Teratogenicidad.	72
2.2 Daños a nivel Genético	74
2.2.a) Identificación de Mutaciones usando - Sistemas Microbianos.	74
2.2.b) Daños Genéticos en Mamíferos.	75
2.3 Carcinogénesis	77
2.3.a) Histopatología.	81
2.3.b) Mecanismo Epigenético	81
3. Insecticidas Organofosforados.	84
3.1 Teratogenicidad.	84
3.2 Daños a Nivel Genético	86
3.2.a) Identificación de Mutaciones usando - Sistemas Microbianos.	86
3.2.b) Daños Genéticos en Mamíferos.	86
3.3 Carcinogénesis	92
4. Insecticidas Carbamatos.	93
4.1 Teratogenicidad.	93
4.2 Daños a Nivel Genético	94
4.3 Carcinogénesis	94
 V) DAÑOS DIVERSOS.	 95
1. Generalidades.	96
2. Propiedades Estrogénicas	97
3. Daños a Nivel Membranal.	100
4. Alteraciones Metabólicas	102
5. Alteraciones en el Sistema P-450	106
6. Alteraciones en la Actividad Enzimática.	108
7. Daños en la Respuesta Inmune	109
 VI) CONCLUSIONES.	 113
 VII) GLOSARIO.	 116
 VIII) BIBLIOGRAFIA.	 122

I) INTRODUCCION

El origen de las actividades industriales que en conjunto han generado lo que ahora es conocido como contaminación ambiental pueden ser trazadas con el advenimiento de la Revolución Industrial a finales del siglo XIX. Este deterioro ambiental asociado con la industrialización ha sido multiplicado, en el siglo XX, con la Revolución Química. En esta misma centuria el fenómeno de la explosión demográfica, con la consecuente necesidad de alimentos, ha presentado alcances insospechados. Esto hace que la producción alimentaria juegue un papel crítico en diversos ambientes internacionales, como el económico, político y el social.

Según el entomólogo ruso N.N. Bogdanov Kot'kov (108), -- más de 68,000 especies diferentes de insectos pueden causar daño en el hombre, animales domésticos, plantas y a una variedad de materiales. El número de microorganismos y plantas dañinas no es menor. Se ha determinado que la pérdida debida a las plagas, si no fueran sistemáticamente controladas, sería de un tercio de la producción mundial de alimentos. A este respecto el empleo de los plaguicidas ha permitido al hombre controlar los daños causados por las plagas.

El hecho real de que millones de kilos de plaguicidas -- sean aplicados para el control de organismos dañinos, algunos de los cuales tienen características morfofisiológicas y bio-

químicas similares a los humanos, es razón suficiente para -- que las autoridades médicas investiguen acerca de los efectos agudos y crónicos de los mismos (136).

El objetivo de esta recopilación bibliográfica se encuentra principalmente encaminada a resaltar la importancia de -- los daños tóxicos más relevantes en mamíferos de los insecticidas más empleados en México. Asimismo se pretende dar una perspectiva más concreta, y lo más reciente posible, de la -- significancia como contaminantes ambientales de tales compuestos.

Dentro de este contexto se señalarán de manera particular los daños a nivel neurofisiológico, teratogénico, genético y carcinogénico de dichos compuestos. De una manera más general se incluirá una perspectiva acerca de daños tan diversos, como lo son: a nivel hormonal, bioquímico e inmunológico de los agentes químicos mencionados.

II) GENERALIDADES

1) HISTORIA

Los primeros compuestos utilizados con el fin de eliminar las plagas fueron los derivados arsenicales (22). Aunque la mezcla de azufre y lima, ya se empleaba para proteger los árboles ornamentales en Versalles, su uso no fue ampliamente difundido. Asimismo la nicotina, que era ya recomendada por Erasmus Darwin en 1763, no fue utilizada como sulfato de nicotina sino hasta 1909. A estos compuestos siguió el empleo de aceites, diversas sales y el solvente de Stoddard para el control de hierbas. Posteriormente en 1913, se emplearon los derivados mercuriales para evitar el daño de los hongos. Dos compuestos de origen vegetal; la rotenona y el perithrum eran ya utilizados desde el siglo pasado (22).

El primer insecticida sintético fue el ditiocianodietiléter que fue introducido en 1929. Este compuesto fue seguido por el herbicida DNCO que fue presentado en 1938. El primer fungicida, pentaclorofenol, data de 1940. Como se advierte los principales plaguicidas usados antes de la Segunda Guerra Mundial eran compuestos inorgánicos que principalmente actúan inhibiendo el metabolismo de los carbohidratos. Hasta 1939 - cerca de 30 compuestos estaban registrados en los Estados Unidos. El DDT fue sintetizado por Zeider en 1874, pero fue Muller en 1939 quien descubrió sus propiedades biológicas. Des

pués de los resultados espectaculares obtenidos con su uso, -- la investigación química tuvo un nuevo centro de atención, -- producto de ello fue la aparición sucesiva de insecticidas -- tan diversos como los ciclodienos, organofosforados, carbamatos, peritroides y una extraordinaria variedad, en origen y -- composición, de cientos de compuestos químicos.

2) CLASIFICACION

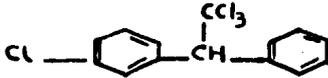
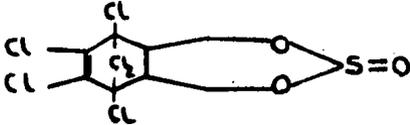
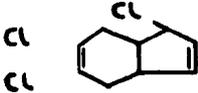
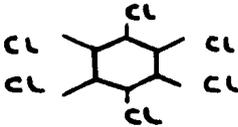
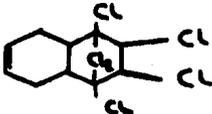
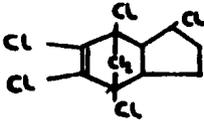
Los plaguicidas son productos químicos capaces de aniquilar o repeler organismos que resultan dañinos al hombre o algunas de sus actividades productivas. La clasificación de -- los plaguicidas más empleada, es aquella que se encuentra en función de las características de aplicación de los mismos. -- De acuerdo a ello los plaguicidas pueden ser categorizados en: insecticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, nematocidas, roedoricidas, moluscocidas, etc.

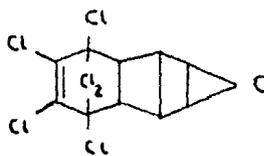
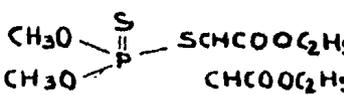
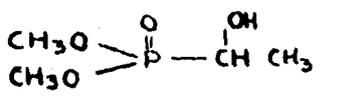
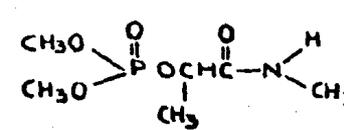
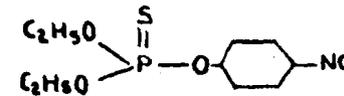
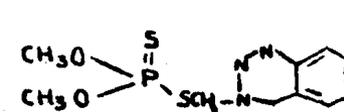
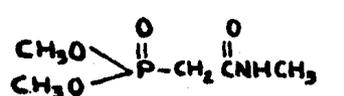
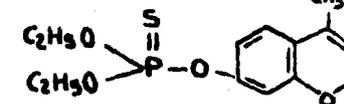
Los insecticidas se pueden clasificar de acuerdo a su estructura química en 4 grandes grupos: 1) Organoclorados, 2) Organofosforados, 3) Carbamatos y 4) Otros.

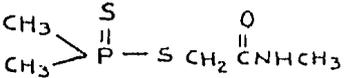
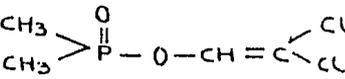
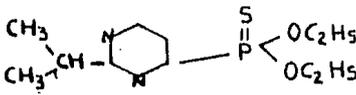
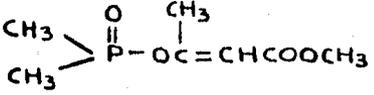
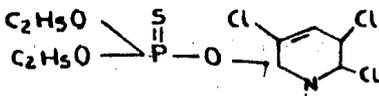
En el cuadro No. 1 se puede observar la estructura química de los insecticidas más representativos de cada grupo, así como su Dosis Letal₅₀ (DL₅₀) respectiva.

CUADRO No. 1

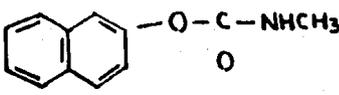
ESTRUCTURA QUIMICA DE LOS INSECTICIDAS MAS REPRESENTATIVOS DE CADA GRUPO

INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS		
Nombre común comercial	Estructura química	DL ₅₀ Oral Rata mg/Kg
DDT		113 (181) 200 (137)
Toxafeno	es una mezcla de más de 177 politerpenos	69 (181)
Tiodan, Endosulfan		110 (181)
Heptacloro, Velsicol 104		90 (137)
Lindano, Gamexano.		74 (137)
Aldrín, Octaleno		53 (181) 39-60(137)
Clordano, Octacloro		370 (181)

Dieldrín, Octalox		60 (181) 46 (137)
INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS		
Nombre común comercial	Estructura química	DL ₅₀ Oral Rata mg/Kg
Malatión, Chemation, Cition		1000 (181)
Dipterex, Triclorfon.		
Azodrín, Mono- crotofos.		21 (181) 17-20 (137)
Paratión		3.6-13 (137)
Gusatión, Azinfos metílico		12 (137)
Folimat, Ometoato.		
Asuntol Coral, Coumafos.		13-30 (181) 16-41 (137)

Dimetoato Cigon		185-245 (181)
DDVP Diclorvos		56- 80 (181) 79 (137)
Diazinon		300-400(181)
Fosdrín Mevinfos		3.7 - 6,1 (137)
Dursban Clorpirifos		135 (181) 82 (137)

INSECTICIDAS CARBAMATOS

Nombre común comercial	Estructura Química	DL ₅₀ Oral en Ratas mg/Kg
Carbaryl Sevin		500-700 (181) 540 (137)

3) UTILIDAD EN EL SECTOR AGROPECUARIO

A fines del siglo XVII, Thomas Malthus predijo que la población mundial superaría inevitablemente la capacidad de la tierra para nutrirla, y que el resultado serían la inanición masiva y la guerra. Varias agencias de la ONU estiman que en el mundo unos 500 millones de personas sufren grave desnutrición y otros 500 millones reciben alimentación deficiente - - (88). El enfoque de la FAO es tajante: La mayor parte del -- aumento en la producción tendrá que provenir de una mayor productividad.

En su estudio de la situación alimentaria mundial, "Sólo de pan", Lester R. Brown menciona seis innovaciones tecnológicas que han incrementado la capacidad humana para alimentarse: a) el riego, b) los animales de tiro, c) el intercambio de cosechas entre el Viejo y el Nuevo Mundo, d) fertilizantes y -- plaguicidas, e) adelantos en fitogenética y f) el motor de -- combustión interna (161, 205).

Se ha estimado (136) que la cantidad total de plaguici--das aplicados en el mundo excede a 1.8×10^9 Kg/año. Aproximadamente un medio de esta cantidad se emplea en la búsqueda de mejoras agrícolas. Se ha calculado (161) que, cuando me--nos, la cuarta parte de la producción actual de alimentos puede atribuirse directamente a la utilización de los fertilizantes y plaguicidas químicos.

Las naciones en desarrollo emplean aproximadamente el 8% de la producción mundial de plaguicidas, a pesar de contar -- con el 72% de la tierra cultivable, por lo que se augura que conforme se busquen mejoras agrícolas en esas naciones, las - necesidades de los plaguicidas serán mayores (136).

Cabe señalar que los plaguicidas no solamente han sido - utilizados para aumentar y/o proteger la producción alimenticia. En países en vías de desarrollo el uso del DDT ha sido un hallazgo similar al uso de los antibióticos. En el caso - de la malaria (136), la cual se presentaba en el mundo, en -- los años cincuenta, en 200 millones de personas y con una incidencia de muerte de 25 millones/año, el empleo del DDT fue espectacular. Tan sólo en la India se presentaron únicamente 150,000 casos, en comparación de los 100 millones antes del - uso del DDT. Similares resultados se obtuvieron al tratar la fiebre amarilla, tripanosomiasis y diversas plagas de tipo -- epidémico. En ciertas partes del mundo donde fue cancelado - el uso del DDT, la incidencia de tales epidemias volvió a - - aumentar a sus cifras anteriores.

3.1) Empleo en México

Nuestro país siempre ha realizado esfuerzos extraordinarios para aumentar la producción agrícola de una manera acorde a las necesidades alimenticias de una población en constante

te crecimiento. Dentro de este contexto, el empleo de los -- fertilizantes y plaguicidas juegan un papel importante en el aumento de la producción agrícola. Esto es, debido a que gracias a los grandes esfuerzos, que en materia económica, realizan las autoridades gubernamentales, tanto los fertilizantes como los plaguicidas son utilizados por un amplio sector del campesinado nacional.

Se ha estimado (138) que durante 1978 las pérdidas ocasionadas por las plagas en la agricultura nacional ascendieron a 32,000 millones de pesos, cantidad que representa el - 22% del valor de la producción agrícola. La SARH a través de la Dirección General de Sanidad Animal, ha estimado que el -- país pierde anualmente 40 mil millones, que representa el 23% de la producción potencial ganadera, a causa de diversas enfermedades y plagas; aproximadamente 3 mil millones se les imputa solamente a la garrapata. La importancia de los plaguicidas es igualmente considerada por la Dirección General de - Sanidad Vegetal (143). Como se advierte la importancia de esta industria en el país es crítica, no sólo por sí misma, sino porque apoya a una actividad que es, sin duda, la más im--portante de cualquier país.

En nuestro país se ha calculado que el mercado agroquímico es de 6200 millones de pesos anuales (59). En 1977 la industria de los plaguicidas representó el 0.47% del volumen y el 1.32% del valor de la producción total de la industria pe-

troquímica secundaria en México (8).

En el país existen diversas compañías involucradas en el proceso de producción de los plaguicidas. Existen compañías que se encargan de la producción total del plaguicida; otras que se encargan de la producción de materias primas y/o la formulación de compuestos activos, haciendo esto que el mercado comercial de estos productos sea complejo. En el cuadro No. 2 puede observarse a los insecticidas más utilizados en el país en los últimos años.

El volumen en la producción nacional y de las importaciones de los insecticidas Organoclorados y Organofosforados puede verse en los cuadros 3 y 4 respectivamente. Respecto a los insecticidas Carbamatos, es necesario señalar que el Sevin o Carbaryl se importa en su totalidad y que éste compuesto representa el 93.4% del volumen total de los Carbamatos utilizados en el país. Tan sólo en el periodo de 1969 a 1979, se importaron 10,562 toneladas de este compuesto.

4) PROBLEMAS DEL USO DE LOS INSECTICIDAS

A pesar de que la industria de los insecticidas por sí misma promete un crecimiento vertiginoso en materia económica, se ha visto disminuida por la fuerte oposición que ha tenido por parte de la corriente ecologista mundial. Como ya se mencionó, muchos insecticidas han perdido su licencia de

CUADRO No. 2

LOS INSECTICIDAS MAS EMPLEADOS EN MEXICO
DURANTE EL PERIODO DE 1969 A 1979

Organoclorados	Organofosforados	Carbamatos
BHC &	Malatión &	Sevin &
Lindano &	Dipterex &	Lanate &
DDT &	Naled &	
Toxafeno &	Fosdrin &	
Tiodan &	Azodrín &	
Endrín &	Paratión &	
Aldrín &	Gusatión &	
Heptacloro	Asuntol &	
Clordano	Dimetoato &	
Dieldrín	Curacrón &	
	Diazinón &	
	Dursban &	

& En este período representaron el 85% del Consumo Nacional Aparente (138).

CUADRO No. 3

PRODUCCION NACIONAL E IMPORTACIONES DE LOS
ORGANOCOLORADOS DURANTE 1969- 1979

	Producción Nacional Volumen '	Importaciones Volumen '
BHC	17,541	
DDT	42,647	
Toxafeno	20,824	2,255
Endrín	2,518	817
Tiodan		2,702
Heptacloro		3,857
Lindano		627
Aldrín		1,308
Clordano		302
Galecrón		1,182
Dieldrín		210

' Volumen en toneladas

Se incluyó el grupo de los ciclodienos (Endrín, Aldrín, Dieldrín) ya que en conjunto representan el 14% de las importaciones.

CUADRO No. 4

PRODUCCION NACIONAL E IMPORTACIONES DE LOS
ORGANOFOSFORADOS DURANTE 1969-1979.

	Producción Nacional Volumen '	Importaciones Volumen '
Malatión	3,670	4,088
Dipterex	2,320	
Azodrín	4,310	6,374
Paratión m.	3,772	9,107
Paratión e.	5,290	8,023
Gusatión m.	2,170	2,310
Folimat	1,106	1,099
Asuntol	410	736
Dimetoato		1,258
Curacrón		481
DDVP	1,870	
Diazinón		517
Fosdrín	350	
Dursban		521

'Volumen en toneladas.

uso en varias partes del mundo, esto fue como consecuencia de la expresión como contaminantes ambientales de estos compuestos.

4.1) Resistencia a los insecticidas

El uso de los insecticidas ha sido cuestionado varias veces acerca de su efectividad a largo plazo, lo que parecía la forma mágica de exterminar a los insectos nocivos, ha tenido que ceder ante el desarrollo de resistencia por parte de los insectos. El problema de la resistencia a los insecticidas es un fenómeno simple de selección genética. La velocidad a la que ocurre ésta, depende del insecticida, su patrón de uso, las características genéticas del insecto y la extensión a la cual la población entera fue expuesta (100,139,196).

4.2) Significación como contaminantes ambientales

Un contaminante ambiental puede ser conceptualizado como aquel agente físico o químico que tiene efectos nocivos sobre algún organismo (al cual no se pretende dañar) y cuya incidencia sobre el mismo puede ser de una manera directa o indirecta en un intervalo de tiempo. La interacción de un agente -- con el medio ambiente puede conducir a su conversión o estabilización del mismo, lo cual puede conducir a agravar el daño

per se del compuesto.

La persistencia de los residuos de los plaguicidas en el agua, aire, suelo y en los organismos vivos depende de varios factores como son: (a) Temperatura, (b) Interacciones químicas, (c) Luz, (d) Humedad, (e) pH, (f) macro y microflora que prevalecen en un ambiente dado (117).

En general los compuestos Organoclorados son los que persisten por más tiempo en varios niveles tróficos. Por el contrario, se considera que los insecticidas Organofosforados y los Carbamatos son los que perduran menos tiempo (53,75,193). Por ejemplo se cree (22,136) que los insecticidas Organoclorados pueden persistir durante aproximadamente 30 años en el --suelo, tiempo durante el cual puede dañar seriamente a las --raíces (75), a varios animales invertebrados y quizás lo más importante es que afecta a la microflora del suelo, la cual --es vital en procesos tan importantes como la nitrificación y la fijación del nitrógeno (22).

En general el espectro de acción de los plaguicidas es --muy amplio, razón por la cual las especies que pueden ser --afectadas son muy numerosas y debido a las diferencias fisiológicas entre las mismas, los grados de los posibles efectos nocivos son diversos. Se ha calculado que del total de plaguicidas aplicados para controlar las plagas, solamente el 1% hace contacto con los organismos blancos. (136)

Los efectos de los plaguicidas pueden incidir directamente sobre las distintas especies, lo que puede provocar la reducción de un número importante de los organismos en un periodo de tiempo relativamente corto. De esta manera se observa que repetidas aplicaciones tienen un efecto destructivo sobre especies benéficas como lo son algunos insectos polinizantes, depredadores, etc. (117,118). Se ha observado (117,136) que una aplicación de rutina del insecticida Paratión sobre campos de alfalfa, producía la muerte de más del 60% de las abejas colonizantes. Aplicaciones posteriores pueden incrementar el daño de manera importante.

El daño se extiende aún a las plantas que se trata de proteger. Tales daños causados son diversos, y van desde alteraciones bioquímicas (92,117,121), como lo es el daño a la fotosíntesis, hasta daños de tipo estructural, como lo es la necrosis de tejido (92,114).

Igualmente el daño al ecosistema acuático es notorio. La presencia de insecticidas, como el Malatión, Paratión y DDT han sido ampliamente descritos (89,118,159,171). Las alteraciones provocadas por estos compuestos están principalmente dirigidos a los organismos marinos.

Ultimamente se ha dado gran importancia sobre el daño potencial de los insecticidas hacia las aves. Sin duda un suceso que ha llamado la atención, es el posible involucramiento del DDT en el adelgazamiento de la cáscara de huevo de varias

especies de aves (22,136,196). La posibilidad de desaparición de ciertas aves se ha asociado con los plaguicidas. Se ha propuesto que la presencia de insecticidas Organoclorados, -principalmente el DDT, está relacionada con la muerte de las águilas doradas (155) y de las águilas calvas (33).

Los efectos indirectos o secundarios de los insecticidas son igualmente importantes. Dichos daños no se observan sino hasta un tiempo después de su aplicación. Entre estos daños puede mencionarse la alteración en la competencia intraespecífica al desaparecer, por acción de los insecticidas, enemigos naturales. Este desequilibrio en el balance ecológico puede provocar, por ejemplo, la proliferación de ciertas especies - que se encontraban controladas por sus enemigos naturales.

5) VIAS DE BIOTRANSFORMACION

Se considera que el 90% de los insecticidas penetran al cuerpo humano a través de la ruta oral (96), aunque también - se admite que la introducción no oral, tanto por vía dérmica como inhalatoria, es significativamente importante (51,199).

La gran mayoría de los insecticidas a los cuales están - expuestos, tanto el hombre como otras especies animales, son compuestos químicos liposolubles. Una vez en el cuerpo, requieren ser convertidos a derivados hidrosolubles para poder ser excretados más fácilmente del organismo. Esta conversión

es realizada por uno o más caminos metabólicos, que por conveniencia son clasificados como A) Reacciones de tipo I o Bio--transformación y B) Reacciones del tipo II o Conjugación - - (54).

Las reacciones de Biotransformación son realizadas principalmente por el sistema del citocromo P-450 dependiente del sistema de oxidación microsomal (MFO) que se localiza primordialmente en las células hepáticas. Las reacciones del tipo II involucran procesos de conjugación con el ácido glucorónico, glutatión, aminoácidos, sulfatos y con grupos acetilo y metilo (54).

Los insecticidas Organoclorados son especialmente difíciles de metabolizar por los mamíferos (13,123), y debido a su marcada liposolubilidad, pueden irse acumulando en cantidades infinitesimales después de la exposición a estos compuestos - en periodos prolongados de tiempo. Su metabolización parece ocurrir principalmente, vía el citocromo P-450 (54,94,95,149), aunque puede involucrarse, en menor medida, la participación de procesos de tipo II (46).

Aunque el P-450 se encuentra involucrado en la metabolización de los insecticidas Organofosforados, se cree que son las etilesterasas, que se localizan principalmente en retículo endoplásmico de hígado, las que juegan un papel primordial en la destoxificación de estos compuestos en mamíferos (73, - 117,140,168,175).

La relativa baja toxicidad que tienen los insecticidas - Organofosforados en los mamíferos ha sido atribuida a la rápida detoxificación hidrolítica por parte de las carboxiesterasas (73,168). Sin embargo, también se admite que el sistema del glutatión participa intensamente en los mecanismos de metabolización de los insecticidas Organofosforados (99,117).

6) RIESGOS EN LA ESPECIE HUMANA

6.1) Residuos en Alimentos

Sin duda un aspecto que ha llamado la atención dentro de la toxicidad de estos compuestos ha sido la acumulación de residuos en los alimentos (84,87,11,187). La ingestión indirecta de los insecticidas, mediante los alimentos, es la principal fuente de contaminación para la población en general.

Pueden encontrarse residuos de insecticidas en los alimentos, cuando áquellos son aplicados sin ningún control. El problema fundamental en este sentido, estriba en la posibilidad de que la ingestión de insecticidas, a través de la cadena alimenticia, constituye una fuente de intoxicación constante, lo que puede significar una aumentada probabilidad a sufrir los efectos tóxicos de estos compuestos.

6.2) Residuos en leche materna

Especial interés ha despertado la presencia de residuos de los plaguicidas en la leche materna humana (9,45,101,106). Durante la gestación la placenta restringe, en cierta medida, el paso de estos compuestos al feto. Sin embargo se ha propuesto (50,165) que la lactación es una manera de eliminación de estos compuestos por parte de las mujeres. Lo anterior -- puede implicar una ingestión directa de los insecticidas por parte de los lactantes. De este modo los infantes, desde temprana edad, están expuestos a este tipo de compuestos. Es importante señalar que los insecticidas Organoclorados (DDT, -- BHC, Endrín, etc) son los que se encuentran comúnmente en las diversas muestras observadas tanto en los neonatos como en -- las madres.

6.3) Residuos en la Especie Humana

Sin duda que los daños tóxicos que pueden causar los insecticidas depende en gran medida del grado de exposición y -- la duración de la misma. Así pues, es lógico pensar que los trabajadores que se encuentran en contacto directo con este -- tipo de compuestos presentan daños más severos que la población en general. Una categorización al respecto ha sido propuesta por Davis (40) y se encuentra representada en la figura No. 1.

FIGURA 1



Espectro de la exposición a los plaguicidas

Como puede observarse en la figura 1 son los trabajadores que laboran con los plaguicidas los que tienen mayores riesgos de daños tanto agudos como crónicos. De acuerdo a Wendell (198) son los aplicadores de campo, recolectores, manufactores, formuladores, fumigadores aéreos y productores los que tienen mayores riesgos de intoxicación por parte de dichos compuestos.

En un estudio extensivo llevado a cabo por Morgan se ha estimado que la exposición a los plaguicidas aumenta la inci-

dencia de muerte por trauma accidental, así como los daños en piel (principalmente en los fumigadores). En el mismo estudio se asocia una correlación entre la exposición a los Organoclorados y la incidencia de hipertensión, daños cardiovasculares y arteroesclerosis (115).

Los insecticidas pueden ser encontrados en la población en general, aunque en niveles más bajos (40,83). La adquisición de tales compuestos puede realizarse por (a) inhalación, (b) ingestión mediante la cadena alimenticia y (c) absorción por la piel.

Se han reportado casos de envenenamiento accidental e in tentos de suicidios utilizando insecticidas. Tan sólo se reporta en el periodo de 1955 a 1960, 500 casos de suicidios en el mundo, empleando solamente paratión (136,198).

7) ESTUDIOS DE TOXICIDAD EN MEXICO

México es uno de los países productores más importantes de DDT, Toxafeno y BCH en América Latina. Igualmente importa grandes cantidades de insecticidas Organofosforados y Carbamatos. Estos compuestos son ampliamente utilizados en el país con fines agrícolas y de salud pública. Tan sólo se ha estimado (4), que 22,000 toneladas de DDT fueron aplicadas en la Comarca Lagunera en el periodo de 1948 a 1963.

Albert en Diferentes estudios realizados (4,5,6,7) ha estimado que los niveles de residuos de insecticidas en los alimentos mexicanos son elevados y generalmente exceden los límites recomendados por la FAO y la OMS. Los insecticidas más comunes encontrados por esta investigadora en sus respectivos trabajos, son el DDT, DDE, Dieldrín, Endrín, Heptacloro, Paratión, Malatión y Lindano.

Guzmán (64) encontró residuos de p-DDT y p-DDE en leche humana materna. Bernal (19) reporta residuos de insecticidas Organoclorados en huevo. Como se puede advertir la posible exposición crónica a los insecticidas, mediante la cadena alimenticia, por parte de nuestra población es significativamente importante. Cabe señalar que en 1968, 16 personas murieron y más de 500 enfermaron a causa de una ingestión accidental de Paratión (136).

Se han realizado pocos estudios (4,144) acerca de la acumulación de insecticidas en tejido adiposo de mexicanos. Sin embargo mediante estos informes se puede observar la presencia, en cantidades importantes, de DDT, Aldrín, Heptacloro, Endrín, y BHC en tejido adiposo de muestras de personas de nuestra población.

III) NEUROTOXICIDAD

1) GENERALIDADES

La Neurotoxicidad fue definida por Miller (109) como - - cualquier cambio no deseado en el estado funcional del Sistema Nervioso ocasionado por algún agente físico o químico. Ta les cambios pueden ser de naturaleza permanente o reversible y pueden ser el resultado de lesiones bioquímicas o estructurales. La Neurotoxicidad ha sido caracterizada en términos - de índices de conducta, neuroquímicos, neurofisiológicos - - (electrofisiológicos) y neuropatológicos.

Cabe señalar que dentro del estudio de la Neurotoxicidad, son las variaciones en los patrones de conducta y del tipo -- electrofisiológico las que se muestran más sensibles al daño neurológico y por lo mismo los convierte en los ensayos más - confiables.

Existen dos ventajas al evaluar los cambios conductuales o electrofisiológicos, respecto a los neuropatológicos, durante la caracterización de la Neurotoxicidad. La primera estri ba en que un compuesto cuando es administrado en dosis pequeñas o únicas, tiene un tiempo de residencia relativamente cor to y en estas circunstancias es difícil que cause daños signi ficativos de orden patológico. En cambio pueden percibirse - efectos sutiles de un compuesto neurotóxico por los métodos - citados (112,208).

La segunda ventaja es que su evaluación es relativamente sencilla. Tomando en cuenta que la conducta puede ser conceptualizada como el producto final de una variedad de procesos integrales, motores y sensoriales que ocurren en el Sistema Nervioso. De tal manera que una alteración en la conducta, después de la exposición a un agente físico o químico, debe pensarse como un indicador sensible a un cambio en la función del Sistema Nervioso, inducido por el tóxico en cuestión.

La actividad eléctrica puede ser evaluada en una sola célula o en un conjunto de ellas, lo que permite eventuales repeticiones del experimento.

Es necesario aclarar que los daños neuropatológicos son útiles cuando se investiga si los daños causados son o no reversibles. Un daño patológico representa, generalmente, alteraciones irreversibles.

La toxicidad primaria asociada a los insecticidas, en el hombre y animales, es de origen nervioso. Los daños neurológicos causados por los diversos insecticidas varían conforme a los distintos sitios de acción donde estos compuestos ejercen sus daños. Se admite de manera general que los insecticidas pueden modificar la conducta, el aprendizaje y las funciones sensoriales (77,112,208).

La exposición a los insecticidas Organoclorados, tanto aguda como crónica, está caracterizada por signos de hiperexcitabilidad nerviosa, temores severos que conducen a convul-

siones, espasmos mioclónicos, postración y en algunos casos - se presenta muerte (124,207).

Los daños neurotóxicos provocados por los insecticidas - Organofosforados y los Carbamatos se encuentran relacionados con la inhibición de la Acetilcolinesterasa producida por - - ellos. Es muy importante hacer notar que el nivel de la Acetilcolinesterasa eritrocítica es el mejor indicador de la actividad en la sinapsis (63,191,208). En este sentido, las -- pruebas bioquímicas ofrecen una buena oportunidad para obtener un examen rápido y sensible.

2) INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS

2.1) Signos y Síntomas

2.1.a) DDT

El DDT es el insecticida más estudiado y muchos de sus - efectos son ampliamente conocidos. El primer efecto perceptible es una susceptibilidad anormal al terror, con una reacción violenta a estímulos normales. Existe una agitación motora y una frecuencia aumentada de movimientos espontáneos. - Conforme el daño progresa se presenta hiperirritabilidad. Un tremor fino aparece intermitentemente sin observable causa, y finalmente se presenta como un tremor brusco, sin interrupción durante algunos días (51). Los síntomas aparecen varias

horas después de una administración oral del compuesto y la muerte puede presentarse a las 24-72 horas (sólo en casos agudos). Varios investigadores (51,126,207) han encontrado que los temores causados por el DDT, generalmente comienzan en los músculos de la cara.

Se ha observado (51) que, tanto en ratas como en cerdos y conejos expuestos al DDT, se observa frialdad y erizamiento de la piel. Al igual que el temer, la frialdad de la piel, probablemente representan una indicación de una alteración de la regulación térmica.

Aunque existe una gran similitud en los efectos clínicos producidos por el DDT en todas las especies de mamíferos, - - existen algunas diferencias notables. Los gatos muestran una mayor rigidez y una actividad pilomotora marcada. Las convulsiones en ellos, pueden comenzar de una manera casi continua. En tanto que en los perros el signo más marcado es la ataxia. Los temores son muy pronunciados en ratas y pueden dificultar la detección de las convulsiones crónicas en ellas (51).

Cuando una buena alimentación es mantenida sin interrupción, los temores pueden durar semanas, o aún de manera intermitente, durante meses. Sin embargo la alimentación puede verse interferida de dos maneras. Los temores y los demás signos mencionados pueden interferir mecánicamente con la ingestión. Cuando el alimento contiene altas concentraciones de DDT, los animales comen poco o nada, perdiendo rápidamente

peso corporal. Estos mismos animales muestran apetito excelente cuando se les ofrece alimento no contaminado (51).

Cambios en la conducta pueden ser demostrados en animales expuestos a bajas dosis de DDT (51,126). Es común observar postración y ataxia. Existe un aumento en la irritabilidad, incluso se observa un aumento de los episodios agresivos durante shucks inducidos (188).

En el hombre el síntoma inicial causado por el DDT es hipersensibilidad en la boca y la parte inferior de la cara. Esto es seguido por paraestesia de la misma área y de la lengua. Inmediatamente después, se presenta vértigo y desequilibrio, parálisis y tembor de las extremidades, confusión, dolor de cabeza, fatiga, incoordinación y cianosis de los labios.

En intentos suicidas, con dosis superiores a 2 g, se presenta, además de los signos mencionados, urgencia a defecar, reflejos reducidos, convulsiones, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y taquicardia.

La aparición de los síntomas durante la administración de dosis agudas pueden presentarse 30 minutos después, mientras que la administración de dosis pequeñas, pero aun tóxicas, se expresan a las 6 horas. La recuperación puede llevar 24 horas en el caso de dosis pequeñas, pero la recuperación de dosis agudas requiere de varios días.

2.1.b) Toxafeno

Debido a la complejidad química del Toxafeno, poco es conocido acerca de su modo de acción. Sin embargo se conoce -- que afecta la función del Sistema Nervioso Central. Estudios realizados en ratas jóvenes (132) demuestran que el Toxafeno y dos de sus componentes, Toxicante A y Toxicante B, provocan una disminución en la habilidad de nado. Sin embargo tal habilidad es recuperada al 16avo día de nacimiento de las ratas. Estos animales bajo la administración del Toxicante A, revelan disminuciones en la retención de la memoria. De hecho, no existe problema alguno en el aprendizaje, sino en retener algún aprendizaje nuevo. Se postula que este componente del Toxafeno puede afectar tempranamente a las ratas recién nacidas y su efecto puede persistir durante el desarrollo (17,132).

2.1.c) Lindano

El Lindano actúa como estimulante del Sistema Nervioso Central y su exposición puede provocar hiperexcitabilidad, -- temores y convulsiones (65,141,172).

Los animales jóvenes son muy susceptibles al Lindano, -- particularmente cuando son expuestos a concentraciones superiores al 1%. Además de causar convulsiones, si el Lindano --

está presente en dosis subconvulsiantes, puede provocar una excitación del SNC, dejándolo más reactivo a estímulos posteriores. De tal manera que la estimulación de una segunda - - fuente, aun no convulsante, precipita la convulsión. En ratas vírgenes el Lindano aumenta la probabilidad de iniciar la actividad epiteliforme, así como el proceso de Kindling.

Una administración intraperitoneal de 60 mg/kg de peso - de este compuesto puede provocar vibraciones corporales y sacudidas mioclónicas. En ratas jóvenes la respuesta generalizada consiste en una locomoción compulsiva y en una pérdida - intermitente de la postura de cuadrúpedos, mientras que en ratas adultas se presenta como seizure mioclónica y aunque la - postura es mantenida, se presentan temblores en los miembros. Ya en un estado intermedio, en ratas jóvenes se advierte una locomoción compulsiva continua, mientras que en ratas adultas se presenta un estado hipocinético, vibraciones súbitas de -- los miembros y persistencia del estado de seizure.

Tanto el Lindano como algunos compuestos relacionados -- químicamente (ciclodienos), modifican la conducta en varios - animales (77,78). Se puede decir como primera instancia que la modificación de la conducta es dosis-dependiente. Además como segunda generalización se considera que la eficacia para realizar pruebas complejas es más fácilmente alterada que la eficacia con que se realizan pruebas sencillas. Y como ter-- cer punto, se ha observado que las conductas transitorias son

más susceptibles a ser alteradas que las conductas estables - (77).

El Lindano semeja el mismo efecto causado por el pentile notetrazol (PTZ), en particular en el modo en el cual inducen el seizure mioclónico. Además estos compuestos son antagonizados por la Trimetadiona y sinergizados por la Reserpina de la misma manera. Así pues, a pesar de sus diferencias en la estructura química, parece ser que estos compuestos tienen -- efectos similares en el SNC. En cambio algunos de los isómeros del γ -Lindano producen efectos distintos. El α - y el β - Lindano son depresores del SNC (141,172). Mientras que el δ - y el 3,6/4,5-Lindano son anticonvulsionantes (141). Lo anterior es muy importante, ya que el 3,6/4,5-Lindano es el principal metabolito del Lindano que cruza la barrera encefálica. Se plantea que estos isómeros del Lindano actúan de manera similar a las drogas anticonvulsivas (141,172).

2.1.d) Ciclodienos

Los ciclodienos, y en particular el Dieldrín, modifican la conducta, el aprendizaje, las funciones motoras y sensoriales de los animales (77,79). En el hombre los cambios en la función neural y en la conducta han sido atribuidos a altos niveles de exposición.

Cuando las diferencias farmacocinéticas entre el Dieldrín y el PTZ son eliminadas, su acción a nivel del SNC parece idéntica. Ambos producen patrones similares en el electroencefalograma en estados proconvulsivos y convulsivos; aumentan la respuesta causada por varios tipos de estímulos y son antagonizados por drogas anticonvulsivas específicas (77,79, 80).

Joy (79) demostró que el Dieldrín puede causar un incremento progresivo en la severidad de la respuesta convulsiva, la cual es dosis-dependiente y no puede ser atribuida a la simple acumulación del compuesto en el cerebro. El hecho de que el Dieldrín produzca Kindling, indica que aún en exposiciones subconvulsivas conduce a cambios permanentes (histopatológicos y electroencefalográficos) en la excitabilidad del SNC, dejando a dicho sistema más reactivo. Se ha propuesto (77,78,79) que el proceso de Kindling requiere del desarrollo de nuevos caminos neuronales o del estrechamiento de los existentes, como resultado de cambios plásticos en el SNC. Esto nos indica que la exposición crónica a estos compuestos puede precipitar el daño neurológico, aun cuando dicha exposición sea a bajas concentraciones.

Se ha visto que ratones expuestos al Dieldrín pierden la capacidad para cuidar a sus crías (77,79). La administración de dosis agudas a monos provoca cambios permanentes en la actividad del Sistema Nervioso (registrada en el Electroencefa-

lograma). Se ha observado (77) que varias especies de mamíferos muestran una disminución en la eficacia de la realización de pruebas de evaluación de la conducta, tales como reaprendizaje visual, reforzamiento continuo (CRF) y discriminación sucesiva visual (VSNO).

2.2) Mecanismo de Acción

Los estudios de los mecanismos moleculares de la acción neurotóxica de los insecticidas tienen una larga historia. -- En 1942, Lowenstein observó que una acción de estimulación -- nerviosa se presentaba bajo la exposición de insecticidas perritroides. Roeder y Weiant encontraron potentes acciones de estimulación causadas por el DDT en neuronas de cucarachas -- (124).

2.2.a) DDT

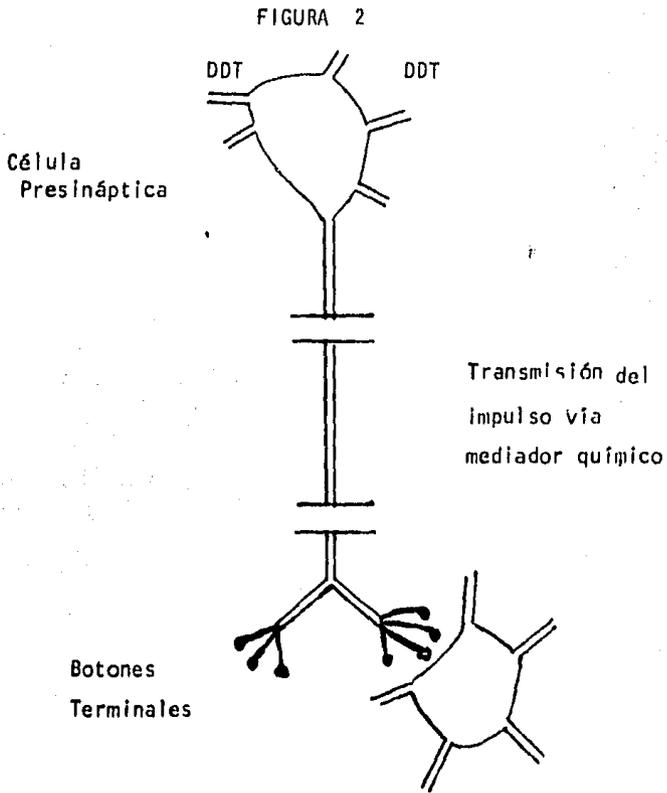
Como ya se mencionó (51,78,124,207) los signos y síntomas de daño causados por el DDT se encuentran caracterizados por hiperexcitabilidad, ataxia, temores y parálisis del animal. Se considera que las descargas repetitivas observadas en varias regiones del Sistema Nervioso y Muscular bajo estas condiciones son las causantes de tales signos y síntomas (124, 162). Shankland propone que el DDT, a bajas concentraciones,

afecta preferentemente los nervios sensoriales, mientras que a dosis elevadas, las descargas repetitivas pueden producirse en los nervios motores, con ello contribuyendo a los signos y síntomas motores (162).

El efecto primario del DDT parece incidir sobre la sinapsis, la cual es particularmente sensible a la acción estimulante del DDT. Incluso se plantea que las excitaciones repetitivas observadas en las uniones neuromusculares son originadas en el nervio presináptico (124,162). Esto puede observarse en la figura No. 2.

La observación de las descargas repetitivas fue realizada mediante experimentos con axones gigantes. En éstos se encontró, que se producen descargas repetitivas en respuestas a un solo estímulo después de la exposición al DDT. Estos estudios electrofisiológicos demuestran que el DDT no altera el potencial de reposo, sino que produce una elevación del postpotencial despolarizante, el cual eventualmente alcanza el umbral del potencial de membrana para generar las descargas repetitivas.

Como se sabe la actividad del potencial de membrana es generado como resultado de cambios en la permeabilidad membranal a los iones sodio y potasio. En el estado de reposo, la membrana nerviosa es permeable primariamente al ion potasio, de tal manera que el potencial de membrana toma un valor cercano al potencial de equilibrio para el potasio, el cual está



- La unión del DDT en la célula presináptica causa posteriormente la excitación en uniones postsinápticas (124,162).

definido por la ecuación de Nernst para el Potasio. En este mismo estado la membrana es esencialmente impermeable para el ion sodio (51,124,162). De hecho el potencial de activación nerviosa es el resultado de los cambios cíclicos sincronizados en la permeabilidad del Na^+ , o de su conductancia en términos eléctricos, y de cambios dependientes del voltaje de la conductancia del K^+ . Bajo la estimulación despolarizante de la membrana, su permeabilidad al Na^+ se incrementa rápidamente hasta que el potencial de membrana cambie hacia el potencial de equilibrio del Na^+ . De esta manera la conductancia del Na^+ se incrementa en un proceso llamado Na^+ -activación. Sin embargo la aumentada permeabilidad del Na^+ comienza a decrecer rápidamente (Na^+ -inactivación), y la permeabilidad del K^+ aumenta hasta equilibrar el potencial de acción. De acuerdo a lo anterior la fase ascendente, que se observa en el potencial de espiga, es producida por un incremento en la permeabilidad membranal al Na^+ con un acompañamiento en el flujo de iones sodio de acuerdo a su gradiente electroquímico. La fase descendente sería producida, tanto por un decremento en la permeabilidad al Na^+ como por un aumento en la permeabilidad al K^+ (51,124). Así la fase descendente representaría el proceso de repolarización de la membrana.

Del mismo modo se podría establecer en términos eléctricos, que la aumentada conductancia del Na^+ permite a la corriente del Na^+ fluir internamente a través de la membrana,

trayendo cargas positivas para reducir y finalmente revertir el potencial de membrana. La conductancia del K^+ , ahora voltaje dependiente, aumenta cuando el potencial de membrana está reducido, permitiendo a la corriente del K^+ fluir externamente, prolongando el retorno del potencial de membrana al estado de reposo. Así la inactivación del Na^+ provoca la salida de éste, permitiendo a la corriente del K^+ repolarizar la membrana al estado de reposo (51,162).

En las neuronas expuestas al DDT el mecanismo por el cual ocurren las descargas repetitivas puede apreciarse en la figura No. 3a y 3b.

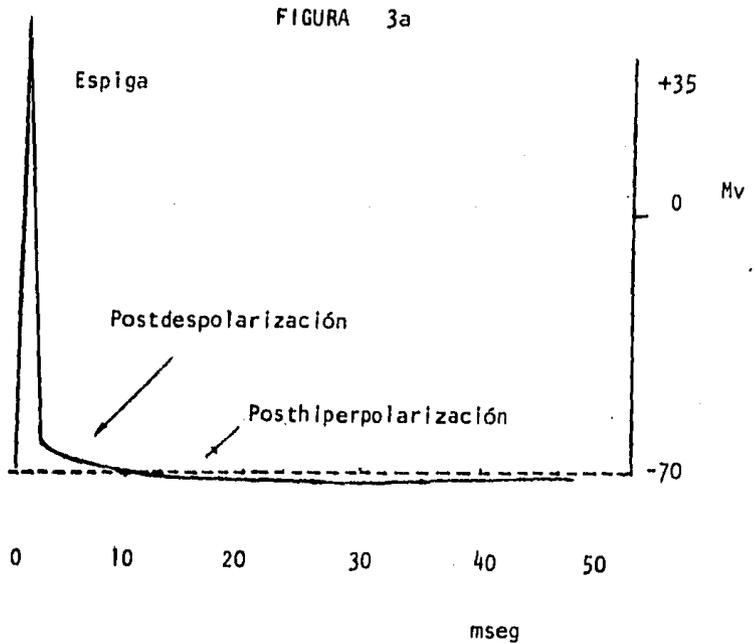
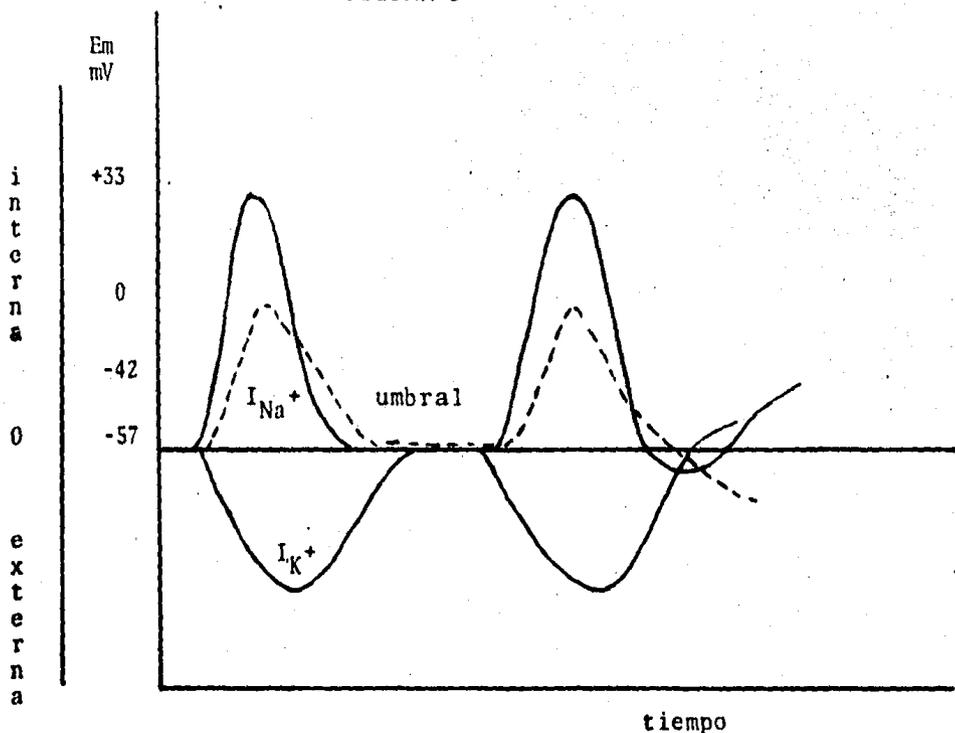


FIGURA 3



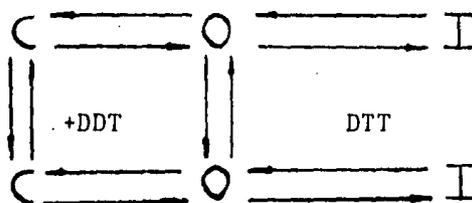
-Efectos del DDT en el potencial de membrana

Como puede observarse en la figura No. 3, en la neurona normal, I_{Na^+} (corriente interna del Na^+) alcanzaría el cero antes que I_{K^+} (corriente externa del K^+). En las neuronas dañadas por el DDT (representado por las líneas discontinuas), -- I_{Na^+} continua fluyendo, indicando una interferencia en la inactivación del Na^+ . Después de que la corriente del K^+ ha reducido su valor hasta cero, la corriente continua del Na^+ despolariza la membrana hasta el voltaje umbral, con lo que el proceso generado es estimulado nuevamente. Este efecto por sí -

solo puede ser causante de las descargas repetitivas. Sin embargo dentro de este proceso, el DDT también inhibe la activación del K^+ , esto es, la conductancia del K^+ se ve disminuida, con lo que la corriente del ion K^+ decrece. En base a lo expuesto se advierte una prolongación en la corriente del sodio en la membrana y una disminución en el pico de la corriente del K^+ . Durante los voltajes despolarizantes causados por el DDT existe una prolongación en la permeabilidad membranal para el sodio, lo que se evidencia por la prolongación de la corriente interna en 7 mseg en lugar de los 2mseg observados normalmente.

El proceso de despolarización de la membrana parece involucrar la participación del canal de sodio (51,55,162). Narahashi ha propuesto que el DDT y los insecticidas peritroides tienen básicamente el mismo mecanismo sobre el canal de sodio (124). De acuerdo al modelo que se plantea en la figura No. 4, puede advertirse que el canal cerrado normal (c) se abre durante la despolarización para producir (O), o sea el canal abierto, el cual se inactiva pasando a ser (I), o inactivado, durante la despolarización prolongada. La unión de estos insecticidas a (O) provoca que la velocidad de cambio de las diferentes configuraciones se vea reducida. En otras palabras, el DDT retarda el cerramiento del canal de Na^+ y probablemente evita la apertura del canal de potasio (162).

FIGURA 4



- Inactivación del canal de Na por el DDT

Cuando la membrana es despolarizada, se cree que un -- sensor de voltaje, dado por la parte lípidica de la -- membrana, se ve influenciado y causa finalmente la -- abertura del canal de sodio; El DDT se une entonces al canal abierto ocasionando una prolongación en la co -- rriente del Na^+ con lo que se incrementa el post-poten -- cial negativo facilitando las descargas repetitivas. -- Esta modificación y la alteración en el equilibrio ió -- nico-eléctrico conducen a los daños neurotóxicos refe -- ridos.

La despolarización de la membrana, ocasionada por el DDT, parece ocurrir mediante la alteración en el transporte activo iónico en la neurona. Como se sabe, el axón regula las diferentes concentraciones de los iones Na^+ y K^+ en los distintos estados de excitación nerviosa. Esta función la realiza mediante el auxilio de la ATPasa involucrada en el transporte -- de dichos iones.

La tendencia de los axones a producir descargas repetitivas se ha asociado con una reducción de iones calcio en el medio extracelular. Esta fue la primera relación de tipo iónico que se asoció con el efecto del DDT. Además se observó -- que este ión era capaz de anular la acción del DDT. En mamíferos la producción de descargas repetitivas puede ser bloqueada por la inyección de 100 mg de gluconato de calcio. -- Shakaland basado en estos hallazgos (162) propuso que una ecto ATPasa Ca^{2+} -dependiente y un receptor para calcio (calmodulina), son los directamente involucrados en la neurotoxicidad del DDT.

Varios investigadores (38,63,135) involucran la participación directa de la Mg^{2+} -ATPasa Oligo-sensitiva. Matsumara por su parte, indica que es la inhibición de la Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPasa la que produce dichos daños (105).

Sin embargo durante los últimos años, el mecanismo que involucra a la Na^+ , K^+ -ATPasa (Oubaina-Sensitiva) ha adquirido bastante aceptación (51,124,126). Niemi en experimentos realizados en Eel electroplaca (126) encontró que las neuronas se saturan a una concentración de 1.2×10^{-4} de DDT. Tal saturación produce una inhibición del 62% de la actividad de la ATPasa mencionada. Dicho porcentaje de inhibición parece ser suficiente para evitar que las neuronas mantengan los gradientes normales de K^+ y Na^+ en la actividad sináptica. La despolarización resultante puede disminuir el umbral para los po--

tenciales de acción y con ello causar tremores y convulsiones. La actividad aumentada puede acelerar la despolarización y ésta, eventualmente puede bloquear los potenciales de acción, resultando en parálisis.

Es necesario indicar que la actividad del DDT se ve fuertemente reducida en presencia de lípidos (55,126,135). Estos compuestos parecen evitar que el DDT haga contacto con el sitio blanco, probablemente formando una película entre el DDT y su sitio de acción.

Existen considerables evidencias (35,51,124,126) que la liberación de hormonas, cambios en los niveles cerebrales de compuestos químicos (como GABA, AChE, aspártico, etc) y los cambios asociados con ellos, son efectos secundarios del mecanismo anteriormente propuesto. La verificación del mecanismo presentado requiere, de acuerdo con Yehía (207), la realización de estudios relativos a las propiedades fisicoquímicas del DDT para poder avanzar aún más en la elucidación de dicho mecanismo. La verificación o rechazo del mecanismo propuesto por varios autores (124,126) requiere de una comprobación experimental exhaustiva.

2.2.b) IOCTL

Dentro de los insecticidas Organoclorados, el grupo de los compuestos DDT-relacionados, es sin duda, el más amplia-

mente estudiado. Sin embargo durante los últimos años los de más compuestos Organoclorados han recibido gran atención en cuanto a sus propiedades neurotóxicas.

Se considera (77,80) que el Lindano y los Ciclodienos -- (Endrín, Aldrín, Dieldrín y Heptacloro) afectan a diversas especies de vertebrados de una manera similar, aunque en diferente grado. Joy (77) ha propuesto agrupar a los compuestos anteriores como insecticidas Organoclorados del tipo del Lindano (IOCTL). Por tal motivo se dará un mecanismo general para tales compuestos, haciendo hincapié en algunos aspectos -- particulares de los mismos.

De manera similar al DDT, los IOCTL tienen como primer sitio de acción la sinapsis. Estos compuestos parecen no alterar la corriente membranal.

Experimentos sobre estimulación del tracto óptico, muestran que la respuesta mediada sinápticamente de las células corticales es aumentada durante la intoxicación por estos compuestos. Efectos similares se han visto en sinapsis de otras áreas corticales, el cerebelo y sitios subcorticales (77,119).

Tanto el Dieldrín como el Lindano facilitan la transmisión sináptica. Joy (77) y otros investigadores (91,119) proponen que los IOCTL actúan en los insectos a un nivel presináptico, aumentando la liberación del neurotransmisor. Se cree que estos compuestos también pueden causar modificaciones a nivel postsináptico. Aunque no se han hecho estudios exhaus-

tivos al respecto en mamíferos, se cree que tal mecanismo debe ser similar a nivel molecular en diferentes especies.

El grado al cual una neurona será dañada por la exposición de los IOCTL dependerá principalmente de su arquitectura funcional, esto es, de las características y del número de las sinapsis. Las células que son activadas sinápticamente por pocas células y cuya función principal es la de retransmisión, son las menos afectadas. En cambio, las células que son sinápticamente activadas por muchas otras células, y cuya función fundamental es la de integración de estímulos, son las más afectadas. Además Joy (77) postula que la dirección del efecto dependerá de la predominancia del estímulo en dichas sinapsis, esto es, excitatorio o inhibitorio. De lo anterior puede inferirse que los caminos polisinápticos son los más sensibles a mostrar grandes cambios en la respuesta durante una intoxicación. Esto sería como consecuencia de que los cambios desarrollados en una sinapsis se reflejarían en otras, de una manera aditiva.

A pesar de que se han sugerido sitios específicos en el cerebro (28,172) en la acción de estos compuestos, se considera que en mamíferos no existe predilección sobre un tipo específico de neuronas. De hecho, parece ser que la actividad sináptica, sea predominantemente excitatoria o inhibitoria, es aumentada.

Igualmente no existe predilección por algún sistema neu-

rotrasmisor. Se ha demostrado (77) que las fibras sinápticas colinérgicas son activadas por los compuestos IOCLT. Un incremento en la liberación de AChE en las terminales sinápticas se ha propuesto como principal causa. Se ha observado -- (119,172) que el Lindano modifica la neurotransmisión GABAérgica y los niveles de aspártico y glutámico en el cerebro. Asimismo se ha visto que el epóxido de heptacloro (206), metabolito del heptacloro, facilita la liberación de glutamato en sinaptosomas de cerebro de rata. Si este efecto ocurre en vivo, puede plantearse un aumento en la liberación del neurotransmisor en las terminales glutamérgicas. De hecho se ha observado que los antídotos más efectivos para estos compuestos son el pentobarbital y drogas relacionadas, las cuales actúan de manera no específica como depresores nerviosos.

Parece existir un requerimiento universal de Ca^{2+} durante la liberación de neurotransmisores, y de hecho, en la mayoría de los procesos neurosecretorios (63). Se ha observado que el epóxido de heptacloro actúa sobre un proceso Ca^{2+} -dependiente en la liberación del glutamato. De tal modo se ha propuesto que la liberación de los neurotransmisores debido a la exposición a los insecticidas mencionados, sea un proceso Ca-dependiente (77,162,206).

Basado en lo anterior Shankland (162) propone que estos compuestos, al igual que el DDT, inhiben la Ca^{2+} -ATPasa. El modo de acción que postula este investigador se basa en el he

cho de que el Ca^{2+} parece antagonizar el efecto de tales compuestos. Shankland postula que la liberación de neurotransmisores se encuentra estimulada por la despolarización del potencial de membrana. El Ca^{2+} facilita tal liberación a través de sitios especializados sobre la membrana presináptica. Subsecuentemente el Ca^{2+} absorbido es removido de la terminal nerviosa por la Ca^{2+} -ATPasa. La inhibición de esta enzima conduciría a la acumulación del Ca^{2+} dentro de la terminal nerviosa, lo que sería suficiente para mantener de manera constante la liberación del neurotransmisor.

Sin embargo aún existe cierta ambigüedad respecto a la ATPasa involucrada. Se ha observado (77,206) que tanto el Lindano como el Heptacloro presentan una inhibición más efectiva sobre la Mg^{2+} , Ca^{2+} -ATPasa obtenida de regiones sinápticas, que las Mg^{2+} , Na^+K^+ y Ca^{2+} -ATPasas obtenidas de la misma fuente. En cambio los ciclodienos (107) parecen tener un efecto más importante sobre la Mg^{2+} -ATPasa, que sobre la Na^+K^+ -ATPasa.

De acuerdo a lo anterior es difícil en este momento discernir acerca de la validez de los mecanismos propuestos (77, 124,162). Sin embargo hay que hacer notar que tanto el DDT como los IOCTL parecen alterar los mecanismos de polarización despolarización del potencial de membrana de las células nerviosas mediante la modificación de los gradientes electroquímicos de ciertos iones.

Como ya se indicó, se considera que los cambios en los niveles de hormonas (34,124), neurotransmisores (51,77,124, -- 206) y compuestos químicos (AMPC, aspártico) son efectos meramente secundarios y no son expresiones primarias de la intoxicación de los insecticidas. Dentro de este contexto Joy (81) encontró que la exposición al Dieldrín provoca un incremento en los niveles cerebrales de GMPc en la fase proconvulsiva, permaneciendo aún elevados en la fase convulsiva, donde el -- AMPC comienza a incrementarse.

Se ha reportado (184) que el Toxafeno inhibe, in vitro, a las Na^+ , K^+ y Mg^{2+} -ATPasas de manera significativa y en -- forma dosis-dependiente. Tales estudios no fueron confirmados in vivo, lo que puede indicar una inactivación metabólica del Toxafeno.

3) INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

3.1) Signos y síntomas

Los signos y síntomas causados por los insecticidas Organofosforados son bastante uniformes. Se afirma (23,47,66,134) que compuestos como el Azodrín, Dursban, DDVP, Dicrotofós, Malatión, Paratión, Triclorfon, Gutión y Tamarón producen constantemente los signos y síntomas anotados en el cuadro No. 5. Como puede observarse estos efectos pueden dividirse en a) -

CUADRO No. 5

SIGNOS Y SINTOMAS CAUSADOS POR LOS INSECTICIDAS ORGANO-FOSFORADOS EN MAMIFEROS

Muscarínicos	Nicotínicos	SNC
Miosis	Contracciones musculares.	ansiedad.
Salivación	Debilidad	insomnio.
Vómito	Calambres musculares	apatía.
Diarrea		Depresión.
Bradycardia		Somnolencia.
Broncoconstricción		Confusión.
Lagrimo		Ataxia.
Hipotensión		Coma.
Sudoración		Pesadillas.
Dolor abdominal		Psicosis
Inconsistencia aumentada		tóxica.
Dolor del tórax		Reflejos
Secreción bronquial aumentada		deprimidos,

- La aparición del total o de un número específico de signos dependerá del compuesto en cuestión y de varios parámetros farmacológicos (dosis, etc).

- Los insecticidas Carbamatos, como el Carbaryl, también pueden producir dichos efectos.

Muscarínicos, b) Nicotínicos, y c) SNC.

La aparición de signos, después de la exposición a insecticidas Organofosforados, puede ocurrir en pocos minutos, dependiendo de parámetros farmacológicos como son dosis, vía de ingestión, toxicidad del compuesto, entre otros. En casos se veros se puede presentar hiperglucemia con glucosuria e incluso puede observarse leucocitosis. Los signos más útiles para el diagnóstico en estos casos son; miosis, contracciones musculares, salivación, sudoración, lagrimeo y secreciones bronquiales. La muerte puede presentarse como consecuencia de un paro respiratorio (134).

En los humanos se han observado los signos y síntomas durante intoxicaciones agudas de estos compuestos (36,66,201, - 202). La ingestión accidental, tanto de Malatión como de Diazinón, causan vómito y coma. El paciente responde al dolor - pero no a estímulos verbales. En ambos casos se presenta una leve disminución de la temperatura corporal (66). La ingestión de Organofosforados provoca debilidad de las extremidades y una marcada fatiga. Mediante electromiografías se han observado signos de lesiones neurogénicas periféricas y mediante el uso de electroencefalogramas se muestran signos discretos de hiperexcitabilidad cortical (36). La presencia de parálisis, sólo se ha observado en el 26% de los pacientes estudiados.

Curtes (36) ha propuesto un daño distinto al observado -

durante intoxicaciones agudas y también diferente a la conocida Neurotoxicidad Retardada causada por los esteres de los organofosforados. Curtes postula que la ingestión, en humanos, de estos compuestos en dosis superiores a su DL_{50} (en casos - suicidas) da lugar a un daño conocido como Neuropatía Periférica Retardada. Un caso clínico, durante la ingestión de Folimat, revela la presencia inicial de miosis y movimientos -- crónicos de los miembros. Seguidos por coma y un aumento en la secreción del tracto respiratorio. La examinación neurológica revela episodios de hipertonicidad. A pesar del tratamiento efectuado, el daño progresa, observándose entre los -- días 27avo al 31avo, debilidad de los miembros y reflejos débiles. Al 50avo día, una examinación electromiográfica muestra una denervación total de la región hipotenar derecha y -- del músculo de la tiabilis anterior. La neuropatía cede después del 100avo día, necesitándose cerca de 9 meses más para su completa recuperación (36,66,134).

Se considera (150) que los insecticidas Organofosforados, en dosis agudas, producen una amplia secuela neuropsiquiátrica, la cual incluye; deficiencias en la capacidad de memoria, desconcentración, ansiedad aumentada, alteraciones en la capacidad del lenguaje. El dipterex (93) administrado en dosis - de 30 mg/kg/día en ratas, tiene un efecto nocivo en ciertos - parámetros conductuales, como son aprendizaje, escape condicionado y velocidad de conducción motora. Sin embargo se pro

pone que la exposición a bajas dosis de estos compuestos tiene efectos de estimulación en la eficacia sensorial. Incluso Rodnitzky (150) ha sugerido que la exposición crónica al Para tión no afecta las funciones sensoriales cognitivas en los hu manos.

Un fenómeno interesante asociado a la intoxicación con estos compuestos es la llamada Tolerancia Conductual, que se desarrolla durante la exposición crónica a los Organofosforados. Giardini (56,57) ha propuesto que la tolerancia en la conducta a estos compuestos es debida, al menos, a un cambio considerable en los receptores colinérgicos, lo cual reduce la sensibilidad al exceso de acetilcolina acumulada como consecuencia de la disminución de la actividad de las colinesterasas. Asimismo considera que otro factor en la Tolerancia Conductual estriba en los exámenes per se. Esto es, Gardini considera que la evaluación de la conducta como parámetro de daño nervioso no es confiable, debido a que dichas pruebas no están en función de un solo factor, sino que depende de una variedad de ellos como son; criterios utilizados por los investigadores en las diversas pruebas, variaciones ambientales que puedan estimular al animal bajo experimentación y raza -- del animal empleado.

3.2) Mecanismo de Acción

Las propiedades neurotóxicas de los insecticidas Organo-fosforados (IOP) parecen estar relacionados con su habilidad para inhibir a la Acetilcolinesterasa (AChE), con la eventual acumulación de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas, lo que ulteriormente conduce a una sobreestimulación del Sistema Nervioso, causando hiperactividad y convulsiones (23,56,104, 130,134). La toxicidad extrema de los IOP puede compararse con otros inhibidores de AChE como Eserina y Neostigmina. De acuerdo a Kobayashi (90) la acumulación de acetilcolina ocurre a un nivel tanto presináptico como sináptico.

Durante una intoxicación aguda puede observarse una inhibición marcada tanto de AChE como de Pseudocolinesterasa, - - siendo esta última un parámetro muy útil en el monitoreo del desarrollo de la intoxicación por los IOP (90,134).

La inhibición de la AChE por los IOP parece llevarse a cabo de una manera reversible, aunque cinéticamente lenta - - (191,194). Esto es debido a que los IOP reaccionan con la -- AChE produciendo una enzima fosforilada estable (191). De -- acuerdo a Wang (194) las diferencias de inhibición por parte de los IOP en las diversas AChEs de especies diferentes, está en función de los parámetros cinéticos tanto de afinidad como de grado de fosforilación con las distintas AChEs.

Existen ciertas discrepancias acerca del papel de la - -

AChE en la Neurotoxicidad por los IOP. Se ha visto que inicialmente causa estimulación del Sistema Nervioso la inhibición de la AChE (23,90,130,134). Sin embargo se ha observado (36,57,66,150) que a pesar de la desaparición de los signos y síntomas, persisten los bajos niveles de actividad de la AChE. En base a lo anterior Kobayashi (90) ha propuesto que el mecanismo esencial por el cual un IOP induce sus efectos colinérgicos, puede ser debido a un cambio en el metabolismo de la acetilcolina en el Sistema Nervioso, más que a una disminución en la actividad de la AChE. La alteración en el metabolismo de la acetilcolina bien pudiera ser a un nivel de hidrólisis, cambio en su síntesis o liberación (90) o cambios en la estructura de su receptor (56,57,90).

Como ya se mencionó anteriormente, los cambios en los distintos componentes químicos en el cerebro son un efecto secundario de los daños neurotóxicos de los insecticidas. Martin (104) observó que ratas tratadas con Malatión presentan niveles altos de glucosa en sangre y bajos respecto al glucógeno en varias estructuras cerebrales. Se creía que la hiperglucemia producida por los IOP era causada a través de la liberación de catecolaminas, sin embargo se ha visto que bloqueadores alfa-adrenérgicos previenen la hiperglucemia causada por catecolaminas, pero no evitan la producida por los IOP.

Los IOP causan un aumento en los niveles de AMPc en el cerebro (34). Se cree que el AMPc regula el almacenamiento -

de glucógeno. Se considera (34,104) que la reducción en el nivel de glucógeno en varias estructuras cerebrales puede estar relacionado con el efecto estimulador asociado al aumento en la concentración de AChE y/o AMPc, ambos inducidos por los IOP. El mecanismo colinérgico está soportado por el hecho de que la atropina inhibe dicho efecto (34,104).

El DDVP administrado durante el desarrollo postnatal en conejos, causa cambios en la estructura membranal, mitocondrias y A. de Golgi, en células cerebrales (39). Dosis de 0.6 mg/Kg/día en ratas, incrementa la peroxidación lipídica en el cerebro. Conforme la dosis aumenta, las regiones cerebrales que acusan el efecto se incrementan (65).

El Monocrotofos administrado aguda y crónicamente causa una disminución en el nivel de noradrenalina y un aumento en el contenido de 5-hidroxitriptófano cerebral (20). Gupta (61) ha reportado que la administración de Monocrotofos provoca un aumento en la concentración cerebral, de ratones, de acetilcolina, γ -aminobutírico, epinefrina, norepinefrina, dopamina y 5-OH-triptófano.

3.3) Neurotoxicidad Retardada

3.3.a) Generalidades

Los compuestos Organofosforados tienen efectos diversos

sobre el Sistema Nervioso Central y Periférico. Un síndrome asociado a estos compuestos es la Neurotoxicidad Retardada. - Anteriormente se creía que este síndrome era causado por todos los ésteres organofosforados, que incluyen a los insecticidas organofosforados (23,131,169). Sin embargo se sabe - - (169) que dicho síndrome es característico de ciertos compuestos, pero no de todos ellos. En este contexto, se dará una lista de los IOP bajo estudio, relacionándolos con evidencias bibliográficas de su posible participación en la Neurotoxicidad Retardada. Esto puede ser observado en el cuadro No. 6.

Como se advierte, la información al respecto es pobre, - lo anterior es debido a que la Neurotoxicidad Retardada, está siendo estudiada utilizando compuestos como lo son el Leptofos, Mipafos, EPN y el TOCP (1,23,131,169). Dichos compuestos producen de manera característica el síndrome y son utilizados como parámetros de referencia en este tipo de estudio. Sin embargo, como se denota en el cuadro No. 6, se tiene evidencias de que compuestos como el Dipterex, Asuntol y quizás el DDVP pueden causar dicho daño. Además solamente dos compuestos, el Malatión y el Paratión, han mostrado que carecen de tal capacidad. Por lo tanto se hará hincapié en esta enfermedad, ya que muchos de los compuestos no han sido suficientemente estudiados y son químicamente muy semejantes a -- ciertos compuestos organofosforados (ya citados) causantes de dicho síndrome.

CUADRO No. 6		
INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS QUE CAUSAN NEUROTOXICIDAD RETARDADA		
Compuesto	Neurotoxicidad Retardada	Referencia
Malatión	-	111,125
Paratión	-	123,125
Asuntol	+	125
Azodrín	?	-
Gusatión	?	-
DDVP	+/-	125
Folimat	?	-
Dimetoato	?	-
Naled	se metaboliza a DDVP	-
Dipterex	+, +/-	125,111
Diazinón	?	-
Dursban	?	-
Fosdrín	?	-
<p>? Se desconoce</p> <p>+/- Reportes ambiguos</p> <p>+ Positivo</p> <p>- Negativo</p>		

3.3.b) Signos y Síntomas de la Neurotoxicidad Retardada

La Neurotoxicidad Retardada es quizá el daño más grave - causado por los compuestos Organofosforados en materia Neurotóxica. Este daño parece tener especie-selectividad, esto es, mientras que las ratas, hamsters, y los ratones son insensibles a tal daño; los gatos, perros, gallinas y el hombre son afectados severamente (1,2,93,131). Generalmente se utiliza a la gallina como animal de estudio, ya que es el que más semeja los signos y síntomas que se producen en el humano (1,2, 131,169).

Los signos y síntomas característicos aparecen después - de 8 a 20 días de la exposición aguda o crónica al compuesto. El efecto se encuentra caracterizado principalmente por ataxia que progresa a parálisis de los miembros inferiores (2,93, 131).

A nivel histopatológico se advierte una degeneración axonal distal y una desmielinización secundaria de axones periféricos y centrales (1,2,93,169). Los axones degenerados presentan un engrosamiento y una proliferación de elementos vesiculares en el retículo endoplásmico así como en otros cuerpos celulares (1,93). En SNC se ha observado ausencia de organelos, agregación y desintegración de mitocondrias, neurofilamentos y vesículas (1). En nervios periféricos se han observado cambios tempranos en el axoplasma, los cuales incluyen -

agregación y condensación parcial de neurofilamentos y neurotubulos (1,93).

3.3.c) Mecanismo de Acción de la Neurotoxicidad Retardada

El efecto no está relacionado con los daños agudos colinérgicos y de acuerdo a Johnson (76) es iniciado por la inhibición de la esterasa neurotóxica (NTE) en el Sistema Nervioso. Johnson considera que la enzima involucrada es una fenilfenilacetoesesterasa, sin embargo no se descarta la posibilidad del involucramiento de otras estererasas, ya que no son conocidas todas las clases de estas enzimas en el cerebro (1,76). - Incluso Abou-Donia (1) ha advertido que la inhibición de la NTE no justifica ciertos hallazgos experimentales de una manera convincente, como lo es el hecho de que ciertos carbamatos que inhiben la enzima NTE no causan Neurotoxicidad Retardada. Sin embargo en la mayoría de las investigaciones actuales, se le ha denominado como NTE a la (s) esterasa(s) cuya inhibición causa dicho síndrome (1,23,93,76,131).

Johnson (76) ha estimado que para que un organofosforado pueda causar la Neurotoxicidad Retardada, es necesario que exista una inhibición de por lo menos 75% de la NTE. Compuestos como el Paratión inhiben en alto porcentaje a la AChE, pero levemente a la NTE, razón por la cual son incapaces de producir la Neurotoxicidad Retardada (76,131).

Johnson (76) ha propuesto un mecanismo para la Neurotoxicidad Retardada que puede ser dividido en 3 etapas:

- 1.- Iniciación.- Dos eventos moleculares ocurren a pocas horas de la entrada del agente al cuerpo.
- 2.- Desarrollo.- Una secuencia de eventos celulares y moleculares desconocidos.
- 3.- Expresión.- Degeneración axonal con los daños motores y sensoriales conocidos.

En la etapa de iniciación la enzima es órgano (fosforilada, fosfonilada). Esto ocurre en el sitio donde la proteína tiene su actividad catalítica. La etapa de organofosforilación por lo tanto provoca la inhibición de la actividad de la NTE (36,76). Como se advierte en la figura No. 5, no todos los compuestos organofosforados tienen la capacidad de continuar con la reacción de Aging, sin embargo sí son capaces de ocupar los sitios de unión química, lo que les confiere la propiedad de funcionar como 'protectores' de los compuestos organofosforados que causan el síndrome.

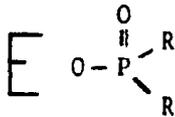
Si la neuropatía prosigue (Etapa de Desarrollo), hay una transformación de la enzima fosforilada a una forma modificada, en la cual un grupo R se ha desligado del grupo fosfato, y la enzima queda con un grupo ácido ionizado sobre el átomo de fósforo: Esta es la llamada reacción de Aging de las serina-esterasas.

FIGURA No. 5



PROTEINA BLANCO

ORGANOFOSFORILACION DEL SITO
ACTIVO QUE INHIBE LA ACTIVIDAD DE NTE



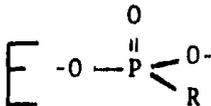
PROTEINA BLANCO
MODIFICADA

Si R_1 o R_2 R-P son
C-O-P (FOSFATOS O-
FOSFONATOS) ENTON-
CES.

AGING OCURRE

SI AMBOS R-P SON -
C-P (FOSFINATOS).
ENTONCES.

AGING NO OCURRE



NO HAY CAMBIO

INHIBICION DE NTE o
INICIACION DE LA --
NEUROPATIA

NO HAY NEUROPATIA.

- Iniciación de la Neurotoxicidad Retardada.

El grupo R, una vez desligado, puede interaccionar en un sitio Z (no conocido) de la misma proteína (esto puede observarse en la figura No. 6). En este momento se desconoce si el residuo cargado unido al átomo de fósforo, o el grupo R al interaccionar con un sitio Z, son los que en última instancia causan la precipitación de la Neurotoxicidad Retardada.

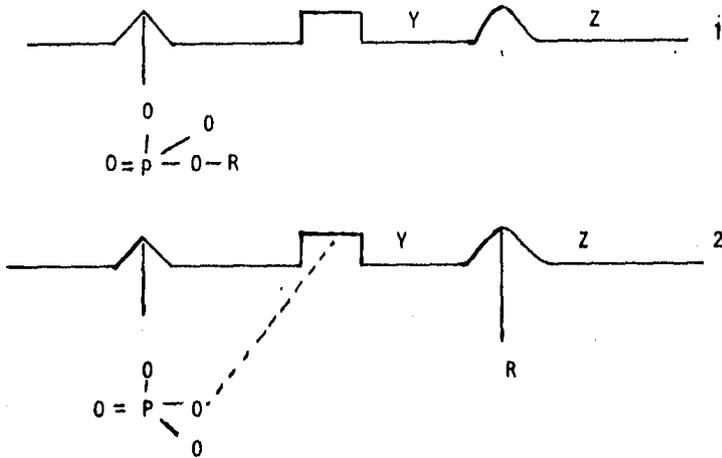
Durante la etapa de Expresión, se ha propuesto (1,76) -- que una vez que dichas proteínas han sido fosforiladas y modificadas, suceden cambios funcionales en las células afectadas. Se supone que dichas proteínas tienen funciones relacionadas con la producción de energía requerida para el transporte axoplásmico. La alteración de dicho transporte puede producir -- una acumulación de las mitocrondrrias en las partes distales -- de los axones. La subsecuente degeneración mitocondrial puede liberar iones calcio en el axoplasma, lo cual ocasionaría alteraciones en los mecanismos de regulación iónica. En este momento se desconoce como dichas alteraciones puedan ocasionar los efectos observados.

La restauración en el funcionamiento celular ocurre cuando la exposición a los organofosforados cesa. En ese momento la aparición de nuevas proteínas no fosforiladas sustituyen a las inactivadas restituyendo el funcionamiento celular.

Johnson (76) ha postulado que la especie-selectividad -- que se aduce en este síndrome, no es debido a las diferencias en el metabolismo de los organofosforados por las diferentes

especies, sino más bien a las diferencias inherentes a las fenil-fenilacetoesferasas (NTE).

FIGURA 6



- Modificación de la Enzima Fosforilada

4) INSECTICIDAS CARBAMATOS

4.1) Signos y Síntomas

Al igual que los insecticidas Organofosforados, los signos y síntomas debidos a una exposición crónica o aguda de -- los insecticidas Carbamatos están asociados a la inhibición -- de la AChE. La inhibición de esta enzima por los Carbamatos

está caracterizada tanto por su brevedad como por la amplia - diferencia entre la dosis que causa síntomas visibles y de la dosis que causa muerte. Una dosis tóxica del Carbaryl puede producir efectos similares a los anotados en el cuadro No. 5.

La posible interferencia con el aprendizaje y la memoria por los Carbamatos ha despertado interés debido a la hipóte-- sis que involucra al Sistema Colinérgico en dichas funciones. Sin embargo la evidencia de que tales compuestos interfieren con el aprendizaje y la memoria es ambigua. Anger (12) ha encontrado déficits en el aprendizaje de laberintos en ratas -- tratadas con dosis tanto subcrónicas como agudas del Carbaryl. Incluso observó que monos tratados con este compuesto presentan un aumento, tanto en el número de errores como en el tiempo requerido para realizar la prueba de adquisición repetida.

Sin embargo Gordon (60) no encontró ninguna evidencia de que tal compuesto interfiera con el aprendizaje o con la memoria en pruebas similares. Sin embargo sí observó que dicho - compuesto provoca alteraciones en los patrones electrofisioló gicos, como son el electroretinograma en la rata y el electro encefalograma en los monos.

4.2) Mecanismo de Acción

Los metil y dimetil Carbamatos inhiben las colinesteras-- tas mediante la carbamolación del sitio alostérico de la enzi

ma y en el caso de la Acetilcolinesterasa, evita que dicha en zima actúe sobre la acetilcolina. Como consecuencia la con-- centración de acetilcolina se eleva en las uniones nerviosas con la resultante sobreestimulación colinérgica (109,142).

Parece ser que para que los Carbamatos ejerzan su acción sobre las colinesterasas (mediante la carbamolación de la en- zima), es necesario poseer el enlace éster en su estructura - química. Lo anterior se desprende del hecho de que si duran- te la biotransformación de dichos compuestos, el enlace éster es modificado, los metabolitos resultantes carecerían de acti vidad neurotóxica (109).

IV) DAÑOS A NIVEL GENETICO

1) GENERALIDADES

Durante el último siglo la incidencia de cáncer en el humano ha aumentado sensiblemente. Se considera que el cáncer humano es inducido, en su mayor parte (79-90%), por factores ambientales. Esto es, agentes físicos y químicos que son producto de la moderna tecnología actual (68).

Existen cientos de artículos científicos que avalan a un número importante de compuestos químicos industriales, que -- fueron introducidos en los últimos 40 años, y que han sido -- probados como cancerígenos en animales de experimentación. - Dentro de estos compuestos puede citarse a: diversos aditivos utilizados en la industria de los alimentos, plaguicidas, radiaciones, metales, hidrocarburos, entre otros.

Un carcinógeno puede definirse como un agente o proceso físico o químico que aumenta significativamente la incidencia de neoplasmas benignos y/o malignos, independientemente de su mecanismo respectivo (70).

Debido a la diversidad de agentes que pueden causar cáncer, se considera que deben existir varios mecanismos en la - inducción del mismo. Una clasificación mecanística propuesta por Williams (103) revela dos categorías de carcinógenos: Ge-notóxicos y Epigenéticos.

Un carcinógeno genotóxico es capaz de reaccionar de manera covalente con el DNA. Si un compuesto es capaz de dañar el genoma de animales de experimentación, es posible que exhiba efectos similares en el humano. Esto es debido a la similitud entre las especies de mamíferos en patrones metabólicos, procesos de reparación y replicación del DNA, relaciones hormonales y otras reacciones homeostáticas (68,70). De acuerdo a Williams (103) un carcinógeno genotóxico, generalmente produce efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos.

Un carcinógeno epigenético no daña directamente el genoma, pero exhibe sus efectos por otras vías, tales como inmunosupresión, desbalance hormonal y como promotores cancerígenos (68,70).

Los plaguicidas muchas veces, no muestran un efecto inmediato sobre los mamíferos a las concentraciones normalmente encontradas en el ambiente. Sin embargo pueden provocar un daño significativo a largo plazo en varias especies de mamíferos, incluyendo al hombre. En este contexto, la exposición a los insecticidas se ha venido asociando con alteraciones Teratogénicas, Cromosómicas y Cancerígenas.

2) INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS

2.1) Teratogenicidad

Los efectos de muchos compuestos químicos en los organismos se ven de manera más marcada durante su vida intrafetal y neonatal. Esto es producto de varios factores. Debido a que los neonatos pueden ingerir insecticidas de una manera directa, vía leche materna, se ha estimado (133) que los infantes pueden tener de 10 a 50 veces la concentración normalmente encontradas en los adultos de dicho compuestos. Si añadimos el hecho de que en los recién nacidos el sistema metabólico no se encuentra completamente desarrollado, es lógico pensar que los daños producidos por los insecticidas en los neonatos, -- pueden ser muy importantes.

Chernoff (32,85) observó que el Endrín producía, en fetos de hamsters, un aumento en la mortalidad y una disminución en el peso corporal de una manera dosis-dependiente. Daños similares son advertidos en ratones, aunque cuando son empleadas dosis fetotóxicas, también se observa mortalidad maternal.

Sin embargo el mismo Chernoff encontró que la administración de dosis diarias de 2 ppm de Endrín en 3 generaciones de ratas, parecen no tener efectos teratogénicos. Incluso la administración de una dosis máxima tolerable (0.45 mg/kg/día), no muestra signos de daño fetal, aunque si maternal. Kavlock

(85) considera que tales divergencias son consecuencia de las distintas capacidades de los organismos para metabolizar el compuesto mencionado.

Olsen (133) en un estudio utilizando dosis de Aldrín comúnmente encontradas en el ambiente (0.35 mg/kg/día), encontró que dicho compuesto puede tener un efecto estimulatorio sobre la maduración en términos de habilidad de nado y en otras pruebas de conducta cuando es administrado en ratas recién nacidas. En cambio Ashwood (16) indica que este compuesto es teratogénico y fetotóxico cuando se utilizan dosis elevadas.

Se sabe que el Toxafeno administrado en dosis elevadas de 50 mg/kg de peso causa, en ratas, daños embriotóxicos, que se manifiestan en alteraciones y retardamiento de la diferenciación celular (18).

No se ha asociado el DDT con daños teratogénicos, pero sí fetotóxicos (42,51,195). Cuando el DDT es administrado en dosis de 1 mg/kg de peso durante el embarazo en ratones, causa alteraciones en las gónodas y disminuye la fertilidad de los ratones (42,51). Debido a que los insecticidas Organoclorados son poderosos inductores de la monooxigenasa hepática, se considera (42,51) que la exposición al DDT, en la etapa fetal, puede aumentar la capacidad de metabolizar sustancias. Esto puede ocasionar alteraciones en el desarrollo en cuanto a que se aumente el metabolismo de esteroides (42,195). Dean

(42) observó que las crías de ratas que eran alimentadas con leche materna, que contenía DDT, mostraban un aumento significativo en el grado de metabolización de la testosterona. Sin embargo no se encontró que se alterara los niveles sanguíneos de la misma.

Estudios realizados en mujeres embarazadas revelan un aumento marcado en el número de abortos espontáneos en féminas que se encontraban bajo exposición de insecticidas Organoclorados, como el DDT, Heptacloro, Lindano y Dieldrín (72,158, - 195).

2.2) Daños a nivel Genético

2.2.a) Identificación de Mutaciones en Sistemas Microbianos

Un valioso examen para la evaluación del potencial mutagénico de muchos compuestos, es el uso de sistemas microbianos. Se considera que la mayoría de los insecticidas Organoclorados no producen mutaciones en microorganismos (24,69,103, 204). Sin embargo Hooper reportó (69) que el Toxafeno se muestra mutagénico en Salmonella t. La carencia de tal capacidad puede verse en el cuadro No. 7.

CUADRO No. 7a

Compuesto	Pruebas			Referencias
	Mutaciones Procariotes	HPC/DNA reparación	ARL- HGPRT	
DDT	(-)	(-)		204,24;103
Toxafeno	(+)	(-)		69;103
Heptacloro	(-)	(-)	(-)	204;103;185
Dieldrín	(-)			204,24
Lindano	(-)			24
Aldrín	(-)			24,204
Endrín	(-)			24,204
Clordano		(-)	(-)	103;185
Las pruebas realizadas fueron hechas con y sin activación metabólica de los compuestos utilizados.				

2.2.b) Daños Genéticos en Mamíferos

Quando son utilizados en cantidades relativamente pequeñas (no citotóxicas), los insecticidas Organoclorados revelan una incapacidad, tanto con como sin activación metabólica, para causar alteraciones a nivel genético en células de mamíferos en cultivo (3,103,185).

Waslanky (103) encontró que compuestos como el Heptaclo-

ro, Clordano, Endrín y DDT son consistentemente negativos en el ensayo de reparación-DNA/HPC en células de cultivo de 3 especies diferentes de mamíferos. La falta de genotoxicidad -- también fue encontrada por Tong (185), quien halló que tanto el Heptacloro como el Clordano dan resultados negativos en el ensayo ARL/HGPRT.

Ahmes reportó que el Lindano y el DDT son incapaces de producir síntesis de DNA no programada en células de mamíferos en cultivos. En cambio el Clordano, Aldrín y Endrín parecen inducirla aun sin activación metabólica. Incluso se conoce que la metabolización de los ciclodienos produce derivados epóxicos, los cuales tienen propiedades alquilantes (3).

Las alteraciones cromosómicas en humanos y otras especies de mamíferos han sido asociadas a la exposición aguda a los insecticidas Organoclorados (24,51,69). De esta manera se ha observado que la exposición al DDT, Toxafeno y Aldrín inducen aberraciones cromosómicas en trabajadores ocupacionalmente expuestos (24,69). Ashwood (160) notó que el Dieldrín a una concentración de 19 ug/ml induce una alta frecuencia en el rompimiento y en la delesi3n de cromátidas en cultivos de linfoblastos humanos (se plantea que el daño ocurre en G1). Este mismo compuesto altera el índice mitótico a concentraciones relativamente bajas.

Como se advierte los insecticidas Organoclorados carecen de Genotoxicidad en sistemas microbianos y en ensayos de células

las de mamíferos (Figura 7b). Sin embargo, se les ha asociado con la inducción de aberraciones cromosómicas en mamíferos, incluyendo al hombre. Aunque es necesario aclarar que dichas alteraciones son observadas cuando se utilizan dosis elevadas de los Organoclorados. A estas concentraciones estos compuestos se muestran sensiblemente citotóxicos (16,103).

CUADRO No. 7b

Compuesto	Pruebas		Referencias
	Síntesis de DNA no programada	Aberraciones Cromosómicas	
DDT	(-)	(+/-)	24,103
Toxafeno		(+)	69
Heptacloro	(+)		3
Dieldrín	(+)		3
Lindano	(-)		3
Aldrín	(+)	(+)	3;24
Endrín	(-)	(+)	24
Clordano	(+)		3

2.3) Carcinogénesis

La formación y ocurrencia de tumores en el hombre y otros

mamíferos, tales como los roedores, es muy similar. Se considera que los compuestos químicos que causan cáncer en el hombre, son también cancerígenos en cuando menos un organismo mamífero animal (51,52,145).

No existe la menor duda de que un número importante de los insecticidas Organoclorados causan cáncer en hígado de ratones (3,51,69,103,145,153,185). Es quizás una característica distintoria de estos compuestos; su capacidad de causar hepatocarcinomas en esta clase de roedores.

Se considera que el DDT causa hepatocarcinomas en ratones, de una manera dosis-dependiente (51,52,146). Además se ha mostrado que induce un aumento en la incidencia de cáncer en otros órganos de los ratones. Este compuesto se muestra inefectivo en cuanto a la inducción de cáncer en ratas y hamsters (51,146). Sin embargo, Rossi (152) encontró que el DDE (un metabolito del DDT) cuando es administrado a hamsters, en dosis crónicas de 500 ppm a 1000 ppm, es capaz de inducir hepatocarcinomas y adenomas adrenocorticales. Incluso se ha observado que el DDE y el DDD son capaces de producir daños cancerígenos similares al DDT, lo que hace pensar que este compuesto requiera de activación metabólica para ejercer su acción cancerígena (51,145). Estudios realizados por Unger - - (189,190) muestran concentraciones significativamente importantes de PCB y DDE en tejido adiposo de personas cuya muerte fue atribuida al cáncer.

El Toxafeno es altamente cancerígeno en roedores (69,146). En ratones produce principalmente hepatocarcinomas, tanto en machos (100%) como en hembras (89%) cuando son utilizadas dosis elevadas (198ppm). Mientras que dosis bajas (99ppm) disminuyen la incidencia de cáncer, tanto en hembras (31%) como en machos (78%). A dosis bajas existe un aumento en la ocurrencia de neoplasmas en otros órganos, principalmente leucemias y sarcomas en el útero (147).

El Toxafeno causa cáncer en ratas (69,147). Se observa un incremento en la frecuencia de neoplasmas malignos en varios órganos endócrinos y en la glándula adrenal cuando son utilizadas dosis, tanto bajas como elevadas. Las ratas hembras muestran un aumento en la incidencia de cáncer en órganos reproductores. Los neoplasmas malignos se presentan principalmente como sarcomas en los machos, mientras que en las hembras se presentaron preferentemente como carcinomas.

Se sabe que el Lindano es carcinogénico en roedores (52, 146,145). El Lindano es un potente inductor de neoplasmas hepáticos en 4 razas diferentes de ratones. Cuando son administradas dosis diarias de 400 ppm durante varias semanas, se observa hepatocarcinomas en el 92% de hembras y en el 95% de los machos. Reuber (145) reportó que el Lindano induce neoplasmas benignos y malignos en varios órganos de ratas. Un aumento significativo puede observarse en órganos endócrinos, glándulas adrenal y pituitaria. Dosis elevadas de este com-

puesto pueden causar cáncer en ovarios de ratas hembras. Se considera que las hembras son más susceptibles que los machos y que se presentan más carcinomas que adenomas.

El BHC causa hepatocarcinomas en ratón (179,180). Thakore ha observado que durante la inducción de cáncer se producen cambios en los patrones de varias enzimas como LDH-1, LDH-2, ICDH y MDH. Se advierte una disminución máxima de tales enzimas durante la aparición del tumor en el hígado. Asimismo se ha observado la aparición de una banda adicional en la región post-albúmina en el suero. La relación de estos hallazgos con la inducción de cáncer por parte del BHC es oscura (170,180).

El tipo de cáncer asociado a compuestos como el Aldrín, Dieldrín y Endrín es el hepatocarcinoma en ratones (16,52,145, 146). Se considera que la inducción cancerígena tiene una relación dosis-dependiente, incluso se sabe (146) que dosis de 0.1 a 10 ppm diarias, son suficientes para que este tipo de compuestos causen cáncer en hígado. Una dosis de 10 ppm (administrada crónicamente) de Heptacloro o Clordano produce efectos similares.

Epstein (152) plantea una inducción de leucemia en humanos por parte de los ciclodienos y Reuber (145) considera que el Dieldrín causa linfomas y neoplasmas en los pulmones.

2.3.a) Histopatología

Los insecticidas Organoclorados además de causar cáncer producen necrosis hepática, daño testicular, daño renal y - - atrofia en sistemas reproductores. Estos daños pueden producir la muerte del animal antes del desarrollo del tumor.

En la mayoría de los casos de cáncer, se presentan de 3 a 4 carcinomas en el hígado, los cuales miden generalmente entre 3 a 5 cm de diámetro. Los carcinomas desarrollados poseen un patrón histológico distintorio constante. Esto es o son bien o pobremente diferenciados hepatocelularmente o pueden ser hepatocarcinomas colangiocelulares.

Las células observadas son gigantes, con grandes núcleos y prominentes nucleolos. El citoplasma está usualmente obscurecido eosinofilícamente. Se cree que los carcinomas están precedidos por el desarrollo de áreas hiperplásticas.

2.3.b) Mecanismo Epigenético

Se considera que los insecticidas Organoclorados son carcinógenos epigenéticos (3,16,103,185). Como ya se mencionó anteriormente, estos compuestos carecen de una capacidad genotóxica significativa (69,103,185,204). El efecto epigenético de los Organoclorados parece ir mediado por un mecanismo de promoción, es decir, estos compuestos son considerados promo-

tores tumorales (103,185,186). Se ha considerado que un promotor puede expresar su efecto carcinógeno de varias maneras, quizás las más comunes son: interferencia en la comunicación intercelular y/o cooperación metabólica, citotoxicidad y alteraciones en el balance hormonal.

La naturaleza lipofílica de estos compuestos facilita su acumulación en la membrana celular (51,103). Se han observado (103,185) alteraciones estructurales y funcionales en la membrana celular durante la exposición prolongada a estos compuestos. Bajo circunstancias similares se advierte que existe una alteración de la comunicación intercelular, lo que ocasionaría la interrupción en el intercambio químico que regula el control homeostático del crecimiento celular. Esto último podría inducir a las células neoplásicas latentes, a proliferar (3,69,103,185).

De acuerdo a lo anterior se advierte que los insecticidas Organoclorados no son capaces de promover cáncer de manera espontánea, sino que requiere de la pre-existencia de células neoplásicas latentes. Además se nota que un compuesto -- epigenético, como los compuestos organoclorados, requieren de altas concentraciones del compuesto, así como de tiempos de exposición prolongados para ejercer su efecto (103,185,186).

La interferencia en la comunicación intercelular parece ser causada por compuestos como el DDT, Lindano, Aldrín, Endrín, Dieldrín y Heptacloro (3,103,185,186). Aunque la mayo-

ría de los insecticidas Organoclorados parecen actuar de esta manera, no debe descartarse la posibilidad de la participación de otros mecanismos.

Brienfield (21) propone que el Clordano puede unirse al DNA, RNA y otras macromoléculas, teniendo posiblemente un mecanismo de tipo genotóxico. Tushimoto (186) ha postulado que el modo de acción del Clordano está en función de su citotoxicidad, la cual puede inducir la proliferación celular sin control con el fin de repopular el tejido. Se cree que este proceso puede alterar el mecanismo de regulación del crecimiento celular. El mismo autor ha observado que tanto el Lindano como el DDT interfieren con la cooperación metabólica, de una manera dosis-dependiente, en células V 79, semejando la acción producida por el poderoso promotor TPA.

Se ha visto (164) que el DDT disminuye los niveles de S-adenosilmetionina en hígado de rata. Se considera que la hipermetilación del DNA juega un papel importante en la regulación de la expresión genética. De manera especulativa puede indicarse que la disminución en los niveles de S-adenosilmetionina puede resultar en hipometilación de macromoléculas. Del mismo modo el DDD parece inducir una disminución en la concentración de la ornitina descarboxilasa, enzima asociada con la proliferación celular y la cual es considerada como un marcador de tumores promocionales.

Los insecticidas Organoclorados tienen cierta capacidad

para alterar el metabolismo hormonal (42,158,195). Existe la posibilidad de que los compuestos Organoclorados puedan provocar cambios en el balance hormonal, lo que puede conducir a la proliferación de cáncer mediante un mecanismo de promoción hormonal. Como se sabe ciertos tipos de cáncer se encuentran asociados a anomalías en el metabolismo hormonal. Tal es el caso del cáncer en mamas femeninas, donde se notan cambios en los niveles sanguíneos de prolactina, estradiol y progesterona.

3) INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS

3.1) Teratogenicidad

La mayoría de los estudios en las especies de mamíferos muestran que los insecticidas Organofosforados tienen efectos tóxicos maternos y aún embrioletales, pero no teratogénicos. Algunas observaciones sugieren, sin embargo, que los Organofosforados pueden inducir defectos estructurales visibles en animales de laboratorio (41,62,160).

Se presume que cambios en los niveles de aminoácidos durante el desarrollo pueden causar un daño permanente en el cerebro. El metil paratión tiene un efecto inhibitorio sobre la síntesis proteica neta. Tal inhibición es dosis-dependiente y se ve más pronunciada en tejido fetal que en el maternal (62).

Se considera que durante el embarazo puede existir modificaciones en el funcionamiento hepático (197). Así, se ha observado que cuando el Paratión es administrado durante el embarazo en el ratón, se nota un aumento en la estimulación colinérgica en relación con la observada en ratones adultos no tratados (197).

El Dursban al ser administrado en ratones, en dosis de 25 mg/Kg/día, causa toxicidad severa en la madre. Los niveles de colinesterasas sanguínea se ven disminuidos. A estas dosis se advierte fetotoxicidad en la camada. Además se observaron efectos teratogénicos evidenciados por la disminución en el tamaño corporal y en un aumento en la incidencia de alteraciones esqueléticas inferiores. Dosis de 1 mg/kg/día en ratas, no causa daños tóxicos ni en los padres ni en la camada. Por lo que se considera que este compuesto es fetotóxico, pero no teratogénico en ratas (41).

En un estudio de reproducción a través de 3 generaciones de ratas, concentraciones tan altas como 500 ppm de DDVP en la dieta, no causan ningún cambio significativo en el tamaño o en algunos defectos visibles en los recién nacidos. Este compuesto es fetotóxico e incluso resulta tóxico a las madres, tanto en conejos como en ratones (160).

Aunque los estudios anteriores muestran una carencia de daños teratogénicos por parte de los insecticidas Organofosforados en varias de las especies de mamíferos, es necesario in

dicar que estos compuestos se muestran sensiblemente teratogénicos en otras especies animales. Así compuestos como el Diazinón, Diclorvos y Dicrototos se muestran severamente teratogénicos en embriones de pollo (102,110,113).

3.2) Daños a nivel Genético

3.2.a) Identificación de mutaciones en Sistemas Microbianos

Los insecticidas Organofosforados son agentes químicos - alquilantes y debido a ello pueden resultar mutagénicos y/o - cancerígenos en varios organismos. La mutagenicidad de los - Organofosforados en sistemas microbianos puede verse en el -- cuadro No. 8a.

3.2.b) Daños Genéticos en Mamíferos

Los estudios concernientes a pruebas mutagénicas o citogénicas, utilizando células de mamíferos, habían sido ambiguas. Esto puede ser atribuido principalmente, a que los Organofosforados resultan extremadamente citotóxicos y son degradados rápidamente, tanto in vivo como in vitro, en células de mamíferos. Esto había limitado los experimentos a la utilización de dosis subagudas que generalmente habían producido resultados negativos (29,30,31).

CUADRO No. 8a

DAÑOS A NIVEL GENETICO DE LOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS				
Compuesto	Pruebas			Referencias
	Mutaciones Procariotes	SCE	Retraso Ciclo Cel.	
Malatión	(-)	(+)	(+)	29;30;48
Paratión	(-)	(+)	(+)	29;30;31
DDVP	(+)	(+)		127;71
Dimetoato	(+)	(+)	(+)	29;167;3
Triclorfon	(+)	(+)	(+)	127;29;31
Dursban	(-)	(+)	(+)	167;29;11
Azodrín		(+)	(+)	29
Fentión	(-)	(+)	(+)	167;29
Diazinón	(-)	(-)	(+)	30;29
Fosdrín		(+)	(+)	29
Gutión	(-)	(-)	(+)	167;203;29
Tamarón		(-)	(+)	30;29

El desarrollo de varias pruebas ha permitido realizar -- evaluaciones más significativas en este respecto. La prueba de intercambio de cromatidas hermanas (SCE) ha probado ser un indicador altamente sensitivo para la investigación de supues-
tos mutágenos y carcinógenos. SCE puede ser inducida a con--

centraciones menores a las que varios compuestos pueden causar efectos citotóxicos o clastogénicos. Además la estimulación de SCE puede correlacionarse con la promoción de mutaciones puntuales en células de mamíferos (25,29,31).

El Malatión induce un aumento en la frecuencia de SCE en varias células de mamíferos. Así, dosis de 5 a 40 ug/ml en fibroblastos fetales humanos (125); 20 a 80 ug/ml en células V 79 (29,30); 0.2 a 20 ug/ml en células linfoides humanas (167) y 1 mM en células de ovario de hamster, han mostrado ser efectivas en la inducción de SCE. Las diferencias en las concentraciones observadas pueden ser atribuidas a la distinta fisiología de las células utilizadas. No se ha visto que la metabolización de este compuesto aumente el efecto, a pesar de que se propone que los derivados oxigenados de estos insecticidas son más activos (102,127,167).

El Malatión tiene un efecto inhibitorio en la proliferación celular (167); causa un retraso en el ciclo celular (29, 48,49); disminuye el contenido de DNA y RNA celular (29) y es altamente citotóxico (31,48,176). Además este compuesto, al igual que su metabolito Malaxón, presentan propiedades alquilantes (29,127).

A dosis elevadas el Malatión es capaz de causar aberraciones cromosómicas en varias especies de mamíferos, incluyendo al hombre (29,48,167,203). El efecto clastogénico ha sido comprobado en la prueba de micronúcleo o MCN (48,49,176).

El Paratión, a bajas dosis, aumenta la frecuencia de SCE en varias células de mamíferos de manera similar al Malatión. Además causa un retardamiento en el ciclo celular e inhibe la proliferación celular (29,31,127,167). La activación metabólica de este compuesto no influye en su capacidad para efectuar los daños anteriores. Exposiciones crónicas al Metil Paratión parece no causar aberraciones cromosómicas en humanos (26), mientras que los efectos clastogénicos reportados (usando dosis agudas) son ambiguos (26,167).

El DDVP parece tener propiedades discretas de metilación sobre el DNA (71). Este compuesto induce SCE en células de mamíferos (71,127,178), y es capaz de aumentar la frecuencia de células poliploides (178). La ICPEMC (71) muestra ambigüedad respecto a la posibilidad de que el DDVP cause aberraciones cromosómicas. Sin embargo, experimentos realizados por Tezuka (178) muestran que este compuesto es capaz de causar anomalías cromosómicas, tales como rompimientos y deleciones en células V 79. El metabolito acetaldehídico del DDVP, se ha visto que es mutagénico en bacterias y causa mutaciones letales en ratones (71).

El Dimetoato causa un aumento en la frecuencia de SCE en distintas células de mamíferos (29,43,167). Chen (31) demostró que la activación metabólica de este compuesto eleva dicho efecto. Este compuesto induce la síntesis de DNA no programada en células humanas transformadas con SV 40, pero sólo

con activación metabólica y a dosis elevadas. Además inhibe la proliferación celular y retrasa el ciclo celular (3,148, - 163). Degraeve reporta que el Dimetoato es negativo en la -- prueba del micronúcleo y que no causa mutaciones dominantes o aberraciones cromosómicas en ratones (43).

El Triclorfon muestra efectos similares al Dimetoato -- respecto a la inducción de SCE, ciclo celular y síntesis de - DNA no programada (29,31,167). Degraeve (44) mostró que este compuesto no causa mutaciones letales o aberraciones cromosómicas en ratones.

El Dursban semeja los efectos del Dimetoato respecto a - la inducción de SCE, proliferación celular y ciclo celular -- (29). Cuando es administrado oral o intraperitonealmente en ratones induce un alto porcentaje de eritrocitos policromáticos con micronúcleo, es decir el compuesto es clastogénico -- (11).

El Azodrín es un compuesto muy citotóxico, pero es un débil inhibidor de la proliferación celular y un discreto inductor de SCE (29,31). Además causa aberraciones cromosómicas - en linfocitos humanos (192). Aunque Sobti (167) señala que - el Fentión no induce SCE, Chen (29,31) muestra que a dosis -- elevadas es posible observar dicho efecto. Mientras que el - Fosdrín induce SCE, el Diazinón requiere de activación metabólica para emular el efecto, y tanto el Gutión como el Tamarón no parecen inducir SCE. Es necesario indicar que todos estos --

compuestos retrasan el ciclo celular (29,30,31). Los daños - a nivel genético de estos compuestos se encuentran en las tablas 8a y 8b.

CUADRO No. 8b

DAÑOS A NIVEL GENETICO DE LOS INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS				
Compuesto	Pruebas			Referencias
	Inhibición Proliferación Celular	MCN	Aberraciones Cromosómicas	
Malatión	(+)	(+)	(+)	48;176;29
Paratión	(+)		(*/-)	31;29;26
DDVP			(+)	71,178
Dimetoato	(*)	(-)	(+)	29;43;43
Triclorfon			(-)	44
Dursban	(+)	(+)	(+)	29;11
Azodrín	(+)		(+)	29;192
Fentión				
Diazinón				
Fosdrín				

3.3) Carcinogénesis

La posibilidad de que estos compuestos puedan inducir -- cáncer en mamíferos es elevada. Lo anterior se deriva del hecho de que estos compuestos se muestran significativamente genotóxicos (30,31,48,125,148,167). De acuerdo con esto, hace suponer que la posible inducción cancerígena puede seguir un mecanismo genotóxico, es decir, mediante la alteración del genoma celular (103,185). Sin embargo, los estudios acerca de la posible carcinogenicidad de los insecticidas Organofosforados son escasos en este momento, aunque es muy probable la -- aparición de los reportes respectivos dado el potencial mutagénico presentado por los Organofosforados.

Aunque la ICPEMC (17) reporta que el DDVP no provoca cáncer en roedores. Reuber (148) en un estudio exhaustivo revela que este compuesto causa cáncer en ratas y ratones. Así - la administración crónica de dosis, tanto bajas como elevadas, inducen tumores benignos y malignos en varios órganos de ratas. Se advierte una alta incidencia de tumores en órganos - endócrinos y glándula adrenal en ambos sexos. En ratas macho se incrementa la frecuencia de cáncer de la glándula mamaria y tiroides, mientras que en ratas hembras se presentan tumo--res en la pituitaria. Las ratas también desarrollan colestiasis en hígado graso, nefritis intersticial crónica, periartri--tis y atrofia de los testículos.

El Triclorfon, el cual es metabolizado a DDVP tanto in -

vivo como in vitro, se ha reportado (71) que causa cáncer tanto en ratas como en ratones. Se supone que una dosis de 15 - mg/kg de peso, dos veces por semana, aumenta significativamente la incidencia de tumores benignos y malignos en estos roedores.

4) INSECTICIDAS CARBAMATOS

4.1) Teratogenicidad

Los reportes acerca del potencial teratogénico del Carbaryl en mamíferos es muy ambiguo (116,120). Murray (120) reportó que dosis de 200 mg/kg/día, produce efectos teratogénicos en conejos. Sin embargo, la revisión realizada por Mount (116) avala una investigación donde se utiliza la misma dosis y se reporta la carencia de dicho efecto. Así, se ha reportado que dosis diarias de 10 a 30 mg/kg de peso después del 6° día de embarazo en ratones, no causa efectos teratogénicos. - Ratas tratadas con 10 mg/kg de peso, no muestran cambios significativos en la fertilidad, gestación y lactación. No se advierten efectos teratogénicos en monos rhesus tratados con dosis de 2 y 20 mg/kg de peso, aunque si se advierte una frecuencia alta de abortos (116).

El Carbaryl se muestra teratogénico en cerdos guinea, -- produciendo infertilidad y malformaciones fetales, cuando son

utilizadas dosis que van desde 4 a 32 mg/kg/día. Se ha visto que dosis orales de 5 a 20 mg/kg alteran el ciclo estral en ratas. Incluso cuando este compuesto es administrado en perros, en dosis de 3 a 50 mg/kg/día se presentan anomalías y retrasos en el desarrollo esquelético (116).

4.2) Daños a nivel Genético

El Carbaryl no muestra actividad mutagénica en sistemas microbianos, aunque se plantea que la activación metabólica de este compuesto lo convierte en mutágeno (116).

Se sabe que en células humanas transformadas con SV.40, induce síntesis de DNA no programada (16,29). Sus metabolitos (dioles derivados) tienen propiedades alquilantes, lo que puede conferirles la capacidad de interferir con el funcionamiento celular.

4.3) Carcinogénesis

No hay evidencias, hasta este momento, de que el Carbaryl pueda inducir la aparición de tumores en mamíferos (116).

V) DAÑOS DIVERSOS

1) GENERALIDADES

Después de que un compuesto ha penetrado al organismo, y es absorbido en el torrente sanguíneo, puede distribuirse en los líquidos intersticial, celular y transcelular. La distribución inicial del compuesto está en función de sus características físicoquímicas, por el gasto cardíaco y el riego sanguíneo regional. Los compuestos liposolubles que atraviezan fácilmente las membranas se distribuye en todos los compartimientos líquidos; llegan muy rápidamente a corazón, cerebro, hígado, riñones y otros tejidos de perfusión alta, menos rápidamente a los músculos y más lentamente a los tejidos grasos. Los compuestos que no atraviezan fácilmente las membranas celulares tienen una distribución restringida y, en consecuencia, también están restringidos los sitios potenciales de acción.

Los compuestos químicos pueden acumularse en los tejidos en concentraciones mayores que en el plasma, como consecuencia de varios factores como; gradientes de pH, conjugación, transporte activo o disolución en grasas. Los compuestos que se acumulan en los tejidos pueden actuar como depósito que -- alargan el efecto tóxico en cuestión.

Debido a las propiedades ya señaladas de la mayoría de los insecticidas, como su liposolubilidad, persistencia, daño

neurológicos, etc., es razonable asumir que los insecticidas pueden tener diversos efectos tóxicos en varios órganos y en diferentes componentes celulares dentro de un mismo tejido.

2) PROPIEDADES ESTROGENICAS

Durante los procesos de diferenciación celular, un organismo en desarrollo se encuentra expuesto a hormonas que pueden estimular procesos de transcripción y traducción, los cuales producen ciertos patrones específicos de proteínas que -- constituyen y determinan las características bioquímica-endócrinas de un tejido maduro diferenciado. De esta manera se presume que compuestos que puedan modificar el equilibrio hormonal imperante, en los procesos de diferenciación celular, pueden inducir ulteriormente alteraciones en la programación genética.

Se considera que el o,p'-DDT tiene propiedades estrogénicas similares a las producidas por el 17- β estradiol. Este insecticida causa la estimulación del útero en rata adulta -- (58, 74). Se ha demostrado que el o,p'-DDT es capaz de producir a largo plazo un aumento en el peso húmedo uterino, en la síntesis de DNA y en el contenido total protéico y de DNA en el útero. En este sentido el o,p'-DDT semeja la acción producida por el 17-beta estradiol.

El o,p'-DDT inhibe competitivamente la unión del 17-beta

estradiol con su receptor estrogénico (74,91,151). Debido a las diferencias de afinidad que tienen respecto al sitio receptor, se considera que el o,p'-DDT es 10^{-3} a 10^{-4} menos potente que el 17-beta estradiol (74). La premisa de que el o,p'-DDT se une al receptor estrogénico se basa en el hecho de que los efectos del estradiol y del o,p'-DDT no se muestran aditivos. Además de que el o,p'-DDT que se une pobremente al receptor estrogénico no exhibe las propiedades estrogénicas del primero (58,74,91).

Gobbetti ha señalado (58) que el o,p'-DDT causa un aumento en el nivel de estradiol en plasma, tal vez debido a la saturación de los sitios receptores por parte del o,p'-DDT.

Este compuesto también causa una disminución en la biosíntesis de andrógenos, evidenciado por el bajo nivel de testosterona plasmática. Se cree que este daño puede deberse a un bloqueo a nivel de las 3-beta-, y 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasas. En cerebro se observa una disminución en la actividad de la 11-beta-hidroxilasa, la cual se evidencia por la baja cantidad de corticosterona formada a partir de progesterona en tejido animal (58,74,91).

Las ratas tratadas con o,p'-DDT muestran una disminución en la conversión (aromatización) de testosterona a estradiol. Se considera que esta reacción es relevante para el desarrollo conductual-sexual en roedores (58).

Se ha demostrado que el o,p'-DDT inhibe la absorción de-

testosterona por la glándula prostática de ratón. El o,p'-DDT causa una disminución en la conversión a compuestos 17-beta-ce₂toesteroides y una inhibición en la actividad adrenal. Incluso se ha visto que el o,p'-DDT inhibe la actividad de la 11-be₂ta-hidroxilasa en humanos, la cual se denota en particular, en la baja formación de cortisol a partir de deoxicortisol y de -corticosterona a partir de deoxicorticosterona (58).

De lo anterior puede inferirse que la exposición neonatal al DDT puede modificar el microambiente celular durante períodos críticos del desarrollo, resultando en alteraciones que -- pueden reflejarse en etapas posteriores de la vida del organismo en cuestión. Se cree que el DDT se une a receptores estrogénicos en el hipotálamo, interfiriendo en los procesos normales de maduración. Lamartiniere (91) observó que se presentan alteraciones en la actividad del complejo enzimático de la monoamina oxidasa hepática en ratas adultas, las cuales fueron - expuestas neonatalmente al o,p'-DDT. Lamartiniere propone que dichas alteraciones se deben a modificaciones en los patrones de programación genética provocados por la exposición a dicho compuesto.

Cuando ratas embarazadas son expuestas al Paratión y Triclorfon se producen, tanto en madres como en sus crías, alteraciones respecto a la capacidad de unión de ciertos estrógenos a proteínas del citosol. Así tanto el estradiol como la testosterona ven disminuída su capacidad de unirse en el citosol-

testicular, mientras que el cortisol aumenta tal capacidad en el citosol hepático (182).

Aunque se ha manejado la posibilidad de que el Carbaryl puede exhibir efectos sobre la función testicular, Whorton -- (200) considera que este compuesto no es capaz de causar daños similares en humanos ocupacionalmente expuestos.

3) DAÑOS A NIVEL MEMBRANAL

Se considera que varias de las propiedades que tienen -- las membranas celulares se deben en gran medida al estado físico que guardan las mismas. Debido a la liposolubilidad de varios insecticidas, se ha propuesto que éstos pueden afectar de manera importante la estructura y función de las biomembranas (14,97).

Antunes demostró que insecticidas como el Paratión, DDT, Aldrín y Malatión, son capaces de producir un aumento en la permeabilidad de las biomembranas a compuestos no-electrolitos, como la urea y el eritrol, así como a electrolitos 'permeables', como el acetato de amonio. El orden de efectividad puede relacionarse con el grado de toxicidad de estos compuestos en mamíferos; Paratión > DDT > Aldrín > Malatión > Lindano -- (13). El Gutión aumenta la permeabilidad a todos los compuestos señalados de una manera importante. Los efectos de este compuesto parecen mediar debido a su acción surfactante.

La permeabilidad al Ca^{2+} inducida por su ionóforo X-537A se ve afectada solamente por el DDT y el Dieldrín. Por lo cual se considera que estos compuestos interaccionan con el complejo Ca^{2+} -ionóforo (13).

El aumento en la permeabilidad membranal parece mediar sin un daño físico a las biomembranas. Se considera que tal efecto es debido a alteraciones en la fluidez membranal (13, 14). Debido a que las membranas enriquecidas con colesterol muestran una disminución en la permeabilidad inducida por los insecticidas, Antunes (13,14) considera que estos compuestos pueden alterar las interacciones entre componentes membranales.

Se ha observado, en pruebas de fragilidad eritrocítica, que varios insecticidas reducen la hemólisis de los eritrocitos en condiciones hipotónicas (10^{-6} a 10^{-5} M). En este sentido el orden de efectividad es el siguiente: Lindano > Guatión > Aldrín > Paratión > DDT > Malatión. No hay una correlación de este efecto con las propiedades tóxicas de los insecticidas señalados (14,129).

Utilizando membranas de retículo sarcoplásmico, Antunes (15) encontró que el Paratión, Malatión, DDT, Lindano y el Aldrín, estimulan la translocación de Ca^{2+} y la hidrólisis de ATP, mediante la estimulación de la actividad de la bomba de Ca^{2+} . Esta inducción parece ocurrir por alteraciones conformacionales en la membrana, las cuales según Antunes, puede --

proveer a la enzima de una conformación más apropiada para desarrollar su actividad óptima. Tanto la efectividad como su correlación con sus propiedades tóxicas son similares a las observadas en el estudio de los efectos sobre permeabilidad en membranas.

Anteriormente se había mencionado que la aumentada permeabilidad a no-eléctrolitos y a eléctrolitos 'permeables', inducidos por los insecticidas, era debido a alteraciones en las interacciones entre sus componentes membranales. En el caso de la 'protección' a la fragilidad osmótica y a los efectos en la membrana de retículo sarcoplásmico, Antunes (14,129) propone que los insecticidas Organoclorados se asocian preferentemente a zonas ricas en lípidos de la membrana, mientras que los Organofosforados se asocian principalmente a proteínas. Esta asociación puede conducir a una eventual separación de las regiones lipídicas y protéicas. De esta manera las interacciones lípido-lípido, proteína-proteína, y lípido-proteína se verían afectadas con la consiguiente modificación en las propiedades de fluidez membranal. En este momento se desconoce el mecanismo por el cual la modificación en tales interacciones pueda causar los efectos mencionados.

4) ALTERACIONES METABOLICAS

La exposición al DDT causa alteraciones en el metabolismo de carbohidratos en hígado de ratas. Se ha visto que exis

te una capacidad disminuída para realizar la glucogénesis a partir de lactato. Dos mecanismos han sido involucrados. El primero plantea (183) que el DDT altera el transporte mitocondrial. Este mecanismo se encuentra basado en el hecho de que la glucogénesis a partir de fructuosa o de glicerol y la cetogénesis a partir de oleato, que no requieren de transporte intramitocondrial de aniones, no se ve afectado por la presencia del DDT. En cambio la glucogénesis a partir de lactato, que requiere del transporte de aspartato de la mitocondria, se ve disminuida por la presencia del DDT.

Hay reportes que indican que el DDT disminuye la capacidad del proceso de glucogénesis a partir de lactato, mediante la participación del sistema AMPc adenil ciclasa (123,183). Existen evidencias de que el o,p'-DDT produce un aumento en los niveles de AMPc y adenil ciclasa en ratas (183).

Aunque existen ciertas divergencias al respecto, Teichst (177) reporta que una dosis única de DDVP, igual al 50% de la DL_{50} , causa hiperglucemia en ratas. En este caso parece existir una inducción en la actividad de la glicerol fosforilasa. Utilizando concentraciones de 10^{-3} a 10^{-4} M de este compuesto, se observa una inhibición en la síntesis de UDP-glucosa a partir de UTP y de glucosa 1-fosfato. En este sentido se observó una disminución en la actividad de UDP-glucosa-pirofosforilasa durante tratamientos agudos y crónicos de este compuesto.

Se ha demostrado que dosis únicas de DDT, en monos rhesus,

induce hipertriacilgliceremia y un aumento en los niveles de triacilglicéridos en tejido adiposo. Se postula que tales efectos son principalmente debido a un aumento en la secreción de triacilglicéridos en el hígado, y a una disminución en la remoción de éstos circulantes. Igualmente se ha observado que el Dieldrín aumenta los niveles de ácidos grasos en plasma de ratas (157,183).

Sin embargo la administración, tanto aguda como crónica de DDT en ratas, no produce cambios en los niveles de ácidos grasos en sangre ni tampoco hay alteraciones en la actividad lipolítica en tejido adiposo. Nagewara (123) considera que esta ambigüedad es debida a las diferencias fisiológicas entre las especies evaluadas.

Una función hepática de importancia crítica en los mamíferos es la eliminación de nitrógeno. En los mamíferos, este proceso ocurre principalmente a través de la síntesis y excreción de la urea.

Varios experimentos realizados, tanto in vivo como in vitro, muestran que una exposición crónica al o,p'-DDT, seguida de un período de inanición, causa una disminución en la capacidad de síntesis de urea a partir de NH_4Cl en hepatocitos aislados de ratas (174,183). Aunque en menor magnitud, se observa una acumulación de citrulina. El mecanismo por el cual el o,p'-DDT inhibe la síntesis de urea a partir de NH_4Cl , aparentemente no afecta el grado de síntesis de urea a partir de

alanina, serina y treonina en hepatocitos aislados. Por lo anterior Triebwasser (183) considera que el o,p'-DDT altera el transporte aniónico que se requiere para la ureagénesis a partir de amonio.

La administración tanto aguda (97) como crónica (96) del DDT en monos, causa una estimulación en la absorción de D-glucosa, alanina, fenilalanina, leucina y aumenta la actividad de las disacaridasas a nivel intestinal. Aunque en este sentido no se ha propuesto un mecanismo, es razonable considerar alteraciones en la membrana intestinal de manera similar a las propuestas por Antunes (13,15,96). Se han visto similares resultados cuando se somete a los monos a una dieta baja en proteínas.

Sin embargo, la administración de DDT a monos mal nutridos provoca efectos completamente inversos, Mohmood (96,98) propone que estos resultados, aparentemente contradictorios, son consecuencia de la desnutrición proteica que provoca cambios metabólicos en las células epiteliales del intestino. Se ha observado de manera similar, que la inducción del sistema de oxidación microsomal por el DDT, se ve invertida cuando los animales bajo estudio tienen dietas bajas en proteínas (96).

La administración de Dieldrín a monos causa efectos similares a los del DDT. Sin embargo se advierte una disminución en la absorción de leucina en intestino, en vez del aumento -

citado. No se han estudiado sus efectos bajo la administración de una dieta pobre en proteínas (98).

Una administración de o,p'-DDT ocasiona un aumento en la concentración hepática de treonina, serina, fenilalanina y ornitina. Cuando la dieta está precedida de un período de inanición, tales aumentos no son observados. Este compuesto parece inhibir la actividad de la serina dehidratasa, la cual cataboliza a la serina y a la treonina (173).

El Lindano tiene un efecto inhibitorio en la absorción de alfa-aminobutírico y uridina. Estos cambios se reflejan en una alteración en el sistema de transporte de compuestos análogos de aminoácidos no metabolizables. Roux (153) considera que existe una inhibición en el transporte de nucleósidos debido a una disminución en la actividad del sistema de fosforilación. Estas alteraciones pueden producir ulteriormente una inhibición en la síntesis protéica.

5) ALTERACIONES EN EL SISTEMA P.450

Se considera que varios de los insecticidas bajo estudio inducen el sistema de oxidación microsomal en hígado de mamíferos. En este sentido se sabe que el DDT, Aldrín, Clordano y el Toxafeno son potentes inductores del P-450 en ratas (94, 140, 149). Estos compuestos, de manera similar al fenobarbital, inducen un aumento en el contenido de citocromo P-450 (94,140).

Sin embargo parecen ocurrir diferencias a nivel molecular. Mientras que los efectos inductivos del fenobarbital -- pueden ser inhibidos mediante la adición de inhibidores de la síntesis de DNA; la inducción del sistema hepático microsomal por parte del DDT no es afectado por tales inhibidores. Esto ha llevado a pensar que este compuesto ejerce su efecto a un nivel de traducción. Incluso se ha observado que el DDT produce un aumento en la síntesis protéica en los ribosomas sin un aumento en la cantidad total de RNA microsomal (94,140). Este efecto del DDT parece único, ya que tanto el Clordano como el Aldrín parecen comportarse a un nivel transcripcional -- al igual que el fenobarbital (95).

Se ha observado que tanto los insecticidas Organoclorados como algunos Organofosforados inducen la actividad de la NADPH₂ citocromo C reductasa de los microsomas hepáticos, pero solamente los Organoclorados producen un aumento en los niveles de P-450. Aun más se postula que los insecticidas Lindano, Malatión y Diazinón son supresores del citocromo P-450. Mount (116) indica que una dosis de 2 mg en la dieta durante 60 días en ratas, causa un aumento en la actividad del P-450 y una disminución en la actividad de la NADPH₂ citocromo C reductasa.

Respecto a la supresión del P-450 por algunos Organofosforados, se ha demostrado que exposiciones previas de estos compuestos pueden potenciar el efecto de dosis agudas o cróni

cas posteriores, posiblemente por el efecto inhibitorio mencionado (95,140). En general se considera que los Organoclorados, al igual que el fenobarbital, inducen la actividad de la glutatión reductasa. Tanto el Carbaryl como los Organofosforados no muestran dicho efecto (86, 94).

Las implicaciones biológicas en este sentido son complejas: Los insecticidas Organoclorados al inducir el P-450 pueden provocar que se aumente la metabolización de varios compuestos, mientras que los demás insecticidas mencionados pueden disminuirla significativamente. La posibilidad de que alguno de estos efectos puedan sinergizar el daño de un compuesto dado, dependerá de las características del mismo, es decir, si requiere o no de activación metabólica para ejercer su acción.

6) ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD ENZIMATICA

Los daños enzimáticos por varios de los insecticidas parecen ser de amplio rango. En este sentido se considera que el DDT induce la actividad de la glutatión-S-transferasa hepática en monos. Como se sabe este conjunto enzimático cataliza la conjugación de GSH con agentes electrofílicos. La inducción observada en monos es menor que la observada en ratas (96).

Se ha reportado que el DDT y el Aldrín son capaces de in

hibir la LDH. Se cree que la inactivación enzimática no es debida a una inhibición de tipo químico, sino a una co-precipitación en la cual la enzima es físicamente ocluida por la precipitación de los insecticidas Organoclorados (106).

De manera contradictoria se han reportado efectos de algunos insecticidas sobre las fosfatasas hepáticas. Mientras que Chakavasty (27) indica que dosis superiores de 250 mg/Kg de peso de Malation en ratas, aumenta la actividad de las fosfatasas ácida y alcalina, Saigal (156) indica que dosis similares inhiben la fosfatasa alcalina. El Lindano, Heptacloro, Aldrín y DDT son capaces de provocar un aumento en el contenido de la bilirrubina, urea y colesterol en suero y en la actividad de la fosfatasa alcalina (156).

Se ha observado que ciertos insecticidas Organofosforados, como el Malatión, son capaces de inhibir ciertas esterasas microsomales hepáticas (168,175). Incluso Talcott -- (195) ha propuesto que la detección de ciertas carboxiesterasas sérica en humanos, puede servir como indicador de daño hepático.

7) DAÑOS EN LA RESPUESTA INMUNE

Como ya se ha observado, los daños causados por los insecticidas son muy diversos. Debido a lo cual es razonable asumir que las alteraciones fisiológicas causadas por los insecticidas pueden afectar la respuesta inmune. Esta posibili

dad se encuentra basada en el hecho de que el tratamiento prolongado de varias drogas puede sinergizar la infección de - - ciertos agentes microbianos.

Se ha visto que la producción humoral de anticuerpos, en mamíferos, se ve disminuída durante la exposición crónica al DDT, Paratión, Toxafeno, Carbaryl, Lindano, Malatión, DDVP y Clordano (10,128).

La exposición al DDT provoca, durante la infección del - virus influenza a ratones, daños más severos que los normal- - mente observados. Además el DDT parece aumentar la libera- - ción de histamina, que acelera la reacción inflamatoria, con- - tribuyendo a la mortalidad causada por el virus (128,170).

En general se considera que los insecticidas Organocloro dos alteran la respuesta humoral. Se cree que dicha supre- - sión humoral puede ser debida principalmente a un daño a los- - macrófagos. Se ha observado que tanto el DDT como el Toxafe- - no disminuyen la actividad fagocitaria de los macrófagos. In - cluso cuando el Toxafeno es administrado en dosis de 200 ppm- - en ratones adultos, su efecto puede compararse con el inmuno- - supresor ciclofosfamida (10). En este respecto, Kaminski (82) ha señalado que tanto el DDT como el Aldrín, a bajas dosis, - aumenta tanto el número de macrófagos como su actividad. Sin embargo a dosis mayores de 5 mg/Kg de peso, el efecto parece- - invertirse. Kaminski considera que bajas dosis de estos com- - puestos inducen dicho aumento como cualquier cuerpo extraño.-

A dosis elevadas el efecto citotóxico parece predominar.

El Lindano causa en los macrófagos una disminución en la función endocítica, probablemente debida a una vacuolización citoplasmática. El efecto del Lindano parece mediar por un daño conformacional. Las perturbaciones membranales pueden alterar el transporte protéico, así como las estructuras citoesqueléticas que regulan los procesos de pinocitosis y la función lisosomal (154).

Se ha observado un aumento en las infecciones del tracto respiratorio en trabajadores ocupacionalmente expuestos a los insecticidas Organoclorados. Un análisis demuestra alteraciones en los mecanismos de quimiotáxis, adhesión y fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares (67).

La exposición prenatal de Clordano en ratones causa una disminución en la respuesta inmune mediada por células. Esta reducción puede ser debida principalmente a una reducción en la actividad o en el número de las células T efectoras -- (170).

Aunque se ha reportado que el Malatión provoca hipersensibilidad en mamíferos, Cushman (37) encontró que aplicaciones epicutáneas de este compuesto no provoca reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo se considera que compuestos como el DDT, Diclorvos, Lindano y Diazinón causan sensibilización dérmica en roedores (163).

Se considera que el Carbaryl cuando es administrado en ratas, durante tratamientos crónicos, produce una disminución en la producción de anticuerpos y en la actividad fagocitaria, asimismo decrece la actividad del complemento y el porcentaje de neutrófilos activos. Además se cree que afecta el índice de fagocitosis y los niveles de lisosima sérica (163).

VI) CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Los daños causados por los insecticidas en los mamíferos son muy diversos y pueden producirse durante exposiciones tanto agudas como crónicas; anteriormente no se había dado importancia a los daños producidos por estos compuestos, debido -- principalmente a que su empleo no alcanzó niveles elevados si no hasta después de los años cincuenta. Sin embargo una vez extendido el empleo de esta clase de compuestos, se empezaron a observar ciertas anomalías en distintas especies incluyendo al hombre, y como consecuencia del uso indiscriminado y sin control de estos agentes químicos que aunado a las características físicoquímicas de algunos de ellos que les confiere una alta persistencia ambiental, los daños comenzaron a ser más frecuentes. Desde entonces los insecticidas han recibido una gran atención por parte de las autoridades médicas debido a sus propiedades tóxicas.

El espectro de acción de los insecticidas es muy amplio en los mamíferos, ya que además de provocar daños neurotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos marcados, causan también de sórdenes estrogénicos, metabólicos e inmunológicos entre otros. No obstante se puede decir que son las alteraciones neurotóxicas las más constantes y las más ampliamente estudiadas.

La gran notoriedad que han recibido las alteraciones neurotóxicas es debido a que estos desórdenes, además de ser los

primeros en aparecer son fácilmente observables.

Sin embargo hay que acentuar que el daño de orden carcinogénico es, sin duda, la alteración celular más importante y al mismo tiempo la que mayor preocupación causa dado el significado que esta perturbación pueda tener en los mamíferos y - en especial al hombre.

La amplia gama de daños causados por los insecticidas hace pensar en la posibilidad de que esta clase de compuestos - puedan actuar a un nivel celular mediante un patrón similar.

VII) GLOSARIO

AMPC

Adenosin-3'.5'-Monofosfato cíclico.

ARL-HGPRT

Ensayo que evalúa la inducción de mutagénesis en el locus de hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) - empleando una línea celular de células epiteliales de hígado de rata adulta (ARL).

BHC

Bis (Pentacloro-2,4-ciclopentadie-yl) etano. Insecticida con efectos similares a los producidos por el DDT.

Clastogénico

Término aplicado a compuestos que tienen la propiedad de causar rompimientos en el material genético.

EPN

Etil p-nitro fenil-fenilfosfotionato. Compuesto Organofosforado causante de la Neurotoxicidad Retardada.

GSH

Enzima Glutation-S-Transferasa Hepática.

HPC/DNA Reparación

Prueba de evaluación de la Genotoxicidad que emplea hepa

tocitos adultos 'no replicativos', que poseen la capacidad metabólica necesaria para activar carcinógenos o intermediarios activos. La subsiguiente inducción en la reparación del DNA por los genotóxicos es evaluada autoradiográficamente y puede ser distinguida sin equivocación de la síntesis de DNA replicativa.

ICDH

Enzima Isocitrato Deshidrogenasa.

ICPEMC

Comisión Internacional de Protección en contra de Mutágenos y Carcinógenos Ambientales.

Kindling

Exposiciones repetidas, a niveles subconvulsionantes, de estimulación eléctrica o de ciertos compuestos químicos, puede producir un aumento progresivo en la respuesta convulsiva a tal exposición. El proceso de Kindling está caracterizado por una aparición eventual de una respuesta convulsiva a un estímulo previo no convulsivo. Ciertos compuestos son capaces de producir Kindling: Pentilenotetrazol, lidocaína y cocaína.

El ensayo de epilepsia "Kindled Seizure" ha mostrado ser una técnica sensitiva para medir el potencial pro-convulsionante. En el ensayo, los animales reciben una estimulación -

eléctrica (o de un compuesto químico) diaria en una estructura del sistema límbico, y la respuesta a la estimulación es - seguida día a día. Inicialmente el estímulo es inefectivo. - Bajo una estimulación repetitiva, una post-descarga eléctrica puede ser observada y evaluada. Conforme la exposición aumenta, la respuesta se incrementa en duración y una conducta convulsiva se desarrolla al momento de que tal respuesta se amplia a otras regiones cerebrales. Eventualmente cada estimulación puede producir una seizure generalizada de hasta 60-90 seg. Este proceso de Kindling puede ser permanente. Una vez 'kindled' el sujeto, puede exhibir convulsiones espontáneas.

LDH-1

Enzima Deshidrogenasa Isoenzima 1.

MCN

El ensayo del Micronúcleo, in vivo, es un método empleado principalmente para la evaluación de compuestos químicos - con propiedades clastogénicas. La sustancia a evaluar se administra en dosis subagudas. Generalmente se emplean eritrocitos y en éstos los micronúcleos reciben el nombre de cuerpos policromáticos o también llamados cuerpos de Howell-Jolly.

MDH

Enzima Malato Deshidrogenasa.

PCB

Policloro Bifenil. Compuesto Organoclorado que se encuentra muy comúnmente en el medio ambiente.

SCE

Intercambio de cromátidas hermanas. En este ensayo, el intercambio recíproco de DNA entre las cromatidas, es fácilmente visualizado en los cromosomas metafásicos. Ha sido aplicado al estudio de la estructura cromosómica, daño cromosómico e inestabilidad y síndrome de deficiencia de la reparación del DNA.

Seizure

El término seizure engloba las alteraciones neurológicas que van desde tremores y convulsiones hasta parálisis. El ensayo de seizure emplea 2 mediciones para evaluar la severidad del mismo: 1) La duración de la post-descarga producida por el estímulo. Se considera una post-descarga como aquella en la cual se presenta el doble de la máxima amplitud observada en el estado previo a la estimulación en una frecuencia de cuando menos una vez por segundo en el registrador eléctrico, y (2) Escala eléctrica-Kindling, la cual se puede evaluar de acuerdo a la severidad de la respuesta: (a) clonus facial, (b) indica a, más cabeceo, (c) indica b, más clonus de miembros anteriores, (d) indica c, más rigidez y (e) indica d, más inmovilidad total.

Síntesis de DNA no programable

Es una evaluación de la reparación por escisión en cultivos de células de primates. Se ha estimado que existe una -- fuerte relación entre la pérdida del proceso de reparación -- por escisión y la ocurrencia de tumores en mamíferos.

TOCP

Tetraclorodibenzo-p-dioxina. Se presenta como producto-secundario en la producción del herbicida 2,4,5-T. Extremadamente tóxico.

TPA

12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetato. Se cree que este-compuesto es un potente promotor (inductor) de cáncer de piel.

VIII) BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abou-Donio, M.B.: Organophosphorus Ester-Induced Delayed Neurotoxicity. Annual Review Pharmacology and Toxicology 21, 511-48 (1981).
- 2.- Abou-Donio, M.B.: Sensitivity of the Cat to Delayed Neurotoxicity induced by EPN. Toxicology and Applied Pharmacology. 68, 54-65 (1983).
- 3.- Ahmed, F., Hart, R.: Pesticide Induced DNA damage and -- its Repair in Culture Human Cells. Mutation Research 42, 161-174 (1977).
- 4.- Albert, Lilia: Organochlorine Pesticides Residues in Human Adipose Tissue in México; Results of a preliminary - Study in three Mexican Cities. Arch Environm. Health.- 35 (5), 262-69 (1980).
- 5.- Albert, L.: Residuos de Plaguicidas Organofosforados en algunos Alimentos Mexicanos. Rev. Sociedad Química de Mézico 21 (4), 1977.
- 6.- Albert, L.: Plaguicidas Organofosforados II. Contaminación en algunos quesos mexicanos por Plaguicidas Organofosforados. Rev. Soc. Quim. Mex. 22, 65-72 (1978).
- 7.- Albert, L.: Plaguicidas Organofosforados VII; Residuos - de Plaguicidas Organofosforados en Huevo de Gallina procedente de Monterrey, N.L., Rev. Soc. Quim. Méx. 27 (1), 1983.

8. Algunos Aspectos de la Producción de Plaguicidas. Editorial de Comercio Exterior. 29 (3), 283 (1979).
9. Allan, C.A.: Chemical contaminants in Human Milk. Residue Reviews 19, 1-128 (1983).
10. Allen, A., Koller, L.: Effect of Toxaphene exposure on Immune Response in Mice. J. of Toxicology and Environmental Health. 11, 61-69 (1983).
11. Ames, S., Fahmy, M.: Induction of Micronucleic in Mouse Bone-Marrow by the Insecticide Dursban. Mutation Research 101, 247-253 (1982).
12. Anger, K.W.: Effects of Carbaryl on Variable Internal - Response Rates on Rats. Neurobehavioral Toxicology. 2, 21-24 (1980).
13. Antunes-Madeira, M.C.: Interactions of Insecticides - - with Lipid Membranes. Biochimica et Biophysica Acta - - 550, 384-390 (1979).
14. Antunes-Madeira, M.C.: Interactions of Insecticides - - with Erythrocyte Membranes. Pesticide Biochemistry and Physiology 15, 79-89 (1981).
15. Antunes-Madeira, M.C.: Interactions of Insecticides - - with the Ca^{2+} -pump Activity of Sarcoplasmic Reticulum. - Pesticide Biochemistry and Physiology 17, 185-90 (1982).
16. Ashwood-Smith, M.: The Genetic Toxicology of Aldrin and Dieldrin. Mutation Research 86, 137-54 (1981).

17. Badaeva, L.: Experimental Study of Postnatal Neurotoxic Effects of Chlororganic Pesticides. *Folia Morphol* 29 - (2), 113-114 (1981).
18. Badaeva, L.: Experimental Study of Genotoxic Effects of Chlororganic Pesticides II. *Folia Morphol* 29 (2), 114-115 (1981).
19. Bernal, F.: Determinación de Pesticidas Organoclorados-en Leche Materna. Tesis UNAM 1978.
20. Borkowska, J., Tyburczyk, W.: Effect of Monocrotophos - on the Neurotransmitter System of Central Nervous System. *Pocz Panstw Zakl Hig* 31 (6), 605-10 (1980).
21. Brienfeld, A., Street, J.: Microsomal Activation of - - Chlordane isomers to derivatives that irreversibly Interact with Cellular Macromolecules. *J. Toxicology and Environmental Health*. 7, 193-206 (1981).
22. Brown, A.W.: Ecology of Pesticides. Editorial John - - Wiley and Sons. USA (1978).
23. Burschfield, J.L., Dufty, F.H.: Organophosphate Neurotoxicity; Chronic Effects of Sarin on the Electroencephalogram of Monkey and Man. *Neurobehavioral Toxicology - and Teratology*. 4, 767-778 (1982).
24. Carrere, A.: Microsomal Mutagenicity Studies of Pesticides in Vitro. *Mutation Research*. 57, 277-86 (1978).
25. Carrano, A.V., Thompson, L.: Sister Chromatid Exchange-

- as an Indicator of Mutagenesis. *Nature* 271, 531-33 (1978).
26. Cassia, R.: Cytogenetic Study of Workers Exposed to Methyl Parathion. *Mutation Research*, 103, 71-76 (1982).
 27. Chakravarty, I, Sreedher, R.: Effect of Malathion on -- some Hepatic Enzymes activities on Developing Rats. - - *IRCS Med Sci Libr Compend.* 9(12), 1115 (1981).
 28. Chambers, P.L.: A Possible Site of Action of Dieldrin - in the Brain. *Arch Toxicology Suppl.* 5, 112-113 (1983).
 29. Chen, H., Hseh, J.: Induction of Sister-Chromatid Exchange and Cell-Cycle Delayed in Cultured Mammalian - - Cells treated with 8 Organophosphorus Pesticides. *Mutation Research* 88, 307-310 (1981).
 30. Chen, H., Siriqui, S.: Sister Chromatid Exchange and -- Cell Cycle Delay in Chinese Hamster V 79 treated with 9 Organophosphorus Compounds. *Mutation Research.* 103, -- 307-313 (1982).
 31. Chen, H., Siriqui, S.: Sister Chromatid Exchange and -- Cell Cycle Delay in Chinese Hamster V 79 treated with 17 Organophosphorus Compounds in the presence of a Metabolic Activation System. *Environmental Mutagenesis* 4, 621-624 (1982).
 32. Chernoff, N., Kavlock, R.: Perinatal Toxicity of Endrin in Rodents II. Fetotoxic Effects of Prenatal Exposure - in Rats and Mice. *Toxicology* 21, 141-150 (1981).

33. Cromartie, E., Ritchie, W.: Residues of Organochloride Pesticides and Polychlorinated Biphenyls and Autopsy Data for Bald Eagles 1971-72. Pesticide Monitoring J. 19 (1), 11-14 (1975).
34. Cult, D.R.: Cyclic Nucleotide Concentrations in the Brain of Mice treated with convulsant Bicyclic Organophosphate. Biochemical Pharmacology. 28, 193-196 (1979).
35. Cur Jai Pal, S.: Dis Insecticide Release of Insect Neurohormones a Secondary Effect of Hyperactivity of the Central Nervous System. Pesticide Biochemistry and Physiology. 17, 232-242 (1982).
36. Curtes, J. R., Develang, D.: Late Peripheral Neuropathy due to an Acute Voluntary Intoxication by Organophosphorus Compounds. Clinical Toxicology 18 (2), 1453-462 (1981).
37. Cushman, J., Street, A.: Allergic Hypersensitivity to Insecticide Malathion in Balb/c Mice. Toxicology and Applied Pharmacology 76, 29-42 (1983).
38. Cutkamp, L.: Effects of two Biodegradable 1,1-trichloro 2,2-bis-p-chlorophenyl ethene (DDT) in Cockroach ATPases Biochemical Pharmacology 29, 1065-1067 (1980).
- 39.- Dambaka, M., Mashuska, D.: Effect of prolonged DDVP Toxicity on the Cerebral Cortex of Young Rabbits. Zwierset Lab. 18 (1), 47-51 (1981).

40. Davies, J. E.: Minimizing Occupational Exposure to Pesticides: Epidemiological Overviews. *Residue Reviews* 75, 7-20 (1981).
41. Deacon, M, Murray, F.: Embriotoxicity and Fetotoxicity of Orally administered Chlorypyrifos in Mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 54, 31-40 (1980).
42. Dean, M.F., Sineaton, T.C.: The Influence of Fetal and non Fetal Exposure to DDT on the Testosterona Status of Neonatal Male Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 53, 315-322 (1980).
43. Degreave, M.: Genotoxicity of an Organophosphorus Insecticide: Dimethoate in the Mouse. *Mutation Research* 119, 331-337 (1983).
44. Degrave, M.: Evaluation of the Genetic Risk of an Organophosphorus Insecticide: Trichlorfon. *Bull Soc R Sci - Liege* 50 (1-2), 85-98(1981).
45. Dillon, D.C.: Pesticide Residues in Human Milk. *Food - Cosmet Toxicology* 19 (4), 437-42 (1981).
46. Down, W. H., Chasseaud, L.P.: Effect of repeated Oral-Administration of Phenopharbital or DDT on Hepatic Glutathione S-transferase Activity in Nonhuman Primates. -- *Biochemical Pharmacology* 28, 3525-528 (1979).
47. Duffy, F.M., Burchfield, J.L.: Long Term Effects of an Organophosphate upon the Human Electroencephalogram. To

- xicology and Applied Pharmacology 47, 161-176 (1979).
48. Dulout, T., Pantri, M.: Malathion induced Chromosomal - Aberrations in Bone Marrow Cells of Mice; Dose Relationships. Mutation Research 122, 163-67 (1983).
 49. Dulout, T., Oliveiro, O.: Citogenetic Effect of Mala- - thion assesed by the Micronúcleos Test. Mutation Research 105, 413-16 (1982).
 50. Eckenhausen, F.W.: Organochlorine Pesticide Concentra-- tions in Perinatal Samples from Mothers and Babies. - - Arch Environment Health. 36 (2), 81-89 (1981).
 51. Enviromental Health Criteria 9: DDT and its Derivates.- World Health Organization (1979).
 52. Epstein, S.: "The Carcinogenity of Organochlorine Pesticides". Origins of the Human Cancer 4-C Cold Spring -- Harbor lab. USA (1977).
 53. Frank, R.: Pesticide and PBC in the Gran and Saugeen -- river Basins. J. Grant Lakes Res. 7 (4), 140-54 (1981).
 54. Frey, J.R.: Activation System in Tissue Cultures: Toxi- cology Studies Toxicology 28, 1-12 (1982).
 55. Ghiasuddin, S.M.: Role of Phospholipids in the Inhibitory Action of DDT and Permethrin on the Nerve ATPases of Lobster. Biochemical Pharmacology 31, 1483-89 (1982).
 56. Giardini, V., Aceti.: Test Factor Affecting the Time -- Course of Avoidance Depression After DFP and Paraxon. --

- Neurobehavioral Toxicology and Teratology 3, 335-345 -- (1982).
57. Giardini, V., Meneguez, A.: Behaviorally Augment Tolerance during Chronic Cholinesterase Reduction by Paraxon. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 4, 335-349 - (1982).
58. Gobbetti, A.: Endocrine Modifications Produced by o,p'-DDT in the Male Adult Rat. Pesticide Biochemistry and Physiology 14, 139-43 (1980).
59. Godínez, L.: El Mercado Agroquímico. Agrosíntesis 12 -- (8), 32 (1980).
60. Gordon, W.A., Eckerman, D.A.: Effects of Decamethrin, Chlodimerfon, Baygon and Carbaryl on Spatially Controlled Behavioral of Rats. Toxicology 1, 48-55 (1981).
61. Gupta, M., Baschi, G.: Changes of Acetylcholine, Catecholamines and Aminoacid in Mice Brain Following treatment with Nuracron and Furodan. Toxicology 30 (2), - - 171-75 (1984).
62. Gupta, M.: Effects of Subchronic Administration of Methyl Parathion on in Vivo Protein Synthesis in Pregnant Rat and their Conceptus. Toxicology and Applied Pharmacology 72, 457-468 (1984).
63. Guroff, G.: Molecular Neurobiology. Editorial Marcel -- Dekker Inc. USA (1980).

64. Guzmán, B.M.: Determinación de Insecticidas Organoclorados en Leche Materna. Tesis UNAM (1978).
65. Hassan. M., Fatehyssab, A.S.: Organophosphate Pesticide Dichlorvos-induce Increase in the Rate of Lipid Peroxidation in the Different regions of the Rat Brain Supporting Ultrastructure Findings. Neurotoxicology 2 (1), - 43-52 (1981).
66. Hassan, R.M., Peace, A.J.: Correlation of Serum Pseudocholinesterase and Clinical Course in two Patients Poisoned with Organophosphate Insecticides. Clinical Toxicology 18 (4), 401-406 (1981).
67. Hernhanowics, A., Nawaraka, Z.: The Neutrophil Function and Infections Disases in Workers Occupationally Exposed on Organochloride Insecticides. Int Arch Occup Enviroment Health 50 (4), 329-40 (1982).
68. Hiatt, H.: "Incidence of Cancer in Human". Origen in Human Cancer, Book A Cold Spring Harbor Lab. USA (1977).
69. Hooper, N.K., Ames, B.N.: Toxaphene; A Complex of Polychloroterpenes and a Major Insecticide; is Mutagenic. - Science 205, 591-593 (1979)
70. ICPEMC: Report of ICPEMC Test Group 5 in the Differentiation between Genotoxic and non Genotoxic Compounds. Mutation Research 133, 1-49 (1984).
71. ICPEMC: An Evaluation of the Genetic Toxicity of Dichlor

- vos. Mutation Research 73, 297-309 (1980).
72. IL'hna, V.L.: MestruaI Functions in Women Working with Pesticides. *Pediatr Akush Ginekol* 6, 58-60 (1981).
73. Imamura, T.: Malathion and Phenthoate Carboxyesterases-Activities in Pulmonary Alveolar Macrophages as Indicators of Lung Injury. *Toxicology and Applied Pharmacology* 70, 140-147 (1983).
74. Ireland, J.: Stimulation of Uterine DNA Synthesis by o, p'-DDT. *Biochemical Pharmacology* 29, 1469-74 (1980).
75. Jat, N. R., Srivastova, R.P.: Absortion of Parathion in some Root Crops raised on treated Soils. *Indian J. - - Entmol* 42 (1), 133 41 (1981).
76. Johnson, M.K.: Initiation of Organophosphate-Induced Delayed Neurophathy. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 4, 759-765 (1982).
77. Joy, R.M.: Mode of Action of Lindane, Dieldrin and Related Insecticides in the Central Nervous System. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 4, 813-23 (1982).
78. Joy, R.M.: Proconvulsant Effects of Lindane: Enhancement of Amygdaloid Kindling in the Rat. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 4, 347 354 (1982).
79. Joy, R.M., Stark, G.: The Kindled Zeisure; Proconvulsant of and Modification of Dieldrin in Rats. *Neurobehavioral Toxicology* 2, 117-24 (1981).

80. Joy, R.M.: Convulsive properties of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides in the Cat Central Nervous System. *Toxicology and Applied Pharmacology* 35, 95-106 (1976).
81. Joy, R.M.: Elevation of Brain Cyclic Nucleotides During Acute Dieldrin Exposure. *Bull Environmental Contamination Toxicology* 28, 611-16 (1982).
82. Kaminski, N., Roberts, J.: The Effect of DDT and Dieldrin in the Rat Peritoneal Macrophages. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 17, 191-195 (1982).
83. Kaphalia, B.S.: Chlorinated Pesticides Residues in Blood, Plasma and Adipose Tissue of Normal and Exposed Human Population. *Indian J Med Res* 77, 254-57 (1983).
84. Karanth, N.C: Insecticidal Residues in Vegetables obtained from Soil Treated with HCH. *J Food Sci Technology* 19 (1), 14-19 (1982).
85. Kavlock, R.J., Chernoff, N.: Perinatal Toxicity of Endrin in Rodents I. Fetotoxic Effects of Prenatal Exposure in Hamsters. *Toxicology* 13, 155-165 (1979).
86. Kazemara, N., Naouhika, I.: Effect of Repeated Oral Administration of Phenobarbital or DDT on Hepatic Glutathione S-Transferase Activity in non-human Primates. *Biochemical Pharmacology* 28, 3525-28 (1979).
87. Khandekar, S.S.: Organochlorine Pesticide Residues in Eggs and Milk available in Bombay Markets. *Sci Cult* 47

- (40), 137-39 (1981).
88. Kimel, D.C.: Alimentación y Agricultura; Opinión de las Naciones Unidas. Perspectivas Económicas No. 12, 8-13- (1980)
 89. Kilikis, S.D.: Monitoring of DDT, PBCs and Others Organochlorine Compounds in Marine Organisms from the - - North Aegen Sea. Bull Enviroment Cont Toxicology 26 (4), 496-501 (1981).
 90. Kobayashi, N., Yuyama, A.: Effects of Organophosphorus-Compounds, DDVP and Fenintrothion in Brain Acetylcholine content and Acetylcholinesterase Activity in Japanese Quail. Toxicology 28, 219-227 (1983).
 91. Lamartiniere, C., Luthest, M.: Altered Imprinting of -- Rat Liver Monoamine oxidase by o,p'-DDT and Methoxychlor. Biochemical Pharmacology 31 (9), 647-51 (1982).
 92. Lamas, J.: The Effects of Herbicides on the Ultrastructure of Plants Cells. Residue Reviews 47, 167-69 (1973).
 93. Lehatzky, K.: Effect of Pesticides on Central and Peripheral Nervous System Functions on Rats. Neurobehavioral Toxicology and Teratology 4, 665-669 (1982).
 94. Madkhkar, B.V., Matsumara, F.: Comparation of Induction Patterns of Rat Hepatic Microsomal Mixed-Function Oxidases by Pesticides and Related Chemicals. Pesticide Biochemistry and Physiology 11, 301-08 (1979).

95. Madhukar, BV., Matsumara, F.: Differences in the Nature of Induction of Mixed Function Oxidases System on the -- Rat Liver Among Phenopharbital, DDT, 3-MC and TCDD. *Toxicology and Applied Pharmacology* 61, 109-118 (1981).
96. Mahwood, A., Agerwal, N.: Alterations in the Intestinal-Brush Border Membranes Structures and Function in Chronic DDT-Exposed Monkeys. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 12, 1469-1474 (1980).
97. Mahwood, A., Agerwal, N.: Effect of a Single Oral dose - of DDT on Intestinal Uptake of Nutrients and Brush Bor--der Enzymes in Protein-Calorie-Malnourished Monkey. *Pes--ticide Biochemistry and Physiology* 15, 143-148 (1981).
98. Mahwood, A., Agerwal, N.: Acute Dieldrin Toxicity: Effect on Uptake of Glucose and Leucine and on Brush Border en--zymes in Monkey Intestine. *Chem-Biol Interact* 37 (1-2) - 165-70 (1981).
99. Malik, J.K.: Toxicity and Metabolism of Malathion and -- their Impurities in isolated Rat Hepatocytes; Role of -- Glutathione. *Toxicology and Applied Pharmacology* 66, -- (10), 69-76 (1982).
100. Mankowska, N.: Development of Resistance to Carbamate -- and Organophosphate Insecticides in Flies (*musca Domesti*ca) and Cockroaches (*Blattella germanica*). *Rocz. Panstw-Zakl Hig* 32 (2), 163-67 (1981).

101. Mant de Camps: Contaminations of Human Milk with Chlorinated Pesticides in Guatemala and El Salvador. Arch Environmental Contamination Toxicology 8, 43-58 (1979).
102. Masayoshi, E., Seifest, J.: Organophosphorus and Methyl-Carbamates as Teratogens. Toxicology and Applied Pharmacology 54, 20-30 (1980)
103. Maslanky, C.J., Williams, G.M.: Evidence for an Epigenetic mode of Action in Organochlorine Pesticide Hepatocarcinogenety; A lack of Genotoxicity in Rat, Mouse and - - Hamster. J. Toxicology and Environmental Health 8, 121- - 130 (1981).
104. Matin, M.A.; Effect of Diacetylmonoxime and Atropine on Malathion-Induce Changes in Blood Glucose level and Glycogen content of certain Brains Structures of Rats. Biochemical Pharmacology 31 (9), 1801-1803 (1983).
105. Matsumara, F., Chiasuddin, S.M.: DDT Inhibition of Calcium Magnesium ATPase from Peripheral Nerves and Muscle of Lobster. Biochem Biophys Res Commun 103 (1), 31-7 -- (1981).
106. Meany, J., Pocker, Y.: The in Vivo Inactivation of Lactate Dehydrogenase by Organochlorine Insecticides. Pesticide Biochemistry and Physiology 11, 232-42 (1979).
107. Mehrotra, B.D., Bansal, S.K.: Comparative Effects of - - Structurally related Cyclodiene Pesticide on ATPases. J.

- Appl Toxicology 2 (6), 278-83 (1982).
108. Melnikov, N.: Chemistry of Pesticides. Residue Reviews-- 36, 1-170 (1971).
 109. Miller, D.B.: Neurotoxicity of the Pesticidal Carbamates- Neurobehavioral Toxicology and Teratology 4, 779-81 (1982).
 110. Misawa, M., Doull, J.: Teratogenic Effects of Cholinergic Insecticides in Chick Embryos I. Toxicology and Applied - Pharmacology 57, 20-29 (1981)
 111. Misra, S.: Persistence of Aldrin and Dieldrin Residues in Potatoes. J. Food Sci Technol 19 (1), 11-14 (1982).
 112. Mitchell, C.L.: Nervous System Toxicology. Raven Press - USA (1982).
 113. Mitoš, P., Mizawa, M.: Teratogenic Effects of Cholinergic Insecticides in Chick Embryos II. Biochemical Pharmacology 30 (6), 2225-35 (1981).
 114. Morey, S.J., Smith, Z.: Studies on Phytotoxic Effects of some modern Insecticides to Cucurbits. Haryana Agricul - Uni J Res 10 (4), 509-16 (1981).
 115. Morgan, D.R.: Morbidity and Mortality in Workers Occupatio_{nally} Exposed to Pesticides. Arch Enviromental Contamina_{tion} Toxicology 9, 249-282 (1980).
 116. Mount, M., Oshma, F.: Carbaryl; A Literature Review. Resi_{due} Reviews 80, 1-60 (1981).

117. Mulla, M.S.: Distribution, Transport and Fate of the Insecticides Malathion and Parathion in the Environment. - Residue Reviews 81, 1-159 (1981).
118. Mulla, M.S., Niam, L.S.: Biological and Environmental impacts of the Insecticides Malathion and Parathion on Non-target biota aquatic Ecosystem. Residue Reviews 78, -- 101-135 (1981).
119. Muñoz-Blanco, J.: Effects of Lindane on GABA and other Neurotransmitter Amino Acids levels in the Rat Cerebellum and Cerebreum. Rev Esp Fisiol 38 (3), 355-57 (1982).
120. Murray, F., Staples, R.: Teratogenic Potential of Carbaryl given to Rabbits and Mice by Gavage or by Dietary Inclusion. Toxicology and Appl Pharmacology 51, 81-89 - - (1979).
121. Murthy, C.S.: Effects of Pesticides on Photosynthesis. - Residue Reviews 86, 107-32 (1983).
122. Narahashi, T.: Chemicals as tools in the study of excitable membranes. Physiology Reviews 54, 813-889 (1974).
123. Nageswara, T., Subrahmayam, D.: Effect of DDT on Adipose Tissue Lypolysis in Rat. Toxicology 20, 229-35 (1981).
124. Narahashi, T.: Cellular and Molecular Mechanism of Action of Insecticides; Neurophysiological Approach. Neurobehavioral Toxicology and Teratology 4, 753-58 (1982).

125. Nicholas, A., Michele, V.: Induction of Sister-Chromatid Exchanges in Cultured Human Cells by Malathion. *Mutation Research* 87, 167-172 (1979).
126. Niemi, W. D., Weba, G: DDT and Sodium Transport in the Eel Electroplaque. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 14, 170-177 (1980).
127. Nishio, A., Uyiki, E.: Induction of Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells by Organophosphate Insecticides and their Oxygen analogs. *J of Toxicology and Environmental Health* 8, 939-49 (1981).
128. Oablika, J., Utz, C.: DDT and Inflammatory Response. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 12, 257-63 (1979).
129. O'Brien, R., Hilton, B.: The Effect of DDT and its analogs on the Fragility of Human Erythrocytes. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 9, 231-36 (1978).
130. Oehmichen, M., Besserer, K.: Forensic Significance of Acetylcholinesterase Histochemistry in Organophosphate Intoxication. *Z Rechtsmed* 89 (1), 149-65 (1982).
131. Ohkawa, H., Oshita, H.: Comparison of Inhibitory Activity of various Organophosphorus Compounds against AChE and NTE of Hens with respect to Delayed Neurotoxicity. *Biochemical Pharmacology* 290, 2721-2727 (1980).
132. Olsen, K.L., Matsamura, F.: Behavioral Effects of Juvenile Rats from Perinatal Exposure to Low levels of Toxaphene

and its Toxic Compounds, Toxicant A and Toxicant B. Arch Environm Contam Toxicology 9, 247-57 (1980).

133. Olsen, K. L., Boush, G.M.: Pre- and Postnatal Exposure - to Dieldrin. Pesticide Biochemistry and Physiology 13, 20-30 (1980).
134. Organophosphate Insecticide Poisoning. Clinical Toxicology 15 (2), 189-191 (1979).
135. Patil, T.N.: Differential Inhibition Response caused by DDT on Oligomycin-Sensitivity Mg^{2+} -ATPases Activity. Nature of the Requeriments for DDT Sensitivity. Pesticide-Biochemistry and Physiology 12, 205-15 (1979).
136. Perry, Guthrie.: "Introduction to Enviromental Toxicology. Pesticides". Editorial Elsevier. New York (1980).
137. Pesticides' 72. Chemical Week, June 21, 34.70 (1972).
138. Plan de Desarrollo de Fertimex en la Producción, Formula ción y Comercialización de Insecticidas, Vol 1, México - (1981).
139. Plucknett, D.: Agricultural Research and Third World - - Food Production. Science 217, 215-19 (1982).
140. Pollock, C. K., Krasnec, J.R.: Rat Hepatic Microsomal En zyme Induction by pretreatment with Toxaphene and Toxa- - phene fractions. J. of Toxicology and Enviromental - - Health 11, 355-63 (1983).

141. Porting, J., Stein, K.: Neuropharmacological Effects of isomers of Hexachlorocyclohexane; Selective Inhibition of (myo-) clonic seizures as a sequel to CNS Excitation by gamma-isomers. *Neuropharmacology* 20, 753-80 (1981).
142. Ray, S.: Possible Involment of Central Cholinergic Mechanism in Carbaryl Induced in Levels of 5-hidroxiindol-acetic and Homovanilic acid. *IRCS Med Sci Libr Compend* 11-(2), 168-69 (1983).
143. Recomendaciones de mezclas de Insecticidas para el cultivo del Algodón, por la Dirección General de Sanidad Vegetal. *Agrosíntesis* 12 (8), 32 (1980).
144. Red, K.A.: Organochloride Pesticides in Adipose Tissues of Pearsons from Ciudad Juárez, México, *J Enviromental Health* 46 (1), 25-27 (1983).
145. Reuber, M.D.: Carcinogenity of Lindane *Enviromental Research* 19, 460-481 (1979).
146. Reuber, M.D.: Carcinomas and Other Lesions of the Liver in Mice Ingestion of Organochlorine Pesticides. *Clinical Toxicology* 13(2), 231-256 (1978).
147. Reuber, M: Carcinogenicity of Toxaphene; A review. *J of Toxicology and Enviromental Health* 5, 729-48 (1979).
148. Reuber, M.: Carcinogenecity of Dichlorvos. *Clinical Toxicology* 18(1), 47-84 (1981)
149. Robacjar, K.M., Julkami, A.P.: Pesticide Induce Changes-

- in the Mouse Hepatic Microsomal Cytochrome P-450-dependent monoxygenase System and other Enzymes. *J Environmental Sci Health B16* (5), 529-45 (1981).
150. Rodnitsky, R.L., Williams, E.A.: Exposure of Ingested Parathion on Neurobehavioral Functions. *Clinical Toxicology* 13(3), 347-59 (1978).
151. Robinson, A., Stance, C.: The Estrogenic Activity of DDT. Correlation of Estrogenic Effect with Nuclear levels of Estrogen Receptors. *Life Science* 31 (22), 2479-84 (1982).
152. Rossi, L.: Carcinomas and Other Lesions with Technical grade DDT in Hamsters. *Cancer Research* 42 (2), 776-81 (1981).
153. Roux, F., Treich, I.: Different levels of Changes induced by the Insecticide Lindane in Cultured C-6 Glioma Cells. *Toxicology* 17, 261-64 (1980).
154. Roux, F., Treich, I.: Effect of Lindane on Mouse Peritoneal Macrophages. *Toxicology* 11, 259-69 (1978).
155. Russel, F.R.: Organochlorine Residues in Golden Eagles - US 1964-1971. *Pest Monitoring J.* 8(1), 37-43 (1974).
156. Saigal, S.: Effect of Select Pesticides on Alkaline and Acid Phosphatase in the Rat. *Toxicology Letters* 12 (2-3), 177-80 (1982).
157. Sanyal, B., Agerwal, N.: Effect of Single Oral Dose of DDT on the Lipid Metabolism of Rhesus Monkey. *Pesticide*

- Biochemistry and Physiology 12, 31-37 (1979).
158. Sexena, M.C., Sidiqi, M.: Role of Chlorinated Hydrocarbon Pesticides in Abortions and Premature Labour. Toxicology 17(3), 323-31 (1980).
 159. Schmitt, C.J.: Organochlorine Residue in Fish; National Pesticide Monitoring Program, 1970-1974. Pesticide Monitoring Journal 14 (4), 136-206 (1981).
 160. Schwetz, B., Iaset, H.: Teratogenic Potential of Dichlorvos given by Inhalation and Gavage to Mice and Rabbits. Teratology 20, 383-386 (1979).
 161. Selim, R.: Los Estados Unidos, Granero Mundial. Perspectivas Económicas No. 12, 14-19 (1980).
 162. Shankland, D.I.: Neurotoxic Action of Chlorinated Hydrocarbon Insecticides. Neurobehavioral Toxicology and Teratology 4, 805-811 (1982).
 163. Sharma, R.P.: Immunologic Considerations in Toxicology-Vol 1 CRC Press USA (1981).
 164. Shivapurkar, A., Poirier, L.: Decreased levels of S-adenosylmethionine in the livers of Rats fed Phenobarbital and DDT. Carcinogenesis 3(5), 589-91 (1982).
 165. Siddiqui, M.K.: Chlorinated Hydrocarbon Pesticides in Blood of Newborn Babies in India. Pesticide Monit. J. 15(2), 77-79 (1981).

166. Skaare, J. U.: Persistent Organochlorinated Compounds in Norwegian Human Milk in 1979. *Acta Pharmacol Toxicology* 49(5), 384-89 (1981).
167. Sobti, R., Krishan, A.: Cytokinetic and Citogenetic. - - Effect of some Agricultural Chemical in Human Lymphoide-Cells in vitro: Organophosphates. *Mutation Research* 102, 89-102 (1982).
168. Soderlund, D. M., Helmuth, D.W.: Selective Inhibition of separate Esterases in Rat and Mouse Liver Microsomes Hydrolysing Malathion and Permethrin. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 17, 162-169 (1981).
169. Solim, S, Fermer, J.: Is Delayed Neurotoxicology a Property of all Organophosphorus Compounds ?. A Study with a Model Compound; Parathion. *Toxicology* 23, 267-79 (19--82).
170. Spyker, C.J.: Immunoteratology of Chlordane; Cell Mediated and Humoral Immune Responses in Adult Mice Exposed - in Utero. *Toxicology and Appl Pharmacol.* 62, 402-8 (1982).
171. Srivastava, A., Mishra, J.: Effects of Lindane in Carbohydrate Metabolism in Blood Chloride in the Indian Cat - fish. *Acta Hydrobiol. Zool.* 24 (2), 175-81 (1982).
172. Stein, K., Porting, S.J.: Neuropharmacobiological Effects of Isomers of Hexachlorohexene. 3. An account of the -- Convulsant Activity of the gamma-isomers in Rats. *Neuro pharmacology* 20, 1017-1024 (1981).

173. Story, D., Freedland, R.: The Effect of o,p'-DDT feeding and Liver Serine Dehydratase in Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 50, 329-35 (1979).
174. Story, D., Triebwasser, K.: Nitrogen Metabolism in o,p'-DDT on Fed Rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 63, 275-80 (1982).
175. Talcott, R.E.: Ethylesterases as Indicators of Liver - - Damage I. Studies on Malathion Carboxiestereases. *Toxicology and Applied Pharmacology* 65, 69-74 (1982).
176. Te-Hsieu Ma, Anderson, V.: *Trandescantia*-Micronúcleo - - Test on the Genotoxicity of Malathion. *Enviromental Mutagenesis* 9, 127-37 (1983).
177. Teichert, K.: Changes in Rat Carbohydrate Metabolism after Acute and Chronic treatment with Dichlorvos. *Toxicology and Applied Pharmacology* 47, 323-33 (1979).
178. Tezuka, H., Suzuki, R.: SCE and Chromosomal Aberrations- in Culture Chinese Hamster Cells treated with Pesticides positive in Microbial reversion assays. *Mutation Research* 119, 331-37 (1983).
179. Thakore, K., Karnik, A.: Sequential Changes in Lactate, Isocitrate and Malate Deshydrogenases in Mice exposed to Technical grade BHC and their possible Relationships to Liver Tumors. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 15, 262-266(1981).

180. Thakore, K., Karnick, A.: Early Changes in Serum Proteins and Liver Isoenzymes in Mice Exposed to Technical BHC -- and their Relationships with Tumors. *Toxicology* 19, 31-37 (1981).
181. The Merck Index. Ninth Edition. Merck & Co. Inc (1976)
182. Trajkovic, D., Gordena, M.: Effects of Trichlorfon and Parathion in Steroid Hormones Binding to Cytosol Receptors of Different target Tissue of Rat. *Acta Biol Med-Exp* 6(1), 71-75 (1981).
183. Triebwasser, K.C., Story, D.: The Effect of Dietary o,p' DDT on Ureagenesis from Ammonia by isolated Rat Hepatocytes. *Toxicology and Appl Pharmacology* 47, 237-244 (1979).
184. Trotman, C., Desarshd, D.: Effect of Toxaphene on the Binding of ³H-labeled Oubain and Dopamine to Rat Brain Synaptosomes. *Toxicology letters* 18, 323-30 (1983).
185. Tong, C., Williams, C.: Epigenetic Membrane Effects of a possible Tumor Promoting Type in Cultured Liver Cells by the non-genotoxic Organochlorine Pesticide Chlordane and Heptachloro. *Carcinogenesis* 3(10), 1175-78 (1982).
186. Tsushimoto, G., Chang, C.: Cytotoxic, Mutagenic and Cell Cell Communication Inhibitory Properties of DDT, Lindane and Chlordane on Chinese Hamster Cells in Vitro. *Arch - Enviromental Contamination Toxicology* 12, 721-30 (1983).

187. Ushiyama, K.: Recent Problems in Hygienic Chemistry, - - Food and Environmental Contaminants. Arch Pharmacology - Research 4 (1), 63-74 (1981).
188. Uppal, R.P.: Effects of Technical Malathion and DDT on - the Action of Chropromazine, Diazepam and Pentobarbitane with reference to Fighting Behavioral in Mice. Curr Sci 51 (17), 849-55 (1982).
189. Unger, M., Olsen, J.: Organochlorine Compounds in the -- Adipose Tissue of Deceased Persons with o without Cancer: A Statistical Survy of some Potential Confunders. Enviromental Research. 29, 371-76 (1982).
190. Unger, M., Olsen, J.: Organochlorine Compounds in the -- Adipose Tissue of Deceased People with and without Cancer. Enviromental Research. 23, 257-263 (1980).
191. Vanderkar, M.: Cholinesterasa and Organophosphorus Poi--soning. Residue Reviews. 75, 67-74 (1981).
192. Vardya, V., Patankar, M.: Mutagenic Effects of Monocroto^ophos an Insecticide in Mammalian Test System. Indian J - Med Res 76, 912-17 (1982).
193. Vrochinski, K.K.: Pesticide Stability in Water. Khim - Sels'sk H Klus 10, 43-45 (1981).
194. Wang, C.: Kinetic Analys of Species to Organophosphate - Insecticides. Toxicology and Applied Pharmacology 66, - 409-419 (1982).

195. Wasseman, M.: Premature Delivery and Organochlorine Compounds Polychlorinated Byphenyls and some Organochlorine Insecticides. *Environmental Research* 28, 106-112 (1982).
196. Watson, L.D.: Pesticide Management and Insecticide Resistance. Editorial Academic Press. USA (1979).
197. Weitman, S., Vodienick, M.: Influence of Pregnatory on - Parathion Toxicity and Disposition. *Toxicology and - - Applied Pharmacology* 77, 215-224 (1983).
198. Wendall K.M.: Minimizing Occupational Exposure to Pesticides; Population at Exposure to Pesticides. *Residue -- Reviews* 75, 21-35 (1981).
199. Wester, R.C., Malbach, H.J.: Malathion Percutaneuos Absorption after Repeated Administration to Man. *Toxicology and Applied Pharmacology* 68, 116 119 (1983).
200. Whorton, M., Avashia, B.: Testicular Function among Carbaryl Exposed Employees. *J. Toxicology and Environmental Health* 5, 529-41 (1979).
201. Wicker, G.M.: Exposure of Field Workers to Organophosphorus Insecticides: Cotton. *Arch Environmental Contam Toxicology* 8, 433-444 (1979).
202. Wicker, G.M.: Exposure of Field Workers to Pesticides: - Sweet Corn and Peaches. *Arch Environmental Contam Toxicology* 8, 175-182 (1979).

203. Wild, D.: Mutagenicity Studies on Organophosphorus Insecticides. *Mutation Research* 33, 135-50 (1979).
204. Wilderman, C., Lacontie, J.: The Mutagenicity in Procar-
yotes of Insecticides, Acaricides and Nematicides. *Re-
sidue Reviews* 89, 130-78 (1983).
205. Wortman, S.: Estrategias para vencer al Hambre Mundial.-
Perspectivas Económicas No. 12, 20-25 (1980).
206. Yamagushi, I. F., Matsumara, F.: Heptacloro Epoxide; - -
Effects on Calcium mediated transmitter release from - -
Brain Synaptosomes in Rat. *Biochemical Pharmacology* 29,-
1815-1823 (1980).
207. Yehía, A.T.: Quantitative Structure Activity Relation- -
ship of DDT analogs. *Pesticide Biochemistry and Physio-
logy* 20, 115-123 (1983).
208. Zendzian, R.P.: Neurological Testing and Regulatory Scien-
ce. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 4, 749- -
751 (1982).