

50524
78



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**IDENTIFICACION DE PARATION
EN CASOS DE INTOXICACION
FORENSE.**

T E S I S I N A

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A:

OFELIA PEREZ PORRAS

ASESOR: QFB. ISIDRO HINOJOSA LOPEZ

MEXICO, D.F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE CORTIN**

A



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS.

Al Q.F.B. Isidro Hinojosa López.

Por brindarme su apoyo y confianza
en la realización de ésta tesina.

A la M en C Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara.

Por su apoyo, paciencia y provechosos
comentarios

A los miembros del jurado.

por sus observaciones y comentarios
realizados para el mejoramiento del
presente trabajo.

Q.F.B. Ma de los Angeles Vidal Millán.

Q.F.B. Enriqueta Castrejon Rodríguez.

Q.F.B. Isidro Hinojosa López.

Q.F.B. Valentín Islas Pérez

M en C Ma. Teresa Griselda Fuentes Lara.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA.

A mis padres.

A quienes los estoy eternamente agradecida, ya que tanto en los en los momentos malos y buenos siempre me brindan su cariño, amor y apoyo incondicional. Gracias por ser mis padres y por enseñarme a luchar por lo que quiero.

A mis hermanos.

Kari, a ti a quién tanto admiró y quiero, te dedico éste trabajo sin ti no lo hubiera logrado.

Rodri, a tí que eres el pequeño, por tú cariño y comprensión.

A Mamá Ofe.

Aunque ya no estás conmigo, te dedico mi trabajo, como te lo prometí, gracias por tús consejos y por tú cariño.

C

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTENIDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO.

RESUMEN	1.
INTRODUCCIÓN.....	2.
1. TIPOS DE PLAGUICIDAS.....	4.
1.1. Clasificación según el organismo en que actúan.....	4.
1.2. Clasificación de acuerdo a su estructura química.....	4.
1.3. Clasificación toxicológica según la Organización Mundial de la Salud.	5.
1.4. Exposición a plaguicidas.....	7.
2. PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.....	9.
2.1 Estructura química de los compuestos organofosforados.....	9.
2.2 Propiedades fisicoquímicas de los compuestos organofosforados.....	12.
2.3 Recomendaciones en el manejo de pesticidas.....	13.
3. GENERALIDADES.....	15.
3.1. Nombres comerciales.....	15.
3.2. Presentaciones comerciales.....	15.
3.3. Nombre químico.....	16.
3.4. Fórmula condensada.....	16.
3.5. Fórmula desarrollada.....	16.
3.6. Peso molecular.....	16.
3.7. Propiedades físicas.....	16.
3.8. Solubilidad.....	16.
3.9. Estabilidad.....	16.
3.10. Absorción, Biotransformación y Eliminación.....	17.
4. MECANISMO DE ACCION DE LOS PLAGUICIDAS INHIBIDORES DE... LA ACTIVIDAD ACETILCOLINESTERASA.....	19.
5. ASPECTOS MEDICO LEGALES.....	24.
5.1. Muestras de análisis toxicológico.....	25.

E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.	DETERMINACION.....	28.
7.	CONCLUSIONES.....	38.
8.	BIBLIOGRAFIA.....	39.
	GLOSARIO.....	42.
	ANEXOS.....	46.

F

TESIS COM FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Los pesticidas organofosforados se usan como insecticidas para erradicar los insectos en la casa, en la agricultura y en sectores forestales. La combinación de dos o más diferentes insecticidas manufacturados incrementa su efectividad. Esto permite el control de varios insectos con una dosis única, pero también ocasiona una alta toxicidad para el hombre. Debido a que se presenta un número alto de incidencias ó envenenamientos por insecticidas del tipo organofosforados que por sus características fisicoquímicas y estructurales, presentan, una toxicología aguda, difícil de revertir, se hace necesario realizar una revisión tanto de su toxicología como de su mecanismo de acción y muy en especial la metodología que permita detectar y determinar la presencia y/o la cantidad del insecticida en la matriz que se presente.

Estos casos son de dos tipos principalmente los que ocurren en la zona rural que son consecuencia del desconocimiento en el uso y manejo de estas sustancias por parte de las personas que las manipulan durante sus labores agrícolas, frecuentemente el envenenamiento se debe a la exposición dérmica e inhalatoria y en el caso de la zona urbana donde son de tipo accidental y con fines de suicidio por ingestión oral. El mecanismo de toxicidad de los insecticidas organofosforados es a través de la inhibición de la acetilcolina estereasa originando la acumulación de acetilcolina en la sinapsis del nervio que trae como consecuencia casos fatales por envenenamiento con estos tóxicos.

Es por ello que el presente trabajo monográfico tiene como propósito, el de proveer información general sobre el mecanismo de toxicidad de los insecticidas organofosforados y sus efectos adversos a la salud; además de un procedimiento analítico por cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas para la detección de paratión como herramienta forense. No descartando que al problema le puede anteceder: una exposición laboral, accidental, suicidio u homicidio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN.

Los plaguicidas son importantes en el combate de plagas agrícolas y de vectores implicados con la transmisión de diversas enfermedades que afectan al hombre. No obstante, estos productos también causan problemas, entre los cuales destacan las intoxicaciones humanas(1).

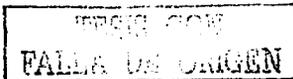
El rendimiento de las cosechas en México depende cada día más del uso de estas sustancias químicas, y debido a la resistencia desarrollada por algunas plagas, cada vez se necesita aplicar mayores cantidades de plaguicidas para mantener los rendimientos promedio en cada cultivo(1).

Los promedios generales de producción y de consumo mundiales de plaguicidas se han incrementando aceleradamente especialmente en países en desarrollo; en la actualidad sus ventas ascienden a varios millones de dólares. En el mercado existen cerca de 1500 ingredientes activos de plaguicidas y 60,000 preparaciones comerciales ó formulaciones de los mismos. Simultáneamente con el aumento del uso de plaguicidas, crecieron muy significativamente los accidentes y enfermedades asociadas. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, anualmente se intoxican dos millones de personas por exposición directa ó indirecta a plaguicidas. De este total, las $\frac{3}{4}$ partes de afectados pertenecen a los países subdesarrollados, donde únicamente se utiliza el 25% de la producción mundial de plaguicidas(3).

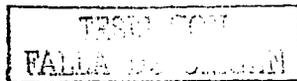
El hecho de que estos productos químicos tengan un papel trascendental en el desarrollo económico del mundo no quiere decir que sean inocuos. Aún cuando se utilicen debidamente, los plaguicidas producen efectos secundarios y su uso continuo y a gran escala ocasiona daños en la salud de la población expuesta a corto y largo plazo(1,6).

El uso indiscriminado de estos productos tóxicos entre trabajadores que en su mayoría, están bajo riesgo y carecen de prácticas adecuadas para la utilización de plaguicidas, sugiere la posible existencia de intoxicaciones agudas y crónicas que pueden llegar hasta la muerte. Sin embargo se desconoce la magnitud real del problema, debido a la falta de datos acerca de la incidencia y prevalencia de diversos daños causados por el uso inadecuado de estas sustancias(1,3).

La Ley general Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos, define a los plaguicidas como "toda sustancia, en cualquier estado físico que se emplee para la prevención combate de las plagas y enfermedades"; se entiende como plaga "todo agente biológico que altere en alguna forma el desarrollo normal de una planta, causándole la muerte o daños de alguno o varios de sus órganos con la consecuente disminución de su rendimiento"(1). Los insecticidas representan sólo un grupo de plaguicidas que se usan en grandes cantidades y que tienen antecedentes de causar efectos tóxicos en el hombre.



El uso de los plaguicidas puede ser dividido en dos grandes periodos: antes de la Segunda Guerra Mundial predominaban los plaguicidas elaborados con arsénico, azufre, estricnina y Rotenona. Los dos últimos son compuestos extraídos de plantas, por lo que se conocen como plaguicidas de origen botánico(2,3). Al finalizar la guerra, estos compuestos fueron reemplazados por otros más efectivos y de menor precio, como el Dicloro-Difenil-Triclorometano (DDT). Es así como se inicia la era de los plaguicidas químicos, cuya industria ha venido incrementándose aceleradamente su producción y consumo(6).



1. TIPOS DE PLAGUICIDAS.

Debido a la gran variedad de compuestos que son utilizados como plaguicidas existen diferentes clasificaciones, de las cuales las más difundidas son las que consideran su uso, su estructura química y su toxicidad aguda(1).

1.1. Clasificación basada en el organismo sobre el que actúan.

Cuadro 1. Clasificación de acuerdo al organismo en el que actúan.

TIPO DE PLAGUICIDA	ORGANISMO QUE INTERESA CONTROLAR
Insecticida.	Insectos
Acaricida	Acaros
Herbicida	Plantas indeseadas
Raticidas	Roedores
Larvicida	Hormigas
Formicida	Pulgas
Pulguicida	Piños
Nemátocida	Nemátodos
Molusquicida	Moluscos
Funguicida	Hongos
Bacteriostático	Bacterias
Bactericida	

1.2. De acuerdo a su estructura química

Sobre la base de su estructura química se dividen en:

- Compuestos organofosforados: paratión, malatión etcétera.
- Compuestos organoclorados: Diclorofenil- tricloroetano.
- Derivados de lindano (clordano, heptacloro, aldrin, dieldrin, hexaclorobenceno)
- Carbamatos.
- Derivados de cloronitrofenol.
- Compuestos orgánicos de estaño.
- Derivados de bupirilos.
- Derivados de ácido fenoxiacético.
- Derivados de triazina.
- Compuestos químicos inorgánicos: arsénico, talio, fluoruros, mercurio, cianuros, antimonio, selenio, plomo, bromuro de metilo, fósforo blanco.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Algunos de los productos, comerciales, llevan el nombre principal del compuesto químico utilizado en su elaboración, otros son conocidos por nombres que no tienen ninguna relación con la fórmula(1).

1.3. Clasificación toxicológica según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La O.M.S. desarrolló, en 1978, una clasificación según su grado de peligrosidad, entendiéndose ésta como su capacidad de producir daño agudo a la salud cuando se dan una o múltiples exposiciones en un tiempo relativamente corto(4). La clasificación distingue entre:

- a. Formas de mayor y menor riesgo de cada producto.
- b. Ingrediente activo, y
- c. formulaciones

Esta clasificación se basa en la dosis letal media DL_{50} (mg/Kg) aguda, por vía oral o dérmica en ratas expuestas. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de los plaguicidas según su peligrosidad recomendada por la Organización Mundial de la Salud.

CLASE	ORAL		DÉRMICA	
	Sólidos* (mg/kg)	Líquidos* (mg/kg)	Sólidos (mg/kg)*	Líquidos (mg/kg)*
Ia Extremadamente peligroso	5 ó más	20 ó menos	10 ó menos	40 ó menos
Ib Altamente peligroso	5 - 50	20 - 200	10 - 100	40 - 400
II Moderadamente peligroso	50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 - 4000
III Ligeramente peligroso	Más de 500	Más de 2000	Más de 1000	Más de 4000

* Estado físico del ingrediente o formulación que se clasifica.

La directriz de etiquetado de plaguicidas de la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) recomienda que las etiquetas de los productos incluyan frases de advertencia que indica el grado de peligrosidad, una banda de color diferente por cada uno y símbolos pictográficos para cada categoría(5). En la que se consideran cuatro categorías según la toxicidad del plaguicida expresada en DL_{50} (mg/Kg.). (Cuadro 3)

TESIS CON
FALLA DE CALIBRE

Cuadro 3: Clasificación de los plaguicidas según su toxicidad expresada en DL₅₀.

SÍMBOLO	CATEGORÍA DE LA OMS.	FRASE DE ADVERTENCIA	COLOR DE LA BANDA
Una calavera en un rombo	Clase IA Extremadamente peligroso. (paratión, Dieldrin)	"Muy tóxico"	Rojo
Una calavera en un rombo.	Clase IB Extremadamente peligroso. (Aldrin, Diclorvós)	"tóxico"	Rojo
Una cruz en un rombo	Clase II Moderadamente peligroso. (DDT, clordano)	"Dañino"	Amarillo
-----	Clase III Ligeramente peligroso (Malatión)	"Cuidado"	Azul
-----	Clase IV Plaguicidas que parecen no representar peligro en condiciones normales de uso.		Verde

Cabe advertir que esta clasificación es limitada, sólo mide la toxicidad aguda, es decir los efectos a corto plazo, y no indica nada sobre los efectos crónicos. Un plaguicida que aparece con la banda verde, como "aparentemente inocuo" puede sin embargo, causar efectos crónicos graves. Por lo anterior no debe ser sinónimo de que el "plaguicida es seguro"(5).

Un hecho de especial importancia en el campo agronómico y toxicológico, verificado por diferentes estudios, es la comprobación de que con frecuencia la concentración del ingrediente activo indicada en la etiqueta del producto formulado no corresponde a la realidad, presentándose situaciones tanto por exceso como por defecto. Así mismo, se ha reportado la presencia de impurezas tóxicas que hacen que el producto final tenga una toxicidad diferente(5,7)

Las preparaciones de plaguicidas incluyen además del principio activo:

- Sustancias transportadoras (vehículos), usualmente diluyentes, como agua y derivados de petróleo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Aditivos que modifican las propiedades del líquido, otorgándoles otras características como absorción, retención y adhesión. Hay que tener en cuenta las consecuencias de estas sustancias, que constituye de por sí gran parte del producto comercial, y su efectos adversos que a veces exceden el de los ingredientes activos. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el cloroformo. Potentes agentes tóxicos hepáticos y del sistema nervioso central, pueden emplearse como ingredientes "inertes" sin ser mencionados en las etiquetas.
- Otras sustancias que pueden tener efectos adversos y que están también presentes en los plaguicidas como impurezas, como por ejemplo el isomaltión en el malatión.

1.4. Exposición a plaguicidas.

Los plaguicidas son productos tóxicos, que atacan tanto a las especies nocivas como a las benéficas, así como, a especies superiores y al hombre. La exposición humana a plaguicidas se lleva a cabo a diferentes niveles de intensidad(1).

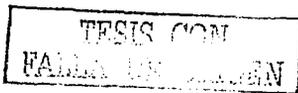
Cuando los plaguicidas son aplicados en los campos de cultivo, el suelo recibe una gran cantidad de estos productos que pueden ser arrastrados por el agua y contaminarla. Parte de estas sustancias químicas pueden incorporarse al aire y viajar grandes distancias; otras son absorbidas por plantas que serán ingeridas por animales y por el hombre(1).

De esta forma, la población en general se encuentra expuesta a través de la contaminación de agua, aire y alimentos constituyendo el grupo de bajo riesgo, salvo en casos accidentales donde se consuman con fines suicidas(3).

El grupo de exposición de alto riesgo lo forman las personas que manipulan directamente los plaguicidas, tal es el caso de los trabajadores agrícolas y del personal que participa en su fabricación, así como, las personas que los aplican en campañas sanitarias y en campañas de fumigación (viviendas, carreteras, vías férreas y bodegas aduanales). Según sea la intensidad y duración de la exposición a los plaguicidas existen dos grupos: el de alto riesgo (personas que tienen un contacto directo y continuo con este tipo de sustancias) y el de bajo riesgo o exposición moderada (población en general)(1,3).

En el caso de la población general se encuentra subdividido en grupos de riesgo como son:

- Comunidades rurales que viven cerca de donde se hacen aplicaciones aéreas y terrestres.
- Familiares de trabajadores agrícolas, especialmente niños y mujeres embarazadas.
- Comunidades urbanas y rurales donde se hacen aplicaciones domésticas o campañas de salud pública.
- Toda la población que está expuesta a los alimentos y aguas contaminadas por residuos de plaguicidas.



La contaminación de los alimentos se presenta especialmente en las etapas finales del desarrollo de los cultivos y durante su almacenamiento. El tipo de plaguicida, la frecuencia de aplicación en los cultivos y la cantidad utilizada, además de factores ambientales, tales como, la pluviosidad local y la radiación solar, favorecen el arrastre y los diferentes procesos de degradación del ingrediente activo de cada plaguicida, y determinan el grado de contaminación en los productos agrícolas. Así mismo, se ha observado que bajo condiciones climáticas de sequedad y calor se pueden encontrar altos niveles de residuos de transformación de ciertos plaguicidas no persistentes, como por ejemplo, el paraoxón que se ha encontrado en plantaciones donde se había aplicado paration con anterioridad(1,4).

Aunque los pesticidas se diseñan para ofrecer una alta especificidad de acción su uso genera innumerables efectos indeseados como la generación de organismos resistentes, la persistencia ambiental de residuos tóxicos y la contaminación de recursos hídricos con degradación de la flora y la fauna. Al aparecer la resistencia en la especie a combatir, se requiere el incremento de las cantidades necesarias de pesticida o la sustitución por agentes más tóxicos, para lograr controles efectivos. Los organoclorados son un ejemplo de persistencia ambiental, pues permanecen en los suelos sin degradación significativa hasta 30 años después de aplicados. Esta permanencia favorece la incorporación a las cadenas tróficas, la acumulación en los tejidos grasos humanos y animales y su bioacumulación. Aunque los organoclorados se utilizan escasamente desde los '80, en nuestro país todavía se detectan sus residuos en tejidos humanos. Un efecto adverso adicional proviene de los envases y contenedores vacíos. En nuestro país no existe normatividad para su eliminación y frecuentemente se realiza la incineración a cielo abierto, sin tener en cuenta que algunos productos al ser expuestos al calor desprenden metabolitos activos, cuya toxicidad es ampliamente mayor que el agroquímico original(7).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. PESTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

Bajo esta denominación se incluyen más de 200 sustancias químicas que se emplean como insecticidas y nematocidas. Los pesticidas organofosforados se usan en la agricultura y en la salud pública, para controlar insectos, la mala hierva, animales y vectores de enfermedades. Se estima que su demanda podría aumentar el doble en los países en desarrollo(8).

Los compuestos organofosforados se sintetizaron desde 1820, pero no es sino en Alemania durante la Segunda Guerra Mundial que se desarrollaron como insecticidas, y durante los años 50s su uso comercial fue extensamente marcado. Recientemente los pesticidas organofosforados y carbamatos se usan como insecticidas, herbicidas, acaricidas, funguicidas, rodenticidas en todo el mundo(9); los cuales han reemplazado a otros insecticidas como los organoclorados. Sobre estos últimos tienen la ventaja de no persistir en el ambiente; sin embargo, poseen una mayor toxicidad, para el hombre(8).

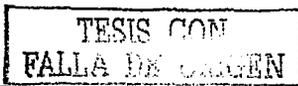
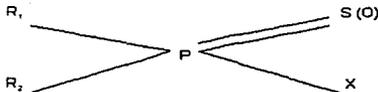
El primer insecticida organofosforados que fue utilizado ampliamente fue el tetractilo de pirofosfato (TEPP), que se desarrollo en Alemania como sustituto de la nicotina. Este compuesto es un insecticida muy potente pero es altamente tóxico para los mamíferos y es fácilmente hidrolizado por la humedad. Un esfuerzo por encontrar compuestos más estables condujo a Schrader a la síntesis de Paratión (O,O-dietyl-O-p-nitrofenil-fosforotioato)(6). El intervalo amplio de actividad insecticida, hicieron que el paratión se constituyera en uno de los más usados en este campo. En la actualidad todavía se utiliza en la agricultura, aunque debido a su alta toxicidad en los mamíferos, otros compuestos menos tóxicos han empezado a desplazarlo en países desarrollados(9).

A la fecha los insecticidas organofosforados representan un 30 % de los insecticidas y acaricidas sintéticos registrados en los Estados Unidos y el número aumenta continuamente. Se les denomina comúnmente como organofosfatos porque la mayoría de ellos son fosfatos de algún tipo (7).

2.1. Estructura química de los compuestos organofosforados.

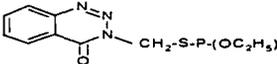
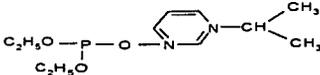
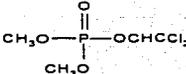
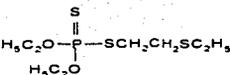
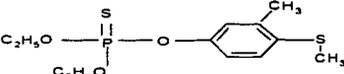
Los compuestos organofosforados son básicamente ésteres del ácido fosfórico (unión de un ácido y un alcohol).

Su estructura básica:



Donde R1 y R2 pueden ser grupos alquilo, alcoxido, arilo, amido, mercaptano y X el grupo de salida una base conjugada para un ácido débil, entre los que se encuentra un grupo, haluro, cianuro, tiocianato, fenoxilo, tiofenoxilo, fosfato y carboxilato (Tabla 1).

Tabla 1. Estructura química de los insecticidas organofosforados.

Fórmula Estructural	Nombre químico	Referencia
	<p>Azinfos-etilo 5-(3,4-dihidro-4-oxobenzot(1,2,3)-triazin-3-metil)- O,O-dietilfosforoditionato</p>	<p>Clarke's. Isolation and identification of drug in pharmaceutical, body fluid, and post mortem material.</p>
	<p>Diazinon O,O-Dietil 2inopropil-6 metil 4-piridinilfosforoditionato</p>	<p>Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol 1.</p>
	<p>Dieldrin O,O-Dimetil (O-(2,2)-dicloroetil) fosfato</p>	<p>Clarke's. Isolation and identification of drug in pharmaceutical, body fluid, and post mortem material.</p>
	<p>Disulfoton O,O-dietil-S-etilmercaptotolil ditionofosfato</p>	<p>Clarke's. Isolation and identification of drug in pharmaceutical, body fluid, and post mortem material</p>
	<p>Fention O,O-Dietil O-14 metiltio-m tolil fosforoditionato</p>	<p>Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol 1.</p>

Fórmula Estructural	Nombre químico	Referencia
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{P} - \text{SCH}_2 - \text{SC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	Forate O,O-Dietil -S-(etilio) metil fosforodionato	<i>Goodman & Gilman</i> <i>Las bases farmacológicas</i> <i>de la terapéutica. Vol I.</i>
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} - \text{P} - \text{S} - \begin{array}{l} \text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \\ \text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array} \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	Malatión O,O-Dimetil S-(1,2- dicarboxietil) fosforodionato	<i>Goodman & Gilman</i> <i>Las bases farmacológicas</i> <i>de la terapéutica. Vol I.</i>
$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \\ \text{CH}_3\text{O} - \text{P} - \text{OC} = \text{CH} - \text{COCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array}$	Mevinfos 3-metoxycarbonil-1- metilvinil dimetilfosfato	<i>Clarke's. Isolation and</i> <i>identification of drug in</i> <i>pharmaceutical, body</i> <i>fluid, and post mortem</i> <i>material.</i>
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	Paraoxon O,O-Dietil O-(4 nitrofenol)- Fosfato	<i>Goodman & Gilman</i> <i>Las bases farmacológicas</i> <i>de la terapéutica. Vol I.</i>
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	Paration O,O-Dietil O-(4 nitrofenol)- Fosforodionato	<i>Goodman & Gilman</i> <i>Las bases farmacológicas</i> <i>de la terapéutica. Vol I.</i>
$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \qquad \qquad \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \qquad \qquad \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \qquad \text{H}_5\text{C}_2\text{O} \end{array}$	TEPP Tetraetilpirofosfato	<i>Goodman & Gilman</i> <i>Las bases farmacológicas</i> <i>de la terapéutica. Vol I.</i>

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Los insecticidas de este tipo son muy numerosos y su toxicidad puede variar de acuerdo a su estructura química; por ejemplo, cuando el átomo que se une al fósforo con el doble enlace es el oxígeno, el compuesto se denomina OXON, y es un potente inhibidor de la enzima colinesterasa y de otras esterases. Sin embargo, con el oxígeno en esta posición, también se favorece la hidrólisis del compuesto, especialmente bajo condiciones alcalinas. Para hacer estos compuestos más resistentes a esta hidrólisis, y por consiguiente, prolongar su vida media en el ambiente, muchos organofosforados presentan un átomo de azufre en vez del átomo del oxígeno. Estos organofosforados se denominan Tiones. Los tiones son inhibidores pobres de la colinesterasa, pero penetran las membranas biológicas más rápidamente que los oxones(8,10).

En el ambiente los tiones se convierten en oxones por acción del oxígeno y la luz solar y, en el organismo, por acción de las enzimas microsomaes del hígado. En otras palabras, los tiones son sustancias altamente tóxicas por su habilidad de atravesar las barreras biológicas y por la facilidad de convertirse en oxones dentro del organismo(8).

2.2. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos organofosforados.

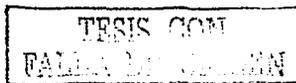
Dentro de las propiedades fisicoquímicas de los organofosforados podemos resaltar las siguientes características:

- La mayor parte de ellos son liposolubles, lo que favorece su penetración al organismo.
- Poseen baja presión de vapor, con excepción de algunos pocos (por ejemplo el diclorvos).
- La principal forma de degradación en el ambiente es la hidrólisis, especialmente bajo condiciones alcalinas, lo que tiene importancia en el proceso de destrucción del plaguicida.

Los insecticidas organofosforados se usan como excelentes insecticidas. Su fácil acceso y rápida acción son la principal razón para su uso en suicidios, así mismo, están frecuentemente involucrados en intoxicaciones de tipo accidental y deliberadas(11). Este marco incluye la exposición ocupacional por parte de los trabajadores que aplican estos productos, los fabricantes y trabajadores de granjas, así como, la inhalación, ingestión y absorción de la piel de forma accidental por parte de niños y en atentados suicidas (12).

Ingresa al organismo por vía dérmica, respiratoria, digestiva y conjuntiva, en tanto que en la intoxicación no ocupacional se debe a la ingestión oral. Como el ingrediente activo se disuelve en solventes orgánicos, se facilita la absorción del producto a través de la piel. La vía dérmica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones(7).

El ingreso por vía oral ocurre mediante la ingestión voluntaria o accidental, o por alimentos que hallan sido excesivamente expuestos a estos plaguicidas(12).



La vida media de los organofosforados y sus productos de biotransformación es relativamente corta. Su biotransformación se hace mediante enzima oxidasas, hidrolasas, y transferasas, principalmente hepáticas y puede dar como resultado metabolitos más tóxicos(13).

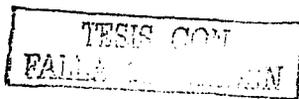
La eliminación de los organofosforados es rápida y es a través de la orina, en forma de metabolitos y, en menor cantidad por heces y aire expirado. Su máxima excreción se alcanza a los dos días; luego disminuye rápidamente(14).

El primer efecto asociado con la toxicidad de estos compuestos es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en forma prácticamente irreversible. El bloqueo de esta enzima se observa tanto en periodos de exposición cortos y largos dependiendo de la intensidad de la dosis puede llegar a producirse la muerte. En el caso de algunos organofosforados se inhibe también la esterasa neuropática (NTE) y está inhibición junto con el incremento de Ca^{2+} intracelular por alteración de la enzima calcio-calmodulina-quinasa II, parecen constituir el mecanismo de la neuropatía periférica retardada inducida por los organofosforados(14).

2.3 Recomendaciones en el manejo de pesticidas.

Dada la elevada toxicidad por vía dérmica y por vía oral de los insecticidas organofosforados, estos deben ser manejados con las debidas precauciones, a continuación se proporcionan las medidas de seguridad para el manejo de estos productos:

- A) Almacenamiento: El material técnico es un líquido disuelto en disolvente. Los productos formulados incluyen emulsiones, polvos mojables, gránulos y disoluciones. La mayoría de los productos líquidos son inflamables. Estos productos deben almacenar en edificios seguros, bien ventilados, exclusivamente dedicados y rodeados de una pared o reborde de contención. Los productos no deben ser expuestos a la luz solar directamente.
- B) Envases con fugas en el almacén: El producto que quede en los envases dañados, debe ser tranvasado a otro envase vacío y limpio, que deberá cerrarse bien y rotularse en forma adecuada. Barrer el derrame con ayuda de una mezcla, en la proporción 1:3 de una solución de Carbonato de Sodio y aserrín, cal, arena y eliminar todo en forma segura. Evitar el uso posterior de envases que hallan sido usados por estas sustancias.
- C) Higiene personal: Para descargar y manejar envases, se deben usar guantes protectores de PVC o neopreno y overoles. Al manejar productos en polvo o en gránulos, es necesario usar gafas y máscaras adecuadas para la protección contra los polvos tóxicos. Evitar el contacto con la piel y los ojos. Si se contamina la piel, lavarse con abundante agua limpia durante un periodo de 10 minutos, e inmediatamente solicitar ayuda médica; por otro lado si se llegase a contaminar la ropa, se debe quitar inmediatamente y lavar perfectamente la piel que estaba cubierta por esta.



Al manejar envases con fugas, o al limpiar derrames o fugas se debe usar overol. Guantes de neopreno, mandil de neopreno y botas de caucho. Antes de fumar, comer, beber, se debe lavar perfectamente las manos y la piel expuesta y al termino de la jornada de trabajo tomar un baño.

- D) Transporte: El vehículo a usar debe cumplir con las reglamentaciones locales referentes, con el transporte de productos peligrosos. Por ningún motivo se debe transportar junto con alimentos, ropa u otras cargas que no correspondan a su rama; antes de despacharlos se debe verificar que los envases estén sanos y los rótulos intactos.
- E) Eliminación de material contaminado: Este debe ser quemado en un incinerador apropiado, si no se dispone de éste, se deben enterrar en un sitio apto y aprobado por las autoridades correspondientes.
- F) Aplicación en el campo: Es necesario evitar todo contacto con la piel, los ojos, nariz y boca. Se debe usar overol de algodón, guantes y mandil de PVC o neopreno, botas de caucho y mascarillas respiratorias. Evitar exponerse a la aspersión. Usar sombrero o gorra, pantalla facial, overol de algodón, no asperjar contra el viento; así como si hay personas al momento de asperjar(6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3 GENERALIDADES.

El paratión (o-dietil O-4-p-nitrofenol fosforotionato) compuesto que pertenece a la familia de los organofosforados el, cual fue introducido en los años cuarenta al mercado como plaguicida de alta eficacia, es ampliamente usado en la agricultura, y hoy en día a pesar de saberse que este tipo de compuesto representa un alto riesgo para la salud, todavía sigue empleándose a gran escala en el mundo entero, como insecticida, para el control de plagas en granos, algodón, manzanas y uvas y como antihelmintico provocando envenenamientos tanto en seres humanos como en animales, debido a que entre los pesticidas organofosforados es uno de los más tóxicos y es comúnmente usado en suicidios(8). Es el ingrediente activo de numerosas formulaciones de pesticidas y es adquirido en diferentes presentaciones como polvos, spray, aerosoles etc., de libre venta.

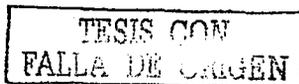
Aunque el paratión usado bajo las especificaciones de control de manejo puede ser un insecticida seguro, ha tenido la dudosa distinción de ser el insecticida más frecuentemente incluido en envenenamientos fatales. Por ejemplo, en Tijuana México ocurrió un episodio desagradable que causó la muerte de 16 personas y fue atribuido a la contaminación de pan como resultado de haber transportado un cargamento de harina junto con paratión, otro caso es el de una adolescente de sexo femenino, quien a causa de un problema de tipo escolar intento suicidarse ingiriendo aproximadamente 20 ml de una emulsión concentrada al 50 % de metil paratión(16), otro ejemplo es el de un hombre de 59 años el cual intento suicidarse ingiriendo una solución de Rodiatox la cual contenía 10 % de etil-paratión y de 361 muertes causadas por paratión en Denmark entre 1951 a 1963, 344 fueron suicidio, 5 fueron asesinatos y uno fue un asesinato (20,23). El paratión es usado a veces con fines suicidas o en homicidios debido a su fácil accesibilidad de éste en el mercado; aunque lo común es que se ingiera en pequeñas cantidades residuales en frutas, verduras y granos.

3.1. Nombres comerciales.

(BSI, ISO)
AAT.
DNNT.
E 605
Paratión.
Thiofos

3.2. Presentaciones comerciales.

El paratión se encuentra en formulaciones de spray el cual contiene de 50 % o menos, en polvo en concentraciones de 5 % o menos y en aerosoles que contiene arriba del 10% de paratión.



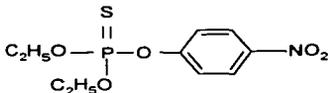
3.3. Nombre químico.

O-dietil O-4-p-nitrofenol fosforonato

3.4. Fórmula condensada.

$C_{10}H_{14}NO_5PS$

3.5. Fórmula desarrollada.



3.6. Peso molecular.

291.27g/mol

3.7. Propiedades físicas.

El paratión puro es un líquido incoloro y casi inodoro en su presentación comercial es un líquido que varía de amarillo a café oscuro, con un punto de ebullición de 157 a 162 °C. Tiene una viscosidad de 15.30 ± 0.1 y su índice de refracción n_D es de 1.5367.

3.8. Solubilidad.

Este compuesto es prácticamente insoluble en agua (20 a 25 ppm), pero soluble en alcoholes, ésteres, éter etílico, cetonas y hidrocarburos aromáticos y miscible en tolueno, benceno.

3.9. Estabilidad.

Es estable a pH neutros o debajo de 7.5, pero se descompone fácilmente en medios alcalinos. En el agua se hidroliza lentamente para dar p-nitrofenol. El tiempo que requiere para hidrolizar el 50 % es de 120 días a pH neutro, siendo menor en soluciones alcalinas, por lo que el paratión es considerado como un insecticida con vida residual corta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.10. Absorción, Biotransformación y Eliminación.

Importancia del citocromo P₄₅₀ en el metabolismo de los agentes organofosforados. Los seres vivos se hallan continuamente expuestos a diversos agentes químicos del ambiente llamados xenobióticos. En general los compuestos lipofílicos se absorben adecuadamente y difícilmente son eliminados del organismo. Afortunadamente los organismos animales han desarrollado diversos procesos metabólicos para convertir dichos compuestos a metabolitos más hidrofílicos para facilitar su excreción. A estos procesos bioquímicos se les denomina biotransformación y son usualmente de naturaleza enzimática (25). Los organofosforados como el paratión son sustancias liposolubles, lo que los hace fácilmente absorbibles por cualquier vía de entrada al organismo como la cutánea, digestiva o inhalatoria.

En ocasiones el proceso de biotransformación es capaz, de convertir una sustancia química inocua, en un metabolito activo que puede ser potencialmente dañino para el organismo dicho proceso se conoce como bioactivación. En el caso del paratión, después de absorberse es biotransformado y bioactivado a paraoxon (o,o-dietil-p-nitrofenilfosfato) por el sistema enzimático citocromo P₄₅₀ (25).

La biotransformación del paratión puede seguir dos reacciones posibles, una reacción de oxidación donde el grupo sulfuro del paratión se sustituye por un oxígeno, dando lugar al paraoxón (figura 1). Una segunda reacción puede presentarse, la dearilación del paratión que genera su inactivación al ser biotransformado directamente a para-nitrofenol y ácido dietilfosfórico, ambos compuestos inocuos para el organismo. Las vías de eliminación del paraoxón incluyen su hidrólisis por enzimas A-esterasa dependientes del calcio llamadas paraoxonasas, que lo convierten a ácido dietilfosfórico y a para-nitrofenol, el cual se conjuga con moléculas acarreadoras formando p -nitrofenol -β -glucoronido o p-nitrofenol - sulfato que son fácilmente desechados en la orina. Actualmente se sabe que el paratión altamente purificado no inhibe a la colinesterasa y que la actividad inhibitoria se debe a su análogo oxigenado, y metabolito activo, paraoxón. Los sistemas que catalizan esta reacción pertenecen al grupo de oxidasas de función mixta dependiendo de NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido) en la fracción microsomal(8,26).

Los efectos tóxicos del paratión no sólo se manifiestan como agente inhibidor irreversible de la acetilcolinesterasa, sino que también afecta otros sistemas enzimáticos y otras estructuras metabólicas.

El 4 - nitrofenol se excreta en la orina y no es detectable después de 48 horas de exposición por inhalación o por ingestión, pero la excreción es más prolongada después de la exposición cutánea debido a la lenta absorción del paratión por esta ruta. Las concentraciones de 4-nitrofenol en orina son de un rango de 0.4 a 13.2 µg/ml en trabajadores asintomáticos expuestos ocupacionalmente y las concentraciones de paratión en suero las cuales caen en un rango 0.003 a 20 µg/ml(27).

Estudios experimentales indican que el paratión es altamente tóxico en mamíferos. Se ha estimado que la dosis letal en hombres es aproximadamente 1 a 50 mg/Kg (26). La dosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS PLAGUICIDAS INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD ACETILCOLINESTERASICA.

El neurotransmisor acetilcolina (ACh) después de su síntesis y transporte axonal, se almacena en vesículas sinápticas. Por acción de un impulso nervioso o potencial de acción se produce la fusión de la vesícula y el contenido de estas es descargado al exterior por un proceso llamado exocitosis. La acetilcolina se difunde a través de la hendidura sináptica y se combina con un receptor colinérgico específico ubicado en la membrana postsináptica de la próxima fibra nerviosa (figura 2), lo que permite que el sodio entre y produzca despolarización, con la consecuente salida de potasio para repolarizar la membrana y de esta forma se efectúe la transmisión del impulso nervioso (15).

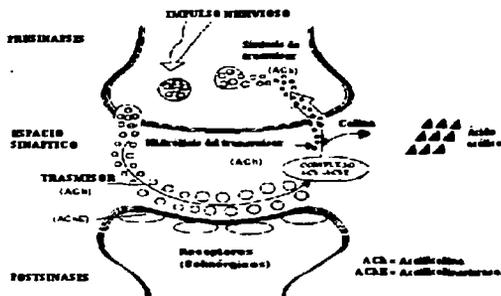


Figura 2. Mecanismo de acción de la acetilcolina.

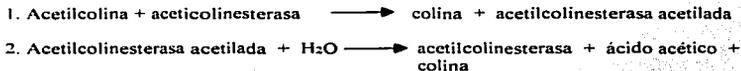
La sinapsis colinérgica se localiza en las fibras nerviosas autónomas preganglionares, en todas las fibras parasimpáticas posganglionares, en las terminaciones nerviosas a la médula adrenal (que embriológicamente hablando es un ganglio) y en terminaciones nerviosas a ciertas glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos. La sinapsis neuromuscular también es colinérgica. Se conocen dos tipos de sinapsis: las muscarínicas y las nicotínicas, mientras que las post-ganglionares son generalmente de tipo muscarínico. Las sinapsis nicotínicas se inhiben por curare o su principal sustancia activa, la d-tubocurarina, mientras que las sinapsis muscarínicas son inhibidas por atropina. Los receptores condicionan los signos y síntomas de los efectos muscarínicos y nicotínicos(15).

La acetilcolinesterasa es una enzima específica del grupo de las colinesterasas la cual se localiza en todos los tejidos de los animales, cuya función es hidrolizar a la acetilcolina en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

colina y ácido acético y evitar su acumulación, con la consiguiente disminución de la transmisión del impulso nervioso. Los efectos anticolinesterásicos agudos que causan los insecticidas orgánico-fosforados, resultan de la inhibición de enzimas carboxiloesterasas de las cuales, la acetilcolinesterasa es la más importante y la mejor estudiada. La unión covalente del insecticida en el sitio estérico de esta enzima, impide que esta desdoble al neurotransmisor acetilcolina en acetato y colina, lo que permite su acumulación en la sinapsis de los nervios parasimpáticos, en las placas motoras terminales y en las neuronas centrales, que trae como consecuencia la estimulación continua de las distintas células efectoras: glándulas, musculatura lisa, musculatura estriada y neuronas(3,16).

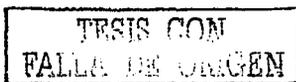
En la función normal del sistema nervioso, la acción de la acetilcolina debe ser corta, cerca 1/500 segundos, por lo cual la enzima acetilcolinesterasa hidroliza rápidamente la acetilcolina en colina y ácido acético. La colina puede regresar a la membrana presináptica y ser reutilizada en la síntesis de la acetilcolina(3).



Se clasifican en dos tipos:

- La colinesterasa verdadera, acetilcolinesterasa, colinesterasa eritrocitaria, específica o de tipo e se encuentra unida a las membranas de las neuronas, en las sinapsis ganglionares de la estructura neuromuscular del organismo y en los eritrocitos(3).
- La pseudocolinesterasa o colinesterasa específica, también denominada butirilcolinesterasa, colinesterasa plasmática o de tipo s, está presente generalmente en forma soluble en casi todos los tejidos (principalmente hígado) y en el plasma, pero en poca concentración en el sistema nervioso central y periférico. Es susceptible a los plaguicidas organofosforados y carbamatos, pero sin manifestación de síntomas clínicos(3).

Se postuló que en la molécula de acetilcolinesterasa existen unos 50 sitios activos de los cuales son de gran importancia: el aniónico con carga negativa y el estérico o catalítico. El primero atrae al nitrógeno cuaternario de la acetilcolina cargado positivamente. El sitio estérico cataliza el proceso hidrolítico del sustrato acetilcolina y puede ser acetilado. Los organofosforados compiten con la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. El átomo central del fósforo muestra una deficiencia de electrones y esta configuración electrónica es favorable para la atracción hacia el sitio estérico de la acetilcolinesterasa que posee un excedente de electrones. El fósforo forma una unión covalente con el grupo nucleofílico de la enzima (figura 3) En el proceso normal la enzima fosforilada es relativamente estable lo cual impide la regeneración de la enzima libre y la cual no se activa a menos que se administre un antídoto de tipo oxima(3,16).



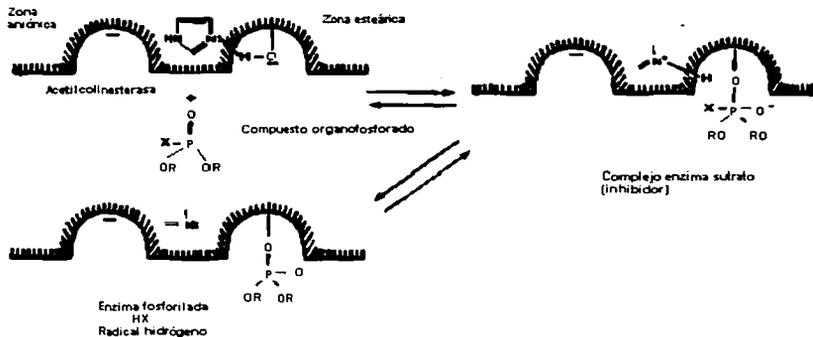


Figura 3. Mecanismo de toxicidad de los organofosforados

La fosforilación -inactivación de la acetilcolinesterasa detiene la hidrólisis de la acetilcolina y produce acumulaciones excesivas de esta en la sinapsis ganglionares, sistema nervioso central y órganos efectores(15).

Al tener concentraciones altas de acetilcolina libre en el cerebro se produce una intoxicación endógena con acetilcolina, es decir una acumulación de esta sustancia en la sinapsis autónoma y cerebral en las terminaciones postganglionares de los nervios motores y parasimpáticos, causando una hiperexcitación del Sistema Nervioso Parasimpático(15).

La estructura química de cada organofosforado tiene importancia respecto a su efecto sobre la enzima, al aumentar o disminuir la reactividad del átomo del fósforo con grupos nucleofílicos, es decir la estructura de estos compuestos influyen sobre el nivel de toxicidad. Se observa, además, que puede existir selectividad en la inhibición de la colinesterasa plasmática o de la eritrocitaria según el tipo de compuesto organofosforado de que se trate. Por ejemplo los siguientes compuestos producen una mayor inhibición de la pseudocolinesterasa: clorpirifós, demeton, diazinón, diclorvos, malation, mipafóx y triclofón; una mayor inhibición de la colinesterasa eritrocitaria la producen el dimetós, mevinfos, paratión, metilparatión(8).

Por otro lado, puede suceder que estos compuestos organofosforados se convierten en derivados más tóxicos como el paratión que es bloqueador irreversible débil de la colinesterasa y se transforma en el hígado a paraoxón el cual es un inhibidor potente de esta

TESIS CON
FALLA DE CAREN

enzima. El paraoxón tiene una DL_{50} de 0.4mg/Kg para la rata en cambio, la que muestra el paratión es de 3 mg/Kg (17).

La acción inhibitoria de la enzima se considera irreversible; el regreso de la colinesterasa a sus niveles normales cuando la administración del insecticida cesa, se debe a la síntesis de nueva enzima y no a liberación de está.

La persistencia de la inhibición puede variar aunque en general existen tres tipos de intoxicación que son los siguientes(3):

Tipo 1.

Sobre exposición aguda a un compuesto que causa una rápida inhibición reversible, tal es el caso de los plaguicidas que se encuentran en el grupo de los Carbamatos.

Tipo 2.

Sobre exposición aguda a un compuesto organofosforados, con una restauración de la actividad enzima en el transcurso de uno o dos días, particularmente bajo, tratamiento adecuado.

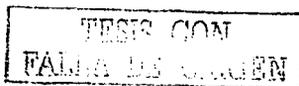
Tipo 3.

Exposición continua a compuestos organofosforados, en el que el grado de inhibición de la acetilcolinesterasa es mayor que el grado de restauración de la enzima. Este es el caso de los trabajadores agrícolas que están expuestos diariamente a los plaguicidas.

Es importante señalar que el descenso de la pseudocolinesterasa en el plasma y de la actividad colinesterásica de los eritrocitos, constituyen los índices bioquímicos más relevantes para el diagnóstico, ya que hacen evidente la absorción de los organofosforados y carbamatos. Si el diagnóstico de la intoxicación se basa en la inhibición de la actividad colinesterásica éste debe hacerse cuando la disminución sea del 25% o más. La depresión enzimática aparece generalmente inmediatamente después de producirse una absorción significativamente de los inhibidores, o de las 24 horas siguientes. La enzima plasmática se deprime y recupera antes que la eritrocitaria. El descenso en la primera persiste por varios días, en cambio la eritrocitaria permanece deprimida por más tiempo (algunas veces de uno a tres meses) motivo por el cual constituye el análisis de elección en los sistemas de vigilancia para intoxicación crónica(15).

Los signos y síntomas pueden variar en intensidad y frecuencia, según el grado de intoxicación por plaguicidas inhibidores de colinesterasa. En la intoxicación por organofosforados se pueden presentar tres formas clínicas: la intoxicación aguda, el síndrome intermedio y la neurotoxicidad retardada. En la intoxicación por carbamatos sólo se presenta intoxicación aguda ya que son rápidamente degradados(18). Se presenta un cuadro de las manifestaciones clínicas de intoxicación por organofosforados(cuadro 4).

La intoxicación aguda por pesticidas organofosforados ampliamente difundido en el mundo entero involucra el tratamiento estándar que consiste en la administración intravenosa de atropina (bloqueador de los receptores colinérgicos que impide que el exceso de acetilcolina continúe actuando sobre el receptor) y una oxima para contrarrestar la inhibición



de la acetilcolinesterasa en la sinapsis (18). Sin embargo, la pralidoxima, no es igualmente útil con todos los organofosforados. Este es más efectivo en envenenamiento causados por paratión(19).

Cuadro 4. Manifestaciones clínicas por organofosforados y carbamatos.

Intoxicación aguda (organofosforados y carbamatos)	Neurotoxicidad intermedia (organofosforados neurotóxicos)	Neurotoxicidad retardada (organofosforados neurotóxicos)
Inicio: rápido, pero depende de la vía de administración, de la cantidad y tipo de producto.	Inicio: Aparece súbitamente 24 a 96 horas después de la intoxicación aguda.	Inicio: 1 a 3 semanas después de exposición, con o sin cuadro previo de intoxicación aguda.
<p>Leve: Debilidad, intranquilidad, mareo, cefalea, visión borrosa, miosis, náuseas, vómito, pérdida de apetito, dolor abdominal, espasmo bronquial moderado.</p> <p>Moderada: Debilidad generalizada de aparición súbita sudoración, cefalea, miosis, visión borrosa, contractura de músculos faciales, temblor de manos y otras partes del cuerpo, sensación de dificultad respiratoria, broncoconstricción, cianosis, dolor abdominal, diarrea.</p> <p>Severa: Temblor súbito, convulsiones tonicoclónicas, intensa cianosis de las mucosas, hipersecreción bronquial, incontinencia esfínteres, edema pulmonar, coma, muerte por falla cardíaca o respiratoria.</p>	Se presenta debilidad y parálisis de nervios craneales. Debilidad de músculos proximales de extremidades y flexores del cuello. Debilidad y parálisis de músculos respiratorios.	Se presentan calambres, sensación de quemadura y dolor sordo o punzante en pantorrillas y menos frecuente en tobillos y pies. Disminución de sensibilidad al tacto, al dolor y a la temperatura en extremidades y en menor grado, en extremidades superiores y atrofia muscular. Finalmente, se instala parálisis, que afecta miembros inferiores, pero también puede alcanzar los superiores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. ASPECTOS MEDICO LEGALES.

La Medicina Legal y la toxicología han permanecido siempre estrechamente unidas. En su misión de auxiliar de la justicia, la toxicología legal ha tenido la labor de aportar la prueba del crimen por envenenamiento, esclarecer la etiología de las intoxicaciones, es decir si es atribuible a una causa de origen suicida o sea la intoxicación voluntaria de las víctimas que ingieren sustancias potencialmente tóxicas; si es accidental debida a una causa fortuita, no actuando en la misma la voluntad de ninguna persona o bien si es homicida, cuando la intoxicación es intencional es decir llevada con un fin criminal(20).

Se han visto múltiples casos en las que una intoxicación puede vincularse o repercutir en el campo judicial, ya que frecuentemente hay oportunidad de relacionar una intoxicación clínica con un envenenamiento de etiología suicida, criminal o accidental y es indispensable que el médico esté en condiciones de reconocer los síntomas de intoxicado, o bien el médico Legista, los signos sugestivos que presente el cadáver, puesto que los venenos provocan cambios cadavéricos que pueden dar la pauta de la intoxicación si se reconocen en el examen tenatológico. Así, por ejemplo, en el caso de insecticidas organofosforados es frecuente encontrar una disminución en la enzima acetilcolinesterasa(20).

Durante la necropsia debe observarse con minuciosidad el estado de las mucosas, realizarse el examen de las cavidades craneales y toracoabdominal, y del contenido gástrico. El color, el olor y el estudio de las partículas adheridas son muchas veces reveladoras. El olor a almendras amargas permite sospechar la presencia de compuestos cianhídricos, el olor alíaceo o ajo del fósforo(21).

Después de la autopsia, el médico procede a la toma de muestras biológicas y a su correcto envasado para su posterior análisis quimicotológico(20).

Un órgano de gran importancia es el hígado que en los episodios agudos, retiene metaboliza gran parte del tóxico ingerido, por lo que su aspecto congestionado o degenerativo puede inducir a una sospecha por envenenamiento(20).

En la sangre se acostumbra investigar y en su caso cuantificar cualquier sustancia tóxica. El plasma/suero es la elección en muchas situaciones, ya que se encuentra presente la droga de origen y su nivel está relacionado con el daño, aunque la interferencia por sustancias endógenas es mayor que en la orina(21).

En la orina también es posible encontrar algunos tóxicos La orina es ideal para hacer controles de exposición a sustancias, pero presenta el inconveniente de que sólo se podrán analizar aquellas que presenten (el tóxico original o más frecuentemente un metabolito del mismo) una vía de excreción renal. En ese caso es suficiente con un volumen de 50 ml de orina, sin conservadores y manteniéndolo en refrigeración hasta su análisis(21).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El vómito y el contenido gástrico (sobretudo las primeras fracciones) son muy útiles para el análisis cualitativo ya que en éste no se encuentran metabolitos si no la droga como tal(21).

La desventaja con este tipo de muestra es que sólo es posible detectar aquellas drogas que hayan ingresado por vía oral y no tengan una velocidad de absorción rápida, además de las interferencias producidas por los alimentos ingeridos(21).

5.1. Muestras para el análisis toxicológico.

El éxito de una investigación toxicológica se encuentra estrechamente ligada a la calidad, cantidad y el grado de conservación de la muestra que se remitan. La muestra para el análisis toxicológico dependerá del tipo de tóxico que se sospecho, la vía de absorción, y si la intoxicación es aguda o crónica. Conviene tomarla apenas el paciente ingresa al servicio, para que los medicamentos y tratamientos que recibe no interfieran en el análisis(22).

La evaluación de la exposición dérmica a plaguicidas, se puede realizar mediante alguno de los métodos descritos a continuación:

- A) Overoles de trabajo y guantes desechables.

A cada trabajador cuya exposición dérmica se vaya a evaluar, se le pide que use guantes y overoles desechables nuevos por un periodo mínimo durante una hora o más durante cada día de rociado. Si es factible que se presente una exposición importante de la cabeza entonces se debe emplear un sombrero desechable(23).

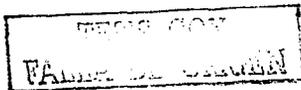
Después de completar cada periodo de evaluación un asistente debe quitar cuidadosamente los overoles de trabajo y los guantes para evitar la contaminación cruzada. Entonces cada guante debe colocarse en una bolsa de plástico y almacenarse en un lugar no expuesto a la luz solar directa y lo más frío posible, antes de ser analizados. Todas las bolsas deben ser etiquetadas por separado con la siguiente información: el número de trabajador y la fecha en que se realiza el estudio(23).

Se debe tener cuidado para asegurar que los guantes y overoles u otra ropa de trabajo no se saturan de insecticida y si, esto ocurriera, se debe usar un nuevo equipo(23).

Se debe registrar con precisión el lapso exacto de tiempo y la cantidad de plaguicida empleado durante el periodo en que se utiliza cada overol de trabajo y guantes(23).

- B) Parches de exposición.

Los parches de exposición de 10 X 10 cm son preparados con celulosa y deben estar recubiertos por un lado con papel aluminio o "glassine". Los parches deberán fijarse a la piel con cinta adhesiva de preferencia tipo "masking", cubriendo solo los bordes y a la



ropa, con alfileres de seguridad en las orillas del parche. Una vez retirado el parche debe depositarse en una bolsa, etiquetándola inmediatamente(23).
Toma de muestra.

a) En personas vivas:

Se aconseja extraer 10 ml de sangre en un tubo con heparina y un volumen similar en uno seco.

Se invierte el tubo y a continuación se procede a su análisis químicotoxicológico. Parte de la muestra cuestionada, deberá conservarse en refrigeración durante algún tiempo, para lo cual se le agregan 100 miligramos de fluoruro de sodio como preservativo, a fin de que en un momento dado se pueda efectuar alguna verificación por inconformidad. En el caso de los insecticidas organofosforados no es recomendable el uso de fluoruro de sodio como conservador de la muestra ya que este acelera la degradación química de estos últimos interfiriendo en su análisis toxicológico(17,21).

Se necesita como mínimo una cantidad de 50 ml de orina para el screening general de tóxicos y posibles determinaciones especiales. No debe añadirse ningún agente conservador ya que este puede interferir con el análisis del tóxico de interés(21).

Las muestras se colocarán en recipientes de tamaño adecuado, perfectamente limpios y secos, cerrados herméticamente. Cada muestra debe llevar una etiqueta con indicación de la muestra contenida, nombre del paciente, procedencia, de la muestra y cualquier advertencia sobre las precauciones en su manipulación(21).

b) En cadáveres.

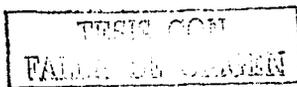
En los casos que se desconoce totalmente la naturaleza del tóxico que hay que investigar, es preciso remitir al laboratorio las muestras que a continuación se detalla:

En la cavidad intracardiaca, se toma en un frasco aproximadamente 100 ml de sangre y se le agregan 4 g de fluoruro de sodio. Se tapa el frasco e invierte con el objeto de mezclar perfectamente estas sustancias. A continuación se práctica el análisis solicitado y siempre será conveniente guardar en refrigeración la sangre restante, si es posible hasta un año, por si hubiera necesidad de alguna aclaración o repetición de alguna prueba(21).

Tomar 50 ml aproximadamente de contenido gástrico y colocarlos en un frasco que contenga 10 mg de cloruro de mercurio (HgCl₂) como conservador(21).

También la orina: toda cuanto sea posible extraer se recibe en un frasco con tapa.

Tomar de 300 a 400 g de fragmentos de vísceras (hígado, corazón, pulmón, cerebro, riñón) y colocarlos en un envase de plástico con tapa o bien en un frasco; sin agregar absolutamente nada, o sea ningún líquido conservador (formol u otros), suero fisiológico, u líquido antiséptico, etc., pues alteran el análisis o llegan a destruir en ocasiones los tóxicos y por lo tanto resulta muy difícil poder efectuar el análisis químico toxicológico. La porción de fragmentos de vísceras que no fueron analizados, se guardan en el congelador durante 15 días aproximadamente, ya que después de este tiempo generalmente se descomponen(21).



Cuando interese la investigación de tóxicos gaseosos o volátiles, es necesario evitar que los frascos contengan cámara de aire, por lo que deberán llenarse en su totalidad y cerrarse herméticamente. Estos frascos se mantendrán a baja temperatura el mayor tiempo posible(22).

Los recipientes recomendados para contener las muestras que hay que remitir al laboratorio son los frascos de vidrio o plástico incoloros con boca ancha, o bien bolsas de plástico. Preferentemente dichos recipientes serán nuevos y enjuagados. Los frascos destinados a contener sangre deberán secarse perfectamente para evitar su hemólisis(21).

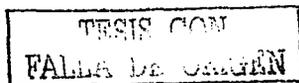
Cuando la muestra venga contenida en varios frascos y paquetes, todos y cada una de ellas deberán rotularse, anotando lo que contiene, a quien perteneció esa muestra, el estudio que se solicita, y la fecha(21).

Cuando se requiera la investigación de sustancias tóxicas difundidas en el aire, se puede hacer una detección in situ mediante el empleo de papeles y/o tubos reactivos, realizando de la siguiente forma: (22)

1. Recolección sobre filtros de soportes sólidos, constituidos por ésteres de celulosa, membranas de plata, PVC. Los portafiltros se colocan dirigidos hacia abajo para evitar el depósito por sedimentación y se conectan a bombas aspirantes, cuyo flujo y volumen de aire filtrado se establece según las recomendaciones para cada caso.
2. Recolección mediante frascos lavadores cargados con líquidos adsorbentes específicos para cada tóxico.
3. Tubos de carbón activado, donde queda absorbido el tóxico.

En todos los casos se utilizan bombas aspirantes perfectamente calibradas. El tiempo de muestreo debe ser suficientemente elevado para obtener resultados representativos.

Cumplido el requisito legal del envasado de muestras biológicas, la tarea del perito Médico Forense concluye, pasa el perito Químico toxicólogo el reconocimiento del veneno implicado y su dosis. Solamente el hallazgo de cantidades más allá de las consideradas normales, permitirá afirmar el hecho de un envenenamiento. En la investigación toxicológica se aplica un conjunto de procedimientos analíticos que tiene por objeto el aislamiento, identificación cuantitativa de los tóxicos tanto en personas vivas como en cadáveres, con el fin de permitir el diagnóstico y esclarecimiento de los hechos(21).



6. DETERMINACIÓN.

El monitoreo biológico es una herramienta útil para evaluar la exposición a plaguicidas y requiere la medición de biomarcadores de exposición (usualmente el pesticida o sus metabolitos en sangre humana, orina o tejidos, de esta manera la determinación de la dosis del tóxico(28). Hay varios problemas involucrados en la medición de compuestos tóxicos en muestras biológicas, la más importante empieza con las concentraciones bajas involucradas y la complejidad de la matriz muestra (orina, suero o sangre total). Por lo tanto el monitoreo biológico requiere métodos fiables para la determinación precisa de los pesticidas o sus metabolitos encontradas en niveles bajos de concentraciones en este tipo de muestras(29).

La medición de la dosis interna de estos tóxicos en sangre tiene varias ventajas sobre la medición de éste en orina. Generalmente en sangre total, plasma o suero puede ser directamente monitoreado el compuesto padre en vez de sus metabolitos, por lo tanto el desarrollo de técnicas de medición de sangre, usualmente no requiere información detallada del metabolismo. La mayor desventaja de la medición es la obtención de la muestra y los bajos niveles de concentración del plaguicida(30).

Para la determinación de pesticidas en productos de sangre, el suero es usualmente preferido sobre la sangre total ya que está última presenta una mayor complejidad de la matriz y porque el suero es el material más homogéneo. Por lo tanto el análisis de la sangre puede proveer interesante información en los niveles totales de los plaguicidas antes de su distribución en los tejidos. El análisis de la sangre total usualmente requiere procedimientos tediosos por ejemplo etapas de limpieza para remover interferencias(30)

Generalmente a definirse los signos y síntomas de una intoxicación por organofosforados, se puede realizar un rápido análisis presuntivo o screening para la detección de este tipo de compuestos en fluidos biológicos. Este tipo de pruebas, se realizan de forma rápida y sencilla con el único fin de evaluar la presencia de una determinada sustancia. Son generalmente pruebas de tipo colorimétricas o de inmunoensayo. Cabe señalar que estas pruebas son orientativas y no confirmativas, ya que su función es el detectar un determinado grupo funcional, mismo que puede estar presente en diversos compuestos.

El paratión se degrada y da origen a paranitrofenol, el cual se elimina por orina y cuya demostración puede dar fe de si se trata de una intoxicación(27).

Una prueba orientativa de tipo colorimétrica para determinar la presencia de paratión del tipo organofosforado en una muestra es la que se menciona a continuación:

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ractivos.

0.1g de cloruro de paladio
 5 ml de ácido clorhídrico al 2 M
 100 ml agua destilada
 40 %p/v Solución de hidróxido de sodio

Preparación de la solución.

Disolver con ayuda de agua caliente 0.1 g de cloruro de paladio en 5 ml de ácido clorhídrico 2M y diluir la solución con 100 ml de agua. Mezclar volúmenes iguales de esta solución con una solución de hidróxido de sodio al 40%. Esta mezcla de reacción es estable por varias semanas(27).

Se hace una extracción de orina con alcohol acidificado en caliente, se purifica por evaporaciones sucesivas, y el último residuo se disuelve en alcohol al 95°. A 0.5 ml de la solución alcohólica se añaden 0.05 ml de hidróxido de sodio al 40 %, y el desarrollo de un color amarillo indica la presencia de parnitrofenol metabolito del paratión(21).

En el caso de que se cuente con un líquido sospechoso, se toma 1 ml del líquido en cuestión y se le agrega 1 ml de NaOH al 40 %. El color amarillo indica hidrólisis del paratión a p-nitrofenol.

Cromatografía de placa fina.

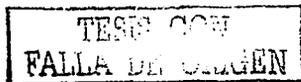
Las técnicas que son consideradas como idóneas para la identificación de insecticidas organofosforados del tipo paratión son los métodos cromatográficos. La cromatografía de capa fina es un método sensible y selectivo para la detección de algunos organofosforados así mismo para la separación porque es un método simple, eficiente, rápido y el costo de los materiales es bajo(29).

El método de cromatografía de capa fina puede ser aplicado en la identificación de paratión en frutas, agua y sólidos.

En el caso de frutas frescas pesar aproximadamente 10g previamente molido se coloca en un matraz erlemeyer y se le adicionan 15 ml de una mezcla de acetato etilo hexano (2:1) se agita y se filtra, la muestra se eluye en una columna de gel de sílice con tres porciones de acetato etilo hexano (2:1), se evapora a sequedad y se concentra a 10 ml con acetato de etilo hexano(21).

Material.

Fase estacionaria placas de sílice de gel 20 *20
 Fase móvil éter de petróleo, cloroformo y acetato de etilo (65:35:5 v/v)
 Solución de cloruro de paladio al 0.5 % ligeramente acidulado con HCl
 Luz ultravioleta a 366 nm



Procedimiento.

Se prepara una solución estándar de etil paratión en una concentración de 0.1% en éter de etilo.

Se usa una cámara con una atmósfera sobresaturada de la fase móvil. Se aplica 10 μ L de la muestra problema y lo mismo para la solución estándar sobre la placa de sílica gel y se coloca en la cámara y se deja eluir hasta que el frente ha alcanzado una altura de 15 cm, se saca de la cámara y se deja secar a temperatura ambiente. El revelado se hace rociando la placa con una solución de cloruro de paladio y la examinación con la luz UV a 366nm. El paratión aparecen en forma de una mancha amarilla que perduran indefinidamente(29).

Relación al frente (Rf) es el movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de Rf y representa la distancia recorrida por el compuesto, en relación a la distancia recorrida por el compuesto, en relación a la distancia recorrida por la fase móvil, por lo que sus valores siempre oscilan entre 0 y 1(32).

$$Rf = \frac{\text{Distancia recorrida por un compuesto desde el origen}}{\text{Distancia recorrida por el frente de la fase móvil}}$$

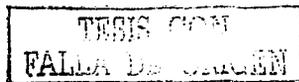
El valor Rf para el paratión es de 0.88.

Cromatografía de gases acoplada espectrofotometría de masas.

La cromatografía de gases es la técnica a elegir para la separación de compuestos orgánicos e inorgánicos térmicamente estables y volátiles. La cromatografía gas-líquido (CGL) lleva a cabo la separación por medio del reparto de los componentes de una mezcla química, entre una fase gaseosa que fluye (móvil) y una fase líquida estacionaria sujeta a un soporte sólido. La cromatografía gas-sólido (CGS) utiliza un absorbente sólido como fase estacionaria. La disponibilidad de detectores versátiles y específicos, y la posibilidad de acoplar al cromatógrafo de gases a un espectrómetro de masa, amplían su utilidad. En la cromatografía gas-líquido (CGL), los dos factores que gobiernan la separación de los constituyentes de una muestra son(33):

- Solubilidad en la Fase estacionaria (FE): cuanto mayor es la solubilidad de un constituyente en la FE, éste avanza más lentamente por la columna.
- Volatilidad: cuanto más volátil es la sustancia (o, en otros términos, cuanto mayor es la presión de vapor), mayor es su tendencia de permanecer vaporizada y más rápidamente avanza por el sistema(31).

Las sustancias separadas salen de la columna disueltas en el gas de arrastre y pasan por un detector; dispositivo que genera una señal eléctrica proporcional a la cantidad del material eluido. El registro de esta señal en función del tiempo es el cromatograma, en donde las sustancias aparecen como picos con áreas proporcionales a sus masas, lo que posibilita el análisis cuantitativo(32).



Un cromatógrafo de gases consiste en varios módulos básicos ensamblados para:

1) proporciona un gasto o flujo constante del gas transportador (fase móvil), 2) permitir la introducción de vapores de la muestra en la corriente de gas que fluye, 3) Contener la longitud apropiada de fase estacionaria, 4) mantener la columna a la temperatura apropiada (o la secuencia del programa de temperatura), 5) detectar los componentes de la muestra conforme eluyen de la columna, y 6) proveer una señal legible proporcional en magnitud a la cantidad de cada componente (33).

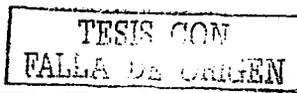
Depósito del Gas de Arrastre. El gas de arrastre está contenido en cilindros sobre presión. Así, la elección del gas de arrastre es independiente de la muestra a ser separada. El parámetro más importante es su compatibilidad con el detector (algunos detectores trabajan mejor cuando se utilizan determinados gases). Los gases más usados son H_2 , He y N_2 y el flujo del gas de arrastre, que debe ser controlada, es constante durante el análisis.

Sistema de Introducción de la muestra. En la CG, la sección del cromatógrafo gaseoso donde es hecha la introducción de la muestra es el inyector (o vaporizador). En la versión más simple, se trata de una pieza de metal conectada a la columna cromatográfica y a la alimentación del gas de arrastre. Esta pieza contiene un orificio con un septo, generalmente de caucho de silicona, por la cual las muestras líquidas o gaseosas pueden ser inyectada con microjeringas hipodérmicas. Las muestras sólidas pueden disolverse en un solvente apropiado. El inyector debe calentarse a una temperatura mayor del punto de ebullición de los componentes de la muestra, para que se volatilize completa e instantáneamente y sea introducida en la columna. Si la temperatura fuera excesivamente elevada, puede ocurrir la descomposición de la muestra. La muestra debe entrar en la columna en la forma de un segmento estrecho, para evitar alargamiento de los picos (31).

La cantidad de muestra inyectada depende de la columna y del detector empleado. Para columnas empaquetadas, volúmenes de 0,1 μ l a 3,0 μ l de muestra líquida son típicos. Los volúmenes altos perjudican la calidad de la inyección (alargamiento de los picos) o saturan la columna cromatográfica. Para la cromatografía gaseosa de alta resolución (CGAR), los volúmenes de inyección deben ser del orden de nanolitros. Sin embargo, no existe un medio simple de medirse semejante volumen pequeño con la precisión necesaria. Así, los inyectores para CGAR son dotados de un "divisor de muestra", de modo que apenas una fracción del volumen inyectado (típicamente entre 1/10 e 1/300) llega a la columna, siendo descartado lo restante.

Columna Cromatográfica y Control de la temperatura de la columna. Después de inyectada y vaporizada, la muestra ingresa en la columna cromatográfica, donde es efectuada la separación. En CG la afinidad de un soluto por la FM es determinada por la volatilidad del soluto, su presión de vapor, que es función de la estructura del compuesto y de la temperatura. Modificándose la temperatura, se altera también la presión de vapor y, por consiguiente, la afinidad de una sustancia por la FM.

Si la temperatura de la columna fuera excesivamente baja, todos los constituyentes de la muestra tendrán presiones de vapor muy bajas y permanecerán casi todo el tiempo disueltos



en la FE, haciendo con que su migración por la columna sea muy lenta. El resultado puede ser un tiempo excesivo de análisis y picos muy anchos y bajos (cuanto más tiempo la sustancia pasa en la columna, más esta se dispersa). Eventualmente, el compuesto no puede ni salir de la columna. Por otro lado, una temperatura muy elevada también implica presiones de vapor muy grandes y los compuestos apenas pasan algún tiempo disueltos en la FE, saliendo muy rápidamente de la columna sin ser separados. Así, la temperatura de la columna es una condición que debe ser ajustada para obtenerse una determinada separación. Además de las consideraciones sobre la separación, la temperatura usada debe ser compatible con la FE empleada, pues las FE líquidas se volatilizan o se degradan con temperaturas excesivas. La temperatura de la columna debe controlarse estrictamente, para asegurar la reproducibilidad de los análisis(31).

En el caso de muestras que contienen constituyentes con presiones de vapor muy diferentes, si la temperatura se ajusta para la separación apropiada de los compuestos menos volátiles (temperaturas altas), los volátiles serán retenidos muy poco y no serán separados. Por otro lado, si se hace el ajuste para separar los volátiles (temperaturas bajas), los constituyentes pesados se presentarán sobre la forma de picos excesivamente anchos y bajos o serán retenidos en la columna. Este problema puede contornarse usando la programación lineal de temperatura (PLT), a través del cual la temperatura de la columna va aumentando gradualmente durante el análisis. La PLT permite separaciones de muestras muy complejas (petróleo, aceites esenciales, etc.), no analizables con temperatura constante de la columna (CG Isotérmica) (31).

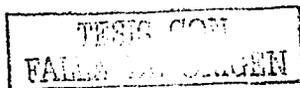
Detector. El último bloque de un CG es el detector, que será discutido detalladamente más adelante.

Integradores Electrónicos. Los Integradores son dispositivos basados en microprocesadores que colecciona la señal cromatográfica, digitalizándola (transforman la señal eléctrica en números), detectan la presencia de picos y calculan su área. Los integradores son mucho más precisos y rápidos que cualquier método manual de medida, desde que usados convenientemente. Aunque sean dispositivos caros, cuando es necesario rapidez en la producción de resultados, su uso es casi que indispensable.

Las características fundamentales de un sistema de CG son la retención y la selectividad.

Retención y Selectividad. En CG, el parámetro de retención es el tiempo de retención, t_r . Este es definido como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y el máximo del pico cromatográfico. Aun así, mismo que la sustancia no interactuase de alguna forma con la FE, su tiempo de retención no sería nulo, porque pasaría algún tiempo entre su inyección y su pasaje por el detector. Este tiempo corresponde al tiempo que el gas de arrastre demora para recorrer la columna, y es denominado tiempo de retención del compuesto no retenido (o tiempo muerto), t_m . El parámetro que realmente refleja las características físico-químicas de retención de un determinado compuesto, es el tiempo de retención descontado del tiempo muerto, llamado de tiempo de retención ajustado:

$$t_r' = t_r - t_m$$



La selectividad, capacidad de un sistema de diferenciar dos compuestos, es definida por:

$$\alpha = \frac{f_{22}}{f_{11}}$$

siendo una característica que, en CG, se asocia más a la columna cromatográfica.

Un espectrómetro de masas es un equipo que produce partículas cargadas eléctricamente, constituidos por iones completos y iones fragmentarios procedentes de una molécula original, capaz de separarlos de acuerdo con su relación de masa a carga. El espectro de masas es un registro de los números relativos de los diferentes tipos de iones que resulta ser característico para cada tipo de compuesto.

Una muestra es fragmentada y ionizada obteniendo un registro característico para cada especie(32).

1. Las moléculas de la muestra son bombardeadas por electrones (impacto de electrones) o iones (ionización química)



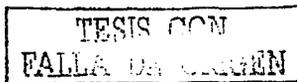
2. Un ión formado se fragmenta:



3. Los fragmentos iónicos formados son separados magnéticamente de acuerdo con sus masas moleculares

Espectrómetro de masas (EM) esta constituido por.

1. Cámara de Ionización: Electrones generados por un filamento bombardean una muestra.
2. Salida de vacio: Todo el interior de un EM debe encontrarse al alto vacio.
3. Separador Magnético: Los iones atraviesan un campo magnético, durante este paso solo atraviesan algunos iones de determinada Masa y Carga.
4. Detector: Una válvula fotomultiplicadora o un fotodiodo genera una señal proporcional al número de iones que incide sobre un elemento(32).



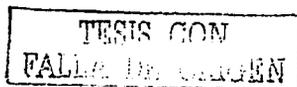
El espectrómetro de masas es un detector universal para cromatografía de gases ya que cualquier compuesto que pueda pasar a través de un cromatógrafo de gases se convierte en iones en un espectrómetro de masas. Al mismo tiempo, la naturaleza altamente específica del espectro de masas hace de él un detector de cromatografía de gases muy específico. La cromatografía de gases es un separador ideal, mientras que la espectrofotometría de masas es excelente para la identificación. El objeto de un arreglo de acoplamiento es el de operar tanto el cromatógrafo de gases como el espectrómetro de masas sin degradar el funcionamiento de ninguno de los dos(33).

Las principales ventajas de la espectrometría de masas como instrumento analítico, se encuentra en su sensibilidad acentuada y en su especificidad para la identificación de compuestos desconocidos o para confirmar la presencia de compuesto conjeturados en una preparación. Esa mayor sensibilidad resulta principalmente de la acción del sistema analizador como un filtro de masa-carga que reduce las interferencias de fondo, así como de la sensibilidad de los detectores multiplicadores de electrones que se utilizan. Los requisitos relativos a las cantidades de muestras sólidas o líquidas varían desde unos miligramos hasta menos de nanogramos, con tal que produzcan una cantidad suficiente de material presente en estado gaseoso, a la temperatura y presión existentes en la cámara de ionización del instrumento. La excelente especificidad de la técnica se debe a los patrones de fragmentación característicos, los cuales aportan información acerca del peso y la estructura molecular(33).

Un problema de incompatibilidad es la diferencia entre las presiones requeridas para operar el cromatógrafo de gases y el espectro de masas. Mientras el primero opera presiones altas, el último está diseñado para trabajar a alto vacío. Un problema asociado es la presencia de mucho gas transportador, y poca muestra en la descarga del cromatógrafo de gases. El acoplamiento debe proporcionar la unión entre los dos instrumentos, todos los sistemas CG-EM contienen un dispositivo de enriquecimiento. Sin embargo, las altas velocidades de bombeo que se utilizan en espectrofotometría de masas permiten que se transporte todo el eluyente de las columnas capilares de CG a la fuente de iones del espectrofotómetro de masas. Cuando el gas reactivo de ionización química se utiliza como gas transportador, la descarga de la columna que se puede introducir directamente en el espectrofotómetro de masas(33).

La espectrometría de masas es un método muy sensible, así como, específico para el análisis de pesticidas y sus metabolitos, después de la separación, por cromatografía de capa fina, cromatografía de gas-líquido pueden ser identificados por espectrometría de masas. La alta resolución de la espectrometría de masas permite determinar la composición elemental de los pesticidas. Por lo que es considerada como una prueba confirmativa que permite la identificación de residuos de pesticidas(34).

La volatilidad, la buena estabilidad térmica y baja polaridad permite el análisis de paratión por cromatografía de gases el cual es el método ideal para su identificación.



Tratamiento de la muestra.

Los métodos usados en el análisis de residuos de pesticidas, constan de cuatro pasos: 1) Extracción de la muestra de la matriz, 2) Remover las interferencias de la muestra, 3) identificación y estimación, y 4) La confirmación e identificación del pesticida(34).

Cuando se trata de una investigación en vísceras, sangre etc., se aportan muestras que contienen impurezas que hacen difícil la interpretación del cromatograma, por lo que es conveniente efectuar una purificación de los extractos(21).

Sangre.

Se colecta una muestra de 10 ml de sangre de una adulto sano en un tubo de ensayo la cual se usa como control blanco.

Se colectan dos porciones de sangre post-mortem.

Las muestras problemas colectadas se guardan en refrigeración a una temperatura de -20°C.

Se toma una alícuota de 1 ml de la sangre problema y un ml de la sangre blanco se coloca en un tubo de ensayo cada una de estas y se centrifugan a 2500 rpm para separar el suero del paquete celular y se le adiciona como estándar interno 1.6 µg/L Diazinón. Se extrae el paratión eluyendo con tres porciones 3 ml de acetato de etilo hexano (70:30) a través de una columna de gel de sílice, las fracciones eluidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran cada extracto y por último se ajusta a 10 ml usando acetato de etilo hexano(21,35)

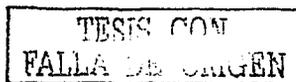
Nota: Esto también se puede hacer con plasma.

Contenido gástrico.

Dos porciones de contenido gástrico son colectadas una se usa para hacer el estudio y otra se almacena, lo mismo que lo que ocurre con una muestra de sangre, para verificaciones posteriores.

Se toma 1 ml de contenido gástrico y se diluye con 10 ml de agua destilada. El contenido gástrico diluido se le adiciona 2 ml de ácido tartárico para desproteinizar y se centrifuga a 2500rpm. Al sobrenadante separado se le adiciona 1.6 µg/L de Diazinón y posteriormente se eluye con tres porciones 3 ml de acetato de etilo hexano (70:30) a través de una columna de gel de sílice, las fracciones eluidas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra el extracto a 10 ml usando acetato de etilo hexano(21,35).

Nota: El problema con este tipo de muestras es conseguir el blanco.



Tejido hígado o pulmón.

Se pesa 1g de tejido al cual previamente se le retira el tejido conectivo, esto es con la ayuda de una prensa de órganos, e inmediatamente se homogeniza con 3 ml de agua desionizada, y se adiciona 1.6µg/L de diazinón como estándar interno. El homogenizado se centrifuga 60 minutos a 10000 rpm, el sobrenadante se filtra a través de una gasa. Los compuestos liposolubles no organofosforados son eliminados con 5 ml de hexano. La fracción orgánica se extrae mediante desecación rotatoria alto vacío y los residuos se reconstituyen con 50 µl de alcohol puro(21, 35).

El tejido se homogeniza con 3 ml de agua usando una licuadora de alta velocidad con una cámara mezcladora de bajo volumen. Se toman dos alícuotas de 1 ml del homogenizado y se le adiciona 1.6 µg/L de estándar interno; y se tranvasan a tubos de 15 ml por separado, usando agua destilada se ajusta cada tubo a un volumen de 10 ml. El homogenizado diluido se extrae con 3 porciones 3 ml de acetato de etilo hexano (70:30) y se mezcla en un vortex, si se forman emulsiones se rompen centrifugando las muestras a 2500 rpm durante 10 minutos. El extracto es secado sobre Na_2SO_4 anhidro y se ajusta a un volumen final de 10 ml.

Sustancias de referencia.

Paratión grado analítico 99.5%

Paraoxón grado analítico 97%

Diazinón grado analítico 99%

Equipo.

Hawlett Packard 5890/5970 CG MS equipado con un sistema de inyección split.

Automuestreador

Columna capilar de sílica fundida D-5MS de 30 m con diámetro interno 0.32 mm con espesor de película 0.25 µm de fenilmetilsilicona.

Vortex

Centrífuga

Condiciones de trabajo.

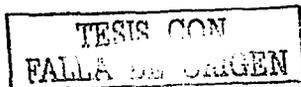
Temperatura del inyector: 270°C

Programación de la temperatura de la columna: Temperatura inicial 60 °C por dos minutos, 40 °C/minuto a 90 °C, 15 °C/minuto a 300 °C, durante 3 minutos.

Temperatura del detector 300 °C

Programa isoterma

Tiempo total de corrida 20 minutos.



De cada muestra se inyecta una cantidad de 1µl se analizaron por CG-EM.

Antes de iniciar el estudio el cromatógrafo se purgado durante 2 minutos con la fase móvil a una temperatura de 220 °C.

El espectro de masas es operado en un modo de impacto de ionización con una energía de electrón de 70ev. El espectro de masas es calibrado usando perfluorotributilamina. Las muestras son inicialmente scaneadas de 50 a 400 unidades de masa atómica (umas).

El paratión es identificado por su tiempo de retención del cromatograma y por sus iones en el espectrofotómetro de masas(11).

	Tiempo de retención.	Fragmentos m/z en Magnitud de crecimiento
Paratión	13.65	109, 97, 139, 291, 125, 155, 186, 235, 263
Paraoxon (Metabolito)	13.11	109, 149, 275, 139, 247, 220, 232, 260

Ion base paratión: 97

Ion molecular paratión: 291

Ion base: Es el ion más abundante.

Ion molecular. Es el peso molecular del compuesto.

Nota: Un aspecto importante es garantizar que las condiciones del equipo se mantengan estables durante el análisis. En el caso de que se pretenda cuantificar la sustancia de interés, es necesario realizar una curva estándar a partir de una solución stock, esta última debe estar preparada en la misma matriz que la muestra a cuantificar y las concentraciones de ésta serán inyectadas antes de correr la muestra problema.

Otra consideración importante es que en el caso de cualquier tipo de técnica usado como prueba confirmativa es indispensable que sean técnicas validadas para que tengan un valor confiable en posteriores reanálisis en los casos de tipo forense.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. CONCLUSIONES.

Es importante conocer, las características fisicoquímicas y estructurales del paratión, para entender el mecanismo de acción y la toxicología que genera en el organismo para diseñar el tratamiento más adecuado.

Debido al alto índice de envenenamientos tanto en el ámbito rural como urbano; que pueden presentarse por exposición laboral, accidental, suicidio u homicidio es necesario realizar un perfil analítico del paratión a fin detectarlo y determinarlo en las diversas matrices que puedan contenerlo (alimentos, vegetales, fluidos biológicos, etc.).

Generalmente este tipo de insecticidas organofosforados (paratión), se encuentra en cantidades traza en las matrices antes citadas, por lo que se requiere de una técnica sensible y confiable como es el caso de Cromatografía de Gases acoplada a Espectrofotometría de masas.

La Cromatografía de Gases acoplada a Espectrofotometría de masas es una excelente técnica de separación, identificación y confirmación, permite la cuantificación de pesticidas tipo paratión y su metabolito paraoxón lo cual es importante para establecer la cantidad de trazas en muestras biológicas, a través de sus tiempos de retención y masas de los iones que constituyen la molécula a analizar, es factible identificar este tipo de sustancias, pero cabe mencionar que las condiciones establecidas del gas acarreador, la fase estacionaria y la temperatura juegan un papel importante en el éxito de la técnica; todo esto aunado a la toma correcta de las muestras, el pretratamiento de esta misma antes del análisis y el contar con un método validado el cual ofrezca confiabilidad en la detección del paratión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. BIBLIOGRAFIA.

1. López C.L. Exposición a plaguicidas organofosforados perspectiva en la Salud Pública. Instituto de Salud Pública, México 1993.
2. Tamayo O.D. Plaguicidas. Foro bioquímico, México 2002.
3. Plaguicidas organofosforados y carbámicos. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, México 1986.
4. International Programme of chemical Safety. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and Guidelines to Classification 1996 -1997. Gueneva, IPCS, 1996.
5. <http://www.taneta.upc.org.cims/plaguci/plagui.htm>
6. Clasificación de los plaguicidas conforme a su peligrosidad recomendado por la Organización Mundial de la Salud. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. 1958 -1986.
7. Soto P.M.L. Estudio histopatológico del pulmón y corazón de Ratas intoxicadas con Toxofeno y Paratión. (Tesis). E.N.E.P. Zaragoza. U.N.A.M. 1991.
8. Handbook of pesticides Toxicology. Classes of pesticides. Vol 2. Academic Press. Inc. New York, 1991.
9. Smit J.G, Smoley. C.K. Toxicology & pesticide used in relation to wildlife. Organophosphorus & carbamate compounds. The United States of America 1993.
10. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol 1. 9na ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México, 1997.
11. Tarbah A.F, Manler H, Temme O and Daldrup T. An analytical method for the rapid screening of organophosphate pesticides in human biological samples and foodstuffs. Forensic. Sci. Int. 12: 126-133 (2001).
12. Lacassie E, Marquet P, Gaulier J.M, Dreyfuss M:F, Lachatre. Sensitive and specific multiresidue for the determination of pesticides of various classes in clinical and forensic toxicology. Forensic. Sci. Int. 121: 126-133 (2001).
13. Córdova D., Cadavid. S. Ramos J.L. Toxicología. 2da ed. Ediciones Corporación de Estudios Médicos Medallín, 1991.
14. Ecobichon D.J., et all The effect of pesticides on human health. Princeton. New York, 1990.

TESIS CON ESTA TESIS NO SALE
 FALLA DE ORIGEN

15. Montoya M.A. Toxicología clínica. Editorial Panamericana, México 1990.
16. Montoya C., Escalante G., Rivera R., Higuera F. Intoxicación aguda por paratión metílico con manifestaciones extrapiramidales antes no informadas. Gac. Méd. Méx. 135(1): 79 -82 (1999).
17. Morgan D. P., M.D. Diagnóstico y tratamiento de los envenenamientos por plaguicidas. 4 a ed. United States Enviromental. Washington, 1989.
18. Eddleston M., Szinicz L., Peyer P., and Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: A sistematic review of clinaiical trials. Q.J Med. 95: 275-283 (2002).
19. Moriya F., Hashimoro Y., and Kuo T. Pitfall When Determining Tissue Distributions of Organophosphorus Chemical: Sodium Flouride Accelerates Chemical. J. Anal. Toxicol. 23: 210 - 214 (1999).
20. Fernandez P.R. Elementos básicos de medicina forense. Ed 8va. Editores Menedez. México, D.F 1988.
21. Gisbert J.A. Medicina Legal y toxicología. Ed 4va. Editores Salvat S.A. Barcelona (España), 1991.
22. Simonin C. Medicina Legal. Editorial Jim. Barcelona (España), 1990.
23. Protocolo Estandarización para Estudios de campo sobre exposición a plaguicidas. Centro Panamericano de la Salud. Metepec, 1986.
24. Futagami K., Narazaki Ch., Kataoka Y., Shutu H., Dishi R. Application of high performance thin layer chromatography for the detection of organophosphorus insecticides in human serum after acute poisoning, J. Chromatogr B. 704: 369-373 (1997).
25. Sipes G and Gondolti J. Biotransformation of toxicants. In general Principles of toxicology. Editorial Anders, N.W. Academyc Press. Inc New York, 1990.
26. Kamataki T., Leelin M.C.M., Neal R.A. Studies of the metabolism of parathion with an apparent homogeneous preparation of rabbit liver microsomal cytochrome P450. Drug Metab Disp. 4 : 180-189 (1976).
27. Clark's Isolation and identification of drug in pharmaceutical, body fluids and post - mortem material. The pharmaceutical press. London, 1986.
28. Futagami K., Narazaki Ch., Kataoka Y., Shutu H., Oishi R. Application of high performance thin layer chromatography for the detection of organophosphorus

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- insecticides in human serum after acute poisoning. *J. Chromatogr B*, 704: 369-373 (1997).
29. Marutoiu C, Coman V, Vlassa M and Constantinescu R. A new detection of some organophosphorus pesticides separated by TLC. *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* 21(4): 2143-2149 (1998).
30. Lacassie E., Marquet P., Gaulier J.M., Dreyfuss M.F., Dague J.L., Lachatre G. Multiresidues determination method for organophosphorus pesticides in serum y whole blood by chromatography mass selectivedetection. *J. Chromatogr B*. 759: 109-116. (2001).
31. http://www.chemkeys.com/esp/md/mds_7/cgced_1/
32. http://www.chemkeys.com/esp/md/mds_7/cgced_1/extras/
33. Willard. H.H, Meritt. L.L, Dean. A.J., Settle A.F. Métodos instrumentales de análisis. Esitorial Interoamericana S.A. de C.V. Métodos instrumentales de análisis. México. 1991.
34. Das. K.G. Pesticides analysis. National Chemical Laboratory. New York, 1981.
35. Thomson. T.S., Treble. R.G., Magliocco. J.R., Eichhrost. J.C., Case study: fatal posioning by malation. *Forensic. Sci. Int.* 95: 89-98, (1998).

TESIS CON
FALLA DE CALIBRE

GLOSARIO.

Acetilcolinesterasa (AChE). Enzima endógena responsable de la degradación y terminación de la actividad biológica del neurotransmisor acetilcolina (ACh). Existen dos variedades la denominada verdadera o neuronal que se encuentra en las terminaciones nerviosas parasimpáticas y su principal sustrato es la acetilcolina; la otra llamada pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa, se encuentra en el plasma circulante y otros tejidos, y su principal sustrato es la butirilcolina.

A-Esterasa o Paraoxonasa. Enzima que convierte al paratión en paraoxón, se encuentra ampliamente distribuida en el organismo.

Afinidad. Capacidad de un fármaco dado para unirse a un receptor específico y formar con el un complejo estable, depende de la estructura química del fármaco y del receptor.

Axón. Es la prolongación alargada de una neurona, por la que viaja la señal nerviosa como un impulso eléctrico.

Bactericida. Agente capaz de producir la muerte de los microorganismos en un tiempo breve.

Bioactivación. Cambios que produce el organismo en la estructura química de una sustancia, mediante los cuales una sustancia inactiva in vitro se transforma en una sustancia activa in vivo.

Bioindicador. Es un organismo o sistema metabólico usado para evaluar la presencia de un contaminante y sus efectos. Los bioindicadores generalmente se usan para evaluar los efectos de estresores ambientales sobre la salud de los organismos dentro del proceso de Evaluación de Riesgo Ecológico

Cromatografía de Gases. Es una técnica utilizada para la separación y análisis de mezclas de sustancias volátiles.

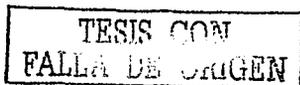
Conjugación. Proceso de biotransformación que consiste en la combinación química de una droga o un metabolito con otras sustancias formadas y provistas por el organismo. Constituye el proceso más claro de detoxicación, pues da origen a sustancias detoxicadas, estas son ácidos ionizados con un pka de 3 a 4 que son excretadas con facilidad por el riñón. La conjugación puede realizarse con diversas sustancias como glucuronidos, sulfatos etéreos, acetilación y metilación.

DDT (Dichloro-Difemil-Triclorometano). Primer insecticida de hidrocarburo clorinado. Debido a su persistencia en el medio ambiente y a su habilidad para acumularse y ampliarse en la cadena alimenticia-tiene un promedio de vida de 15 años y puede acumularse en el tejido adiposo de ciertos animales y repercutir en la cadena alimenticia, su registro, venta y uso han sido prohibidos en muchos países. Se le conoce también como *dicofane*

Desminificación. Interacción de un fármaco activo y el organismo vivo en el cual este último produce un cambio en la molécula del fármaco que da como resultado su inactivación.

Dosis Letal (LD₅₀). Cantidad de un tóxico que mata al 99% de los individuos.

Espectrometría de masas. Es un equipo que produce partículas cargadas eléctricamente, constituidos por iones completos y fragmentos de iones, procedentes de una molécula, capaz de



separarlos de acuerdo con su relación carga-masa. El espectro de masas es un registro de los números relativos de los diferentes iones que son característicos de cada tipo de compuesto

Especificidad. Se refiere al método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés.

Eritrocito. Hematie, glóbulo rojo del tejido sanguíneo encargado de transportar el oxígeno..

Ésteres. Compuestos alifáticos que se producen por la reacción entre un ácido y un alcohol, de manera que el hidrógeno del primero queda sustituido con un grupo alquilo.

Fosforilación. Agregación de un grupo fosfato a una molécula.

Ganglio. Son grupos de células nerviosas localizadas fuera del Sistema Nervioso Central.

Grupo Nucleófilo. Donador de electrones. En los cuales los electrones donadores se conjugan con otros grupos químicos electrofilos.

Herbicidas. Es un grupo de agentes químicos, pertenecientes a los pesticidas, usados para destruir plantas indeseables y sus semillas.

Hidrólisis. Reacción química de biotransformación en la cual una sustancia química, generalmente compleja es transformada por la adición de una molécula de agua. Se ejerce especialmente sobre los ésteres y como consecuencia se da su inactivación.

Inactivación. Proceso que consiste en la pérdida de la actividad biológica característica de una sustancia, generalmente es consecuencia de un proceso metabólico que se lleva a cabo in vivo.

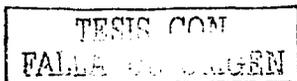
Fungicida. Son pesticidas que comprenden una gran cantidad heterogénea de productos químicos usados para controlar enfermedades producidas por hongos sobre plantas y semillas.

Metabolismo. Conjunto de transformaciones físicas, químicas y biológicas que en los organismos vivos experimentan las sustancias introducidas o las que en ellos se forman.

Metabolito. Sustancia química que resulta de la biotransformación o metabolismo de una sustancia primaria u original y que puede o no conservar tanto las propiedades y estructura química como su actividad farmacológica. Lo más común es que resulten inactivas.

Monitoreo biológico. Es la aplicación técnico-científica de la Higiene industrial que consiste en la recolección, análisis químico e interpretación estadística de muestras representativas tomadas de los fluidos biológicos (generalmente sangre y orina), a través de estrategias de muestreo basadas en la vida media de los compuestos químicos o de sus metabolitos bioindicadores, con objeto de conocer los niveles de exposición de los trabajadores y compararlos con valores de referencia ya establecidos. Se trata de prevenir cualquier daño biológico precoz o preclínico que pueda desencadenar un proceso de enfermedad laboral.

Neurotoxicidad. Acción y efecto de ejercer un efecto destructivo sobre el Sistema Nervioso Central.



Neurotransmisor. Son sustancias liberadas por la excitación del axón terminal de una neurona presináptica del Sistema Nervioso Central o Periférico y que viaja a través de la hendidura sináptica para excitar o inhibir una célula blanco.

Polaridad. Es un índice o medida de la capacidad de una molécula para disolverse en agua y depende del número de grupos polares que contienen (OH, NH, COOH).

Plaguicida. Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseables de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, también aquellos que puedan administrarse a los animales para combatir insectos artrópodos u otras plagas en o sobre sus cuerpos.

Receptor. Es una macromolécula de origen proteico presente en algunas células del organismo, que complementa de forma estructural y posiblemente funcional a un fármaco con el que se une; consecuentemente produce una acción y un efecto.

Receptor Muscarínico. Son aquellos receptores endógenos para la acetilcolina presentes en la unión neuroefectora del parasimpático, principalmente en músculo liso, el corazón y glándulas exocrinas, que son estimulados por la acetilcolina, muscarina y fármacos similares, bloqueados o antagonizados por la atropina.

Receptor nicotínico. Son aquellos receptores endógenos para acetilcolina presentes en los ganglios autonómicos del simpático y parasimpático y en la placa neuromuscular, los cuales son estimulados además de la acetilcolina por la nicotina.

Rodenticidas. Son sustancias químicas que pertenecen al grupo de los pesticidas y se utilizan para controlar la población de ratas y ratones, así como, de otros mamíferos destructores de fibras y alimentos destinados para el consumo humano, y aquellos que son huéspedes en la transmisión de enfermedades al hombre

Sinapsis. Es un sitio de contacto especializado, probablemente formado por material proteico, donde los neurotransmisores liberados por un impulso nervioso llevan la información de una neurona a otra o una fibra muscular o a una célula glandular produciendo cambios eléctricos que conllevan a una despolarización (excitación) o hiperpolarización (inhibición). Consta de dos partes: el extremo en forma de botón de una terminal del axón, llamada presinapsis la cual contiene a los neurotransmisores y la región receptora de información en la superficie del otro tejido (posinapsis).

Tenatológico. Es el estudio de la muerte y comprende todo lo que con ella se relaciona: es decir el estudio del cadáver y de los fenómenos cadavérico, la necropsia forense, la exhumación, la cremación y embalsamamiento

Toxicidad. Es una propiedad relativa o capacidad de una sustancia de producir lesión de manera directa o indirecta.

Toxicidad aguda. Es aquella que se produce en minutos u horas y es producida por la simple y repetida exposición a una sustancia toxica en grandes cantidades, suficientes para causar severa depresión de una o varias sustancias fisiológicas vitales que ponen la vida en peligro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Toxicidad crónica. Es aquella que ocurre por la exposición repetida a pequeñas cantidades de una sustancia química durante largos periodos, durante los cuales la cantidad promedio que ingresa del tóxico excede la cantidad promedio de eliminación. Las manifestaciones clínicas de toxicidad aparecen después de varios meses de exposición repetida, y van de menor a mayor intensidad.

Toxicología. Es el estudio de los efectos adversos de los xenobioticos.

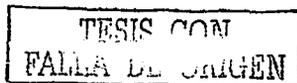
Toxicología forense. Rama de la toxicología que se encarga de los aspectos médico-legales de las relaciones cuali-cuantitativas entre la exposición a los tóxicos y sus efectos nocivos mortales, es decir establece las relaciones causa-efecto y las condiciones en que ocurrió la intoxicación para determinar si fue intencional (suicida o criminal) o accidental.

Unión Covalente. Unión química que se forma cuando dos átomos comparten un par de electrones. Es relativamente poderosa. Es poco frecuente encontrar en las interacciones fármaco-receptor y cuando está presente es con algunos fármacos antagonistas altamente tóxico. Por ejemplo (unión irreversible con la enzima acetilcolinesterasa.

Vector. Portador especialmente el animal huésped que transporta el germen de la enfermedad.

Vigilancia biológica. Es una medida cuantitativa de la cantidad de plaugicia absorbido por todas las vías, como resultado de una exposición a éstos. El objetivo de la vigilancia biológica es relacionar las concentraciones del compuesto original o su metabolito con la absorción total y su propósito ya no es primeramente evaluar la exposición, sino detectar los elementos de carácter preventivo o correctivo que interesan a la vigilancia para evitar la exposición excesiva.

Xenobiótico. Compuesto extraño para la vida y los seres vivos.



ANEXO 1.

CLASIFICACION DE ORGANOFOSFORADOS SEGÚN SU TOXICIDAD AGUDA.

Clase IA Extremadamente peligrosos.		
Producto	Limite de Exposición (mg/m ³)	DL ₅₀ (mg/Kg)
Azinfon, etilo		17
Azodrin, monocros	0.25	8
Bidrin, dicritofos		15
Bomyl, Swat		31
Bromofos, etilo		52
Carbofenothion, Trihion		10
Cianofenon		44
Cialona, fosfolan		8.9
Clormefos		7
Clorfenvinfos, Birlane		10
Clortiofos, Celathion		8
Coroxon		8
DEF S, S, S tributil fosfotritiolato		200
Dioxation		23
Diazinon	0.1	100
Diclorvos	1.1	56
Dimefox		1-2
Fonofos	0.1	8
Bencenotiofosfonato	0.5	14
Ethion		27
Ethoprop, Mocap		61
Fenthion	0.2	15
Merfos		5
Fosdrin, mevinfos	0.01	3.7
Guthion, metil-azinfon	0.2	6
Mefosfolan		8.9
Metil, paratión	0.2	10
Mipafox		1
Fenamiphos	0.1	8
Fostietano		4
Paratión	0.1	3
Fostion		8
Sulpotepp	0.2	5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2.

Signos y síntomas en la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa.

Efecto muscarínico*		Efecto nicotínico**	
Signos	Síntomas	Signos	Síntomas
Miosis Cianosis Bronco - Constricción Bradicardia Diaforesis	Visión borrosa Hipersecreción Rinorrea Sialorrea Micción involuntaria	Parálisis flácida Confusión Convulsiones Ataxia	Calambres Depresión del sistema respiratorio y circulatorio

* Efecto muscarínico: especialmente en músculo, corazón y glándulas exócrinas.

** Efecto nicotínico: bloqueo de sinapsis ganglionar.

Síndrome del Sistema Nerviosos Central

Sistema Nerviosos Central.	Ansiedad Cefalea Coma Confusión Convulsiones Depresión Depresión de centros respiratorios y Circulatorio Perturbación mental Irritabilidad Somnolencia
----------------------------	--

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN