

34
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

**"EFECTOS ECOTOXICOLOGICOS DE PLAGUICIDAS
ORGANOCOLORADOS"**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A

LUIS PEDRAZA GARCIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

MEXICO, D. F.

1988.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I Propiedades físicas de plaguicidas organoclorados.	
1.1.- Generalidades	3
1.2.- DDT y sus derivados	6
1.3.- Derivados de los dienos	12
1.4.- Derivados del ciclohexano	15
1.5.- Derivados del indeno	17
1.6.- Derivados de los terpenos	20
1.7.- Otros derivados	21
1.8.- Derivados del ácido fenoxiacético	31
CAPITULO II Toxicología	
2.1.- Definición de Toxicología	35
2.2.- La acción tóxica y sus tres fases	37
2.3.- Fase de exposición	38
2.3.1.- Tipos de exposición	38
2.4.- Fase toxocinética	39
2.4.1.- Absorción	40
2.4.2.- Absorción gastrointestinal	43
2.4.3.- Absorción por la piel	45
2.4.4.- Absorción por vías respira- torias	46
2.5.- Distribución	51
2.6.- Transformación metabólica	52
2.7.- Eliminación	55
2.7.1.- Eliminación por vía urinaria	55
2.7.2.- Eliminación por vía respira- toria	57

2.7.3.-	Eliminación por vía digestiva	58
2.7.4.-	Otras vías de eliminación	60
2.8.-	Fase toxodinámica	60
2.8.1.-	Clasificación de los efectos tóxicos. Idiosincracia química. Alergia química	61
2.8.2.-	Mutagénesis, Teratogénesis y Carcinogénesis	65
2.8.3.-	Interacción de sustancias químicas	68
2.9.-	Relaciones de cuantificación	
2.9.1.-	Relación dosis-efecto y Relación dosis-respuesta	74
2.9.2.-	Relación dosis-respuesta	76

CAPITULO III Ecotoxicología

3.1.-	Ecología. Definición	81
3.2.-	Ecosistema. Estructura	82
3.3.-	Ecotoxicología de plaguicidas	86
3.4.-	Cadena Alimenticia	87
3.5.-	Contaminación en Aves	90
3.6.-	Contaminación en alimentos	92
3.7.-	Contaminación en suelo	98
3.8.-	Contaminación en agua	107
3.9.-	Contaminación en aire	112

CAPITULO IV	- Conclusiones	115
	- Cuadros, Figuras, Gráficas y Tablas	117
	- Bibliografía	164
	- Apéndice	187
	- Métodos analíticos de sustancias tóxicas y contaminantes	187

- Extracción por medio de solventes	187
- Cromatografía	188
- Cromatografía de filtración sobre gel de sílice	190
- Cromatografía en papel	190
- Cromatografía en capa fina	192
- Cromatografía en columna	194
- Cromatografía líquida de alta presión	197
- Cromatografía de gases	197
- Espectrofotometría	200
- Espectroscopia visible y ultravioleta	202
- Espectroscopia infrarroja	204
- Espectrometría de masas	205
- Radiactividad	206

INTRODUCCION

En este trabajo se presenta un análisis respecto al impacto ecológico-toxicológico (Ecotoxicología) de un grupo de sustancias químicas, conocidas como plaguicidas organoclorados. Estas sustancias son utilizadas generalmente en todos los sectores poblacionales; pero en forma particular, en el sector agrícola, en donde se suponía antiguamente iban a resolver los problemas referentes a las plagas; otro sector también importante es el referente a la salud, ya que se han usado con el fin de controlar a los vectores de ciertas enfermedades endémicas como paludismo, tifo, malaria y otras.

Los plaguicidas organoclorados son sustancias sintéticas que se introducen en el medio ambiente con el propósito deliberado de eliminar insectos, hongos y otros organismos que disminuyen el rendimiento de la producción de alimentos o provocan enfermedades. Sus beneficios iniciales fueron notables, pero desde hace algunas décadas, empezaron a aparecer sus efectos indeseables.

La problemática que presentan los plaguicidas organoclorados es saber que dejan residuos que constituyen sustancias contaminantes que son un peligro para la salud del hombre o animal. La posibilidad de dejar residuos de una sustancia química depende de la estabilidad química, dejando más residuos aquellos que son estables, y éste es el caso de los plaguicidas organoclorados.

La contaminación es el tema de actualidad que ocupa la atención de la población, como se sabe ésta afecta seriamente a la civilización y no se liberará de ella, mientras no se tome conciencia de ésta y se empiece a combatir. Gran preocupación está causando la presencia de residuos de plaguicidas organoclorados en el medio ambiente, con la distribución de estas sustancias tóxicas en el aire, en los depósitos de agua, en el suelo y particular-

mente por las continuas ingestiones que de ellos hacen las personas y animales a través de la cadena de alimentos, esto ha provocado que se puedan encontrar en el mundo entero.

El objetivo que se pretende al realizar este trabajo es que el lector conozca algunos de los principios generales involucrados en toxicología en relación con los plaguicidas organoclorados -- como son: la exposición, la absorción, la distribución en el organismo, la biotransformación, la bioacumulación y la eliminación, para poder dilucidar los mecanismos de acción de estas sustancias dentro de los organismos y el impacto de sus efectos en la salud humana.

Asimismo, se presentan las principales formas de contaminación en el medio ambiente por los plaguicidas organoclorados como son: - contaminación en agua, contaminación en aire, contaminación en alimentos y contaminación en suelos.

Por otro lado, se hace mención de algunos de los métodos de análisis químicos más sensibles y selectivos que se utilizan en las ciencias arriba mencionadas, que proporcionan resultados significativos. Además se presentan algunos de los procedimientos matemáticos más comunes que se utilizan para poder establecer las dosis permisibles.

CAPITULO I

Propiedades físicas de plaguicidas.

1.1. - Generalidades.

Cualquier agente que se use para controlar una plaga es un plaguicida. Generalmente los plaguicidas reciben su nombre de la plaga que intentan controlar. La mayor parte de los plaguicidas que se utilizan en la agricultura y en la salud pública son insecticidas.

Clase de plaguicida	para control de:
Insecticidas	insectos
Herbicidas	malezas
Fungicidas	hongos
Nematicidas	nemátodos
Acaricidas	ácaros
Rodenticidas	roedores
Molusquicidas	moluscos

Existen otras clases de plaguicidas tales como: los agentes biológicos (bacterias, hongos), pero no son de uso común.

En primer lugar, es útil definir lo que se entiende por plaguicida y para ello tomaremos como base la propuesta por la Comisión Panamericana de Normas Técnicas: "Se entiende por plaguicida cualquier sustancia o mezcla de sustancias que se destinan a combatir, destruir, controlar, prevenir, atenuar o repeler la acción de cualquier forma de vida animal, vegetal, insecto, roedor, nemátodo, hongo, mala hierba, etc., que afecte la salud y bienestar del hombre, animal o plantas útiles. Por extensión, se incluyen también las sustancias o mezclas de sustancias que se usan para regular el crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes". (Suárez Muñoz-Ledo, 1973).

En la lucha contra las distintas plagas se emplean en la actualidad diversas clases de compuestos naturales y sintéticos (Tabla I y Tabla II).

La mayoría de los plaguicidas químicos son sustancias sintéticas. Los plaguicidas son sustancias de muy distinta composición química, encontrándose compuestos orgánicos e inorgánicos; sin embargo existen en mayor cantidad los orgánicos. Dentro de los plaguicidas orgánicos los hay de distinta estructura química; se pueden clasificar en varios grupos químicos, como son: organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretrinas y derivados del ácido fenoxiacético.

El vasto capítulo de los organoclorados comenzó a cobrar vigencia hacia fines de la cuarta década de este siglo como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial. Los siguientes factores son principalmente responsables para la aceptación de los plaguicidas organoclorados (con algunas ligeras modificaciones para cada uno de ellos), en los años subsiguientes en su síntesis y al descubrimiento a su actividad insecticida (Buchel K. H. 1977).

- 1) Alta actividad insecticida
- 2) Baja toxicidad aguda en mamíferos
- 3) Amplio espectro
- 4) Simple manufactura y manejo
- 5) Bajo precio
- 6) Larga duración de actividad

Los plaguicidas organoclorados son generalmente compuesto de estructura muy diferente, en la cual se sustituye uno o varios átomos de hidrógeno por átomos de cloro. Algunas estructuras básicas son: los derivados del D.D.T., dienos, los derivados del ciclohexano, indenos, terpenos, benceno, los derivados del áci-

do fenoxiacético y otros más.

Los plaguicidas organoclorados presentan entre sí características bastante variables, los hay sólidos, líquidos, con distinto grado de volatilidad, son más o menos insolubles en agua, - disolviéndose con cierta facilidad en hidrocarburos y sustancias lípidicas. Su liposolubilidad ofrece una gran afinidad - con los lípidos y grasas de los órganos y posibilita el almacenamiento de algunas sustancias estables y lentamente degradables en las grasas del cuerpo y órganos ricos en lípidos (cerebro, - hígado, músculo del corazón). (Ver Tabla III).

Sus características generales pueden condensarse muy bien en - las siguientes acepciones (Ióvine, E., 1979):

- Son derivados de hidrocarburos policlorados.
- Presentan elevada solubilidad en grasas y solventes orgánicos.
- Su alta estructura molecular determina una prolongada estabilidad de estos compuestos y, en consecuencia, una dilatada - - acción residual.
- Son en general neurotóxicos para el hombre y demás vertebrados.

Los plaguicidas organoclorados de mayor difusión en nuestro medio son:

- a) Derivados del D.D.T. (difenildicloroetano).- D.D.T., Rotano, Clorobencilato, Dicofol, Metoxicloro y Perthane.
- b) Derivados de los Dienos.- Aldrín, Dieldrín y Endrín.
- c) Derivados del ciclohexano.- BHC y Lindano.
- d) Derivados del Indeno.- Clordano, Heptacloro y Hostatox.
- e) Derivados de los terpenos.- Strobane y Toxafeno.

- f) Otros derivados.- Clorbenside, Ovex, Fumazone, Telone, Endosulfan, 1,2-dicloropropano-1,3-dicloropropeno, Hexacloro benceno, Paradiclorobenceno, Tetradifon, Tetrasul y Cloropícrina.
- g) Derivados del ácido fenoxiacético.- Agroxone, 2,4-D y Silvex.

1.2.- D.D.T. y sus derivados

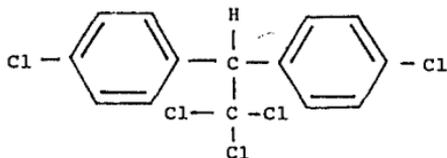
- DDT

Nombre químico: 1,1,1-tricloro-2,2-bis (4-clorofenil)etano

Sinónimos: Intox, Esdit, Dicide, dicophane, neocid, gerasol, guerasol, insodex y anofex.

Fórmula Condensada: $C_{14}H_9Cl_5$

Fórmula Desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 108.5 - 109°C

Punto de ebullición 185°C (1 mm. Hg.)

Peso molecular 354.50

C = 47.34 %, H = 2.56 %, Cl = 50.01 %

El DDT grado técnico son mezclas de varios compuestos similares y tienen un punto remanente de cerca de 88°C.

El DDT es un compuesto cristalino blanco, tabletas bioxal alargadas, agujas 95 % etanol.

El DDT es un compuesto químicamente estable teniendo una presión de vapor de 1.5×10^{-7} mm. Hg a 20°C (Merck, 1983), por lo que su volatilidad es muy baja a temperatura normal. Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos, álcalis. Soluble (g/100 ml) acetona 58, benceno 78, benzoato de bencilo 42, tetracloruro de carbono 45, clorobenceno 74, ciclohexanona - 116, isopropanol 3, keroseno 8-10, morfolina 75, aceite de cañahuate 11, aceite de pino 10-16, tetralina 61, tributil fosfato 50, libremente soluble en piridina-dioxano. La solubilidad en solventes orgánicos aumenta exactamente con un aumento de temperatura (Merck, 1983). Su síntesis se describió en - 1874, su acción insecticida se descubrió hasta 1939, se inició su producción industrial en 1943 (Albert, 1985). El DDT obtenido por condensación del cloral (CCl_3CHO), con el clorobenceno ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$), en exceso, en presencia de ácido sulfúrico fumante.

Origen: Compañía Química Geigy, 1940 ampliamente usado desde 1944.

Productos de descomposición: el DDD (diclorodifenildicloroetano), el DDE (diclorodifenildicloroetileno), a altas temperaturas el DDA (ácido diclorofenilacético).

Usos.- El DDT es el insecticida más conocido en la defensa de los cultivos y el más aplicado contra los parásitos del hambre y de los animales domésticos (Klimmer, 1968).

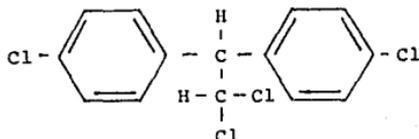
- Rotano

Nombre químico: 1,1-dicloro-2,2-bis (p-clorofenil) etano.

Sinónimos: TDE, DDD, p,p'-DDD, p,p'-TDE.

Fórmula Condensada: $C_{14}H_{10}Cl_4$

Fórmula Desarrollada:



Propiedades físicas

Punto de fusión 109-110°C

Peso molecular: 320.05

C = 52.54 %, H = 3.15 %, Cl = 44.31 %

Plaguicida no degradable, un componente del grado técnico del DDT. Es un polvo incoloro, las solubilidades son similares a aquellas del DDT. Preparado por condensación del dicloroacetaldéhdido con clorobenceno (Merck, 1983).

Usos.- Insecticida, para frutas y otros productos vegetales, eficaz contra gusanos y larvas de mosquitos.

- Clorobencilate

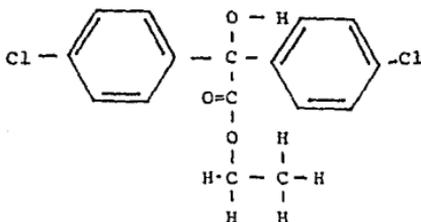
Nombre químico: Ester etílico del ácido bis (4-clorofenil) hidroxiaético.

Sinónimos: Akar

Nombre comercial: Akar, Benzilan (SARH, 1987)

Fórmula Condensada: $C_{16}H_{14}Cl_2O_3$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de ebullición 146-148°C

$n_D^{20} = 1.5727$ (índice de refracción a 20°C y luz de sodio).

Peso molecular 325.30

C = 59.09 %, H = 4.34 %, Cl = 21.82 %, O = 14.76 %

El producto técnico es un líquido viscoso, de color amarillo marrón. La presión de vapor es de 2.2×10^{-6} mm Hg a 20°C. - Ligeramente soluble en agua, en cambio si lo es en la mayoría de los solventes orgánicos (Klimmer, 1968).

Usos. - Acaricida en el control de arañas-aradoras (ácaro-gorgojo), sinergista para el DDT (Merck, 1983).

- Dicofol

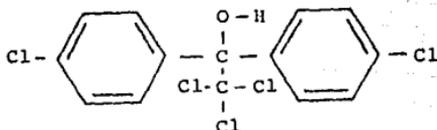
Nombre químico: 2,2,2-tricloro-1,1-bis (4-clorofenil)etanol.

Sinónimos: Keltane, DMTC.

Nombre comercial: Acarin, Keltane (SARR, 1987).

Fórmula condensada: $C_{14}H_9Cl_5O$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 77-78°C

Peso molecular 370.51

C = 45.38 %, H = 2.45 %, Cl = 47.85 %, O = 4.32 %

UV max. (etanol): 226, 258, 266, 276 nm. (4.43, 2.82, 2.85, 2.60). Cristales de éter de petróleo.

Usos.- Miticida (Merck, 1983).

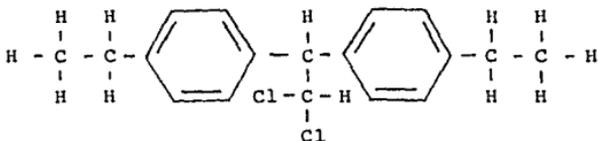
- Perthane

Nombre químico: 1,1-dicloro-2,2-bis (p-etilfenil) etano.

Sinónimos: Q-137

Fórmula condensada: $C_{18}H_{20}Cl_2$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión: 56°-57°C

Peso molecular: 307.27

C = 70.36 %, H = 6.56 %, Cl = 23.08 %

Cristales de etanol. Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona, keroseno, aceite diesel, soluble en disolventes orgánicos (Merck, 1983).

Usos.- Insecticida doméstico, también se recomienda contra -- ciertos dípteros en agricultura (Klimmer, 1968.)

- Metoxicloro

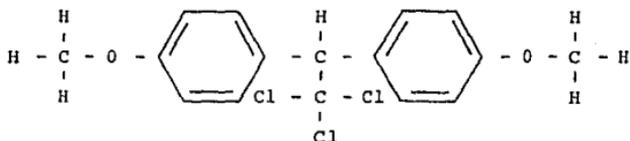
Nombre químico: 1,1,1-tricloro-2,2-bis (p-metoxifenil)-etano.

Sinónimos: DMDT, Metoxi-DDT, Marlato.

Nombre comercial: Flumet, Gustafson (SARH, 1987).

Fórmula Condensada: $C_{16}H_{15}Cl_3O_2$

Fórmula desarrollada:



Propiedades Físicas:

Punto de fusión: 78° - 78.2°C ó 86° - 88°C

Peso molecular: 354.65

C = 55.59 %, H = 4.37 %, Cl = 30.77 %, O = 9.26 %

Este principio activo es casi insoluble en agua y muy poco volátil. Soluble en alcohol. Las solubilidades son aproximadas a - aquellas de DDT. Cristales dimórficos. Se prepara comercialmente por la condensación de anisol con cloral en la presencia de ácido sulfúrico. (Merck, 1983).

Usos. - El metoxicloro se emplea como insecticida en agricultura y en sanidad. (Klimmer, 1968).

Categoría terapéutica (Veterinaria) Ectoparasitida de la res, oveja y cabra.

1.3.- Derivados de los Dienos.

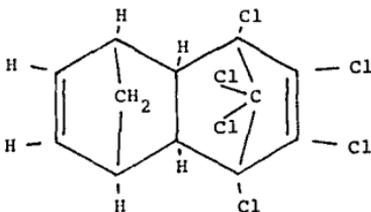
- Aldrín

Nombre químico: 1,2,3,4,10,10-hexacloro-1,4,4a,5,8,8a-hexahidro-1,4:5,8-dimetanonaftaleno.

Sinónimos: Octalene, HHDN.

Fórmula Condensada: $C_{12}H_8Cl_6$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión: 104°C

Presión de vapor: a 20°C = 7.5×10^{-5} mm Hg.

Peso molecular 364.93

C = 39.5 %, H = 2.2 %, Cl = 58.3 %

El aldrín es un polvo cristalino, insoluble en agua, pero soluble en disolventes orgánicos. Su volatilidad es media (Klimmer, 1968). Estable en presencia de álcalis orgánicos e inorgánicos;

estable a la acción de cloruros metálicos hidratados (Merck, 1983).

Usos.- El aldrín se emplea principalmente como insecticida de suelos. Es un insecticida de ingestión y contacto. La manufactura y uso ha sido descontinuado en los E.E.U.U.

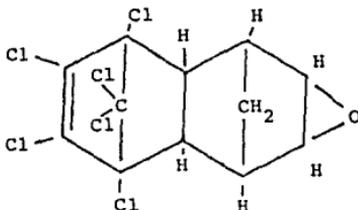
- Dieldrín

Nombre químico: 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1,4-endo-exo-5,8-dimetano-naftaleno.

Sinónimos: HEDD, Compuesto 497, Insecticida No. 497, ENT 16 225, Octalox, HEOD.

Fórmula Condensada: $C_{12}H_8OCl_6$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $176^{\circ} - 177^{\circ}C$

Presión de vapor a $20^{\circ}C = 3.1 \times 10^{-6}$ mm Hg.

Peso molecular 380.93

C = 37.84 %, H = 2.12 %, Cl = 55.85 %, O = 4.2 %

El dieldrín técnico es un polvo amarillento cristalino, insoluble en agua y moderadamente soluble en disolventes orgánicos

comunes, excepto en disolventes alifáticos del petróleo y alcohol metílico. Es poco volátil y con olor a naftalina (Klimmer, 1968). Un estereoisómero del endrín. Estable en álcalis orgánicos e inorgánicos y ácidos - comúnmente usados en agricultura. Afectados por ácidos minerales fuertes (Merck, 1983).

Usos.- El dieldrín se emplea como insecticida en agricultura y sanidad. - Su manufactura y su uso han sido descontinuados en los E.E.U.U.

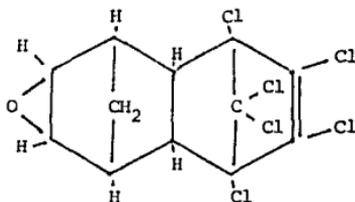
- Endrín

Nombre químico: 1,2,3,4,10,10-hexacloro-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octa-hidro-endo, endo 1,4:5,8-dimetano naftaleno.

Sinónimos: Mendrín, Nendrín, Hexadrín, Compuesto 269, Insecticida experimental 269, ENT 17 251.

Fórmula condensada: $C_{12}H_8Cl_6O$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión descompone a 245° C

Presión de vapor a 25°C = 2×10^{-7} mm Hg.

Peso molecular 380.93

C = 37.84 %, H = 2.12 %, Cl = 55.85 %, O = 4.2 %

El endrín es un isómero del dieldrín, es un polvo cristalino. Insoluble en

agua, pero soluble en disolventes orgánicos, soluble en g/100 ml., solventes a 25°C: acetona 17, benceno 13.8, tetracloruro de carbono 3.3, hexano 7.1, xileno 18.3 (Merck, 1983).

Usos.- El endrín se emplea en agricultura, como insecticida de contacto e ingestión, contra insectos y ácaros; siendo su uso contra roedores dañinos (Klimmer, 1968). Su manufactura ha sido descontinuada en los E.E.U.U.

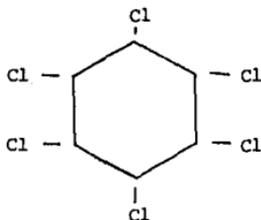
1.4.- Derivados del Ciclohexano.

- BHC

Nombre químico: 1,2,3,4,5,6-hexacloro,ciclohexano

Fórmula condensada: $C_6H_6Cl_6$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Peso molecular 290.85

C = 24.78 %, H = 2.08 %, Cl = 73.14 %

El BHC es una mezcla de isómeros α , β , γ , δ , ϵ

El hexaclorociclohexano técnico es preparado por clorinación del benceno en presencia de luz contiene cerca de 12 % de los isómeros γ y β ; grandes cantidades del isómero α están presentes. La relación cis/trans (α/β) de los sustituyentes del cloro en los diferentes isómeros son:

$\alpha = 1, 2, 4/3, 5, 6$; $\beta = 1, 3, 5/2, 4, 6$; $\gamma = 1, 2, 4, 5/3, 6$; $\delta = 1, 2, 3, 5/4, 6$; $\epsilon = 1, 2, 3/4, 5, 6$; $\eta = 1, 2, 3, 4/5, 6$; $\theta = 1, 2, 3, 4, 5/6$; $\phi = 1, 2, 3, 4, 5, 6$.

Isómero α .- Cristales de alcohol, punto de fusión 150°C.

Presión de vapor a 40°C 0.06 mm Hg.

Persistente olor corrosivo, volátil con vapor.

Insoluble en agua. Soluble en 22.8 partes de clorofomo a 15.25 °C, en 15.4 partes de benceno a 18.25 °C.

Isómero β .- Cristales de alcohol, punto de fusión 312°C.

Presión de vapor a 40°C 0.17 mm Hg.

Sublima después de fundir. No volátil con vapor. Soluble en 775 partes de clorofomo a 20°C, en 213 partes de benceno a 17.25°C (Merck, 1983).

El hexaclorociclohexano técnico cristalizado es casi insoluble en agua, - tiene notable volatilidad y un desagradable olor a mocho (olor a sótano).

Usos.- Es un insecticida que se emplea sobre todo en cultivos industriales y en los bosques (Klimmer, 1968).

- Lindano

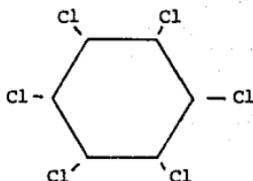
Nombre químico: 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano

Sinónimos: HCH, Hexaclorobenceno, Hexacloruro de gama benceno, gamma hexa-
clor, ENT 7 796, Aparasin, Aphtiria, BHC, Gammalin, Gamene, Gani
so, Gamma hexano, Gexane, Jacutin, Kwell, Lindafor, Lindatox, Lo
rexane, Qellada, Streunex, Trigo, Viton, Isotox, Pendane, Bene-
san, Benexane, Chemlin, Gamkil, Higan, Lincide, Lindust, Lindus-
to, Lintux, Lumear, Oko, 666, Ben Hex, Trig.

Nombre comercial: Cerbalin Tridente, Gorgojil, Ganeril, Granero, Matagor,
Troje (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $C_6H_6Cl_6$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 112.5°C

Presión de vapor a 20°C = 9.4×10^{-6} mm Hg

$n_D^{20} = 1.644$ (índice de refracción a 20°C y luz de sodio).

El lindano, el isómero gamma, es el isómero activo entre las ocho estereoisómeros descritos del hexaclorociclohexano. El parentesco cis/trans (α/β) de los sustituyentes Cl es: 1,2,4,5/3,6. Las preparaciones vendidas para propósitos medicinales o farmacéuticos ahora contienen menos del 99 % del isómero puro γ . Es un polvo blanco, cristalino. Si es cien por ciento puro no tiene olor. Insoluble en agua (Klimmer, 1968). Soluble en g/ml a 20°C: acetona 43.5, benceno 28.9, clorofomo 24, éter 20.8, etanol 6.4 (Merck, 1983).

Usos.- Se usa mucho en la agricultura y contra parásitos del hombre y de los animales. En la higiene casera se emplea contra los insectos y ácaros.

1.5.- Derivados del indeno.

- Clordano

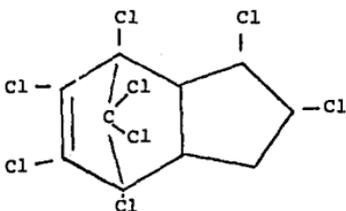
Nombre químico: 1,2,4,5,6,7,8-octacloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-me-tanoindeno.

Sinónimos: CD-68, Velsicol 1 068, Toxiclor, Niram, Octacloro, Ortoklor, Synklor, Corodane, Belt.

Nombre comercial: Cloratox, Clordatex, Clordano Tridente (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $C_{10}H_6Cl_8$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas

$d_4^{25} = 1.59 - 1.63 \text{ g/cm}^3$ a 25°C .

$n_D^{25} = 1.56 - 1.57$ (índice de refracción a 25°C y luz de sodio)

Peso molecular: 409.80

C = 29.31 %, H = 1.48 %, Cl = 69.22 %

El producto puro es de color blanco, cristales, con olor típico a alcanfor (Klimmer, 1968). El producto técnico es una mezcla conteniendo 60 a 75 % de el compuesto puro y 25 a 40 % de compuestos relacionados (conteniendo cloro de 64-67 %), es un líquido viscoso de color ambar colorado (parduzco), ceroso con idéntico olor a alcanfor. La viscosidad es reducida considerablemente por calentamiento a $120 - 140^\circ\text{F}$, cuando este puede ser atomizado directamente. Es insoluble en agua, miscible con solventes de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, incluyendo el keroseno -

deodorizado. Pierde su cloro en presencia de reactivos alcalinos, no debe ser formulado con algún solvente, portador, diluyente o emulsificador, que tenga una reacción alcalina (Merck, 1983).

Usos.- Insecticida. Veneno del estómago, veneno de contacto, fumigante.

Categoría Terapéutica (Veterinaria).- Insecticida y acarida.

- Heptacloro

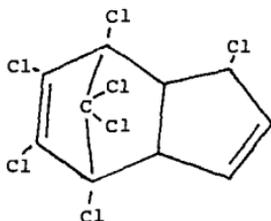
Nombre químico: 1,4,5,6,7,8,8-Heptacloro-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-7-metanoindeno.

Sinónimos: E 3 314, Velsicol 104, Drinox, Heptamul.

Nombre comercial: Dia-Terr, Toxicloro (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $C_{10}H_5Cl_7$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $95^{\circ} - 96^{\circ}C$

Peso molecular 373.25

C = 32.17 %, H = 1.35 %, Cl = 66.48 %

Presión de vapor a $25^{\circ}C = 3 \times 10^{-4}$ mm Hg.

Cristales. Soluble en g/100 ml de solvente a 27°C: acetona 75, benceno 106, tetracloruro de carbono 112, ciclohexanona 119, alcohol 4.5, xileno 102 (Merck, 1983).

Usos.- Insecticida para el control de cápsulas de gorgojo - del algodón (Klimmer, 1968).

- **Hostatox**

Mezcla de principios parecidos al clordano.

Usos.- En agricultura se emplea como insecticida (Klimmer, 1968).

1.6.- Derivados de los terpenos.

- **Strobane**

Sinónimos: Dicloracide Aerosol, Dicloricide Mothproofer, Insecticida 3 960 - X14.

Propiedades físicas:

Mezcla de isómeros de terpenos clorados; es un líquido amarillento de olor ligeramente aromático y poco volátil, insoluble en agua y muy soluble en disolventes orgánicos (Klimmer, 1968). Se prepara por cloración de una mezcla de canfenos y pinenos conteniendo dipenteno.

Usos.- En agricultura se emplea como insecticida y rodenticida. Como insecticida especialmente para combatir cápsulas - de los gorgojos, pulga de hierbas y polillas (Merck, 1983).

- **Toxafeno**

Sinónimos: Canfeno clorado, Sintético 3 956, Alttox, Geniphe-
ne, Penphene, Phenacide, Phenatox, Toxakil.

Nombre comercial: Agrotox, Infubasol, Salvadrin, Tox (SARH, 1987).

Propiedades físicas:

Punto de fusión 65° a 90°C

El producto técnico es una mezcla compleja de 175 compuestos derivados de C_{10} policlorados, donde sus fórmulas empíricas aproximadas son de $C_{10}H_{10}Cl_8$. El producto técnico es mezcla de canfenos clorados, sólidos, de aspecto céreo, color amarillo y olor débil a terpenos (Klimmer, 1968) (agradable olor a pino). El toxafeno es insoluble en agua y muy soluble en hidrocarburos aromáticos.

Los compuestos del toxafeno son sintetizados por la cloración del canfeno a 67° - 69 % de cloro por peso y producen compuestos de $C_{10}H_8Cl_{10}$, $C_{10}H_{18-n}Cl_n$ (mayormente policlorobornanos) y $C_{10}H_{16-n}Cl_n$ (policlorobornanos o policlorociclenos) - con $n = 6$ a 9 . Los compuestos son dehidroclorados en la presencia de álcalis, la exposición prolongada a la luz del día, y a temperaturas de cerca de 155°C.

Usos.- Insecticida. Es un insecticida usado contra muchedumbres de gusanos, cápsula de gorgojo, oruga cápsulada del algodón, pulga saltadora del algodón, gusano de las hojas de algodón, pulga de la hierba, chinche de planta rápida, chinche del hedor verde meridional, chinche manchadora de los bordes de las plantas (Merck, 1983). Se emplea para combatir roedores perjudiciales.

1.7.- Otros derivados.

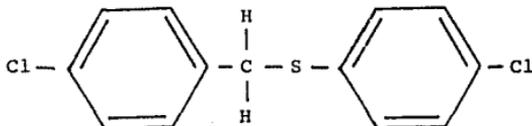
- Clorbenside

Nombre químico: Sulfuro de p-clorobencilo, p-clorofenilo.

Sinónimos: Chlorcide, Mitox, Chlorparacide, Chlorosulfacida.

Fórmula condensada: $C_{13}H_{10}Cl_2S$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $75^{\circ} - 76^{\circ}C$

$d_4^{25} = 1.421 \text{ g/cm}^3$ (densidad a $25^{\circ}C$ referida a agua a $4^{\circ}C$)

Tensión de vapor a $30^{\circ}C = 1.21 \times 10^{-5} \text{ mm Hg.}$

Peso molecular 269.20

C = 58 %, H = 3.74 %, Cl = 26.34 %, S = 11.91 %

UV máx. (etanol 95 %) = 262 nm.

Cristales. El producto técnico posee un tenue olor a almendras, muy poco volátil (Klimmer, 1968). Insoluble en agua, en etanol cerca de 2.9 %, en queroseno 5 - 7.5 %. Soluble en acetona, benceno, tolueno, xileno, éter de petróleo. Resistente a la hidrólisis ácidas y alcalinas. Los agentes oxidantes fuertes convierten a éste al correspondiente sulfóxido y sulfona (Merck, 1983).

Usos.- En agricultura se emplea como acaricida, especialmente para el control de huevos y larvas de arañas aradoras rojas.

- Ovex

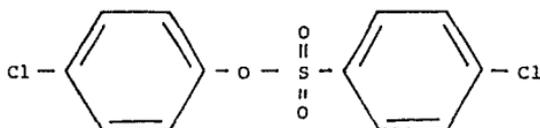
Nombre químico: p-clorofenil, p-clorobencen sulfonato.

Sinónimos: Ovex, Ovotran, CPCBS, Ovochlor, K 6 451, Estonomite, Genite 883, Lethalaire G - 58, Mitran, Ortotran, -

Ovotox, Clorfenson.

Fórmula condensada: $C_{12}H_8Cl_2O_3S$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $86.5^\circ - 86.8^\circ C$

Peso molecular 303.16

C = 47.54 %, H = 2.66 %, Cl = 23.39 %, O = 15.83 %, S = 10.58 %.

Cristales de benceno. Este producto es insoluble en agua y muy poco volátil (Klimmer, 1968). Solubilidades a $25^\circ C$ - g/100 ml, alcohol 95 % 1, 4, acetona 130, tetracloruro de carbono 41, ciclohexanona 110, dicloro etileno 110, xileno 78, aceite de petróleo 2 - 2.7 (Merck, 1983).

Usos.- Se emplea en agricultura como acaricida, miticida; - control del moho empolvado.

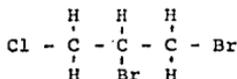
- Fumazone

Nombre químico: 1,2-dibromo-3-cloropropano.

Sinónimos: DBCP, Nemaflume, Nemaflón.

Fórmula condensada: $C_3H_5Br_2Cl$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de ebullición 196°C

 $d^{14} = 2.093 \text{ g/cm}^3$ (densidad a 14°C) $n_D^{14} = 1.553$ (índice de refracción a 14°C y luz de sodio).

Peso molecular 236.36

C = 15.24 %, H = 2.13 %, Br = 67.62 %, Cl = 15%

Presión de vapor a 21°C = 0.8 mm Hg.

Ligeramente soluble en agua, miscible con aceite, dicloropropano, alcohol isopropílico.

Usos.- Fumigante de suelos, Nematicida. Precaución puede ser irritante a la piel, membranas mucosas. Narcótico en altas concentraciones (Merck, 1983).

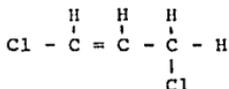
- Telone

Nombre químico: 1,3-dicloropropeno

Sinónimos: Dicloropreno, Telone (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $C_3H_4Cl_2$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de ebullición 108°C

 $d^{25} = 1.22 \text{ g/cm}^3$ (densidad a 25°C) $n_D^{22} = 1.437$ (índice de refracción a 22°C y luz de sodio).

Peso molecular 110.98

C = 32.47 %, H = 3.63 %, Cl = 63.9 %

Líquido con olor a cloroformo. La preparación industrial es por medio de la deshidratación del 1,3-dicloro-2-propanol con POCl_3 ó con P_2O_5 en benceno (Merck, 1983).

Usos.- Fumigante en tratamientos al suelo para controlar nemátodos e insectos, afectando las raíces de las plantas. Se recomienda su aplicación en suelos de hortalizas, frutales como: vid, cítricos y otros cultivos - como fresa, remolacha, tabaco y cacahuete.

- Endosulfan

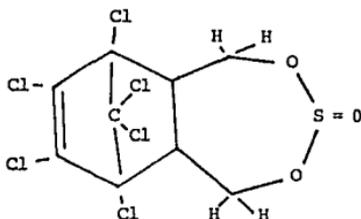
Nombre químico: Sulfito de 1,2,3,4,7,7-hexaclorobicyclo (2.2.1)-2-hepten-5,6-dioximetileno.

Sinónimos: Clortiepin, Tiodan, Malix

Nombre comercial: Difa-Tiodan, Endofan, Foleytan, Gabionex, Lacasulfan, Thiodan, Thionex, Thiosulfan, Toxidian, Yori (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_6\text{O}_3\text{S}$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $70^\circ - 100^\circ\text{C}$ (punto de fusión puro 106°C).

Peso molecular 406.95

C = 26.56 %, H = 1.49 %, Cl = 52.28 %, O = 11.8 %, S = 7.88 %

El endosulfan técnico es una sustancia cristalina de color café, con presión de vapor no medible (Klimmer, 1968). Prácticamente insoluble en agua; soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. El producto comercial es una mezcla de isómeros α , punto de fusión $108^{\circ} - 110^{\circ}\text{C}$, - isómeros β , punto de fusión $208^{\circ} - 210^{\circ}\text{C}$.

El endosulfan es preparado por reacción de hexaclorociclopentadieno con cis-buteno 1,4-diol para formar el dialcohol biciclo, seguida por esterificación y ciclización con SOCl_2 . El endosulfan es estable hacia ácidos minerales, rápidamente hidrolizado por álcalis (Merck, 1968).

Usos.- Este producto se emplea en agricultura como insecticida (Klimmer, 1968).

- 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloropropano

Sinónimos: D - D

Fórmula condensada: $\text{C}_3\text{H}_6\text{Cl}_2$ - $\text{C}_3\text{H}_4\text{Cl}_2$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

El D - D es una mezcla de hidrocarburos clorados, cuyos principales componentes son el 1, 2-dicloropropano y el 1,3-dicloropropano con vestigios de hidrocarburos superiores clorados.

El D - D es un líquido negrusco, muy volátil, insoluble en agua, pero soluble en disolventes orgánicos; tiene un característico y advertidor olor a ajo (Klimmer, 1968).

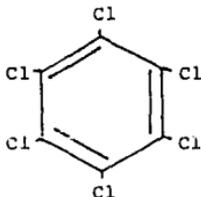
Usos.- Fumigante de suelos para control de nemátodos en tomate, tabaco, - vid, cebolla, ajo y papa. Eventualmente se ha usado para tratamientos de suelos, este producto puede tener efecto fitotóxico para plantas y las semillas en germinación.

- Hexaclorobenceno

Sinónimos: Perclorobenceno, Anticarie, Bunture, Bunt-no-more, Cloruro de carbono de Julin.

Fórmula condensada: C_6Cl_6

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de ebullición $323^\circ - 326^\circ C$ sublimable.

Punto de fusión $231^\circ C$

$d = 2.044 \text{ g/cm}^3$

Peso molecular 284.8

C = 25.3 %, Cl = 74.7 %

El hexaclorobenceno es un polvo cristalino en forma de agujas, ligeramente volátil. Insoluble en agua, escasamente soluble en alcohol frío, soluble en benceno, cloroformo y éter. (Merck, 1983).

Usos.- Fungicida. Se emplea como desinfectante de semillas. - (Klimmer, 1968). Este producto no debe ser confundido con el hexacloruro de benceno.

- Paradiclorobenceno

Sinónimos: p-diclorobenceno, PB, Paracide, Parabenceno, Diclorocida, Parmoth.

Fórmula condensada: $C_6H_4Cl_2$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 53.5°C (modificación α), 54°C (modificación β).

Punto de ebullición 174.12°C

$n_D^{60} = 1.5285$ (índice de refracción a 60°C y luz de sodio).

Peso molecular 147.01

C = 49.02 %, H = 2.74 %, Cl = 48.24 %

Estructura cristalina de forma triclinica (modificación β); forma monoclinica (modificación α) y su transformación a forma triclinica. Cristales incoloros, muy volátil y olor característico penetrante (naftalina), sublima a temperatura ordinaria. Insoluble prácticamente en agua, soluble en alcohol éter, benceno, cloroformo, disulfuro de carbono. No es corrosivo, ni manchador (Merck, 1983).

Usos.- Insecticida fumigante; se emplea como insecticida doméstico en la lucha contra la polilla de la ropa, principalmente en tejidos de lana y seda (Albert, 1985).

- Tetradifon

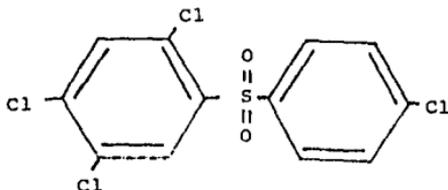
Nombre químico: 4-clorofenil-2,4,5-triclorofenil sulfona.

Sinónimos: Duphar, Tedion, Tedion-V₁₈

Nombre comercial: Tedion (SARH, 1987)

Fórmula condensada: $C_{12}H_6Cl_4O_2S$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 146.5° - 147.5°C

Peso molecular 356.06

C = 40.48 %, H = 1.70 %, Cl = 39.83 %, O = 8.99 %, S = 9.01 %

Cristales de benceno, es insoluble en agua y muy poco volátil. Estable a concentraciones de álcalis diluidos, ácidos minerales, temperaturas altas y luz ultravioleta. Preparado por modificación a la reacción de Friedel-Crafts entre cloruro de sulfonilo, 2,4,5,-tricloro benceno y monoclorobenceno; también por diazotización de Sand-Meyer del 2,4,5-tricloro-4-amino sulfona en la presencia de CuCl (Merck, 1983).

Usos.- Se emplea en agricultura como acaricida (Merck, 1983), . ovicida en frutos caducos, cítricos, algodón y otras cosechas.

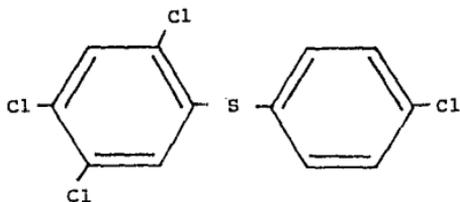
- Tetrasul

Nombre químico: Sulfuro de 4-clorofenil y de 2,4,5-tricloro-fenilo.

Sinónimos: Animert.

Fórmula condensada: $C_{12}H_6Cl_4S$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión $80^{\circ} - 82^{\circ}C$

Peso molecular 324

C = 44.44 %, H = 1.85 %, Cl = 43.82 %, S = 9.87 %

El tetrasul técnico se presenta en forma de cristales cuyo color va de gris claro al crema, poco soluble en agua y regular, hasta bien en disolventes orgánicos. Su volatilidad es muy baja.

Usos.- Este producto se emplea en agricultura contra los ácaros (Klimmer, 1968).

- Cloropicrina

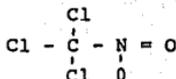
Nombre químico: Tricloronitrometano

Sinónimos: Acquinite, Nitrocloroformo, Larvacide 100, Picfu me.

Nombre comercial: Clor-O-Pic (SARH, 1987).

Fórmula condensada: CCl_3NO_2

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de ebullición 112°C

Punto de solidificación a -69.2°C

$d_4^{20} = 1.6558 \text{ g/cm}^3$ (densidad a 20°C referida a agua a 4°C).

$n_4^{20} = 1.4611$ (índice de refracción a 20°C y luz de sodio).

Peso molecular 164.39

C = 7.31%, Cl = 64.71 %, N = 8.52%, O = 19.47 %

Momento dipolar en heptano ó benceno = 1.80 D

Prácticamente insoluble en agua (0.2272 g y 0.1621 g/100 ml a 0° y 25°C), miscible con benceno, alcohol absoluto, disulfuro de carbono, soluble en éter (Merck, 1983).

Usos.- Desinfectante de cereales y granos, fumigante, insecticida de suelo, gas de guerra. Es ampliamente usado como gas delator en los fumigantes derivados halogenados y en menor escala, como fumigante del suelo para control de nemátodos, bacterias y hongos del suelo.

1.8.- Derivados del ácido fenoxiacético

- 2,4-D

Nombre químico: Acido 2,4-diclorofenoxi acético.

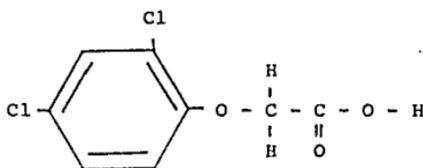
Sinónimos: Hedonal, Trinoxol

Nombre comercial: Agroamina, Agroéster, Amina 4, Decamine, -DMA-6M, Estamine, Esteron, Fito éster, Herbipol, Hierbamina, Hierbéster, Machetazo, -

Nasamina, Superhierbamina, Tacsamina, Tordon, Transamina, -
Transéster (SARH, 1987).

Fórmula condensada: $C_8H_6Cl_2O_3$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 138°C

Peso molecular 221.04

C = 43.47 %, H = 2.74 %, Cl = 32.08 %, O = 21.71 %.

Cristales de benceno es un polvo blanco con ligero olor a fe-
nol. Casi insoluble en agua; soluble en solventes orgánicos.

Usos.- Herbicida. Para incrementar el rendimiento de los vie-
jos árboles de caucho (Merck, 1983).

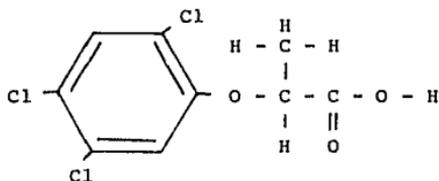
- Silvex

Nombre químico: Acido 2-(2,4,5-triclorofenoxi) propiónico.

Sinónimos: Fenoprop, 245-TCPA, Miller Nuset.

Fórmula condensada: $C_9H_7Cl_3O_3$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 181.6°C

Peso molecular 269.53

C = 40.11 %, H = 2.62 %, Cl = 39.47 %, O = 17.81 %.

Soluble a 25°C en agua 0.014 %, acetona 15.2 %, benceno 0.16 %, tetracloruro de carbono 0.024 %, éter 7.13 %, heptano 0.017 %, metanol 10.5 %. Una sal soluble agua con trietanol amina es llamada Silvexamina. Muchos productos comerciales están formados como varios ésteres y sales.

Usos.- Herbicida. Control de plantas arboladas sobre tierras productoras. Planta hormona (Merck, 1983).

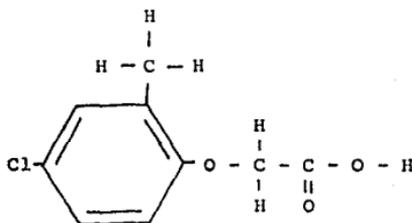
- Agrozone

Nombre químico: Acido 4-cloro-2-metil fenoxiacético.

Sinónimos: MCPA, MCP, Methoxone.

Fórmula condensada: $C_9H_9ClO_3$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 120°C

Peso molecular 200.63

C = 53.88 %, H = 4.52 %, Cl = 17.68 %, O = 23.92 %.

Láminas de benceno, la mezcla de isómeros, que es el producto técnico, tiene forma sólida y es de color parduzco. El ácido

libre es prácticamente insoluble en agua y no es volátil. Usado como sal de sodio es muy soluble en agua.

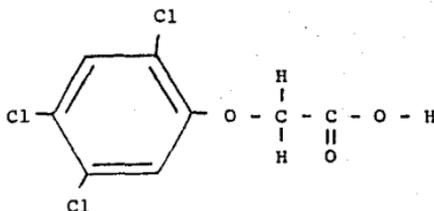
Usos.- Herbicida. Poderoso destructor selectivo de la maleza (Merck, 1983).

- Acido 2,4,5-Triclorofenoxiacético

Sinónimos: 2,4,5-T

Fórmula condensada: $C_8H_5Cl_3O_3$

Fórmula desarrollada:



Propiedades físicas:

Punto de fusión 153°C.

Peso molecular 255.49

C = 37.61 %, H = 1.97 %, Cl = 41.63 %, O = 18.79 %.

Cristales de benceno, se presenta en forma de cristales incoloros. Casi insoluble en agua. Soluble en alcohol. Forma sales solubles en agua de sodio y alcanolaminas. Los productos comerciales son usualmente en la forma de aminas o ésteres, a menudo mezclados con 2,4-D. Preparado de 2,4,5-triclorofenol y ácido monocloroacético en solución acuosa (Merck, 1983).

Usos.- Herbicida de valor particular en el control de matorrales, para destruir malezas, zarzas y otras plantas leñosas - (Albert, 1985).

C A P I T U L O I I

TOXICOLOGIA

2.1.- Definición de Toxicología.

El control químico de las plagas, se basa en el uso de plaguicidas químicos sintéticos, generalmente, todos los plaguicidas sintéticos son tóxicos; la rama de las ciencias que se encarga de este tipo de estudios es la Toxicología.

La Toxicología es el estudio de los efectos nocivos de los agentes químicos sobre los organismos vivos, aunque destaca en forma principal las sustancias que son venenosas para el hombre, su origen, sus efectos y sus antídotos, también se aboca a los daños producidos al medio ambiente (la biosfera) que contiene todo lo que nos rodea; animales, plantas, organismos inferiores hasta microorganismos. Algunas sustancias químicas persistentes pueden causar efectos tóxicos en algunos puntos de un ecosistema, lo que ha dado nacimiento a una nueva subdivisión de la toxicología; la Ecotoxicología.

En forma general se puede decir que la toxicidad de un plaguicida es su capacidad para causar daños a la salud y al medio ambiente. De acuerdo con esta definición, se requiere la interrelación de tres elementos:

- 1) Un plaguicida capaz de producir un efecto,
- 2) un sistema biológico con el cual el plaguicida pueda interactuar,
- 3) un medio por el cual el plaguicida y el sistema biológico puedan entrar en contacto e interactuar. De estas interrelaciones resulta el efecto nocivo.

La toxicidad de un plaguicida varía con:

- 1) La especie de plaga a la que se debe controlar.
- 2) La concentración del ingrediente activo en la formulación - tal como se vaya a emplear.
- 3) La clase y concentración de los aditivos de la formulación, pues existen productos cuyos aditivos son más tóxicos para el hombre y aumenta su toxicidad.
- 4) En el hombre la toxicidad varía según el estado nutricional y de la salud, la vía de ingreso y el tiempo de exposición - (Centro Panamericano ECO/OPS/OMS, 1986).

Básicamente todos los seres vivos son similares: se componen de células, usan los mismos nutrientes para crecer, transformar energía de la misma manera; sus sistemas enzimáticos son similares, - comparten iguales mecanismos de división celular, etc., por lo tanto, lo que es tóxico para un organismo lo puede ser también para todos. Sin embargo, las diferencias que hay entre los seres vivos (morfológicos, anatómicos, bioquímicos, etc.) por pequeñas que sean son la base de la selectividad de la toxicidad (Albert - A., 1973).

En este capítulo se utilizarán las palabras sustancias o compuestos químicos tóxicos, en lugar del término plaguicida, ya que su sentido es más general. Al definir la toxicidad de una sustancia química, se tiene que hacer referencia a la cantidad de sustancia química que causará ese efecto tóxico en un organismo y en general recibe el nombre de dosis, algunos factores que entran dentro de la dosis son: su vía de administración, la cantidad de sustancia química y su distribución en el tiempo.

La toxicidad de un compuesto se mide en animales de laboratorio, ratas, ratones, conejos, perros, monos y otros. La cantidad de producto que mata al 50 % de los animales de prueba en una sola

dosis se llama Dosis letal 50 % ó DL_{50} . Esta dosis se expresa en miligramos de tóxico por el peso en kilogramos del cuerpo del animal de prueba, y puede haber administración por vía bucal, - dérmica o parental. El valor de la DL_{50} , es una estimación estadística de la toxicidad de una sola dosis de un producto químico para una especie de animal y dependiente, también del sexo, estado fisiológico, disolvente, etc. Por lo tanto, la DL_{50} orienta sólo en la toxicidad al comparar unos plaguicidas con otros, no es directamente interpolable al hombre y solo sirve de guía - de tal modo que su interpretación debe tomarse; en este sentido - con precaución (Jara, 1977). El tiempo de observación varía de una a cuatro semanas, recomendándose un período de estudio de - dos semanas. (Ver tabla IV).

Las sustancias químicas tienen toxicidad diferente, así para producir determinados efectos, se necesitan dosis diferentes para - cada una de las sustancias. Ningún agente químico es totalmente seguro o peligroso por si mismo, es la cantidad utilizada, condiciones de uso y la susceptibilidad del organismo involucrado los que determinan el grado de seguridad o riesgo (Ver tablas V y VI).

Para entender la toxicología de los plaguicidas es necesario hacer una revisión somera de los principios generales involucrados en toxicología, como son la exposición, absorción, distribución, transformación bioquímica, eliminación y acción de los plaguicidas sobre los diferentes tejidos en los organismos.

2.2.- La acción tóxica y sus tres fases.

Un efecto tóxico es en general el resultado final de una serie compleja de procesos. Sólo podrá comprenderse la forma en que

se produce al entender los procesos químicos en que se basa. -
Para esto la acción tóxica se divide en tres fases, que son:
Fase de exposición, Fase toxicocinética y Fase toxicodinámica.

2.3.- Fase de exposición.

Al evaluar la toxicidad de una sustancia y en último término la peligrosidad de una sustancia química, las vías de exposición -
revisten primordial importancia. Las principales vías de exposición en los organismos son la respiración, la cutánea y la digestiva.

La exposición a una sustancia química dada, es una medida del contacto entre las sustancias y la superficie exterior del organismo (Miller, S., 1983). Algunos factores de importancia en la exposición son: la concentración de la sustancia química el contacto -
con la superficie exterior del organismo y el tiempo de contacto. Cuando se desea una cierta acción biológica, como por ejemplo en la aplicación de un insecticida, entonces también desempeña un -
papel importante su forma de aplicación, cuyo propósito es que -
la absorción de la sustancia sea óptimo, la forma en que la sustancia se presenta. Para esto son importantes sus propiedades -
físicas y químicas, al igual que las circunstancias locales, como la humedad de la piel o la intensidad de la respiración. Ver cuadro No. 1.

2.3.1.- Con base en la duración de la exposición la podemos dividir en:

Exposición aguda.- Es aquella que se produce por la administración de cantidades elevadas de una sustancia química, en una o -
varias exposiciones, en un período de 24 horas o menos; produciéndose un efecto nocivo de inmediato. Ver cuadro No. 2.

Exposición crónica.- Es aquella que se produce por la administración de pequeñas cantidades de una sustancia química durante períodos largos, pudiendo aparecer efectos nocivos inmediatamente después de cada aplicación o efectos crónicos. Ver cuadro - No. 3

Para muchas sustancias químicas, los efectos tóxicos de una exposición aguda son muy diferentes de los observados luego de una exposición crónica. Esto ocurre debido a que la sustancia química es eliminada o biotransformada entre las dosis sucesivas, o cuando el efecto producido por cada administración o dosis es revertido antes de la siguiente administración.

Durante la fase de exposición la sustancia química puede ser transformada químicamente en productos más o menos tóxicos. En el estómago o el intestino pueden ocurrir cambios químicos, por ejemplo hidrólisis de ésteres. En el tracto intestinal, la flora intestinal también desempeña un papel importante en la transformación química de la sustancia ingerida.

2.4.- Fase toxocinética.

La fase toxocinética trata de todos los procesos involucrados en la relación entre la dosis efectiva del agente químico, y la concentración que la sustancia alcanza en los diferentes compartimientos líquidos del cuerpo y en el tejido escogido como blanco. La concentración de la sustancia química en el sitio de acción depende además de las ya mencionadas dosis y formas de aplicación, también de la absorción, de la distribución y la excreción, tanto como en la medida en que ocurren transformaciones bioquímicas. - La fase toxocinética incluye principalmente los procesos involucrados en la acción del objeto biológico sobre el agente químico.

Como se puede observar están involucrados dos tipos de procesos de máxima importancia:

- a) procesos de distribución, que incluyen entre otros la absorción, la distribución a los órganos y la eliminación; están íntimamente ligados con los procesos de transporte y asociación con los componentes de los tejidos,
- b) procesos de transformación bioquímica de las sustancias involucradas, también llamada biotransformación.

2.4.1.- Absorción

La absorción es el proceso por el cual una sustancia química - atraviesa las membranas e ingresa en la circulación sanguínea. La absorción, la distribución y eliminación implican en general transporte a través de las membranas. El espesor de las membranas varía entre 5 y 10 nm, existiendo membranas particulares con espesores característicos (Avers, 1983).

En lo que se refiere a la distribución de sustancias químicas - entre los líquidos del cuerpo, podemos distinguir diferentes compartimientos separados por membranas lipóideas. Las membranas - lipóideas están constituidas por una doble capa lipídica que es el esqueleto aglutinante de la membrana, en el que se encuentran asociadas o incluidas proteínas que interactúan entre sí con los lípidos, sin perder la capacidad de moverse lateralmente en la fase lipídica fluida según el modelo del mosaico fluido propuesto por Singer y Nicolson, (1972).

Para que una sustancia química se absorba y pase al torrente sanguíneo debe cruzar una o más membranas semipermeables, como el - epitelio gastrointestinal, el revestimiento de las vías respiratorias o la epidermis cutánea.

Luego de la ingestión, el contenido gástrico y el pH del estómago pueden influir en la tasa de absorción de la sustancia química. En el intestino delgado el alimento puede o bien realzar o bien demorar la absorción. A decir verdad, el medio del tubo gastrointestinal (pH, alimento y bacterias) pueden transformar la sustancia química madre en otra sustancia.

La mayor parte de las membranas tienen un potencial eléctrico que puede impedir eficazmente la fácil penetración de especies químicas cargadas, por lo que la absorción de una sustancia química depende de sus propiedades fisicoquímicas, dimensión molecular, configuración, grado de ionización y liposolubilidad.

Las sustancias orgánicas de peso molecular alto, que son solubles en lípidos (lipófilas), atraviesan las membranas por la fase lipídica mientras que sustancias orgánicas muy solubles en agua y por lo tanto poco solubles en lípidos penetran poco o nada estas membranas.

Para explicar la forma en que una sustancia química atraviesa una membrana celular se han postulado dos mecanismos:

- a) La difusión o transporte pasivo por la membrana en la cual la célula no desempeña un papel activo y
 - b) unos sistemas especializados de transporte que hace pasar las moléculas grandes e hidrosolubles a través de las membranas mediante un vehículo, en la cual la célula cumple una función activa en el transporte.
- a) Difusión o transporte pasivo.

Dentro de este tipo de transporte, podemos considerar a la difu-

si3n simple y a la filtraci3n.

a.1.- Difusi3n simple.- En la difusi3n, la sustancia qu3mica - pasa a trav3s de la membrana al disolverse en ella, y al atravesarla con una velocidad proporcional al gradiente de concentraci3n en sentido de la corriente de difusi3n.

a.2.- Filtraci3n.- Cuando el agua fluye a trav3s de los poros - de membrana, algunos solutos de mol3culas peque1as pasan por - ellos. La principal diferencia entre la membrana de un organiz - mo es el tama1o de los canales.

b) Transporte especializado.

Este comprende el transporte activo, la difusi3n facilitada, la fagocitosis y pinocitosis.

b.1.- Transporte activo.- Es importante en toxicolog3a, en la eliminaci3n de compuestos despu3s que el organismo los absorbi3. El transporte activo desempe1a un papel importante en la excreci3n renal y biliar de la sustancias qu3micas. Este es un sistema con mediaci3n de veh3culos que desplaza a una mol3cula a trav3s de una membrana contra un gradiente electroqu3mico. Requiere el gasto de energ3a metab3lica y puede ser inhibidos por los t3xicos que interfieren en el metabolismo celular.

b.2.- La difusi3n facilitada.- El transportador ayuda a la mol3cula a lo largo de la direcci3n en que esa mol3cula se mover3a en forma corriente. La difusi3n es facilitada por que las mol3culas no pueden penetrar las membranas de permeabilidad selectiva por s3 solas mediante un movimiento de difusi3n libre. Las permeasas pueden ayudar a cruzar las membranas en la direcci3n

usual del gradiente de concentración, es decir de cantidades altas a cantidades bajas del metabolito (los tóxicos metabólicos no inhiben el proceso).

b.3.- Fagocitosis y Pinocitosis.- La pinocitosis es la capacidad que tiene la membrana de captar pequeñas partículas formando una vesícula pinocitótica, en la cual la célula vierte enzimas que digieren los productos contenidos (Valdecasas, 1973). Las células tienen la capacidad de incluir partículas, propiedad que se denomina fagocitosis (Leeson, 1970).

2.4.2.- Absorción gastrointestinal.

Las sustancias tóxicas absorbidas por la mucosa bucal no vendrán modificadas por los jugos gástricos, ni se verán expuestas inmediatamente a una destoxicación posible en el hígado. Por consiguiente la absorción por la boca a menudo está asociada a una respuesta tóxica rápida y prolongada. La absorción de sustancias químicas ambientales en la boca es mínima cuando se la compara con la absorción en el estómago y el intestino.

El estómago es un sitio significativo de absorción; la absorción a partir del estómago es característica de compuestos fuertemente ácidos, no ionizados en el pH bajo del contenido del estómago, causado por la secreción del ácido clorhídrico.

Para cualquier compuesto dado, la probabilidad y las consecuencias de la absorción variarán de una parte del tracto gastrointestinal a otra, ya que las sustancias químicas se pueden absorber en cualquier sección del tubo gastrointestinal, debido a la gran superficie y amplia irrigación sanguínea, la absorción se ve favorecida en el intestino delgado. La absorción en el intestino delgado es similar, en principio, a la del estómago (di

fusión pasiva), con la salvedad de que el pH del contenido intestinal (pH 6.6) pueden alterar la fracción de la sustancia química en la forma no ionizada, favoreciendo la absorción de los ácidos débiles y bases débiles. Rara vez se producirá la absorción de una sustancia química ambiental en el sistema intestinal por un sistema de transporte activo que normalmente participa en la absorción de nutrientes, por ejemplo: azúcares y aminoácidos - (Centro Panamericano ECO/OPS/OMS, 1985).

Un ácido orgánico débil que se encuentra en el estómago en la forma no ionizada, tiende a ser absorbido allí. Por otro lado, una base débil esta en la forma no ionizada en el intestino; por lo tanto las bases orgánicas se absorben allí y no en el estómago (Crane, 1979).

La pinocitosis puede contribuir a la transferencia de sustancias tóxicas a través de la pared intestinal. Algunas sustancias pueden ser absorbidas a través del colon. Aunque la mayoría de las sustancias tóxicas absorbidas a partir del tracto gastrointestinal pasan a los capilares y luego a la vena portal hepática y llegan al hígado, sólo parte de la grasa absorbida presenta esta vía. Gran parte de la grasa pasa a los vasos linfáticos denominados quilíferos, en forma de emulsión. Esta emulsión pasa al conducto torácico y entra en la vena yugular. Por consiguiente las sustancias tóxicas lipídicas pueden dejar de lado el hígado y evitar la destoxicación que tiene lugar allí.

Son muchos los factores que pueden afectar a la absorción de sustancias extrañas en el tubo gastrointestinal (Brodie, 1964); - a) el mayor vaciamiento gástrico puede disminuir la absorción gástrica y aumentar la absorción intestinal; b) el mayor peristaltismo intestinal en general inhibe la absorción intestinal; - -

c) el ácido gástrico, los jugos digestivos intestinales y la micro flora intestinal pueden degradar las sustancias químicas a otras especies químicas absorbibles o no absorbibles; d) el alimento en el tubo gastrointestinal puede dificultar la absorción mediante la producción de un complejo inabsorbible, la disminución del vaciamiento gástrico (especialmente de grasas) y la reducción, mezcla o alteración del pH; e) la digestión normal produce un mayor flujo sanguíneo gastrointestinal, que aumenta la absorción; f) la absorción de un sólido se verá dificultada si se disuelve en el sistema gastrointestinal.

2.4.3.- Absorción por la piel.

La piel es una vía de absorción muy importante para la penetración de sustancias químicas. La piel representa casi el 16 % del peso del cuerpo humano y cumple la función de protección del organismo para diversos agentes físicos, químicos y biológicos. Las propiedades fisicoquímicas de una sustancia química, son los factores principales para la penetración de un compuesto a través de la piel. La penetración de un tóxico a través de la piel, es dependiente del tiempo de contacto.

La afinidad de ciertas sustancias por los lípidos cutáneos, hace que estas puedan atravesar la epidermis para llegar a la circulación. Es el caso de los disolventes clorados (Stewart, 1964). La estructura de la piel permite una rápida penetración de compuestos liposolubles por conducto de la epidermis, una barrera lipoproteínica en tanto que la dermis altamente porosa es permeable a sustancias liposolubles e hidrosolubles. La epidermis es una capa de composición lípidica acuosa, experimenta el fenómeno de queratinización que da por resultado la formación de capas superficiales inertes de la piel (Lesson, 1970), junto con las -

glándulas sebáceas. Su composición química es compleja, con hidrocarburos alifáticos de cadena larga, ácidos y alcoholes grasos saturados y no saturados, libres o esterificados y ceras, lo que permite oponerse al paso de sustancias hidrosolubles, pero facilitan la penetración de compuestos de estructura química similar como hidrocarburos alifáticos y aromáticos y sus derivados halogenados u oxigenados (disolventes clorados, alcoholes, aldehídos, ésteres). La intensidad de su penetración varía en razón inversa a la volatilidad y a la viscosidad. Una sustancia química se absorbe a través de la epidermis por difusión.

El gel protídico, constituyente esencial de las células posee una composición química compleja formada por proteínas diversas, en particular queratina, caracterizada por la riqueza en cistina con grupos -S-S-, que resultan de la oxidación de dos moléculas de cisteína. Toda inactivación de los grupos -SH traerá como consecuencia problemas cutáneos (Fericola, 1985).

El estado de la piel, su integridad hidrolipídica, sus alteraciones patológicas epidérmicas y dérmicas, su composición química variable según la edad, la superficie expuesta, así como su vascularización y la pilosidad (Maibach et al., 1971), forman un conjunto individual, donde la influencia del tóxico puede ser preponderante. Ver cuadro No. 4.

2.4.4.- Absorción por vías respiratorias.

La absorción a partir de los pulmones es particularmente importante para los animales terrestres debido a que constituye la principal ruta para las sustancias tóxicas atmosféricas; ya que un individuo inhala alrededor de 10 metros cúbicos de aire durante 8 horas; se comprenderá el peligro que significa la pre-

sencia de sustancias tóxicas en el aire (Fericola, 1985).

La forma como se presentan las sustancias tóxicas inhaladas son en forma de gas y de partículas finas sólidas o líquidas en sus pensión estables en el aire (aerosoles, humos, nieblas). Los gases que son muy solubles en agua no alcanzan los alveólos, dado que se disuelve en agua de las membranas mucosas con las que entran primero en contacto, esto hace que puedan ocurrir procesos de hidrólisis y puedan dar lugar a compuestos nocivos, tanto para las vías superiores, como para los alveólos.

Los gases solubles en los lípidos que alcanzan los alveólos pueden ser absorbidos con rapidez por la sangre ya que ocurre un intercambio rápido a través del epitelio alveolar con la sangre. La absorción de la sustancia tóxica desde los pulmones a la sangre es muy rápida en vista de la gran superficie disponible de los alveólos (unos 300 a 500 millones de alveólos formando una -superficie aproximada de $50 - 90 \text{ m}^2$) (Lesson, 1970).

Los alveólos son tubos en forma de conos que están formados por un epitelio constituido por grandes células aplanadas (epitelios respiratorios) en contacto con una red de capilares sanguíneos, realizándose los intercambios gaseosos entre el aire y la sangre capilar, a través de una membrana de alrededor de $4 \mu\text{m}$ de espesor. Todo esto determina que la absorción se realice con extraordinaria rapidez.

En los alveólos están presentes dos fases: una fase gaseosa formada por el aire alveolar, y otra fase líquida constituida por la sangre y ambas fases están separadas por el epitelio alveolar y por el endotelio capilar. A este nivel se absorben preferentemente gases y líquidos volátiles. Se dice que el mecanismo de dicha absorción es un transporte pasivo por simple difusión ga-

seosa, siguiendo una diferencia de presión entre el aire alveolar y la sangre capilar, a través de la membrana alveólo-capilar.

La absorción en lo que se refiere a los gases es directamente dependiente de la concentración de éstos en el aire inspirado. - Los factores que modifican la velocidad de difusión de los gases, desde el punto de vista del intercambio respiratorio son: la diferencia de tensión, la solubilidad del gas en el medio líquido correspondiente, la temperatura y la densidad del gas. Los gases tienen la capacidad de difundirse desde los puntos de más alta presión a los de presión baja y de dilatarse hasta ocupar todo el espacio disponible, la difusión se debe a los movimientos continuos de las moléculas del gas.

En el intercambio respiratorio entre el aire atmosférico y los alveólos, cada gas se comporta como si fuera el único que se encuentra en el medio y la presión gaseosa total es igual a la suma de las presiones parciales en los alveólos (Ley de Dalton), esto es importante en el intercambio gaseoso entre los pulmones, la sangre y los tejidos por la participación de los gases en los procesos químicos del metabolismo.

Durante el proceso de la respiración el aire sufre diversos cambios, así cuando se comprime un gas, su volumen disminuye y su presión aumenta exactamente en la misma proporción (Ley de Boyle), en un aumento de temperatura el volumen de un gas aumenta y disminuye cuando se enfría (Ley de Charles - Ley de Gay Lussac). - En condiciones fisiológicas deben considerarse al mismo tiempo la temperatura, volumen y presión; la relación más útil de estos principios corresponde a la Ley de los Gases ideales, la cual permite calcular el volumen de los gases que se mueven en los pulmones (Bard, 1966).

La condición indispensable para que los gases participen en el intercambio gaseoso es que deben disolverse en los líquidos corporales del organismo; la situación se modifica en función de la capacidad de este líquido para absorber o combinarse químicamente con cada uno de ellos. En la disolución de un gas en un líquido, el peso de dicho gas es absorbido por el líquido con el cual no se combina químicamente y esto es directamente proporcional a la presión del gas (Ley de Henry). De estos factores depende de que el volumen de los gases pueda ser fijado por el líquido a una temperatura y presión dada.

La presión de cada gas en el líquido es la misma que su presión parcial en la fase gaseosa, las moléculas de cada gas se incorporan en el líquido hasta igualar la presión en ambas fases y no pueden separarse de la fase líquida a consecuencia de la presión existente en la fase gaseosa. Si la presión de esta última aumenta, pasan más moléculas de gas al líquido, hasta igualar la presión en ambas fases, se iguala en un valor proporcional.

Las tensiones de los gases respiratorios en la sangre dependen en todo momento de las respectivas porciones de cada gas disueltas físicamente en el plasma, las cantidades mayores incorporadas en combinación química, sirven como reservas que podrán liberar nuevas moléculas para pasar a la solución física si la tensión del gas disminuye, o para almacenar cierto número de moléculas cuando la tensión aumenta.

Las partículas penetran en los pulmones en proporción inversa a su tamaño. Las vías superiores intervienen en la absorción y en la retención de las sustancias tóxicas, dependiendo del estado físico. Las fosas nasales retienen el 50 % de las partículas cuyo diámetro es superior a $8 \mu\text{m}$; la respiración por la boca única

mente retiene el 20 %. La mucosa nasal, la faringe y la laringe desempeñan un papel accesorio, la retención en la traquea, - los bronquios y los bronquiolos, están en relación con el tamaño de la partícula. Ver tabla VII.

Los aerosoles (suspensión gaseosa de un sólido o un líquido) - llegan a los alveólos cuando el diámetro de la partícula está - comprendido entre 0.5 y 5 μm . Las partículas mayores de 10 μm , debido a su peso se depositan en las vías respiratorias superiores, donde la absorción es menor. Las gotas finas y livianas - no son retenidas en los pulmones y salen con el aire expirado. En el caso de los aerosoles, el peso total de las gotas de niebla es de 5 a 10 mg/l (Osebold et al., 1980; Garrard et al., 1981).

La remoción de la sustancia tóxica del alveólo ocurre por tres - formas:

- a) remoción física de las partículas retenidas en el alveólo. Así las partículas depositadas en la fase líquida del alveólo, son - transportadas por el movimiento mucociliar de la región traqueo-bronquial hacia el tracto gastrointestinal (Battista y Keusler, 1970).
- b) fagocitosis.- Esta función es realizada por los macrófagos - que se encuentran en grandes cantidades en los pulmones y fagocitan a las partículas de origen exógeno o endógeno (Lemkin et al., 1980; Christman and Schwartz, 1982).
- c) por la vía linfática. Debido a que normalmente el agua junto con los electrolitos y proteínas solubles pasan de los capilares al espacio intersticial y alveolar y vuelven al sistema linfático. Las partículas pueden permanecer en el tejido linfático por mucho tiempo.

2.5.- Distribución

Después de absorbidas las sustancias químicas penetran a la circulación general y se distribuyen hasta los tejidos de los órganos, incluyendo aquellos que no son importantes para su acción tóxica. Algunos de los factores que gobiernan el ingreso de una sustancia química dentro de un órgano, y su retención son: el flujo sanguíneo o la velocidad de riego, la facilidad de penetración en el órgano, y los mecanismos celulares especiales para que la sustancia química sea retenida por el tejido (Bevan, 1982).

Cuando la concentración de una sustancia química en el plasma es elevada y las membranas celulares constituyen barreras significativas a su difusión, la distribución se orienta principalmente hacia los órganos con gran flujo sanguíneo, por ejemplo, el encéfalo, el hígado y el riñón. Los fisiólogos han definido tres barreras respecto a la transferencia libre de metabolitos en el cuerpo de los mamíferos: la barrera sangre-cerebro, la barrera sangre-líquido cerebro espinal y la barrera placentaria. Estas barreras no parecen impedir la transferencia de compuestos solubles en lípidos. La selectividad de estas barreras parecen ser válidas principalmente para los compuestos polares.

Los agentes tóxicos se acumulan preferentemente en ciertos tejidos, no estando esto relacionado con el sitio de acción. Los compuestos liposolubles extraños tienden a distribuirse y localizarse en el tejido adiposo, de conformidad con sus coeficientes de partición lípido agua (ECO/OPS/OMS, 1985).

Los plaguicidas organoclorados tales como la dieldrina, el DDT y el DDE así como los bifenilos policlorados son muy liposolubles,

acumulándose en tejido adiposo, y debido a su estabilidad persisten durante mucho tiempo (Cabbott et al., 1981). En este tejido la concentración del agente tóxico alcanza un nivel constante que resulta del equilibrio entre la cantidad ingerida, - biotransformada y eliminada (Fernicola, 1985).

El tejido adiposo tiene una gran afinidad por las sustancias químicas lipófilas, pero por el poco riego sanguíneo que posee, es lento el ritmo con que alcanza el equilibrio con la concentración de la sustancia química en la grasa, ese tejido actúa como un depósito desde el cual la sustancia química es liberada lentamente de regreso a la circulación. Los insecticidas clorados como el DDT, son compuestos fuertemente lipófilos a los cuales los individuos están expuestos por largos períodos. El compuesto se acumula poco a poco en la grasa, y se han detectado en piezas de autopsia en proporción Tejido-plasma, de 306:1 (Bevan, 1982; - Ver tabla VIII).

Otros agentes biológicos pueden ligarse a las proteínas sanguíneas, en esta forma no les es posible atravesar las membranas biológicas (Ong, 1980; Lanz, et al., 1950). Por otro lado, dos sustancias químicas pueden competir por el mismo sitio de unión a proteínas. La unión a proteínas puede realizarse en sitios normalmente ocupados por sustancias endógenas (hormona bilirrubina) y aumentar así, la fracción libre de esta última sustancia química. Esta unión puede ser reversible o irreversible; en la mayoría de los casos, la unión es con la albúmina y es reversible.

2.6.- Transformación metabólica (Biotransformación).

La transformación metabólica o la biotransformación son términos que nos describen el proceso que convierte a una sustancia química

ca extraña en otro derivado (metabolito) en el organismo. (Centro Panamericano ECO/OPS/OMS, 1985).

La biotransformación se realiza principalmente en el hígado por las enzimas hepáticas, y en otros tejidos u órganos como la sangre, riñón, pulmón y la placenta. Otras reacciones de biotransformación ocurren con enzimas microsomales (Capel, et al., 1974; Addison y Willis, 1978; Bedford, et al., 1978). Por lo común, da lugar a la formación de un número de derivados polares e hidrosolubles de una sustancia química extraña superior a las que se puede excretar con facilidad del cuerpo. En general esta transformación metabólica de una sustancia química extraña da lugar también a la formación de una sustancia menos tóxica. Sin embargo, son muchos los casos en los que los metabolitos son más tóxicos que las sustancias químicas madres (Jugo, et al. 1975). El principal producto de la biotransformación del DDT es el diclorodifenil etileno (DDE), no posee actividad insecticida, es un contaminante del DDT y de los productos que lo contienen. El DDE es más estable químicamente que el DDT por el doble enlace que tiene en su molécula y su eliminación del organismo es más lenta (Albert, 1985). La toxicidad aguda de esta sustancia es menor que la del DDT, sin embargo, se almacena en el organismo en mayores concentraciones y durante mayor tiempo, por lo que sus efectos pueden ser aún mas graves.

Asimismo, la mayor parte de los ácidos y bases fuertes se excretan inalterados; también algunos compuestos no polares de acción perdurable (benceno halogenado, etc.) son difíciles de sufrir de gradación metabólica, lo cual podría explicar su lenta eliminación del organismo.

Los procesos bioquímicos involucrados en la biotransformación pueden dividirse en dos categorías:

a) Reacciones de degradación.- A este grupo pertenecen las rupturas hidrolíticas, tales como la de ésteres y amidas, los procesos de oxidación y los de reducción. En estas transformaciones se producen metabolitos que contienen grupos OH , COOH , NH_2 , etc.

b) Reacciones de conjugación.- Estas conjugaciones son reacciones biosintéticas en las cuales los cuerpos extraños o sus metabolitos que contienen grupos como OH , COOH , NH_2 , etc., se combinan con algunas moléculas endógenas (p.e. ácido glucúrico, épidos, glicina, sulfatos, ácido mercaptúrico, acetilos, metilos, etc.) para formar conjugados, que convierten a estos compuestos en sustancias hidrófilas, en general ácidos fuertemente ionizados y reducen la liposolubilidad de la molécula.

La secuencia predominante de reacciones o vías metabólicas está determinada por muchos factores, como la dosis de la sustancia química, la especie, la edad, el sexo y ciertas variables ambientales.

Implicaciones de la biotransformación.

a) Las transformaciones bioquímicas producen compuestos más polares de las sustancias químicas, para favorecer su solubilidad en agua y así poder ser eliminadas a través de la orina.

b) La transformación de sustancias químicas tóxicas en sustancias de mayor toxicidad.

c) La transformación de sustancias tóxicas en otras sustancias de menor toxicidad (Ver cuadro No. 5).

2.7.- Eliminación

La eliminación se refiere a la excreción de sustancias que ya no van a ser utilizadas en el organismo y que proceden de las células y corriente sanguínea (Villem, 1974).

La eliminación se produce principalmente mediante el riñón a través de la orina, siendo eliminados por esta vía muchos agentes químicos y sus productos de biotransformación (Murphy, et al., 1983; Dossing, et al., 1983).

Otras vías importantes en la eliminación de compuestos específicos, así el hígado y la bilis son importantes en la eliminación de DDT, plomo y nitrocompuestos aromáticos (Medinsky y Dent, - 1983). Una vez que el DDT se ha acumulado junto con sus productos de biotransformación en el tejido adiposo, se elimina lentamente en forma de ácido diclorodifenil acético (DDA) (Albert A. 1985).

Los pulmones son importantes en la eliminación de compuestos gaseosos y volátiles, mediante el aire estirpado. Todas las secreciones del organismo (sudor, la saliva), tienen posibilidad de eliminación de agentes tóxicos, siendo importante la leche para eliminación de algunas sustancias (Collins et al., 1982; Albert A.L., 1981; Rogan y Gladen, 1983; Takei et al., 1983).

2.7.1.- Eliminación via urinaria.

El riñón es importante para el trabajo de eliminación de sustancias químicas. Cerca de 130 ml de plasma-agua es filtrado cada minuto (190 litros por día) a través de las membranas glomerulares. De este volumen solamente cerca de 1.5 litros son excretados.

dos como orina, el remanente es absorbido en los tubulos renales.

El riñón consiste en haces de túbulos microscópicos dispuestos en una porción interna llamada médula y en otra externa llamada corteza. La unidad funcional del riñón de mamífero es el túbulo renal o nefrón, que consiste en un saco de células de doble pared, la cápsula de Bowman, que rodea un penacho esférico de capilares, un glomérulo, y los túbulos espiralados que reabsorben a la sangre algunas sustancias pero no otras. Ramas de la arteria renal se ramifican a todas las partes del riñón; cada arteriola final pasa al extremo de un túbulo renal e irriga su glomérulo. La pared interna de las cápsulas de Bowman consta de células epiteliales planas que se adhieren estrechamente a los capilares del glomérulo, permitiendo la fácil difusión de sustancias desde los capilares hasta la cápsula de la cavidad de Bowman. Cada riñón contiene 10^6 nefrones cada uno de ellos una unidad independiente para excretar desechos y regular la composición de la sangre. Cada uno filtra la sangre y luego reabsorbe ciertas sustancias, y no otras, cuando el filtrado pasa por el túbulo (Villem, 1974).

Los mecanismos de la excreción renal son: la filtración glomerular, el transporte tubular activo y el transporte tubular pasivo. La filtración glomerular produce ultrafiltrado de plasma sanguíneo conteniendo sustancias tóxicas y sus derivados en aproximadamente las mismas concentraciones en la sangre. La unión de las sustancias tóxicas con las proteínas del plasma puede impedir que las sustancias tóxicas aparezcan en el ultrafiltrado. El agua y los sustratos endógenos se reabsorben del filtrado glomerular al pasar por el túbulo. En el túbulo las sustancias químicas liposolubles y no ionizados pasan en ambas direcciones por -

difusión pasiva. En consecuencia, las sustancias químicas liposolubles pueden ser reabsorbidas por el túbulo, prolongando su retención en el cuerpo. Las sustancias químicas iónicas, como las conjugadas y otros metabolitos, se reabsorben mal y salen directamente del cuerpo en la orina (Ver figura 1).

Los compuestos ionizables se desplazan desde el medio en que están menos ionizados hasta el medio en que están más ionizados. Por consiguiente, que un compuesto ionizable sea reabsorbido a partir del filtrado glomerular pasando a la sangre en los túbulos renales o sea segregado por esto depende del pH del filtrado puesto que el pH de la sangre permanece constante.

El transporte activo se lleva a cabo en el túbulo proximal del riñón. Existen dos procesos de transporte activo bien definidos. Uno de estos sistemas dispone de la capacidad de secretar ácidos orgánicos fuertes y bases orgánicas fuertes hacia el filtrado a medida que este se transforma en orina. Este sistema puede operar en contra de gradientes considerables de concentración. Ya que altera el pH del filtrado ejerciendo un efecto profundo en la difusión de los compuestos ionizables a través de las membranas de las células adyacentes. El otro sistema de transporte activo es en el epitelio de los túbulos renales para absorber metabolitos esenciales como los aminoácidos y la glucosa. Las sustancias tóxicas semejantes a estos metabolitos competirán por la absorción. No solo se acumulan estos compuestos en el organismo, sino que parte de su toxicidad puede ser debida a que provocan la pérdida de los metabolitos correspondientes en la orina.

2.7.2.- Eliminación por vía respiratoria.

La temperatura del cuerpo humano hace que algunas sustancias químicas sean eliminadas en forma de gases. Los gases con coeficien

te de solubilidad sangre/gas bajo, son eliminados fácilmente - mientras aquellos con un coeficiente de solubilidad sangre/gas más elevado, se elimina lentamente.

Los líquidos algunos de ellos son eliminados también por el - pulmón en forma gaseosa; la cantidad de líquido eliminado está relacionado con su presión de vapor, ya que los líquidos están en equilibrio con la fase gaseosa. Esta eliminación que realiza por difusión y en proporción inversa al vapor de retención.

2.7.3.- Eliminación por vía digestiva.

Las sustancias químicas después de ser administradas oralmente y ser absorbidas pasan al sistema linfático, o a la circulación porta. Las sustancias químicas que aparecen en la circulación porta son transportadas directamente al hígado. El paso de las sustancias de la circulación general al interior de la célula - hepática no ofrece ninguna dificultad por que las membranas que separan estos compartimientos son muy porosas. En cambio el paso de sustancias de la célula hepática a la bilis es mucho más compleja. Los constituyentes de la bilis, como los electrolitos y la glucosa, se encuentran en la bilis a la misma concentración que en el plasma. La importancia de la bilis como posible vía de excreción de sustancias químicas estriba principalmente en su capacidad de eliminar sustancias a una concentración muy superior a la del plasma. La elevada concentración de algunas sustancias hace pensar en un mecanismo de excreción activo. Al igual que - en el riñón, en el hígado existe un mecanismo de transporte activo para ácidos orgánicos y otro para bases orgánicas. Este transporte se realiza contra un gradiente de concentración, es saturable y hay independencia entre el transporte de ácidos y bases.

Se considera que los factores que influyen en la excreción biliar de sustancias químicas extrañas y metabolitos son de dos tipos:

- a) fisicoquímicos, vinculados con la dimensión molecular; las características estructurales y la polaridad; y
- b) biológicos, vinculados con la fijación proteínica, la excreción renal, el metabolismo, la especie y el sexo.

Una sustancia química puede ser excretada por las células del hígado dentro de la bilis y entonces pasar dentro del intestino. A menudo la sustancia química es conjugada primero en el hígado y entonces pasa dentro de la bilis como un glucurónido, sulfato, glucinato o glutatión conjugado. Si las propiedades de la sustancia química o metabolito se hallan que son favorables para la absorción intestinal pasan al intestino (Tajima, et al., 1983). Si las sustancias químicas conjugadas en el hígado y eliminadas por la bilis son muy polares y se absorben poco en el intestino (en algunos casos se absorben en el intestino por que son hidrolizados) serán nuevamente reabsorbidos a la circulación porta.

Un gran número de sustancias tóxicas absorbidas en el intestino son eliminadas a través de la bilis, produciéndose un ciclo de des de el intestino, al hígado, a la bilis, y nuevamente vuelve al intestino. A este ciclo se denomina circulación enteropática. Varios plaguicidas organoclorados entran en la circulación enteropática. Entre los ejemplos tenemos el DDT, dieldrín, aldrín, y metoxicloro.

El hígado es un sitio importante en la biotransformación del DDT y otros productos, llevando este proceso a la eliminación de DDE a través de la bilis, siendo este mecanismo la fuente -

principal de la eliminación de DDE a través de la bilis y de la presencia de productos de la biotransformación en las heces.

2.7.4.- Otras vías de excreción.

Algunas vías de excreción de menor importancia, incluyen el aire respirado, la saliva, el sudor y la leche materna. La excreción de sustancias químicas por los líquidos depende en grado de la difusión pasiva, y en lo tocante a los electrolitos débiles, de la diferencia de pH entre el plasma y el líquido secretado.

La eliminación de sustancias químicas por la leche tiene importancia por los posibles efectos tóxicos que puedan derivarse para el lactante. El epitelio de la glándula mamaria se comporta como una membrana lipóidea permeable para la forma no ionizada de las sustancias químicas y prácticamente impermeable para las formas ionizadas. Los compuestos básicos aparecen en la leche a una concentración superior a la del plasma; en cambio las sustancias químicas ácidas aparecen en la leche a una concentración inferior.

2.8.- Fase toxodinámica.

La tercera fase de la acción tóxica de una sustancia química recibe el nombre de fase toxodinámica y cubre la interacción entre las moléculas de la sustancia química y los puntos específicos de su ataque en el objeto biológico, los receptores por el cual se induce el efecto; es decir cuando se produce el efecto. Lo anteriormente visto, la exposición y la toxicocinética nos indican la concentración de la sustancia química en los tejidos; sin embargo el sólo hecho de encontrarse en altas concentraciones de una sustancia química en algún tejido particular, no significará siempre que se obtendrá un efecto.

La acción de una sustancia tóxica se evidencia por su efecto; ya sea este por alteración fisiológica, hematológica, bioquímica o histológica. Se pueden señalar algunos de los factores que están involucrados en la fase de los efectos, tales como la naturaleza de la sustancia química, la diferencia en la sensibilidad individual, combinación de sustancias químicas, exposición previa, etc.

La naturaleza de la sustancia química involucrada es determinante para la concentración en el organismo a la cual se presentarán determinados efectos tóxicos, tanto como de su tipo y consecuentemente de la gravedad de estos efectos.

La diferencia en la sensibilidad individual hacia las sustancias químicas es un factor que puede depender de la edad, el sexo, el estado de gravidez, la condición nutricional y la condición general de la salud.

La exposición a mezclas o la combinación de sustancias químicas - presenta generalmente un problema especial, ya que puede aumentar o disminuir el efecto tóxico.

La exposición previa a la sustancia química, tratándose de sustancias con las cuales se presenta una acumulación del efecto; es este el caso de las sustancias carcinogénicas y mutagénicas. Una exposición previa es un factor que aumenta el riesgo, ya que los efectos dañinos producidos se acumulan principalmente en los cromosomas y consecuentemente recaen en propiedades hereditarias.

2.8.1.- Clasificación de los efectos tóxicos

Se han clasificado los efectos tóxicos en dos tipos:

- a) Efecto tóxico local.- Es aquél que ocurre en el lugar del primer contacto entre el organismo vivo y la sustancia química.
- b) Efecto tóxico sistémico.- Es cuando la sustancia química es absorbida y distribuida a un lugar distante del sitio de ingreso, donde se produce el efecto. La mayoría de las sustancias químicas producen un efecto sistémico, pero también puede haber un efecto local.

El grado de toxicidad para las sustancias químicas que presentan toxicidad sistémica, no es igual para todos los órganos, ya que el efecto es mayor para uno de ellos considerándose éste como órgano blanco. El órgano blanco no es donde se acumula la sustancia química. Por ejemplo el DDT se acumula en el tejido adiposo (Cabbott, et al., 1981; Leighty, et al., 1980), pero alguno de los efectos tóxicos se manifiesta a nivel de enzimas en el hígado y en el riñón (Saigal, et al., 1982).

Otra forma de clasificación de los efectos tóxicos es de acuerdo con su naturaleza funcional o morfológica. Anteriormente se pensaba que los cambios en la estructura macroscópica o microscópica son más graves que los funcionales. La estructura alterada se ha asociado frecuentemente con la noción de irreversibilidad, en tanto que es frecuente considerar que la función alterada es un efecto reversible. Por ejemplo, la acumulación de grasa en una célula observada mediante un microscopio muy frecuentemente se considera cambio estructural, pero por otro lado, si las mismas células o tejidos fueran analizados para determinar su contenido de triglicéridos, el aumento de triglicéridos probablemente se clasificaría como cambio funcional.

Los efectos reversibles se caracterizan por el hecho de que la desviación en la relación con la estructura normal o la función inducida por una sustancia química volverá a los límites normales

(controles) luego de cesar la exposición. La medida de reversibilidad de un efecto dependerá de la medida de lesión celular y de la medida de reparación de dicha lesión. La medida de lesión dependerá de la concentración y de la duración o frecuencia de contacto de una sustancia química de prueba con elementos tisulares reactivos. La rapidez de reparación está determinada intrínsecamente y puede involucrar, varios procesos celulares. Puede variar según los tejidos y probablemente según las especies y estirpes.

En el caso de los efectos irreversibles la desviación persiste o puede avanzar, incluso después de cesada la exposición. Ejemplo, el hígado tiene gran capacidad de regeneración y la mayoría de los daños son reversibles. En el caso del sistema nervioso central, por el hecho de que las células no pueden ser reemplazadas, el daño es irreversible.

Efecto indeseable o colateral.- Los efectos colaterales son multiplicidad de efectos que produce en el organismo una determinada acción toxicológica o varias acciones unidas a la estructura de la sustancia química que las origina.

Idiosincracia química.

La voz idiosincracia procede del griego (ιδίος, propio y - - - - - व्यवस्था, constitución, temperamento) y según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española significa "índole del temperamento y carácter de cada individuo". Desde el punto de vista de la toxicología, se sabe que la racionalidad anormal propia de la idiosincracia tiene su base bioquímica en una modificación de los sistemas enzimáticos que intervienen en la metabolización de los tóxicos o en su reacción con el receptor. La respuesta cualitativa que toma lugar en el sistema puede ser diferente, ya sea

extremadamente alta o de baja sensibilidad a una dosis efectiva ordinaria. La idiosincracia química es una reactividad genética anormal a determinadas sustancias químicas.

Alergia química.

Para que una sustancia química produzca una reacción alérgica; - un contacto de sensibilización previo es requerido, ya con la - misma sustancia química o con una relacionada químicamente, cercana. La tendencia a esto depende en parte a la constitución - del individuo y en parte a las propiedades de la sustancia. Las reacciones alérgicas a sustancias químicas son inmediatas, aceleradas o tardías.

La alergia en toxicología es una reacción adversa a una sustancia química, resultando de una sensibilización previa a la misma sustancia química o una relacionada cercanamente. En las reacciones de mayor susceptibilidad alérgica, los órganos principalmente - - afectados son la piel y las vías respiratorias. Para que se presente una reacción alérgica a la sustancia involucrada; ésta (el alérgeno) debe penetrar al organismo. Después de su absorción y cuando el alérgeno tiene el carácter de un hapteno, tiene lugar una reacción con alguna proteína tisular o plasmática. El sistema retículo endotelial "modifica este complejo y al final se produce un anticuerpo". El hapteno, igual que el antígeno, puede reaccionar con los anticuerpos, pero solo en las interacciones - entre antígeno y anticuerpo resulta una manifestación típica de alergia. (Ver figura 2).

Las sustancias que dan origen a la formación de anticuerpos se llaman antígenos y comprenden bacterias, protozoarios, hongos, - proteínas extrañas y algunos polisacáridos. Un período de tiempo

es requerido, usualmente entre siete y catorce días para la síntesis de cantidades significantes de anticuerpos de la sustancia química específica. Los alérgenos son sustancias químicas que tienen una alta reactividad química a las proteínas, si éste es un polipéptido o una proteína es idéntico al antígeno, el alérgeno no es sólo un hapteno. La reacción de sensibilidad alérgica que se produce entre el antígeno-anticuerpo, que produce una liberación de metabolitos (unos conocidos, como la histamina y la serotonina, y otros no tanto, como los polipéptidos que se liberan gracias a la acción de enzimas proteolíticas activadas por la reacción alérgica), que son los causantes directos de las manifestaciones biológicas o tóxicas de la alergia (Valdecasas, et al., 1973).

2.8.2.- Mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.

Las sustancias químicas pueden provocar cambios en la célula, como mutagénesis donde las sustancias químicas pueden provocar alteraciones en el material genético en el núcleo de la célula. Una vez que ocurre una mutación en una célula es transmitida a los descendientes durante la división celular.

Las sustancias químicas son llamadas carcinógenos, y el cáncer es una categoría de crecimiento celular anormal ostensiblemente grande (tumores). Tres características básicas del comportamiento distinguen a las células tumorales de sus similares normales: proliferación descontrolada, invasión de otros tejidos y esparcimientos a sitios distantes (metástasis) en donde pueden crecer nuevos tumores.

Las pruebas para cáncer se realizan en animales que se efectúan con la dosis máxima tolerable. Esta es la dosis más alta posible

que no excede el 5 % de la dieta animal y que no acorta su período de vida y no produce otra morbilidad además del cáncer. Existen informes referentes a las propiedades carcinogénicas que se han encontrado en algunos plaguicidas organoclorados como el dieldrín, mirex, endrín, DDT, clordano y epóxido de heptacloro en animales de experimentación. Los estudios han demostrado en mayor o menor grado, de tejido degenerativo (tumores) y proliferación celular; en diversos órganos especialmente en testículo, hígado, riñones y pulmones de animales de laboratorio (Castellanos, 1975; Kraybill, 1964; Innes, 1969).

Tales evidencias, han desarrollado, especulaciones acerca de que tales plaguicidas pueden provocar cáncer en el hombre a largo plazo. Como consecuencia en algunos países desarrollados se ha restringido el uso de tales plaguicidas, pero en algunos otros, todavía su utilización continúa. Sin embargo, no se puede decir que existan evidencias persuasivas de que tales sustancias sean cancerígenas en el ser humano (Castellanos, 1975).

Sustancias reconocidas como carcinógenos en Estados Unidos de América:

3.- Contaminantes de las aguas conforme al Acta # 307, del Control Federal de Contaminación de Aguas.

DDT (incluyendo DDE, DDD)	Enero 12, 1977 (42 Reg. Fed. 2587)
Aldrín/dieldrín	Enero 12, 1977 (42 Reg. Fed. 2587)
Bencidina	Enero 12, 1977 (42 Reg. Fed. 2587)
Policlorobifenilos	Febrero 2, 1977

Sustancias consideradas como carcinogénicas por el grupo de evaluación de carcinógenos de la Agencia de Protección del Ambiente de Estados Unidos de América (National Occupational Hazard Survey, Data Base, NIOSH, Enero de 1980).

Sustancia	Trabajadores expuestos Número estimado
Hexacloroetano	1431
Aldrín	4652
Dieldrín	5159
1,2-dibromo-3-cloropropano (DBCP)	11361
Lindano	259800
Benceno	1 771282

Fuente: Albert A.L. 1985

La teratogénesis es cuando las sustancias químicas causan defectos en el desarrollo del feto, después de la concepción hasta su nacimiento. Se presenta en mayor proporción durante el período de la organogénesis (primer trimestre de gestación en los humanos). Se considera por lo regular que existe un período crítico durante la organogénesis en el que cada uno de los tejidos es afectado por teratógenos; este período coincide con la máxima actividad mitótica del órgano particular.

Las sustancias químicas pueden ser simultáneamente carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas. La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-paradioxina (TCDD), es considerada como un potente agente teratogénico (Neubert, et al., 1973; Smith, et al., 1976; Anónimo, 1981), - además de su carácter carcinogénico (Allen, et al., 1977; Hopkins 1980) y mutagénico aunque este último no es tan evidente (Wassan, et al., 1977).

2.8.3.- Interacción de sustancias químicas.

El término de interacción de sustancias químicas se llama cuando una sustancia química altera el efecto de otra. Las interacciones químicas pueden ser peligrosas y no peligrosas. El conocimiento de éstas, permite al especialista reducir al mínimo la toxicidad.

Las sustancias químicas pueden interactuar antes de ser administradas (cuando se mezclan), durante la absorción y distribución; en su unión con el receptor o el aceptor; en los procesos de la respuesta efectora; en los sitios de los procesos metabólicos, o durante la excreción. Las interacciones toxicológicas pueden ejercerse en tres sentidos:

- a) Cuando el efecto final de una sustancia química A y una sustancia química B es igual a la suma de los efectos individuales que aparecen cuando se administran separadamente (efecto aditivo).
- b) Cuando la sustancia química A desarrolla su acción en el mismo sentido en que la sustancia química B su efecto es mucho mayor que cuando se suman sus efectos individuales, nos encontramos ante un caso de sinergia (esfuerzo común).
- c) Cuando la sustancia química A desarrolla su acción en sentido contrario de la sustancia química B, nos encontramos ante un caso de antagonismo. Pero la sustancia química A puede ser sinérgico para unas acciones de B y antagonista de otras, o ser de acuerdo con la concentración, primero sinérgico y luego antagonista, etc.

Podemos distinguir varios tipos de antagonismo:

- a) Antagonismo por neutralización: - Cuando el antagonista (sus-

tancia química A) reacciona químicamente con la otra sustancia - química B (agonista), inactivando a ésta última.

b) Antagonismo competitivo.- Cuando el antagonista compete con el agonista por el mismo sitio activo, desplazándolo de su sitio de acción.

c) Antagonismo no-competitivo.- El antagonista interfiere en la producción de un efecto por el agonista, sin reaccionar con este último ni con su receptor específico.

d) Antagonismo funcional.- Cuando dos agonistas actúan sobre el mismo sistema pero producen efectos contrarios.

Porfiria hepática.

Un ejemplo de idiosincracia, causada por la administración de - ciertas sustancias químicas, provocan un comportamiento en las enzimas mitocondriales (hepáticas) produciendo porfiria hepática.

Las porfirinas están formadas por glicina que es uno de los precursores principales junto con el ácido d-amino levulinico (ALA) y fosfobilinógeno (PBG). El núcleo de las porfirinas es un constituyente importante de varias hemoproteínas hepáticas (Catalasas, citocromos, etc.) y recibe el nombre de hemo. Es conocido el papel fundamental que desempeña el núcleo de la porfirina en la hemoglobina, en los citocromos.

En condiciones normales la cantidad de porfirinas libres que se acumulan en el hígado o que se eliminan es muy baja, al igual - que la del ALA y PBG. Es decir que la vía esta perfectamente - regulada por las enzimas sintetetasas y deshidratatasas que son las que intervienen en su síntesis.

Determinadas sustancias químicas provocan anomalías en la regulación de la síntesis del hemo, así como de sus precursores - (ALA y PBG), los cuales se producen en gran cantidad junto con el hemo. Esto hace que se inhiban las enzimas reguladoras (sintetasas y deshidratasas). Lo cual provoca que sean excretadas en la orina de los individuos afectados, esto se puede diagnosticar - por el color rojo profundo de la orina.

Los ataques agudos están caracterizados por incrementos repentinos en los niveles del plasma y excreción urinaria o fecal de -- porfirinas o sus precursores, y por varios síntomas, tales como dolores abdominales, neuritis, psicosis, fotosensibilidad cutánea y lesiones ulcerativas. Tales porfirinas tóxicas han sido - bien documentadas en poblaciones humanas. Una epidemia en gran escala ocurrió en Turquía en 1956, después del consumo prolongado de trigo tratado con el fungicida hexaclorobenceno (Schmid, 1960). Otro más ocurrió en Italia en 1964, entre los trabajadores de una fábrica productora del herbicida 2,4,5-triclorofenol, el agente responsable fue identificado como un contaminante 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (Poland y Glover, 1973).

Inducción enzimática.

Algunas sustancias químicas durante el proceso del metabolismo - presentan la inducción enzimática. La capacidad para inducir estos sistemas enzimáticos es mayor para sustancias muy solubles - en lípidos a pH fisiológico, que se metabolizan y eliminan lentamente, como es el caso del fenobarbital y los insecticidas organo clorados, tales como el DDT y el clordano. Desde hace varios años se ha sabido que las dosis voluminosas de DDT y otros insecticidas organoclorados estimulan la producción de enzimas microsómicas he-

páticas. El DDT promueve su propia transformación metabólica en algunas especies de laboratorio. Esto se manifiesta con una disminución en la sensibilidad de la sustancia involucrada y puede considerarse como un tipo de tolerancia por el aumento en la velocidad de transformación. En el ser humano debe suceder lo mismo según se deduce de que los depósitos del insecticida en los tejidos son relativamente menores cuando las dosis se elevan -- (OPS/OMS, 1982.) (Ver gráfica No. 1).

La acción inductora en general no se restringe a una sola enzima, pero se extiende a diversos sistemas enzimáticos, por ejemplo las diferentes oxidasas e hidrolasas. Ante todo, las diferentes oxidasas farmacometabolizantes del retículo endoplasmático de las células hepáticas muestran mayor actividad después de la exposición a diversas sustancias químicas. Cuando esto sucede se puede observar por medio de la excreción urinaria acrecentada del ácido D-glucárico (ácido sacarico o ácido D-tetrahidroxiladípico), el cual se forma como un producto colateral bajo la influencia de los procesos oxidativos del ciclo del ácido glucurónico. Esto se observa después de la exposición de fenobarbital y a DDT, entre otros.

En el hígado, la inducción enzimática se acompaña de aumento del peso de dicha viscera, aumentó en la producción del citocromo - P₄₅₀. El efecto inducto desaparece de 10 a 14 días después de la desaparición de la sustancia inductora del organismo. En los Estados Unidos de Norteamérica para muchísimas personas la exposición a DDT, otros insecticidas y algunos alimentos contienen - incluso 5 partes por millón de dicha sustancia, concentración - que produce inducción enzimática en los animales (Bevan, 1982). (Ver tabla No. IX).

Efecto en el sistema nervioso.

La intoxicación aguda por plaguicidas organoclorados en el sistema nervioso central se manifiesta por: excitación, cefalea, vértigos, náuseas, vómitos, visión borrosa, temores musculares, albuminuria, hematuria, inconciencia, convulsiones epilécticas, falla respiratoria y coma.

El grupo del DDT y sus derivados interfieren con las funciones del sistema nervioso y parece que se unen a la membrana de la célula nerviosa impidiendo el necesario intercambio iónico en los axones que conducen el impulso nervioso. Por otro lado, este compuesto inhibe una enzima que desdobla el trifosfato de adenosina en el nervio y que está complicado en el transporte iónico del sistema nervioso. Otros organoclorados como los derivados del ciclodieno y BHC parecen actuar en los axones y sinápsis celulares (Jara, 1977).

La probable explicación de estas alteraciones son:

Transmisión axónica.- El requisito para la conducción de un impulso nervioso es que se establezca un potencial eléctrico a través de la membrana; y éste resulta de la diferencia de concentración de ciertos iones en ambos lados de la membrana. Esta membrana transporta de manera activa, algunos iones del líquido intersticial hacia el axoplasma y a otras en sentido inverso. Para la conducción nerviosa, lo más importante es el transporte activo - del sodio dentro del axoplasma aparece un potencial de acción. - Cuando existe una concentración de 0.1 mg a 0.5 mg de insecticida organoclorado, los átomos de cloro de dichos compuestos reaccionan con los iones sodio que se encuentran en la membrana produciéndose un bloqueo neuromuscular por la interrupción nerviosa.

Transmisión sináptica.- En la transmisión sináptica algunas terminaciones presinápticas secretan una sustancia transmisora-excitadora y otra sustancia transmisora-inhibidora. La sustancia excitadora es la acetilcolina. El mecanismo por el cual se lleva a cabo el impulso es el siguiente: la acetilcolina aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal inmediatamente subyacente a la terminación presináptica. Debido a esto, pasan rápidamente iones de sodio a la célula y como estos iones llevan carga positiva, resulta un aumento de las cargas positivas intracelulares y en consecuencia se crea un potencial postsináptico excitador que, si tiene una magnitud suficiente, iniciará en el cilindro eje un potencial de acción que se desplazará sobre la fibra nerviosa que sale de la neurona. Los plaguicidas organoclorados provocan un aumento de acetilcolina al inhibir la colinesterasa que es la encargada de sus degradaciones (Morayta, 1986).

2.9.- Relaciones de cuantificación.

2.9.1.- Relaciones dosis efecto y dosis respuesta.

Por lo común se puede medir un efecto en una escala graduada de intensidad o gravedad relacionando su magnitud directamente con la dosis. Ciertos efectos, sin embargo, no permiten graduación y se puede decir que están presentes o ausentes (muerte, formación casual de tumores), se conocen con el nombre de efectos - cuánticos.

Como anteriormente se ha citado, la dosis se emplea para especificar la cantidad de una sustancia química administrada, que generalmente se expresa por unidades de peso corporal. En las exposiciones ambientales se puede estimar la dosis a base de la medición de las concentraciones ambientales y alimentarias en función del tiempo, para lo cual se requiere evaluar: la dosis administrada o ingesta, la medición de las concentraciones en muestras tisulares y orgánicas y la medición de concentraciones en excretas o aire exhalado.

Cuando la acción tóxica se manifiesta en el sitio de aplicación o muy cerca de éste (piel), la estimación de la dosis tisular - puede ser muy confiable. Sin embargo, cuando la acción se manifiesta en algún sitio remoto (célula hepática), las estimaciones son mucho menos confiables.

El Task Group on Metal Accumulation (1973) y el Task Group on Metal Toxicity (1976) han definido la concentración crítica al nivel de célula diciendo: que es la concentración en la cual se producen en la célula cambios funcionales indeseables, reversibles o irreversibles. La concentración crítica en órganos se define como la concentración media en el órgano en el momento que

cualquiera de sus células llega a la concentración crítica; se define al órgano crítico, como al órgano específico que primero llega a la concentración crítica en circunstancias específicas de exposición y en una población dada. Otra definición - aceptada de órgano crítico, que es aquel cuyo daño produce la máxima lesión en el individuo (o sus descendientes) (Friberg, 1973; Nordberg, 1976).

La distinción entre alteración fisiológica y efecto nocivo es, a menudo, muy difícil de establecer y existe una discrepancia respecto de esta cuestión. El concepto de lesión bioquímica - introducido por Peters et al. (WHO, 1978), dice que es la alteración o efecto bioquímico que precede directamente a la alteración o efecto tóxico.

La presencia de una sustancia química en la sangre indica que hay absorción, con todo, la concentración sanguínea de una sustancia química se encuentra en estado dinámico, pues llega a niveles más elevados al aumentar la absorción, pero decrece a medida que se incrementa la distribución, el almacenamiento tisular, la transformación metabólica y la excreción. La concentración sanguínea de una sustancia química es un indicador útil de la dosis, sólo cuando se relaciona de manera definida con la concentración en el emplazamiento de acción (órganos y tejidos).

La acción tóxica de la sustancia química afecta a todo el organismo, si bien el daño primero puede estar localizado en un órgano u órganos específicos, en los cuales el efecto tóxico se puede revelar en términos de disfunción o de efecto manifiesto. En lo que se refiere a la relación entre las dosis y la reacción obtenida, es importante diferenciar entre dos posibilidades:

a) La relación dosis-efecto para personas o animales experimentales individuales, en la cual está involucrada la relación entre la dosis y la magnitud del efecto obtenido en un objeto biológico determinado.

b) La relación dosis-respuesta para un grupo de personas u objetos biológicos, en la cual está involucrada la relación entre la dosis y el número de individuos que reaccionan con un determinado efecto (Ariëns, 1981).

En la toxicología se usa frecuentemente la relación dosis-respuestas, en lugar de la relación dosis-efecto.

2.9.2.- Relación dosis-respuesta.

La relación dosis-respuesta, se toma como efecto uno de los síntomas principales que se presentan como resultado de la acción de una sustancia química. Siendo el primer paso, la determinación de la dosis letal 50 (DL_{50}) en rata o ratón, por vía oral o intraperitoneal. Deben usarse 10 animales por dosis y como mínimo -- tres dosis que produzcan muertos y sobrevivientes.

Una forma de medir la relación dosis-respuesta se podrá establecer conociendo la variabilidad de una cierta población a una sustancia química tóxica. Los resultados obtenidos pueden transformarse en un diagrama que reproduce la relación entre las dosis y el número de individuos del grupo investigado (población), que muestra reacción sólo a una dosis determinada. Donde la variable X en el eje de las abscisas corresponde a los valores de las dosis consideradas y los valores de Y, que están en dependencia de los valores de X (son función de X) y el número de individuos -- que reaccionan con un determinado efecto a diferentes dosifica--

ciones. Un histograma de este tipo reproduce la frecuencia como función de la dosis. (Ver gráfica 2).

Otra gráfica podría realizarse, si graficamos el logaritmo de la dosis sobre los ejes horizontales y la frecuencia relativa de los animales sensibles a las dosis varias sobre el eje vertical; cuya forma es generalmente aproximada a una distribución gaussiana. El eje Y muestra la frecuencia relativa de los animales -- muertos a los diferentes niveles de las dosis. La sensibilidad media (también la mediana) es la dosis en la cual una mitad de los animales muere (DL_{50}) (p. e. todos los animales sensibles a bajas dosis son muertos, mientras todos los animales sensibles a dosis altas sobreviven). Aún cuando todas las curvas obtenidas, cualquiera que sea la magnitud considerada, obedecen a la misma fórmula y tienen la misma forma de campana, se distinguen en los dos factores fundamentales: el valor medio y la dispersión. -- (Ver gráfica 3).

Esta dispersión de resultados alrededor de la media es la característica fundamental de la magnitud considerada. Cuando la dispersión de resultados es grande, la forma de la campana es achatada, por el contrario, si es pequeña, la campana resulta puntiaguda. Es por ello necesario usar un parámetro que sea función de esta dispersión y nos sirva para definir con precisión la curva. En la fórmula de Gauss este papel está representado por σ , que es la desviación estándar, ó σ^2 que es la dispersión o varianza. Se define como varianza el valor medio de la suma de los cuadrados de las diferencias de X con la media a, es decir:

$$\sigma^2 = \frac{(x-a)^2}{N^*} \quad , \quad \text{y} \quad \sigma = \frac{(x-a)^2}{N^*}$$

N^* en el caso de los números pequeños se toma $N-1$

Naturalmente el valor de σ es siempre positivo (aunque x -a sea negativo para valores de x inferiores a la media, por ser una potencia par) y tanto mayor cuanto con más frecuencia aparezcan desviaciones grandes de x con relación a la media.

La curva de Gauss queda así definida por dos parámetros o coeficientes: el valor medio y la desviación estándar. Cada par de valores define una curva. El valor medio fija la posición con respecto al eje de ordenadas, y la desviación, la forma de la curva más o menos achatada.

A su vez, puede transformarse en una curva dosis-respuesta al graficarse el número de individuos que han reaccionado como porcentaje del número total de individuos contra las unidades de desviación estándar. El modo conveniente para hacer esto, es escoger la desviación estándar como la unidad para esta escala, y para designar la mediana letal como cero. (Ver gráfica 4).

Las curvas dosis-respuestas demuestran la relación entre la dosis y la proporción de individuos que responden a un efecto cuantitativo. En general las curvas dosis-respuesta, son sigmoideas -- (crecientes), con asíntotas superiores e inferiores, por lo común, aunque no siempre; de 100 y 0 %. Una forma de explicar la configuración de las curvas dosis-respuestas es decir, que cada individuo de una población tiene una tolerancia singular y requiere una cierta dosis antes de responder con un efecto. En principio existen tanto una dosis baja a la cual nadie responderá, como una dosis alta a la cual todos responderán. La forma de dicha curva es por completo distinta a la curva en campana. Si se quiere obtener una dosis letal para una sustancia química, es esta la curva que se utiliza y es la que nos indica la probabilidad de que una determinada dosis mate un número de animales de un conjunto. La curva como se vé, crece al principio lenta-

mente, después con rapidez y por último otra vez se aplanan. La parte media es la que corresponde al mayor número de resultados (en la curva de campana, el valor medio) y en ella se obtienen las mayores diferencias de Y para distintos valores de X.

Para cada efecto habrá por lo común, una curva dosis-respuesta de la misma sustancia y la misma especie animal, puede variar con los cambios en las condiciones experimentales, por ejemplo, los cambios en la forma de distribución de la dosis en el tiempo.

En la práctica, lo que determina no es la sensibilidad de un individuo en particular, pero a menudo el número acumulativo de individuos que responden cuando la dosis es incrementada. Por lo tanto una más útil forma de presentación gráfica es la forma acumulativa (integral) de la distribución normal. Esto es el área total de la curva gaussiana sumada de izquierda a derecha y expresada como por ciento del área total. Entonces a algunas dosis la curva acumulativa da el por ciento de animales respondiendo a aquella dosis y a todas las más bajas dosis.

En la forma normalizada mostrada en la anterior curva, la posición, forma y pendiente de la curva cuantificada LDR son fijados. A una desviación estándar baja la ED_{50} , responden 16 % a una desviación estándar la ED_{50} , responden 84 %. $A - \sigma/2$, responden 31 %, $A + \sigma/2$, responden 69 %. Estas relaciones fijadas proveen las bases para la transformación cuantificada de LDR a líneas rectas, las cuales pueden ser analizadas rápidamente por procedimientos estadísticos. En lugar de utilizar el por ciento de respuesta sobre los ejes Y, cada respuesta porcentual es convertida a una desviación equivalente normal (N.E.D.), i. e., a el múltiplo correspondiente de la desviación estándar, como por ejemplo:

Por ciento de respuesta	N.E.D.
2	- 2.0
7	- 1.5
16	- 1.0
31	- 0.5
50	0
69	+ 0.5
84	+ 1.0
93	+ 1.5
98	+ 2.0

En orden a evitar el uso de números negativos, es aconsejable - usar las llamadas unidades probit como medida de respuesta. En orden a sustituirlos se añade el número entero 5 para cada N.E.D., el resultado son los llamados probit (por unidad de probabilidad). Entonces, 50 % de respuesta corresponde a 5 (N.E.D. = 0); 16 % de respuesta corresponde a probit 4; 93 % de respuesta corresponde a probit 6.5; y así sigue. (Ver gráfica 5).

CAPITULO III

Ecotoxicología

3.1.- Ecología. Definición

En la antigüedad el hombre primitivo necesitaba obtener un conocimiento preciso, para sobrevivir, de su medio ambiente, o dicho en otra forma; de la naturaleza, de las plantas y los animales que lo rodeaban (Odum, 1972). En la actualidad parece ser, que no ha cambiado nada, ya que sigue siendo necesario para la humanidad, o le es tal vez más necesario que antes; poseer un conocimiento inteligente del medio en que vivimos, para poder seguir subsistiendo. Las leyes fundamentales de la naturaleza no han sido abolidas, si no que han cambiado, a medida que ha ido aumentando la población del mundo; es decir, a la capacidad del hombre de alterar su medio ambiente.

En nuestros días, el mundo se da cuenta de que las ciencias ambientales constituyen los medios indispensables para crear y mantener la calidad de la civilización humana. La ciencia encargada de estas cuestiones es la Ecología. La palabra Ecología se deriva de las palabras griegas oikos que significa lugar donde se vive, casa, habitación y logos que significa estudio. En sentido literal la Ecología es la ciencia o el estudio de los organismos vivos, "en su casa", esto es, en su medio.

La Ecología se ocupa en gran parte del estudio, de los niveles más allá del nivel del organismo, es decir, grupos de individuos de cualquier organismo que reciben el nombre de comunidad (lo que se designa a menudo como comunidad biótica), o sea todas las poblaciones que habitan un área determinada. La comunidad y el ambiente inerte funcionan juntos cual un sistema ecológico o un ecosistema. Por lo que un ecosistema se puede

definir como: "la localidad particular donde interactúan recíprocamente los organismos vivos y la materia inerte" (Juárez, N., 1986).

El concepto de ecosistema expresa la idea general de la forma en que actúa la naturaleza. Un ecosistema, que es una unidad funcional básica de la naturaleza, comprende un grupo de organismos vivos y el ambiente físico y químico en que éstos viven. Para nuestros propósitos, puede considerarse formado por plantas, animales, detritos orgánicos, nutrientes disponibles, minerales del suelo, agua y gases; todo ello ligado por redes -- tróficas (alimentos) y flujos de energía y de nutrientes (Gosz, et al., 1978).

El ecosistema biológico mayor y más aproximadamente suficiente que conocemos se designa a menudo como biosfera o ecósfera; -- que incluye a todos los organismos vivos de la tierra que actúan recíprocamente con el medio físico como un todo -- que se mantenga un sistema de estado fijo intermedio entre la alta contribución de energía del sol y el sumidero térmico del espacio.

3.2.- Estructura de un ecosistema.

Porción abiótica (sin vida).

- I) Energía solar
- II) Compuestos químicos inorgánicos (agua, oxígeno, dióxido de carbono, minerales) que intervienen en los ciclos de materiales, y compuestos químicos orgánicos (proteínas - carbohidratos y lípidos, sustancias húmicas, etc.) que -- enlazan lo abiótico y lo biótico.

III) Factores físicos (temperatura, intensidad de luz, humedad, precipitación pluvial, corriente de viento, etc.).

Porción biótica (con vida).

- I) Productores u organismos autótrofos (que se nutren a sí mismo, por ejemplo: plantas verdes, árboles, algas microscópicas, algunas bacterias).
- II) Consumidores u organismos heterótrofos (que es alimentado por otros).
- 1) Macroconsumidores (que ingieren a otros organismos ó materia orgánica formada por partículas).
 - a) Herbívoros: vaca, conejo, venado, zooplancton.
 - b) Carnívoros: cocodrilo, león, águila, tortuga, --pez.
 - c) Omnívoros: Cerdo, rata, ser humano.
 - 2) Microconsumidores (que desintegran los compuestos -- complejos del protoplasma muerto, absorben algunos -- de los productos de descomposición y liberan sustancias simples susceptibles de ser utilizadas por los productores juntamente con sustancias orgánicas, que proporcionarán acaso fuentes de energía o podrán ser inhibidas o estimuladas para otros componentes bióticos del ecosistema, como por ejemplo: bacterias, hongos y algunos protozoarios).

Las relaciones de energía, los alimentos y el ciclo de nutrientes, constituyen en resumen el concepto de ecosistema que permita trazar diagramas satisfactorios para describir el funcionamiento del mundo real; diagramas que muestran al sol radiante como fuente primaria de energía, que las plantas interceptan y aprovechan para obtener nutrientes del suelo mineral y -- gases del aire con el objeto de iniciar los ciclos alimenti---

cios. Los herbívoros interceptan parte de la energía de las --- plantas, ocupando así su lugar en los ciclos alimenticios; a su vez los carnívoros interceptan parte de la energía de los herbívoros, y así continúa el ciclo (Colinvaux, 1978).

Los animales y las plantas que forman parte de un ecosistema, -- presentan interacciones entre sí, y estas interacciones consisten en devorarse los unos a los otros.

El concepto de ecosistema requiere que las partes de las comunidades naturales (animales, plantas, etc.) funcionen en conjunto como sistemas. Si lo hacen así, entonces el funcionamiento de - comunidades complejas debe ser más estable que el funcionamiento de comunidades sencillas. Una comunidad compleja, quiere decir que consta de gran cantidad de plantas y animales; una comunidad sencilla será lo contrario, donde las pocas especies estarán mucho más expuestas a plagas y epidemias que las complejas.

La estabilidad de una comunidad se puede expresar cuando la cantidad de seres vivos individuales deberá ser constante año tras año, sin que le afecten los cambios repentinos, las plagas o las epidemias. Si por algún accidente aumenta el número de alguna - especie habrá repercusiones en todo el sistema y probablemente - haya cambios notables en las demás especies. Este experimento - se ha efectuado muchas veces por los agricultores que reemplazan comunidades complejas de vegetación por los cultivos. La implantación de un cultivo representa, en sí un aumento anormal en una cantidad mayor de una especie en un ecosistema. Si alguna plaga ataca a las pocas especies que hay en un cultivo, el efecto en - el número de las demás especies puede ser tal que destruya el -- cultivo. Al respecto. biólogos y ecólogos coinciden en afirmar que las considerables "plagas" no son mas que esfuerzos de la na turaleza por restablecer el equilibrio ecológico que fue roto --

por la mano del hombre al abrir bosques y selvas al cultivo o -- cuando se reemplazó la vegetación autóctona por especies importadas, ya que los insectos y otros animales que vivían en las plantas nativas, una vez sustituidas éstas, pueden readaptarse y atacar a la planta cultivada, que es muy vulnerable, entre otras razones, porque carece de las defensas que habían logrado desarrollar las especies nativas (Tejeda, M., 1986).

Los agricultores ignoran este proceso y tratan de controlarlo empleando venenos que reducirán aún más la estabilidad y aumentarán la probabilidad de otras epidemias. Como se puede observar en la agricultura se crean ecosistemas bastante sencillos y de ahí su peligrosa inestabilidad, lo cual permite la invasión de plagas o epidemias.

El buscar un rendimiento máximo en la agricultura requiere un empleo mayor de fertilizantes, plaguicidas, variedades de plantas altamente domesticadas, etc.; pero su uso en gran escala con respecto a algunas de ellas no ha tomado en cuenta otras consecuencias, que se están produciendo en las condiciones ambientales. Tal es el caso de los plaguicidas organoclorados, sustancias insecticidas poderosas de amplio espectro muy persistente (Ver cuadro No. 6), introducidas en la agricultura industrializada que se suponía iban a resolver todos los problemas relativos a las plagas. Pero el revés que se está sufriendo es grave, ya que su uso ha proporcionado uno de los problemas más fuertes en el medio ambiente del mundo (agua, aire, tierra y alimentos), hasta el punto de suspender el empleo de algunos de ellos. Por otro lado se observa que en la lucha contra los insectos, únicamente han proporcionado un leve respiro ya que algunos insectos han llegado a ser resistentes a estos insecticidas organoclorados.

Cuando se están introduciendo sustancias (plaguicidas) que alte-

ran un ecosistema se está produciendo lo que se conoce con el -- nombre de contaminación. "La contaminación es la presencia en - el medio ambiente de uno o más contaminantes, o cualquier combi- nación de ellos que perjudiquen o molesten la vida, la salud y - el bienestar humano; la flora y la f. degraden la calidad - del aire, del agua y de la tierra". Ahora llega el caso de defi- nir que se entiende por contaminante. "Contaminante es toda ma- teria o sustancia, sus combinaciones, compuestos o derivados quí- micos y biológicos, tales como humo, polvo, gas, cenizas, bacte- rias, residuos y desperdicios y cualesquiera otros que al incor- porarse o adicionarse al agua, aire o tierra puedan alterar o mo- dificar sus características naturales o las del ambiente; así co- mo toda forma de energía como calor, radioactividad, ruidos, que al operar sobre o en el aire, agua o tierra alteren su estado -- normal (Juárez, N., 1986) (Ver figura No. 3).

3.3.- Ecotoxicología de plaguicidas.

Bajo esta rúbrica se encuentran los riesgos conectados con el ma- nejo de plaguicidas, usados en el sector agrario, así como los - peligros debidos a los residuos de muy pequeñas cantidades que - quedan en los productos cultivados cuando estos finalmente lle- gan al consumidor. Aunque en estos casos en general se trata de concentraciones muy pequeñas, no puede ignorarse en vista de que la exposición es con mucha frecuencia de larga duración.

De acuerdo al concepto de toxicidad selectiva de A. Albert - - (1973), los plaguicidas se emplean para destruir una especie in- deseable que parasita a una especie deseable. Como el contacto de la especie deseable con el plaguicida, es inevitable, éste le causará efectos nocivos, no es selectivo en su acción, es decir, si no destruye eficazmente al parásito sin afectar a su hospeda- dor o a otras especies.

Por lo tanto la selectividad en los plaguicidas es importante, - ya que puede surgir una modificación que resulte en la desaparición de un efecto colateral indeseado que en un aumento de su potencia. Por otro lado si es un agente potente significa que se puede usar en menores cantidades, lo que también es importante - no sólo desde el punto de vista económico si no del ecológico, - pues se reduce considerablemente el peligro de daños por bioacumulación a lo largo de cadenas alimenticias.

Algunos ejemplos de la selectividad de plaguicidas se pueden observar en (Ariñs y col., 1981):

- 1) Las diferencias en las superficies de la hoja de dos plantas resultan en que la especie cuya área superficial sea mayor, absorbe mayor cantidad de un herbicida aplicado por rociado.
- 2) Los insectos carecen de ciertas esterasas presentes en los mamíferos, por lo que los insecticidas con grupos esteráticos serán mucho menos tóxicos para los mamíferos que para los insectos.
- 3) Ciertas bacterias son únicas en su empleo de la D-alanina - como componente de la pared celular; por lo tanto, los antimetabolitos (por ej. la cicloserina) de este aminoácido - insólito son antibióticos eficaces y selectivos.
- 4) El caparazón de muchos insectos es permeable a insecticidas del tipo del DDT, de manera que basta el simple contacto para matarlos. La piel de aves y mamíferos es prácticamente impermeable a estos agentes, de manera que para ellos son inocuos,

3.4.- Cadena alimenticia.

Las comunidades que forman un ecosistema se organizan con ba-

se en la competición, depredación y simbiosis que funcionan en un marco establecido por los factores físico ambientales. La competición entre plantas, herbívoros y carnívoros a veces controlan la diversidad y la abundancia de especies de una comunidad, al tiempo que la depredación da lugar a su organización - en cadenas alimenticias.

- Elton (1927), señaló la importancia de los alimentos para los organismos, y definió a las cadenas alimenticias como la transferencia de la energía alimenticia desde sus orígenes en las - plantas, por los herbívoros hasta los carnívoros; y precisó -- que estas cadenas se limitaban a cuatro o cinco eslabones, además indicó que estas cadenas alimenticias no eran unidades aisladas sino que estaban enlazadas en redes alimenticias, las - cuales están basadas en quién se come a quién.

En estas complejas redes alimenticias es posible identificar - varios niveles tróficos (Krebs, 1985)

Productores	Plantas verdes	1° Nivel trófico
Consumidor Primario	Herbívoro	2° Nivel trófico
Consumidor Secundario	Carnívoros, insectos parásitos	3° Nivel trófico
Consumidor Terciario	Carnívoros superiores insectos, hiperparásitos	4° Nivel trófico

Esta clasificación por niveles tróficos corresponde a la función de cada uno de ellos y no se basa en la especie como tal, ya que algunas especies podrían ocupar más de un nivel trófico.

Las cadenas alimenticias son de dos tipos básicos: la cadena - de alimentos de pastos, que parte de la base de una planta verde, va a los herbívoros que pacen y más arriba a los carnívo--

ros; la cadena de los alimentos de los detritus, que va de materia orgánica muerta al interior de microorganismos y luego a los organismos que se alimentan de detritus y sus depredadores.

Debido a la estabilidad química de los plaguicidas organoclorados, éstos se pueden acumular en los organismos, en la cadena alimenticia debido a la resistencia a su biodegradación, esta persistencia se debe a su liposolubilidad (Woodwell, 1967).

Los plaguicidas organoclorados alcanzan muy bajas concentraciones en el agua, esto es una consecuencia directa de su muy alto coeficiente de partición de agua/lípido. Los microorganismos acuáticos extraerán tales plaguicidas del agua en vista de su carácter lipófilo, otro caso podrían ser los vegetales marinos como las algas. Los microorganismos a su vez constituyen el alimento del plancton (formado por animales unicelulares y otros organismos de tamaño macroscópico), que se encuentran en cantidades masivas en la capa superficial del agua del mar.

Camarones, almejas, algunos crustáceos y pequeños peces se alimentan de este plancton y algas. Estos organismos constituyen una seria amenaza para el que los consume; ya que, los plaguicidas que por cualquier vía llegan a introducirse en determinados animales, quedan sujetos al llamado "proceso de magnificación" es decir, que los plaguicidas llegados al organismo consumidor se van sumando a los ya existentes, aumentando constantemente la proporción hasta llegar a constituir concentraciones que no todos los organismos son capaces de soportar. (Ver tabla No. X). La diaria admisión de los organismos anteriores es mucho más grande en presas mayores, tales como aves, peces mayores, morsas, etc., las cuales los consumen en grandes cantidades. Como se puede notar tal bioacumulación a lo largo de una cadena alimenticia, puede llegar a ser fatal para las especies al fi--

nal de ella, ya que estas especies son expuestas a un nivel --- tóxico mayor.

Se ha notado que ciertas especies de aves sufren los efectos - en los procesos de reproducción (especialmente cuando el ave po ne los huevos, estos aparecen descascarados). Parece que en -- efecto diferentes tipos de aves de rapiña están condenadas a de saparecer como consecuencia de esta acumulación de plaguicidas. Por ejemplo la concentración típica de DDT en especies de planc ton de California, bajo y colimbo son 5.3, 4 a 138, y arriba a 1600 ppm respectivamente. En Wisconsin los residuos de DDT en crustáceos, leuciscos y gaviotas fueron 0.41, 4.52 y 20.8 ppm - respectivamente (Woodwell, 1967).

Residuos de plaguicidas organoclorados (BHC, DDT, DDE, DDD y - dieldrín) fueron determinados en varios alimentos (carne, leche, peces, vegetales), aves marinas y terrestres. Para determinar la ruta de transferencia dentro del cuerpo humano; encontrándo-- se entonces que la "cadena de alimentos juega una importante re gla en la transferencia de plaguicidas organoclorados dentro -- del cuerpo humano (Kashimoto, et al., 1976).

3.5.- Contaminación en aves.

Los efectos tóxicos de los plaguicidas organoclorados en las -- aves (Albert, 1985) son varios, entre los principales mencionaremos:

- a) Alteraciones hormonales que dificultan y disminuyen su re-- producción.- Un trastorno que dificulta la reproducción es la deficiencia en la hormona llamada estradiol, la cual es encargada de la depositación de calcio en hueso medular du-- rante la estación de formación del cascarón del huevo. La

reducción en estradiol es probablemente debida al efecto de los plaguicidas organoclorados (DDT, dieldrín) que estimulan la función de la oxidasa microsomal, la cual se encarga de metabolizar los esteroides (Conney. 1967).

Las palomas pretratadas con 10 ppm de DDT y/o 2 ppm de dieldrín en su dieta por una semana en hígado, cuya capacidad comparativa para producir metabolitos de hormonas esteroides in vitro - fueron como sigue (Peakall, 1967):

	Control	DDT	Dieldrín	DDT + Dieldrín
Testosterona	29	75	111	168
Progesterona	30	78	90	155

b) La alteración en el metabolismo del calcio, que repercute en la formación del cascarón de los huevos.- El peligro -- predominante de residuos de plaguicidas organoclorados en algunas aves se puede observar en la formación de los cascarones de huevo, ya que los grosores de los cascarones aparecen más delgados que los normales o aparecen unicamente con la membrana del cascarón, por lo cual son muy inestables y llegan a romperse, debido a esto no pueden ser empollados. (Ver cuadro No. 7).

La probable explicación relacionada a la delgadez del cascarón es la inhibición de la enzima ATP-asa-Ca de las proteínas de la membrana celular, ya que ésta es inhibida en su funcionamiento por algunos plaguicidas organoclorados (DDT, DDE, dieldrín etc.) La enzima ATP-asa-Ca actúa en el organismo del ave como una bomba de calcio, la cual es responsable del transporte activo del catión Ca^{++} de la sangre a los órganos genitales de las aves -- hembras (oviducto) donde se desarrolla el cascarón. (Miller, --

1975).

Plaguicidas como α -BHC, β BHC, lindano, p,p'DDT, p,p'DDD y -- p,p'DDE fueron encontrados por cromatografía de gases en huevos de faisanes, gallina de guinea, codorniz japonesa y 4 empolla-- mientos de gallina. Las cantidades totales de estos plaguici-- das excretados en los huevos variaba entre las especies como -- una función de sus características metabólicas. Las cantidades de plaguicidas en el cuerpo graso fue de cerca de las mismas, - como aquellas en los lípidos de las yemas de los huevos (Bosi, et al., 1974).

3.6.- Contaminación en alimentos.

La mayor parte de la humanidad está expuesta a la contaminación por plaguicidas químicos y sus metabolitos principalmente a través de los alimentos (Kashimoto-Takashi, 1984).

Existen muchas vías de los orígenes de residuos de plaguicidas en alimentos, y estas vías varían de un área a otra. La Admi-- nistración de Drogas y Alimentos en los Estados Unidos sobre un análisis de alimentos realizados en 1984 informó que en 300 ali-- mentos diferentes había 1605 compuestos con la siguiente distri-- bución (Jonhson; et-al., 1984):

No. de compuestos encontrados	Tipo de compuesto	Porcentaje del total
908	metales	56.6%
578	plaguicidas	36.0%
57	fungicidas	3.6%
35	compuestos químicos	2.2%
27	herbicidas	1.6%

Observando la tabla, encontramos que los plaguicidas están contaminando los alimentos en un 36% (Ver tabla No. XI).

La contaminación de alimentos depende de los métodos de aplicación, factores ambientales, el tipo de plaguicida usado, la variedad y capacidad de usos de los plaguicidas, etc. En relación con residuos de plaguicidas en los alimentos, la mayoría han sido con hidrocarburos clorados y plaguicidas organofosforados y la exposición humana a estos plaguicidas ha sido relativamente estimada en algunos países (Dubsky et al., 1977; Harper, 1980).

Los plaguicidas persistentes tales como los insecticidas de hidrocarburos clorados normalmente dejan residuos, debido a su estabilidad química y como se ha señalado anteriormente, se han encontrado en las cadenas alimenticias. Por ejemplo: un pez en agua con un contenido bajo de residuos de plaguicidas puede concentrar grandes cantidades del mismo, alimentándose de organismos contaminados. Como se puede observar esta situación puede afectar al hombre como consumidor final de la cadena alimenticia, se han realizado estudios que muestran que algunas especies de peces son resistentes a altas concentraciones de plaguicidas, por lo que se ha prohibido su explotación comercial. (Ver tabla No. XII).

En 1978 no se consideró adecuado para consumirse el salmón Coho por su alto contenido de DDT en una zona del Lago Michigan (Anónimo, 1970).

Otras de las formas de contaminación de alimentos por plaguicidas es la de la absorción de plaguicidas por las plantas, donde los dos centros más probables de absorción son las raíces y las hojas. Las raíces absorben principalmente soluciones conteni--

das en el suelo; las sustancias tóxicas absorbidas por las raíces son frecuentemente retenidas en los órganos de almacenamiento radicales, y tienden a permanecer allí mucho más tiempo -- que en los tallos o en las hojas. La absorción de las hojas -- puede ser de sustancias gaseosas procedentes de la atmósfera o de sustancias disueltas en la lluvia, la nieve o los rocios -- que se aplican al control de plagas. En las semillas las sustancias tóxicas pueden penetrar por los tegumentos seminales. - Lichtenstein, 1960; reportó algunos residuos de insecticidas de hidrocarburos clorados en ciertos productos agrícolas (Ver tabla No. XIII).

La contaminación de plaguicidas por las plantas es una de las -- rutas iniciales de penetración a la especie humana y animales -- domésticos puesto que las plantas son la fuente primaria de ali-- mentos (Ver tabla No. XIV).

En México se han encontrado problemas con la contaminación en -- el melón de Apatzingán, Michoacán; el pepino de Yucatán, la fre-- sa de Irapuato, Guanajuato y Zamora, Michoacán; la calabacita -- de Cd. Obregón, Sonora; el tomate de Sinaloa y el morrón de Loma Bonita, Oaxaca; productos agrícolas en los que se encontra-- ron residuos de plaguicidas clorados en unos y de fosforados en otros, como consecuencia de aplicaciones de plaguicidas no recog-- mendados efectuados unos días antes de la cosecha (Vélez, 1977).

Los residuos de plaguicidas organoclorados aparecen en los ali-- mentos, pero en forma particular en aquellos conteniendo grasas animales (Ver tabla No. XV).

Las tablas XIV y XV nos muestran los niveles promedio de resi-- duos encontrados en una inspección conducida por Health Protec-- tion Branch; Health y Welfare, Canadá (datos no publicados); de

sobre 2000 muestras seleccionadas al azar de 19 productos alimenticios canadienses (Graham, 1980). Las tablas nos indican que los niveles de los plaguicidas clorados son bajos, ya que no existen niveles de residuos más grandes de la concentración de 0.1 ng/kg.

En el caso de la leche, cuando el ganado ha estado expuesto a los plaguicidas, ya sea ambientalmente o a través de los alimentos, los secreta lentamente con la leche y esta secreción puede continuar días o semanas. Debido a su estabilidad tanto los plaguicidas como sus productos de degradación química y bioquímicamente aparecen también en los derivados de la leche. En México y algunos países se han determinado los residuos de plaguicidas organoclorados en queso (Albert, 1978) (Ver tabla XVI y fig. 4).

En algunos productos agrícolas crudos sus niveles de plaguicidas agrícolas no son un indicador seguro de la exposición de la dieta humana a estos productos; ya que muchos alimentos preparados y procesados para almacenaje se han encontrado que alteran los niveles de residuos de algunos plaguicidas.

Langlois et al. (1964-1965), mostraron pérdidas de diversos plaguicidas de hidrocarburos clorados de la leche durante la condensación y el secado.

Gooding (1966), reportó que durante la deodorización de aceites vegetales la pérdida completa de aldrín, BHC, clordano, DDT, dieldrín, heptacloro, epóxido de heptacloro, keltano, lindano, metoxicloro, DDD y toxafeno.

La transferencia mayor de hidrocarburos clorados a grasas condensadas puede ocurrir por suministro de grasas de carnes durante

te el cocimiento como ha sido mostrado para el DDT (Carter, et al. 1948).

Moffity y Nelson (1963), demostraron que el malati6n, DDT y lin dano estaban presentes en harina en niveles mucho m6s bajos que en todo el grano entero.

En varios pa6ses se han efectuado estudios para estimar la expo sici6n humana a los plaguicidas organoclorados en v6as tales co mo aire, agua y alimentos. En la protecci6n de la salud es in dispensable que la cantidad de plaguicidas consumida por el in dividuo no exceda de la ingesta diaria admisible, la cual se es tablece en funci6n de los datos toxicol6gicos y dem6s datos per tinentes y se expresan en miligramos de plaguicida por kilogra mo de peso corporal del consumidor. A fin de determinar el -- riesgo a que est6 expuesto un consumidor es necesario expresar la ingesta efectiva en mg de residuo de plaguicidas por Kg de - peso corporal por d6a y comparar esa cifra con la ingesta d6a-- ria admisible. Para ello hay que medir con precisi6n la canti dad de plaguicida contenida en el alimento que efectivamente -- consume durante un per6odo conveniente (Organizaci6n Mundial de la Salud, 1968).

Las estimaciones en algunos pa6ses se han encontrado que son di ferentes; en los datos encontrados en Canad6 y Estados Unidos y Gran Bretaña han sido un poco similares durante el per6odo de - 1969 a 1974, los resultados obtenidos en Canad6 se encuentran - mostrados en la tabla No. XVII.

La tabla nos muestra que el DDT (is6meros p,p'- y o,p'- de DDT, DDE y TDE) fueron los mayores plaguicidas en la dieta durante - este per6odo, adem6s puede observarse una disminuci6n en la in gesta diet6tica diaria de DDT y del total de plaguicidas clora dos durante este per6odo. La ingesta diet6tica diaria de pla--

guicidas organoclorados durante 1974 fué de aproximadamente --
5 μ g/persona/día.

Entre los efectos de los insecticidas que se encuentran presentes en los alimentos como residuos contaminantes, está el riesgo de cáncer en humanos, el cual puede ser causado por compuestos de tipo epigénico, o sea los que promueven la formación de tumores a dosis bajas, con poca o ninguna interacción con el material genético (ADN), como se presupone con el diclorodifeniltricloroetano) (DDT) (Valle, 1986).

Contaminación de plaguicidas organoclorados en leche materna.

Se ha desarrollado una discusión, en la época actual en torno al uso de plaguicidas organoclorados, ésta no es en relación con los problemas agudos que estos causan, sino sobre el posible problema crónico que representan estos en los diversos tejidos, en los grupos expuestos, al ingerirse en cantidades muy pequeñas que se van acumulando en algunos tejidos. Uno de estos problemas, es la contaminación producida por el DDT y otros plaguicidas organoclorados en leche materna.

Algunos estudios realizados sobre la contaminación en leche materna (Laug, West, Heyndricks, Curley y Kimbrought, Tuinstra, Cerutti y algunos más) (Albert L. 1981), en donde se han utilizado técnicas recientes en análisis; se han identificado nueve plaguicidas organoclorados en concentraciones muy bajas, algunas de nanogramos por gramo de leche (Mes y Davies, 1979).

Respecto a los niveles de plaguicidas en el hombre la Organización Mundial de la Salud, ha establecido un límite de 0.5 ppm (1.25 ppm, en base a grasas), para el DDT total en leche de vaca y un máximo admisible de ingestión diaria de 0.01 mg/Kg de -

peso (Wilson, 1973).

En México se han realizado tres estudios de determinación de plaguicidas organoclorados; se han comparado los niveles que existen entre la población urbana y rural en el último trabajo. (Ver tabla No. XVIII).

Observando los resultados de la tabla XVIII se puede decir que la población rural está expuesta a una fuente mayor de contaminación que la población urbana para el caso del DDT, además el promedio obtenido en las muestras de la región rural rebasa en mucho el límite marcado por la Organización Mundial de la Salud, ya que el nivel promedio es de 1.07 ppm. Esto representa un grave problema para los lactantes que se alimentan exclusivamente de la leche materna, ya que las pequeñas cantidades del plaguicida se irán acumulando dentro de su organismo.

3.7.- Contaminación en suelo.

El uso de plaguicidas en los suelos, en los últimos años ha traído como consecuencia una optimización en la producción agrícola. Pero su uso ha venido a contribuir al aumento de la contaminación del ecosistema, debido principalmente a la persistencia de éstos en los diferentes medios terrestres (agua, suelos, alimentos), ya sea como metabolitos o compuestos sin degradar.

Dentro del panorama de la contaminación ambiental, se considera un renglón muy importante el estudio de los suelos, ya que contribuye indirectamente a la contaminación del agua, por disolución de los residuos plaguicidas existentes en suelo por el agua de lluvia o bien por la asimilación de contaminantes a plantas o productos de consumo humano, con las consecuentes im-

plicaciones que de esto se deriva (Uribe, V., 1973).

Dentro del grupo de plaguicidas, hay algunos que por su uso se han considerado que pueden dejar mayor cantidad de residuos: -- los insecticidas para el control de los insectos del suelo que se aplican directamente al suelo y los herbicidas (Suárez Muñoz Ledo, 1973).

Los insecticidas son los que parecen ser más peligrosos a la sa lud pública y al medio ambiente, sobre todos los hidrocarburos clorados sintéticos como el DDT y sus análogos, el dieldrín, al drín, heptacloro y endrín ya que son tóxicos a los mamíferos -- (Echegaray, A., 1973).

Desde el punto de vista de las posibilidades de contaminación - separamos a los insecticidas en dos grupos, un grupo que com--- prende aquellos insecticidas de degradación lenta en donde quedan incluidos el aldrín, clordano, DDT, endrín y heptacloro y - otro grupo de insecticidas de degradación rápida que comprende todos los demás de uso agrícola tanto de molécula clorada, como ésteres del ácido fosfórico y carbamatos (Bordas Costa, 1973).

En lo que se refiere a los herbicidas, estos pueden ser de dos tipos, los que entran a las hierbas a través del follaje y aque- llos que entran a través del suelo a las raíces de las hierbas, muchos de éstos últimos herbicidas permanecen por semanas y aún meses y se denominan herbicidas residuales.

La contaminación de suelos por plaguicidas persistentes es un - problema grave, ya que éstos pueden alterar el crecimiento de - las plantas por efectos en el sistema radical, producir cambios en las sustancias químicas u organismos del suelo, y volverlos algunas veces estéril.

Los plaguicidas pueden llegar al suelo de diversos modos, estas sustancias pueden ser aplicadas en la superficie, mezclados o - inyectados en él, también pueden ser aspersadas sobre los cultivos y ser interceptados por el follaje, que al caer al suelo lo contamina. Otras veces las plantas tratadas con estas sustancias son enterradas en el suelo y de este modo lo contaminan (Echegaray Alemán, 1973); de esta forma el suelo actúa como un reservorio de plaguicidas, de los cuales ellos se mueven dentro de la atmósfera, agua o plantas en los cuales ellos son metabolizados o degradados. (Ver figura No. 5)

La persistencia de los plaguicidas en el suelo depende de algunos factores tales como: el tamaño de las partículas, el contenido de materia mineral y orgánica, la concentración del ión hidrógeno (pH) y la actividad microbiológica. Mientras más pequeñas sean las partículas del suelo, tanto más tiempo persistirán las sustancias tóxicas, esto es debido a que las partículas pequeñas aportan una gran superficie para la absorción de los -- productos químicos, proceso que de ordinario ejerce un efecto estabilizador. Las sustancias tóxicas al ser absorbidas reducen su disponibilidad para los organismos. La persistencia en los diferentes tipos de suelos disminuye en el orden siguiente: suelo orgánico, tierra arenosa, tierra lodosa y tierra arcillosa.

El suelo orgánico consiste principalmente en compuestos húmicos que presenten una alta capacidad de intercambio de cationes. - Los radicales carboxilo, amino y fenol presentan centros para - que se formen enlaces por puente de hidrógeno con las sustan-- cias tóxicas; algunos compuestos húmicos tienen propiedades parecidas a los detergentes que ayudan a solubilizar a los compues-- tos insolubles en agua como los plaguicidas organoclorados.

El suelo arcilloso es el que presenta las partículas más pequeñas del suelo (más o menos 0,002 mm de diámetro), generalmente se encuentran en un 40% y son conocidas con el nombre de arcilla. La gran mayoría de veces la arcilla y la materia orgánica se encuentran asociados en forma de coloides en el suelo, los coloides absorben las sustancias tóxicas. El grado de adsorción depende del pH del suelo, el contenido de humedad, el contenido de iones minerales, la temperatura y otros factores que influyen en el estado fisicoquímico de los coloides o de las sustancias tóxicas. La concentración del pH controla la estabilidad de los minerales, la capacidad de intercambio de iones del suelo, la velocidad de las reacciones químicas y el crecimiento del metabolismo microbiano.

Los cationes afectan a la floculación y la dispersión de los coloides alterando la estructura del suelo; algunos iones metálicos actúan como catalizadores acelerando la descomposición o transformación de los plaguicidas.

La contaminación de algunos plaguicidas en suelos ha sido investigada por Lichtenstein (1959), Bollen (1958). Wilkinson et al., (1964), encontró residuos tóxicos en cieno de arcilla roja nueve años después del tratamiento con aldrín y heptacloro aplicados en 1953, para el control de gusanos alambrados. Los niveles de residuos encontrados en este suelo son mostrados en la tabla No. XIX.

Nash y Woolson (1967) mostraron que el DDT y el dieldrín persisten por más tiempo en suelos seguidos por endrín, lindano, cloxdano, heptacloro y aldrín.

Edwards (1973), realizó una compilación de estudios de los plaguicidas organoclorados en suelos reportados hasta 1972, con --

excepción de suelos de huerto, donde el contenido de DDT reportado de la mayoría de los suelos entre 1954 y 1972 fue menor de 3 mg/Kg. El DDT reportado en suelos de huerto entre 1950 y - 1971 fue mayor de 3 a 123 mg/kg en suelos de Canadá, Gran Bretaña y Estados Unidos, (Ver tabla No. XX).

Transformaciones de las sustancias tóxicas por los organismos - del suelo,

Los plaguicidas en suelo pueden ser alterados o degradados por procesos químicos y microbiológicos. Los plaguicidas tienen -- una forma específica de descomponerse y algunas veces sus metabolitos o subproductos presentan una toxicidad mayor que el producto inicial.

Mediante reacciones hidrolíticas u oxidativas de tipo no enzimático, formación de complejos, etc., son eliminados algunos plaguicidas del suelo. La adsorción de estas sustancias a los coloides del suelo es otro de los mecanismos de su eliminación. - La cantidad de plaguicida absorbido se encuentra relacionado -- con el tipo de coloide, la cantidad de agua, pH, temperatura -- del suelo y con el tipo de sustancia química, también se ha observado que las plantas cultivadas y no cultivadas pueden absorber a través de sus raíces a herbicidas e insecticidas del suelo y traslocarlos a las partes aéreas o frutos.

Otra forma puede ser que los productos resultantes de las reacciones microbianas puedan ayudar a que se efectúen algunas reacciones fotoquímicas, donde estos productos sirven como donadores o aceptores, por ejemplo hidrógeno e iones OH^- . El aldrín y el dieldrín se han encontrado en las partes aéreas de cultivo como frijol, calabacitas y lechuga desarrollados en suelos - tratados con dosis excesivas de estos insecticidas (Echegaray, A., 1973).

Martens (1972), estudió la degradación del endosulfan por microorganismo del suelo y concluyo que fungi predominantemente produce endosulfato, mientras que en bacterias el producto mayor es endosulfandiól. A valores arriba de un pH de 7 la hidrólisis química predominaba, mientras que a valores de pH abajo de 7 la degradación microbiana lleva a ser significante.

El suelo es rico en microorganismos y las actividades microbianas ocurren en muchos nichos incluyendo aquellos inaccesibles a la luz del sol y otras fuerzas a la intemperie, o donde otras formas biológicas son inactivas. La gran mayoría de las degradaciones y modificaciones de los plaguicidas existentes en el suelo es debida a las bacterias y los hongos, por la habilidad de adaptarse y proliferar, y por su biomasa total y área de superficie.

Las actividades metabólicas predominantes en el mundo microbiano generalmente están encaminados a la producción de energía. La mayoría de los compuestos orgánicos sirven como una vía de energía o al menos algunos microorganismos. Sin embargo, algunos pocos grupos químicos son ajenos a los microorganismos. Entre los compuestos insecticidas, los químicos conteniendo halógeno, particularmente aromáticos halogenados deberán ser puestos como ajenos, o materiales inusuales para los ataques de los microorganismos. Otra característica del metabolismo microbiano es la adaptabilidad de microorganismos a través de mutaciones e inducciones, particularmente hacia las sustancias que son tóxicas a ellos.

Las enzimas libres que proceden de los organismos en descomposición desempeñan un papel en la modificación de sustancias, estas pueden proceder de las raíces de las plantas y los excrementos. Los procesos de degradación son favorecidos por factores

que promueven la actividad metabólica de tales organismos como son: la temperatura óptima de crecimiento, el pH y la disponibilidad de nutrientes, algunas veces estas transformaciones se efectúan aeróbica o anaeróbicamente.

Raghu y Mac Rae (1966), señalaron que la segunda adición de BHC en un campo de arroz sumergido resultaba en alta actividad de degradación metabólica de BHC, indicando la evolución de microorganismos BHC-metabolizados en el primer período de incubaciones.

Procesos metabólicos de plaguicidas en suelos.

Algunos de los procesos metabólicos más comunes son:

- 1) **Procesos hidrolíticos.**- Se promueven en una forma general en aquellos insecticidas que tienen en su parte media de la molécula una ligadura de tipo éster, como los ésteres, los haluro, éteres y amidas, para producir productos no tóxicos. Tal vez las reacciones hidrolíticas sean las más prevalentes en el mundo microbiano que cualquier otro grupo biológico. (Ver figura No. 6)
- 2) **Sistemas reductivos.**- Un ejemplo de una reacción reductiva en insecticidas es la descloración reductiva. La reacción es un reemplazamiento de un átomo de cloro en un carbón no aromático por un átomo de hidrógeno. Un caso es la conversión de DDT a TDD (DDD); Chacko et al. (1966), aisló numerosos actinomycetos del suelo (*Nocardia* sp., *Streptomyces* - *viridochromogenes*) que rápidamente efectuaban la reacción - de DDT a TDE. Guenzy y Beard, 1967, declararon que la formación de TDE a partir del DDT es una reacción común entre microorganismos del suelo.

Matsumura y Bush, 1968, informaron que la reacción efectuada -- por hongos del suelo del DDT a TDE, hay además formación de -- otros productos (dicofol, DDA, DDE).

Patil et al., 1970, encontraron que gran número de microorganismos del suelo podían degradar DDT. Algunos de los microorganismos que pueden degradar DDT a TDE son: *Trichoderma viride*, nueve *Pseudomonas* spp., un *micrococcus* sp., tres *Bacilos* spp y -- *Arthrobacter* s.

Otro insecticida que presenta una reacción del mismo tipo es el gamma-BHC, donde tal plaguicida desaparece rápidamente del medio ambiente del suelo.

Tsukano y Kobayashi (1972), detectaron e identificaron al 3,4.-5,6- γ -tetracloro-ciclohex-1-eno (γ -BTC) como un metabolito -- del γ -BHC en suelos de campo de arroz sumergido (Ver figura - No. 7).

Benezet y Matsumura (1973) identificaron γ -BTC, junto con -- α -BHC, como metabolitos del γ -BHC en condiciones seminatales en Pearl Harbour, Hawaii.

El endrín presenta también este tipo de reacción. Matsumura et al. (1971) reportó 7 metabolitos de endrín, que en adición a el cetoendrín incluyeron cetonas y aldehídos con 5 y 6 átomos de -- cloro.

Otro tipo de proceso reductivo lo presenta el dieldrín donde el metabolismo es efectuado por *Pseudomonas* sp. (Shell 33), este -- organismo produjo 6-cetoderivados, como metabolitos mayores, un alcohol, un aldehído y un ácido (Matsumura et al., 1968), indicando una inversión de la común reacción de epoxidación.

3) Oxidación

Existen varios tipos de reacciones de oxidación, algunas de -- ellas son:

- a) Epoxidación de ciclodienos (tal como aldrín y heptacloro a epóxidos correspondientes). El metabolismo oxidativo del - dieldrín y aldrín en suelos está encauzado a la formación - de un anillo epoxido la ligadura carbono-carbono insaturado del anillo no clorado del aldrín (Kiigemagi et al., 1958).

Lichtenstein y Schulz, 1960, señalaron la implicación de los microorganismos del suelo en el proceso de epoxidación. Así mismo observaron que, el cultivo de suelos incrementa la pérdida de aldrín durante el primer año, que es solamente 10% en suelos no cultivados, a 53% en suelos cultivados.

Korte, et al., (1962), indicaron la primera evidencia directa - que los microorganismos tienen la capacidad para convertir al-- aldrín a el epóxido, dieldrín. Algunos de los microorganismos que realizan esta reacción en los cultivos fueron: *Aspergillus niger*, *Arpergillus flavus*, *Penicillium notatum* y *Penicillun* -- *chrysogenum*.

Tu et al., (1968), encontraron un número de microorganismos -- del suelo (*Trichoderma*, *Fusarium*, *Penicillum*, *Aspergillus*, *No--cardia*, *Storestomyces* y *Micromonospora*) que convertían rápida-- mente aldrín a dieldrín.

Patil et al., (1970), aislaron 13 microorganismos, incluyendo - *Trichoderma viride*, *Pseudomonas* spp., un *Microoccus* sp. y un *Bacillus* sp., que degrada a aldrín. Uno de los metabolitos fue - identificado como 6,7-trans-dihidroxidihidroaldrín (trans-al---dríndiol) (Ver figura No. 8).

- b) Oxidación de Tioéter.
- c) Dealquilación oxidativa de alquil aminas.
- d) Apertura de anillos aromáticos.- Esta es una reacción que se presenta unicamente a nivel microbiano y consiste en la apertura de anillos aromáticos. El sistema es operado por una serie de reacciones de anillos oxidativos (incluyendo la epoxidación). La hidroxilación del anillo puede ocurrir a un cloro unido a un carbón aromático, como por ejemplo en el 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético). El grado de tal reactividad de hidroxilación decrece drásticamente con el número de sustituciones de cloro en un anillo aromático aumenta. Entonces el ácido 2,4,5-T (ácido 2,4,5-tricloroacético) es casi siempre más persistente que el 2,4-D (Hill y Wright, 1978).
- e) Descarboxilación.- Las reacciones de descarboxilación son reacciones oxidativas comunes.

3.8.- Contaminación en agua

La presencia de sustancias químicas tóxicas en el agua es provocada la mayoría de las veces por las actividades del hombre. - Uno de los causantes de la contaminación del agua es el empleo de plaguicidas, los cuales se incorporan a los diferentes cuerpos de agua como ríos, lagos, océanos, etc., cuando: provienen de la percolación y aguas de desagüe de las grandes extensiones agrícolas, de las diseminaciones de aplicaciones aéreas y terrestres, de las aguas de desperdicios industriales y la aplicación directa en cuerpos de agua en forma intencional o accidental (Zubillaga y col. 1987). Ver figura No. 9

En Africa tropical se utiliza DDT en grandes cantidades, el cual se agrega directamente al agua para destruir las larvas de la mosca negra (simulium damnosum), portadora de la enfermedad -

denominada oncocerciasis, que en su manifestación más aguda provoca la ceguera (Mason F.C., 1984).

La proporción y velocidad de pérdida de los plaguicidas mediante el lavado de suelos, depende de las cantidades de lluvia y del agua de riego; y esto puede ser un indicio de la contaminación de aguas subterráneas, corrientes, ríos y mares (Kitayama et al., 1975).

Se han detectado en concentraciones del orden de microgramos -- por litro de algunos hidrocarburos clorados (DDT, dieldrín, etc.) por técnicas infrarrojas y de cromatografía de gases, en diez importantes ríos de los Estados Unidos de Norteamérica (Breidenbach and Lichtenberg, 1963; Young and Nicholson, 1951).

Green, et al., (1966), reportaron que el dieldrín aparecía en casi todos los ríos de E.E.U.U. por 1964.

Ha habido pocos reportes aislados donde clordano, endosulfan y toxafeno en agua, han sido reportados en áreas donde han sido utilizados. En China se han encontrado BHC y DDT en aguas y sedimentos; la concentración de contaminantes más altos ocurre en la sección donde una planta de manufactura es localizada (Beigin Instituto of Environmental Chemistry, 1983).

La eliminación de los plaguicidas del agua depende de sus propiedades químicas. Algunos pueden descomponerse espontáneamente o volatilizarse, otros pueden formar sales insolubles que -- precipitan y se incorporan a los sedimentos (Ver tabla XXI). - Otros tienden a acumularse en la superficie del agua, lo cual favorece a su eliminación ya que los expone a las radiaciones del sol, que puede promover su descomposición. La persistencia

de algunos plaguicidas en aguas naturales, como los organoclorados, que tienden a ser más resistentes a la modificación química espontánea o al cambio metabólico y debido a esto se degradan lentamente formando productos muy persistentes.

Algunos organismos acuáticos acumulan estos compuestos por absorción del agua. Las agallas de los animales acuáticos son órganos especializados en el intercambio de gases y presentan una estructura vascular. Además diversas sustancias han sido desarrolladas por distintos organismos para asegurar que el agua que está en contacto con las agallas se intercambie de modo continuo con la del ambiente circundante. Por consiguiente existe una alta probabilidad de que los plaguicidas transportados por el agua sean absorbidos por las agallas antes de ser absorbidos de otra manera (Duffus, 1983).

Las sustancias solubles en líquidos son absorbidas preferentemente por algunos organismos acuáticos; éstos pueden acumular los plaguicidas organoclorados sin que les cause daños, actuando como amplificadores de tales sustancias, haciendo que estén disponibles a los animales depredadores en concentraciones peligrosamente altas (Ver cadena alimenticia).

La composición del tejido corporal tiene mucho que ver: Sugiura y col., 1978, observaron que la concentración de compuestos lipofílicos organoclorados en distintas especies de peces estaba directamente relacionada con el contenido de grasa de cada uno.

Moriarty (1975, a, b), se ha valido de un modelo de compartimiento para hallar las relaciones cuantitativas entre la exposición y el nivel de contaminación de los distintos tejidos haciendo hincapié en el DDT y sus residuos.

Veldre e Itra en 1985 reportaron las concentraciones de DDT, -- DDE, DDD y HCH en órganos (músculos, hígado, hueva, bazo, agalla) de peces de agua salada, las cuales son considerablemente más altas que en los órganos de aguas frescas. En México se -- han determinado las concentraciones en dos tipos de peces. (Ver tabla No. XXII),

Otros organismos acuáticos que sufren la contaminación de plaguicidas organoclorados son aquellos que se alimentan filtrando el alimento, como los crustáceos y moluscos. (Ver tabla XXIII)

La absorción por parte de los organismos acuáticos puede venir seguida por la transformación de sustancias tóxicas en derivados de mayor o menor toxicidad y su acumulación o excreción sub siguiente. Algunos de los efectos que se han observado en la contaminación de agua por medio de plaguicidas organoclorados en peces son: los plaguicidas endrín y malatión redujeron el -- crecimiento del pez bandera (*Jordanella flovida*), de acuerdo con Hermanutz, 1978.

Las concentraciones subagudas de DDT provocaron alteraciones en el sentido de orientación, coordinación de movimientos, alimentación y agresividad del pez *Therapon jarbua* (Lingaraja y col., 1979).

Edwards (1973), presentó una revisión extensa relacionada a los niveles de plaguicidas organoclorados en agua (fresca y marina) para invertebrados, peces y mamíferos que se desarrollan en el agua. (Ver tabla No. XII).

Los plaguicidas también sufren transformaciones en el entorno acuoso, pero tienden a ser menos importantes. Por ejemplo el aldrín se convierte en dieldrín, y el DDT en DDE, productos que

siguen altamente tóxicos. Los microorganismos que habitan el medio acuático son importantes en la degradación de los plaguicidas como en los suelos.

El hombre está expuesto a pequeñas cantidades de plaguicidas orgánicos provenientes del medio acuoso.

Ha habido algunos estudios con los plaguicidas organoclorados de mayor distribución para definir las concentraciones límites que debe contener el agua que llega al consumo de los seres humanos; para esto se han estudiado en la dieta de animales como perros y ratas los efectos, lo que ha permitido definir en forma de extrapolación los límites en mg/Kg/día que puede sopor--tar el hombre. (Ver tabla No. XXIV).

Un examen canadiense de insecticidas de hidrocarburos clorados en agua cruda (1977) de sobre 3 000 muestra de 333 localidades entre 1960 y 1975 indicó que aproximadamente 25% de la muestra contenía lindano, 12% contenía DDT, 7% contenía endrín, mientras aldrín, dieldrín, endosulfan, heptacloro y metoxicloro fueron detectados en menos de 5% de las muestras, el clordano no fue detectado en ninguna de las muestras. Las concentraciones detectadas fueron variables. Asumiendo una ingesta humana de 2 litros de agua bebida por día, la ingesta diaria máxima de plaguicidas sería 6.5 μ g DDT, 2.6 μ g de endrín, 1.3 μ g de heptacloro más epóxido de heptacloro, 1.0 μ g de aldrín más dieldrín, 0.6 μ g de lindano y 0.06 μ g de cada uno de endosulfan y metoxicloro. El promedio de concentraciones de estos plaguicidas en agua indicaría la ingestión diaria de aproximadamente 20 ng DDT, 3 ng endrín, 1.5 ng de cada uno de lindano, aldrín más dieldrín y heptacloro más epóxido de heptacloro y 0.1 ng de cada uno de endosulfan y metoxicloro (Graham. 1980).

3.9 Contaminación en aire.

El aire es uno de los mecanismos de transporte por el que los plaguicidas son dispersados sobre amplias áreas y cuerpos de agua tales como ríos, lagos, mares alejados del sitio de aplicación (Bidleman, et al., 1987). Por ejemplo en el río Miramichi, en Canadá, se observaron la muerte de salmones jóvenes, después de la aplicación de DDT para el control de los gusanos de aleto (Kerswill, et al., 1960). (Ver figura No. 10).

En Maine, British, Columbia y Montana; se registró otro incidente de efectos letales del DDT sobre truchas, chupadores (*Catostomus commerson*), varios (*Phoximus aphy*), espinas (*Eucalia in constants*) y truchas plateadas a consecuencia del rociado de bosques (Cottam, 1960).

Algunos medios de entrada de los plaguicidas dentro de la atmósfera son: el rociado arrastrado durante la aplicación, la volatilización de la superficie tratada y el movimiento de partículas de polvo por el soplo del viento. La presión de vapor de los plaguicidas organoclorados es muy baja, pero cuando tales plaguicidas se encuentran expuestos a cantidades apreciables de vapor, encuentran en el aire su medio de transporte. El vapor se condensa sobre las partículas coloidales suspendidas en el aire y de esta manera se pueden transportar a largas distancias (Bidleman, et al., 1981).

En la atmósfera, el vapor de los plaguicidas es sorbido en aerosoles, esto indica que la mayor porción de los plaguicidas organoclorados entran a la atmósfera en la fase de vapor. La remoción de plaguicidas de la atmósfera está casi completamente definida por la velocidad de la remoción de la fracción aerosol (Nazarov et al., 1982).

Ware et al. (1970) reportaron que menos del 50% de insectici-

das aplicados aéreamente en Arizona fueron depositados sobre la parte deseada.

Bordas C.E. (1973), indicó que el insecticida que sale por las bocas de dispersión del avión solamente el 45% se deposita sobre el follaje, el resto queda suspendido en el aire y se volatiliza, y una parte cae al suelo. El insecticida depositado en el follaje desaparece con bastante rapidez; la vida media de un depósito de endrín en el follaje de algodón es aproximadamente de unas 30 horas y la del DDT apenas de unas 24 horas. En estas condiciones el insecticida que puede incorporarse al medio es solamente aquel que vaya a caer directamente sobre el suelo. Esta cantidad va a depender del por ciento de la superficie total de tierra que cubra el follaje en el momento de la aplicación. En general, la mayor parte de estos insecticidas se aplican cuando el follaje da un cubrimiento aproximado de 80%; por lo tanto del total aplicado la cantidad que cae al suelo es probable que no pase de un 5%.

Caro et al., (1971), estimó que las pérdidas a la atmósfera de dieldrín y heptaclor incorporados dentro del suelo a la velocidad de 5.6 Kg./hectárea antes de sembrar fueron de 157 y 218 g/hectárea hasta la época de cosecha y segamiento de maíz.

Spencer et al. (1973) indicaron que en depósitos de la superficie del suelo de DDT, es menos volátil que el dieldrín, pero que plaguicidas como paratión y lindano serían mucho menos volátiles que el dieldrín.

Cohen y Pinkerton (1966), reportaron en 1965, que un depósito de polvo en Cincinnati contenía DDT y clordano, el polvo se pensó que era originario de High Plains de Texas y Nuevo México.

Abbot et al. (1965), reportaron residuos de plaguicidas en - - agua de lluvia colectadas en el centro de Londres (Ver tabla - XXV). Los resultados fueron del período de febrero a julio de 1965; y en 1966 encontró concentraciones de p,p-DDE, p,p'-TDE v p,p-DDT de aproximadamente 4.7, 3.5, 3,5, ng/m³ respectivamente en la misma ciudad.

Tabor (1966) señaló que en algunas comunidades de E.E.U.U. circundantes de actividades agrícolas y otras con operaciones de control de insectos, que las concentraciones en las comunidades con operaciones para control de insectos tenía una concentración mayor de DDT (8 000 ng/m³) en comparación con las comunidades agrícolas (23 ng/m³).

Stanley (1971) reportó los niveles de 22 plaguicidas y metabolitos en el aire en 9 localidades de los E.E.U.U. de áreas urbanas y agrícolas en 1967 y 1968 (Ver tabla XXVI). Esta tabla nos muestra los rangos de niveles máximos de los plaguicidas encontrados en la atmósfera en las 4 localidades urbanas y las localidades rurales.

CONCLUSIONES

La contaminación por los plaguicidas organoclorados es peligrosa ya que involucra a grandes sectores poblacionales en el mundo. Como contaminantes los plaguicidas organoclorados de acuerdo a la literatura consultada presentan características especiales, por ejemplo su actividad biológica les confiere gran importancia junto con su persistencia y capacidad de bioacumulación hacen que se consideren agentes tóxicos y contaminantes ambientales importantes.

La capacidad de contaminantes de los plaguicidas organoclorados se puede explicar con base en sus solubilidades, estabilidad química y su tendencia a adsorberse en materia orgánica. Su amplia toxicidad indica una capacidad de efectos sobre muchas clases de organismos.

La mayoría de los plaguicidas organoclorados y sus metabolitos se acumulan en los tejidos grasos. En general se absorben rápidamente por todas las vías y tienen efectos tóxicos en el Sistema Nervioso Central. Por su naturaleza halogenada, tienen efectos tóxicos en el riñón, en el hígado y algunos otros órganos. Se puede decir que algunos de ellos tienen efectos estrogénicos, mutagénicos y se ha observado en el laboratorio con ratas que algunos de ellos producen cáncer.

Como una consecuencia de la persistencia de los plaguicidas organoclorados, ha permitido su transporte de un organismo a otro dentro de una cadena alimenticia, lo que ha permitido que en algunos organismos se acumulen. Así muchos eslabones de la cadena alimenticia pueden llegar a concentraciones ligeramente altas de plaguicidas organoclorados en el hombre, a través de los alimentos.

Otra consecuencia debida a la acumulación de plaguicidas orga-

noclorados, se aprecia en una respuesta tardía en algunos sistemas ecológicos, después de la aplicación de tales plaguicidas.

La contaminación por plaguicidas organoclorados involucra a todos los medios que integran el medio ambiente como son: agua, aire y suelo o sea aquellos que tienen relación con los seres vivos. Algunos de los efectos en el medio ambiente, se han observado que destruyen etapas larvales de organismos acuáticos, rebajan la fotosíntesis del fitoplancton marino, algunos animales silvestres acuáticos y terrestres sufren diversos efectos en su reproducción.

En México podemos decir que de acuerdo con la literatura consultada para el presente trabajo, se ha encontrado en casi la mayoría del medio ambiente a los plaguicidas organoclorados como contaminantes en agua, aire, alimentos y suelo. En la contaminación de los alimentos observamos que los niveles de estos contaminantes son mayores a los especificados por la Organización Mundial de la Salud, en casi la mayoría de los casos.

Espero que la lectura de este trabajo permita al lector reflexionar acerca de cómo unas cuantas sustancias químicas pueden alterar en un mínimo o en mayor parte la vida en la tierra.

C U A D R O No. 1

Propiedades moleculares de importancia en toxicología.

- 1.- Coeficiente de partición lípido/agua.
- 2.- Constante y grado de ionización.
- 3.- Acción caótrópa (desestabilización de la membrana)
- 4.- Afinidad hacia componentes celulares.
- 5.- Reactividad hacia determinadas macromoléculas biológicas.
- 6.- Capacidad ligante específica o quelante.
- 7.- Susceptibilidad a biotransformación.

Fuente: Ariëns, et al., 1981.

CUADRO No. 2

Efectos de la exposición aguda de los plaguicidas organoclorados.

Exposición abdominal	leucositosis
acidosis	irritación de la membrana mucosa
agranulocitosis	contracciones musculares
ataxia	náuseas
trastornos comportacionales	palidez
bradicardia, taquicardia	paresia
arritmia cardíaca	parestesia
estimulación del Sistema Nervioso Central seguida por depresión	renal/urinario-lesiones renales
coma	albuminuria, anuria, hematuria
convulsiones (formas epilépticas): pueden ser demoradas por semanas, meses	respiratorio: tos, disnea
cianosis	edema pulmonar, respiratorio
delirium	depresión
dermatológicos: dermatitis, congestión facial púrpura	desalivación
diarrea	sudoraciones
desvanecimiento	trombocitopenia
disturbios EFG	temblores
ojo: irritación, disturbios visuales	vómitos
gastroenteritis	debilidad
dolor de cabeza	muerte debida a fallas respiratorias.
lesiones hepáticas	
hipertensión	
hipertermia	
insomnio	

Fuente: Hallenbeck y Cunningham-Burns, 1985.

C U A D R O No. 3

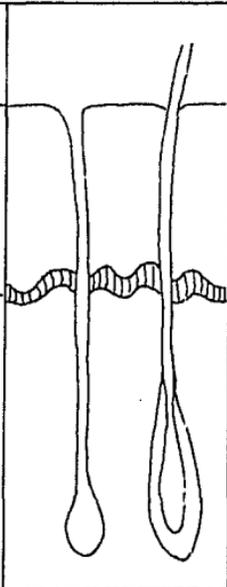
Efectos de la exposición crónica de los plaguicidas organoclorados.

Dolores abdominales
anorexia, pérdida de peso
dolores en el pecho
ojo: mystagmus, disturbios visuales
degeneración hepática
disturbios hormonales
incoordinación
insomnio
dolores de articulaciones
cambios mutales
mutagenesis (toxafeno solamente)
irritabilidad miocardial
parálisis
paresia
degeneración renal
esplenomegalia
neuropatía periférica
temor
vertigo
debilidad .

Fuente: Hallenbeck, Cunningham-Burns, 1985.

C U A D R O No. 4

Penetración de agentes tóxicos por vía cutánea; niveles de acción.

Acción sobre la superficie	Disolventes ácidos, anhídridos, bases	Acción disolvente y deshidratante		Película hidrolipídica	Efecto
Acción local y acción sistémica	Irritantes Tl, As, formol, ácido pícrico, sales de metales pesados.	Acción tiolprivo. Acción tanante, coagulante		Epidermis	Tóxico Local
	Metales (Hg), compuestos organometálicos ésteres fosfóricos, nicotina, nitrilos, aminas, fenoles, compuestos organoclorados (insecticidas).	Penetración y distribución por vía sanguínea.		Dermis	Efecto Tóxico Sistémico

Fuente: Weil, 1975.

TIPOS DE AGENTES		Acidos	Aldehidos	Alcoholes	Cetonas	Esteros	Eteres	Aminas	Nitrocompuestos	Tiocompuestos	Hidrocarburos Aromáticos	Fenoles	Derivados Halogenados Cíclicos
Vías Principales				Pri. Sec.			Ali. Aro.	Ali. Aro.		Ali. Aro.	Subs. arom. bence- no		
Oxidación		Acidos	Aldehidos	Alcohol Sec.			Aldehidos	Cetonas o Aldehidos		Sulfoxido	Cetonas arom. matemáticas		Fenol
Reducción								Aminas					
Degradación				Pri. Sec.	Acidos + Alcoholes						Policíclicos		
Conjugación	Acetato							●			●		
	Sulfato											●	
	Mercaptúrico										●	●	
	Hipurato	●											
	Glucuronato	●		●							●	●	

Cuadro No. 5. Principales vías de transformación de agentes tóxicos en el hombre. Fuente: Fernicola, 1985.

C U A D R O No. 6

Los plaguicidas órgano sintéticos son clasificados en cuatro diferentes grupos de acuerdo a sus niveles de persistencia, es -- decir a su tiempo de residencia (período de actividad tóxica en el medio) y son:

- 1) Plaguicidas no persistentes (parathion, Schradan y EPN) permanecen activos de varios días a más o menos 10 ó 12 semanas.
- 2) Plaguicidas de persistencia moderada (2,4-D y Atrazina) poseen un tiempo de vida tóxica que oscila entre 1 y 18 meses aproximadamente y son considerablemente más peligrosos que los no persistentes.
- 3) Plaguicidas persistentes, entre los que se encuentran la mayoría de los hidrocarburos organoclorados (DDT, aldrín, dieldrín, Endrín, heptacloro, toxafeno) que se considera muy -- peligrosos y llegan a permanecer activos en el medio ambiente durante varios años, investigaciones recientes indican -- que el DDT- puede tener una vida tóxica de 20 años o más.
- 4) Plaguicidas permanentes (elaborados a base de elementos inorgánicos) altamente tóxicos como son: el mercurio, el arsénico y plomo; de todos los plaguicidas estos quizás son los -- más peligrosos y pueden permanecer en el medio por tiempo -- indefinido.

Fuente: Nobile, et al., 1972.

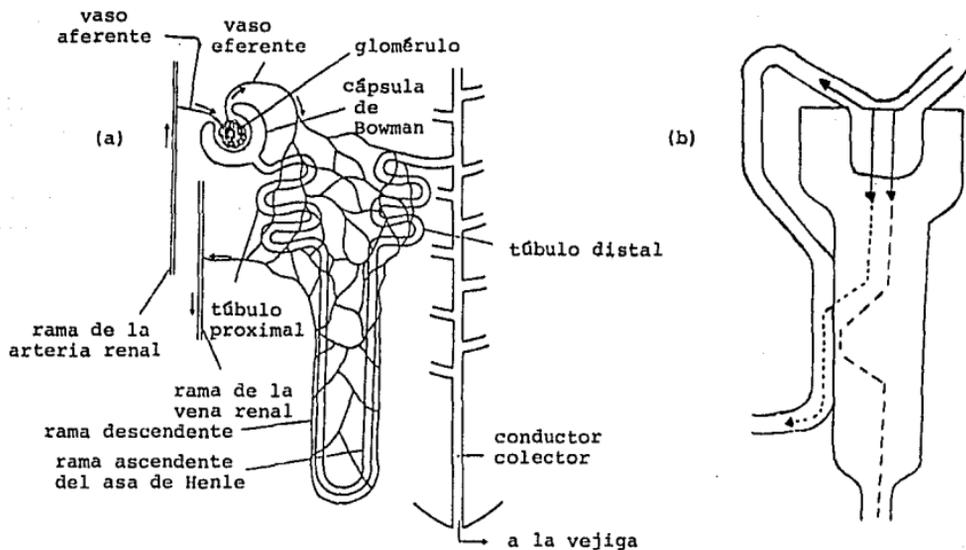
C U A D R O No. 7

Delgadez del cascarón y residuos de plaguicidas (mg/Kg) en huevos de pelicano café.

	Delgadez (mm)	DDE	DDD	DDT	Dieldrin	PCBs	Hg
Florida Keys 1970	0.535	1.02	0.15	0.10	0.06	0.62	0.52
Florida Gulf Coast 1969	0.510	1.37	0.43	0.25	0.10	0.89	0.46
Florida Atlantic Coast 1969	0.499	2.24	0.83	0.40	0.36	2.81	0.37
Louisiana 1973	0.488	1.31	0.19	0.16	0.64	2.89	0.08
South Carolina 1969	0.460	5.24	1.43	0.37	0.94	5.68	0.28
California 1969	0.356	71.70	1.18	1.76	0.09	3.60	0.48

Fuente: Blus, et al., 1974

Figura No. 1. Esquema de riñón (nefrona).

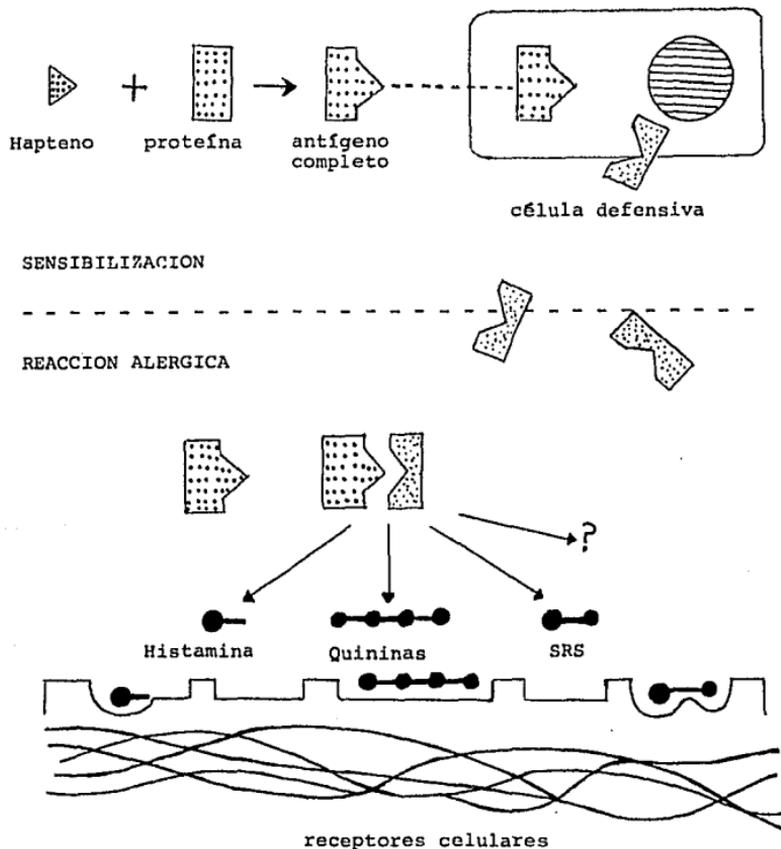


- (a) Unidad fundamental del riñón de los mamíferos: la nefrona.
- (b) Esquema de Brodie sobre la eliminación renal según la distinta solubilidad de los fármacos o sus metabolitos. Las sustancias liposolubles (líneas de puntos) atraviesan la pared tubular y, por lo tanto, son reabsorbidos, mientras que las hidrosolubles no la atraviesan y son eliminados por la orina.

Fuente: Valdecasas et al., 1973.

Figura No. 2

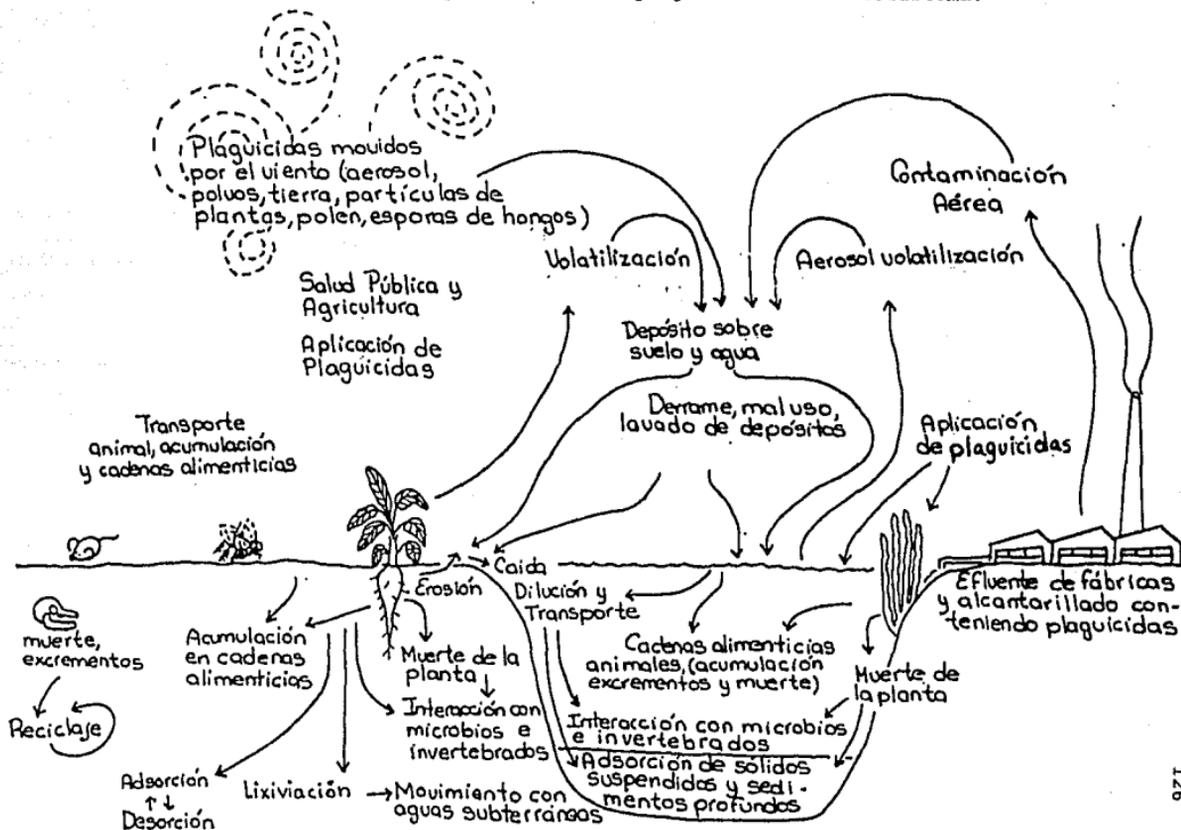
Mecanismo de la reacción alérgica.



La reacción antígeno-anticuerpo provoca la liberación de una serie de sustancias activas que, al actuar sobre los receptores celulares producen los efectos característicos de la - - alergia.

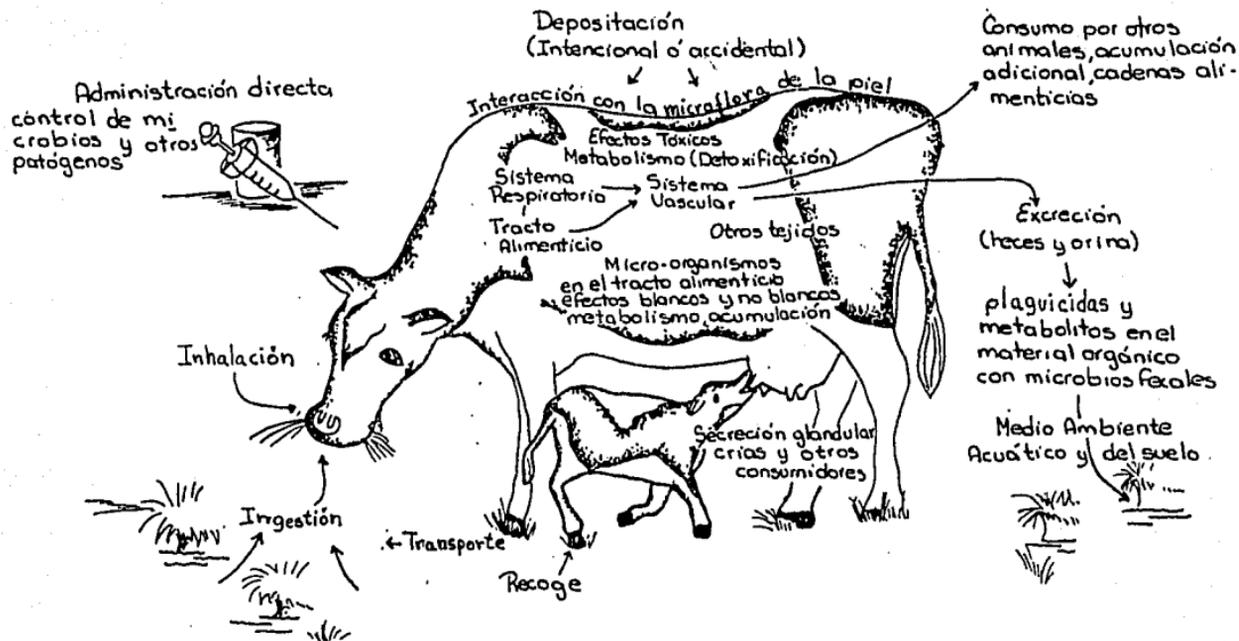
Fuente: Valdecasas et al., 1973.

FIGURA No. 3.- Entrada y movimiento de plaguicidas en el ecosistema.



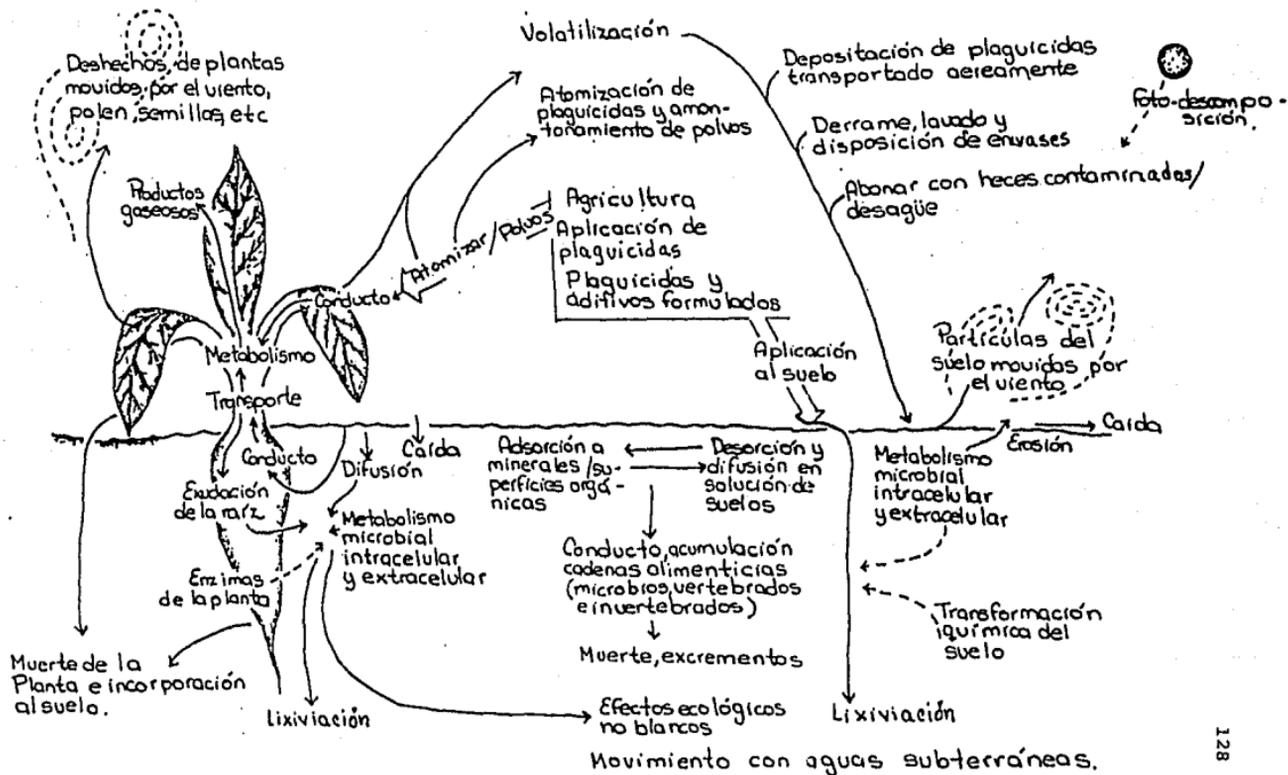
Fuente: Hill y Wright, 1978.

FIGURA No. 4.- Plaguicidas en el medio ambiente animal.



Fuente: Hill y Wright, 1978.

FIGURA No. 5.- Plaguicidas en el medio ambiente del suelo.

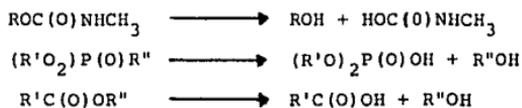


Fuente: Hill y Wright, 1978.

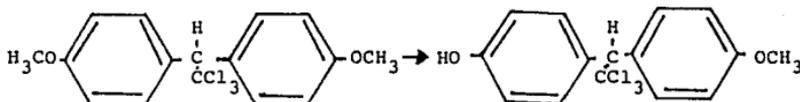
Figura No. 6

Ejemplos de los más comúnmente observados procesos hidrolíticos de insecticidas.

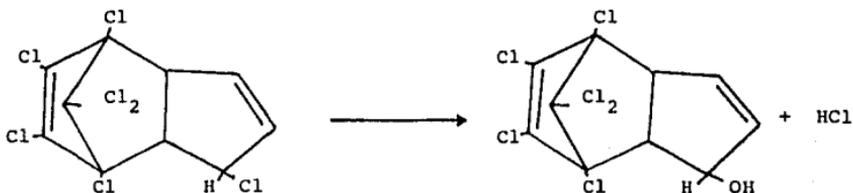
A.- Hidrólisis de ésteres



B.- Hidrólisis de éteres



C.- Hidrólisis de halógenos lábiles



D.- Hidrólisis de amidas



Fuente: Hill y Wright, 1978.

Figura No. 7

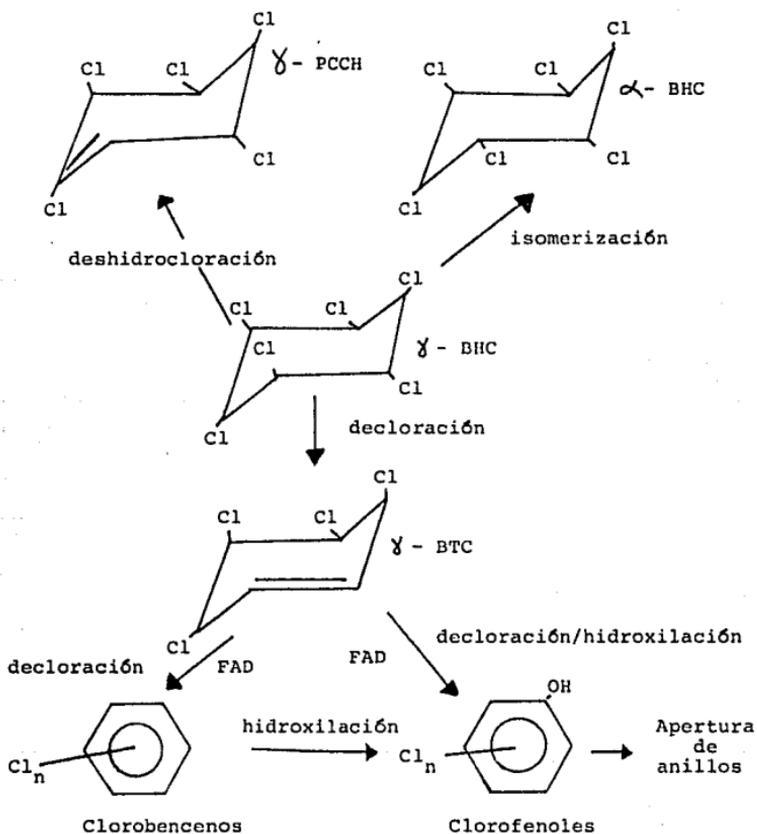
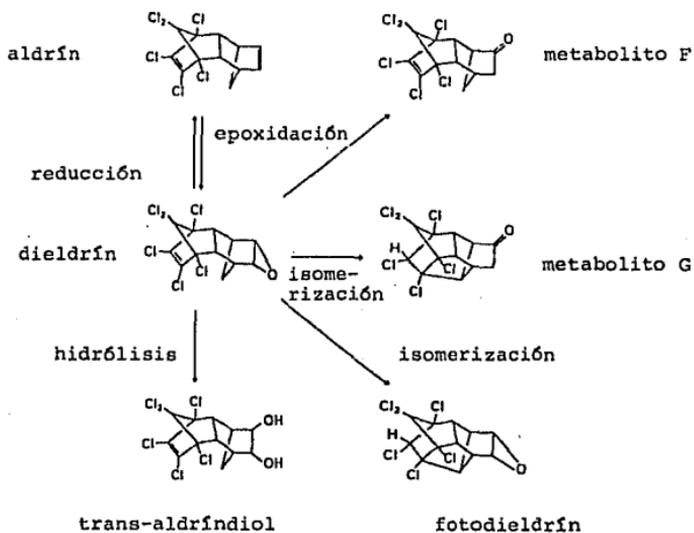
Degradación microbiana de γ - BHC

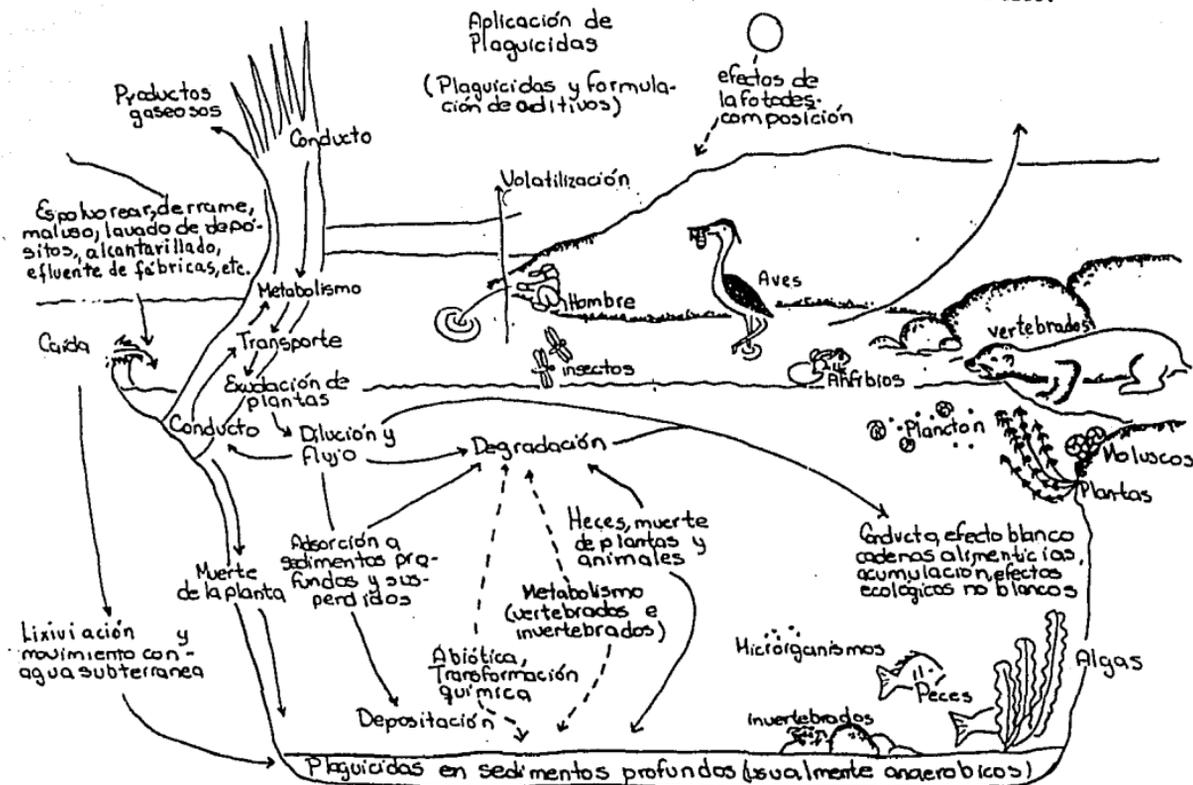
Figura No. 8

Secuencia de transformaciones de aldrín y dieldrín por microorganismos.



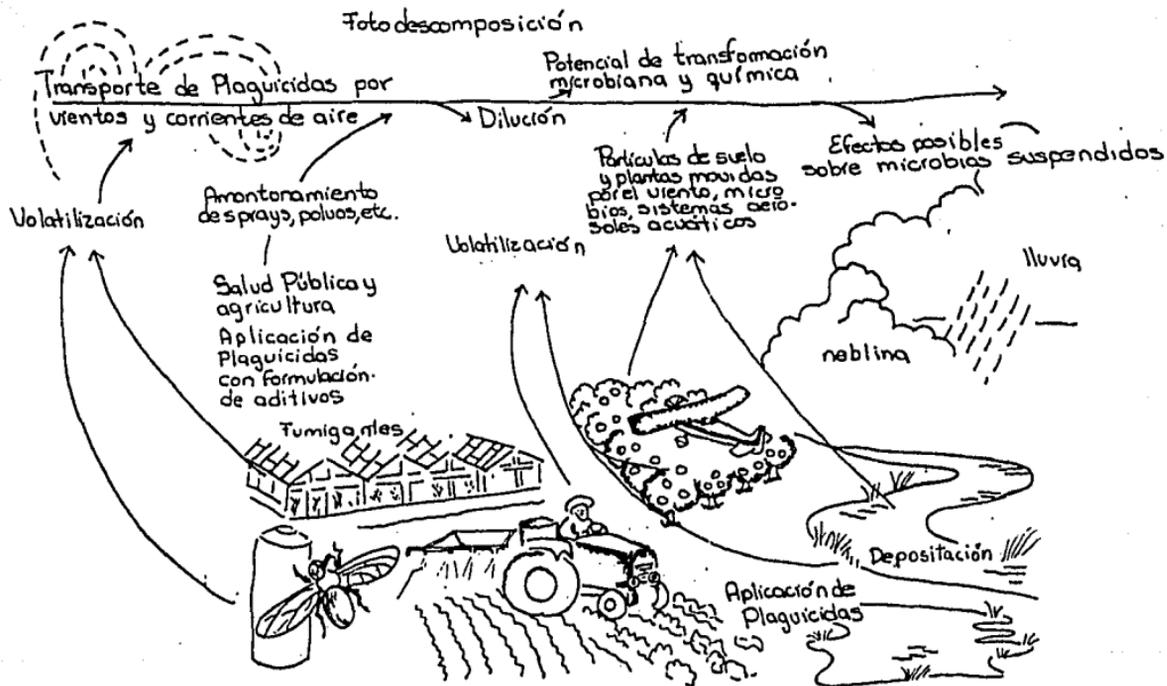
Fuente: Hill y Wright, 1978.

FIGURA No. 9.- Plaguicidas en el medio ambiente acuático.



Fuente: Hill y Wright, 1978.

FIGURA No. 10.- Plaguicidas en la atmósfera.

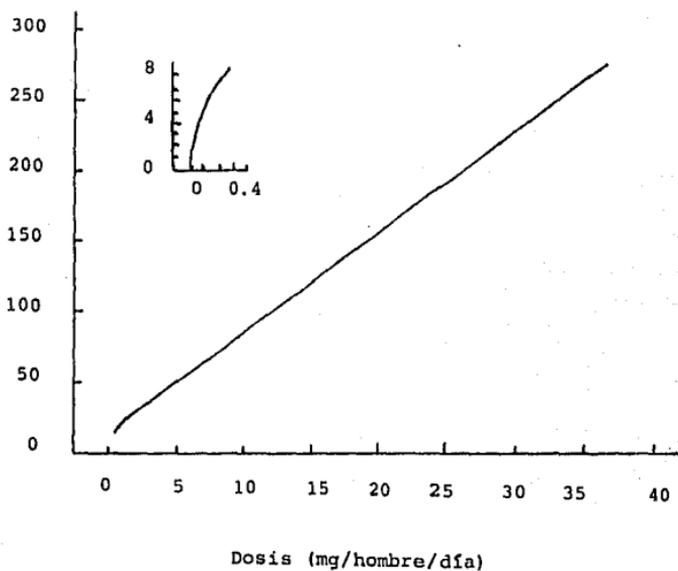


Fuente: Hill y Wright, 1978.

GRAFICA No. 1

Concentraciones de DDT en el tejido adiposo según las dosis diarias.

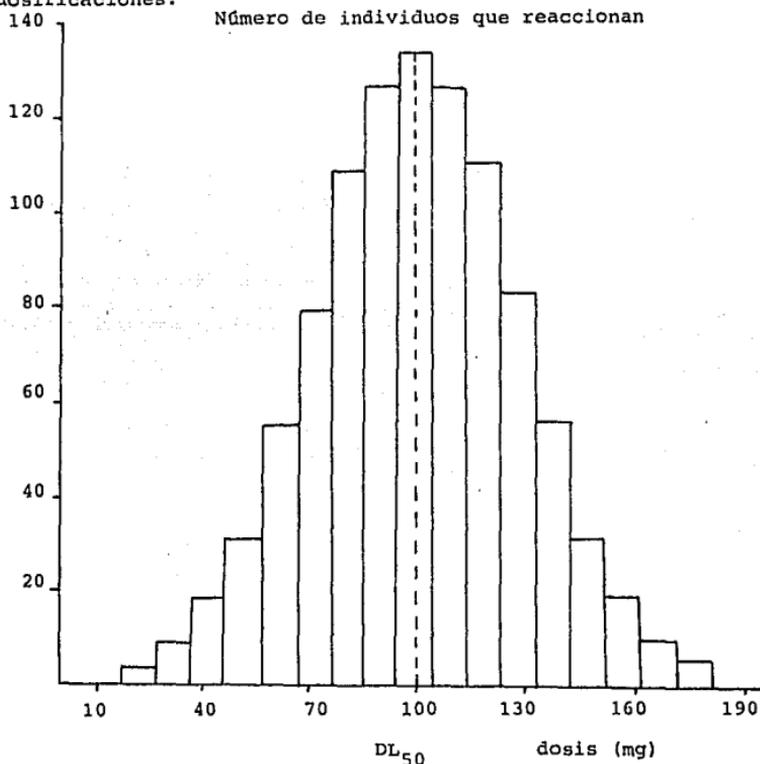
Acumulación (mg/Kg)



Fuente: OPS/OMS, 1982.

GRAFICA No. 2

Diagrama que muestra la relación entre dosis y el número de individuos que reaccionan con un determinado efecto a diferentes dosificaciones.



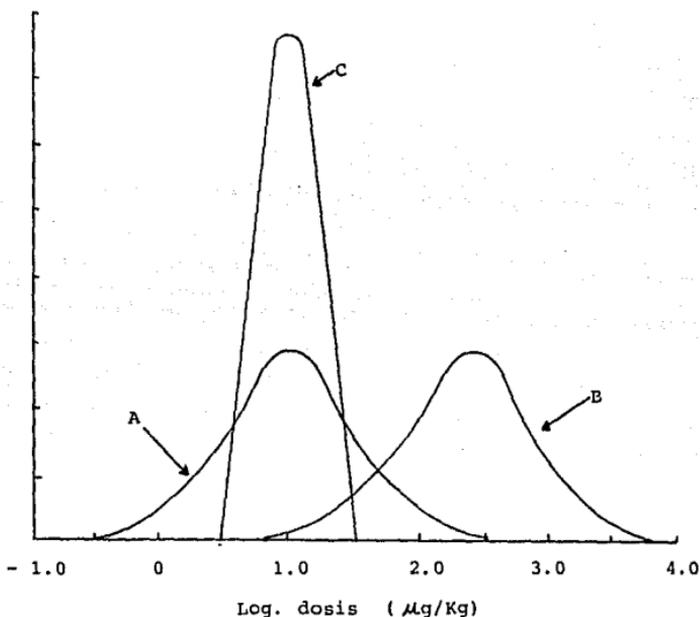
Nótese que hay una distribución simétrica alrededor de la mediana, la dosis que divide al diagrama en dos partes iguales, y la cual corresponde a la DL₅₀. Aquí se trata de una distribución normal.

Fuente: Ariëns, et al., 1981.

G R A F I C A No. 3

Distribución teórica de sensibilidad a los efectos letales de drogas en una población.

Frecuencia relativa



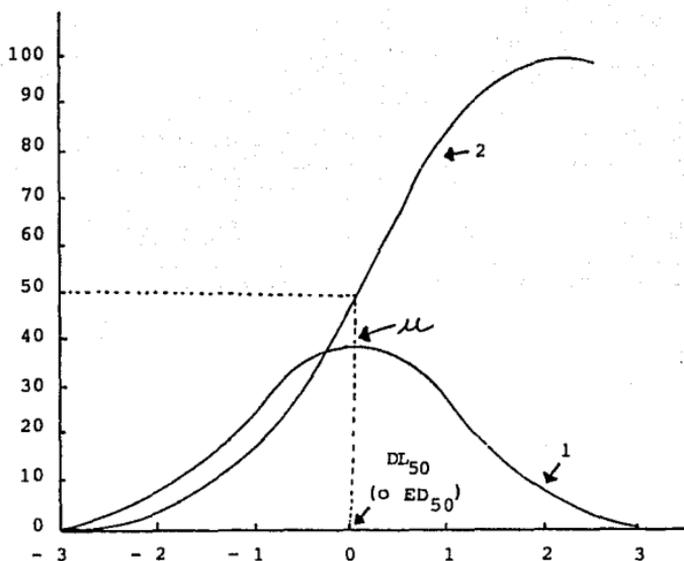
La sensibilidad media (y mediana) a la droga A es una unidad de log., i. e., 10 µg/Kg, y la desviación estándar es ± 0.5 unidades de log. La sensibilidad media a la droga B es 2.2 unidades de log., i. e., 160 µg/Kg, y la desviación estándar es la misma como para la droga A. La droga C tiene la misma dosis letal media como la droga A, pero la población es mucho más homogénea con respecto a la acción total de la droga; la desviación estándar es solamente ± 0.16 unidades de log.

Fuente: Goldstein, et al., 1974.

GRAFICA No. 4

Distribución normal acumulativa.

% de respuesta (muerte)



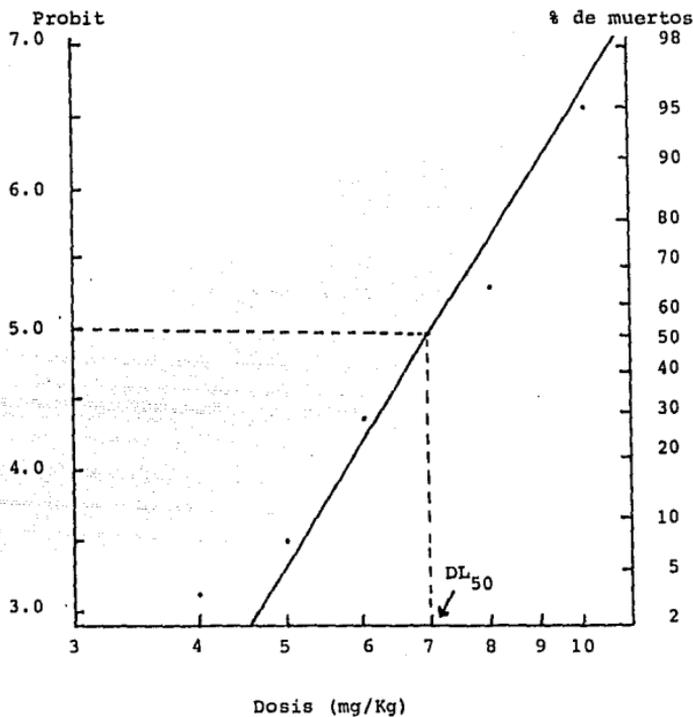
Log. dosis (unidades de desviación estándar).

El eje horizontal muestra el log. dosis en unidades de la desviación práctica; la gráfica es por lo tanto perfectamente general. La curva No. 1 representa la distribución normal de la sensibilidad de animales individuales a la droga. La curva No. 2 es la distribución normal acumulativa; μ representa la sensibilidad media (también la mediana) la desviación estándar de las sensibilidades. Para respuestas en general, la ED_{50} es la dosis efectiva media; cuando la muerte es el criterio de respuesta, la dosis efectiva media es llamada dosis letal media (DL_{50}).

Fuente: Goldstein, et al., 1974.

G R A F I C A No. 5

Relación logaritmo dosis - probit.



Nótese que a través de esta transformación se obtienen líneas rectas que permiten una determinación más precisa (por extrapolación) de los valores DL_{50} .

Fuente: Goldstein et al., 1974.

T A B L A I

P L A G U I C I D A S	Insecticidas	Inorgánicos	{	Arseniatos		
				Fluoruros		
				Cianuros		
			Naturales	{	Aceites del petróleo	
					Vegetales	
			Orgánicos de Síntesis	{	Clorados	
					Fosforados	{ Fosfonatos
						{ Fosfatos
					Carbamatos	{ Tiofosfatos
		Acaricidas	{	Orgánicos	{	Clorados (keltane)
					Sulfoclorados (Ovex)	
	Nematicidas	{	Orgánicos	{	Clorados (Telone)	
					Clordbromados (Fumazone)	
					Tiocarbamatos	
	Fungicidas	{	Orgánicos	{	Clorados (Captan, HCH)	
					Mercuriales	
		{	Inorgánicos			
	Herbicidas	{	Orgánicos	{	Derivados del ácido fenoxiacético	
					Derivados de Triazina	
					Derivados de Urea	
		{	Inorgánicos	{	Con mercurio	
					Sales de ácido	
	Rodenticidas	{	Inorgánicos			
			Orgánicos	{	Síntesis	
					{ Derivados de la Cumarina	
					{ Derivados de la Tiourea	
				{	Naturales	

Fuente: García M.E., 1973.

T A B L A No. II

		Nombres comerciales *Toxicidad			
		DL	mg/Kg		
		50			
Insecticidas Orgánicos Clorados	Clorados	HCH	600.0		
		Lindano	91.0		
		Aldrin	60.0		
		Dieldrin	46.0		
		Endrin	7.5		
		Heptacloro	162.0		
		Clordano	343.0		
		Keltano	1,150-1,495.0		
		DDT	113.0		
		Rotano	4,000.0		
		Pertano	4,000.0		
		Metoxicloro	5,000.0		
		Toxafeno	80.0		
		Clorados con azufre	Clorados con azufre	Tiodan	18.0
				Tedion	556.0

*Oral en ratas.

Fuente: Merck, 1983.

T A B L A III

Presión de vapor de algunos insecticidas clorados

Insecticidas	Presión de vapor a 20°C exp. en mm Hg.	
Dieldrín	1.8×10^{-7}	
DDT	1.9×10^{-7}	Poco volátiles
Endrín	2.0×10^{-7}	
Toxafeno	1.0×10^{-6}	
Lindano	9.4×10^{-6}	Medio volátiles
Clordano	1.0×10^{-5}	
Aldrín	2.3×10^{-5}	Muy volátiles
Heptacloro	3.0×10^{-4}	

Fuente: Edwards, C.A., 1973.

T A B L A IV

Procedimientos toxicológicos en animales.

I.- Aguda

- 1.- Determinación de la DL_{50} en ratas o ratones.
- 2.- Dosis piramidales únicas de estudios en perros.
- 3.- Efectos locales (agentes parentales o locales).

II.- Subaguda

- 1.- Administración (6-13 semanas) a 40 ratas (tres niveles de dosis).
- 2.- Administración (4-13 semanas) a 6 perros (tres niveles de dosis).

III.- Crónica

- 1.- Administración (un año) a ratas (tres niveles de dosis).
- 2.- Administración (6 meses) a perros (tres niveles de dosis).
- 3.- Administración (6 meses) a una tercera especie.
- 4.- Experimentos de reproducción en ratas y conejos.

IV.- Estudios especiales

- 1.- Metabolismo: Absorción, sangre, y niveles en tejidos, transportación a través de membranas, excreción.
- 2.- Efectos en funciones fisiológicas: presión sanguínea, -- rendimiento cardíaco, respiración, función renal, actividad del sistema nervioso central, efectos hormonales e -- inducciones en apetitos.
- 3.- Estudios histoquímicos, cuando son indicados.

Fuente: Abrams, et al., 1964.

T A B L A V

Una de las clasificaciones más aceptadas para la identificación de la toxicidad de los plaguicidas es la siguiente:

DL₅₀ para rata (mg/Kg de peso)

Clase de toxicidad	Oral		Dérmica	
	sólido	líquido	sólido	líquido
Ia Extrema	5 ó menos	20 ó menos	10 ó menos	40 ó menos
Ib Alta	5 - 50	20 - 200	10 - 100	40 - 400
II Moderada	50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 - 4000
III Baja	500 ó más	2000 ó más	1000 ó más	4000 ó más

Fuente: ECO/OPS/OMS, 1986.

T A B L A VI

Grados de toxicidad

Grados de toxicidad	Dosis letal probable para humanos
1.- Prácticamente no tóxico	15 g/Kg
2.- Ligeramente tóxico	5 - 15 g/Kg
3.- Moderadamente tóxico	0.5 - 5 g/Kg
4.- Muy tóxico	50 - 500 mg/Kg
5.- Extremadamente tóxico	5 - 50 mg/Kg
6.- Supertóxico	5 mg/Kg

Fuente: Doull J., 1980.

T A B L A VII

Retención de partículas en el aparato respiratorio, expresada en porcentaje, de acuerdo al tamaño de la partícula.

Lugar de retención	Tamaño de la partícula en μm						
	0.05	0.10	0.30	1.00	3.00	10.0	30
Tráquea	0.16	0.08	0.03	0.1	0.8	7.8	67
Bronquio	2.17	1.0	0.54	0.67	3.9	16.9	
Bronquiolo	6.3	4.0	7.7	41.4	10.2		
Alvéolo	51.3	27.7	28.5	81.9	36.8		

Fuente: Weil, 1975.

T A B L A No. VIII

Muestras positivas de hígado de cadáveres humanos y rangos de concentraciones de los plaguicidas analizados en 50 muestras en la Ciudad de México.

Plaguicida	Muestras Positivas	Concentración en m/Kg x 10 ⁻²		Porcentaje del total
		mínima	máxima	
DDD	48	23	2 892	96
BHC alfa y beta	42	1	31	84
BHC gamma	26	1	237	52
DDT	19	6	99	38
Aldrin	15	1	39	30
Heptacloro	7	1	524	14
Dieldrin	7	1	6	14
Heptacloro epóxido	4	121	121	8

Fuente: Morayta C., 1986.

T A B L A No. IX

Algunos fármacos inductores de enzimas metabolizantes.

etanol	o.p.-DDD
aldrín	dieldrín
barbitúricos	heptacloroepóxido
benceno	hexaclorociclohexano
hidrocarburos aromáticos	insecticidas halogenados
policíclicos	lindano
clorobutanol	nicotina
clorodano	óxido nitroso
hidrocarburos clorados	plaguicidas
insecticidas clorados	tolbutamida

Fuente: Bevan, 1982.

T A B L A No. X

Ejemplo de concentración de un plaguicida persistente, DDT, en una cadena de alimentos.

	mg/Kg * de residuos de DDT
Agua	0.00005
Plancton	0.04
Sargo plateado	0.23
Sargo cabeza de carnero	0.94
Lucio americano (pez rapaz)	1.33
Aguja (pez rapaz)	2.07
Garza (se alimenta de pequeños animales)	3.57
Golondrina de mar (se nutre de pequeños animales)	3.91
Gaviota-arenque (se alimenta de carroña)	6.00
Huevo de halieta (ave rapaz)	13.8
Mergo (pato comedor de peces)	22.8
Cormorán (se alimenta de peces mayores)	26.4

* Resíduos totales de DDT + DDD + DDE (todos los cuales son - - tóxicos), sobre una base de peso húmedo del organismo entero.

Fuente: Woodwell, et al., 1967.

T A B L A No. XI

Datos de la contaminación de alimentos por plaguicidas organoclorados. Administración de Drogas y Alimentos 1984.

Producto	Compuesto	Nivel (concentración mg/Kg)	
		mínimo	máximo
Leche	p,p DDE	0.001	0.008
	alfa BHC	trazas	
	p,p' metoxicloro	0.0007	
	heptacloro epóxido	0.002	
	oxiclordano	trazas	
	hexaclorobenceno	trazas	
Carne (pescado y aves)	p,p' DDE	0.001	0.014
	dieldrín	0.001	0.005
Papas	pentaclorobenceno	trazas	
	tetraclorobenceno	0.055	
Frutas	alfa BHC (5 productos)	0.0015	
	13 compuestos	trazas	
	dicloran	0.0162	
Leguminosas	dicloran	trazas	
Grasas, aceites	pentacloro benceno	(13 productos)	
	8	trazas	
	5	0.001	0.003
Azúcares	lindano (14 productos)		
	alfa BHC (14 productos)		

Fuente: Johnson, et al., 1984.

T A B L A X I I

Toxicidad de plaguicidas en peces de agua fresca en condiciones estáticas (concentraciones en mg/Kg).

Plaguicida	Especies	Concentración letal media (LC 50)	
		24 hrs.	96 hrs.
DDT	Agalla azul		16.0
	Garganta de arcoiris	4.2	2.1
Aldrín	Agalla azul	16.0	5.8
	Garganta de arcoiris	42.0	18.0
Dieldrín	Agalla azul	24.0	14.0
	Garganta de arcoiris	19.0	13.0
BHC (lindano)	Agalla azul	100.0	51.0
	Garganta de arcoiris	30.0	22.0
Heptacloro	Agalla azul	83.0	13.0
	Garganta de arcoiris	15.0	8.0
Clordano	Agalla azul	170.0	77.0
	Garganta de arcoiris	20.0	10.0
Herbicidas			
2,4-D (PGEEE)	Garganta de arcoiris	1 200.0	1 100.0
2,4,5-T	Agalla azul	19 000.0	9 600.0
	Garganta de arcoiris	23 000.0	14 800.0

Fuente: Edwards, C.A., 1973.

T A B L A XIII

Recuperación de residuos de aldrín (A), dieldrín (D), heptacloro (H) y epóxido de heptacloro (HO).

Aplicaciones de insecticidas a suelo, g/cm m²

		Aldrín			Heptacloro	
		20	100		20	100
Recuperación de suelos, julio 21, 1958, mg/kg.						
	A	1.21	9.77	H	2.17	10.78
	D	0.36	1.31	HO	0.21	0.63
Recuperación de la producción de cosechas, mg/Kg						
Rábanos	A	0.03	0.28	H	0.00	0.14
	D	0.06	0.24	HO	0.13	0.45
Remolacha	A	0.00	0.07	H	0.00	0.13
	D	0.07	0.18	HO	0.08	0.29
Papas	A	0.05	0.53	H	trazas	0.66
	D	0.09	0.67	HO	0.14	0.56
Cebolla	A	0.00	trazas	H	trazas	trazas
	D	0.00	0.05	HO	trazas	0.02
Zanahoria	A	0.15	0.94	H	0.47	3.55
	D	0.09	0.32	HO	0.08	0.43
Pepino	A	0.00	0.00	H	0.02	0.04
	D	0.07	0.07	HO	0.08	0.11
Lechuga	A	0.04	0.15	H	0.05	0.27
	D	0.12	0.26	HO	0.05	0.29
Habas (semillas)	A	0.00	0.00	H	0.00	0.00
	D	0.00	0.00	HO	0.00	0.00

Fuente: Lichtenstein, 1960.

T A B L A No. XIV

Niveles medios de residuos de plaguicidas en alimentos canadienses en productos de origen vegetal, 1972 - 1975 (µg/Kg).

Plaguicida	harina	papas	zanahoria	col	habas	tomates	aceites vegetales	manzanas	naranjas
DDT ¹	1	4	39	1	1	1	1	1	1
dieldrín	1	1	4	1			1		1
BHC	7				1	1	6		
epóxido de heptacloro		1							
clordano		2	1						
endrín		1		2			1		
endosulfan				3	1	7		1	1
dicofol								5	52
azinphosmetil								1	2
dimethoate								1	
carbófenotión								1	1
diazinón	1		3					1	
dioxathión									6
disyston			1						
ethión		1						2	26
fenthion							3		
guthión								3	
imidán								10	
malatión	5						39		5
metil paratión			1						
paratión			1				1		19
phosalone								95	

¹ Total de isómeros de los p, p' y o, p' del DDT, DDE y TDE.

Fuente: Graham H., 1980.

T A B L A No. XV

Niveles comunes de residuos de plaguicidas en productos alimenticios canadienses de origen animal, 1972 - 1975 ($\mu\text{g}/\text{Kg}$).

	Grasa de leche y mantequilla.	Grasa de res.	Grasa de cerdo.	Grasa de aves de corral.	Huevos
DDT ¹	34	13	44	60	5
dieldrín	15	6	1	12	1
BHC	16	17	3	5	
epóxido de heptacloro	2	2	1	1	1
toxafeno		38	5		
clordano		1			
endrín	1	1			

¹ Total de los isómeros p,p' y o,p' del DDT, DDE y TDE.

Fuente: Graham H., 1980.

T A B L A XVI

Comparación de las concentraciones promedio de residuos de plaguicidas organoclorados en productos lácteos: Estados Unidos, Alemania y México.

Plaguicida	Concentración promedio* (mg/Kg).		
	EE.UU. (1963-1966)	Alemania (1969)	México (1974)
γ - HCH	0.004	0.15	0.05
Σ - HCH+	0.007	0.16	0.17
Dieldrín	0.042	0.10	0.02
p,p'-DDE	0.066		0.49
p,p'-DDT	0.042	0.08	0.15
Σ -DDT	0.134	0.26	0.67
Aldrín	0.001	0.02	
Endrín			0.02
Epóxido de heptacloro	0.036	0.04	
Heptacloro	0.001	0.02	

* Expresada en base a la grasa total.

+ Todos los isómeros a excepción del γ - HCH

Fuente: Albert L. y Reyes R., Marzo-Abril 1978.

T A B L A No. XVII

Plaguicidas en dieta canadiense de los estudios en la dieta total.

Plaguicida	Ingestión dietética ($\mu\text{g}/\text{persona}/\text{día}$).					
	1969	1970	1971	1972	1973	1974
BHC total	2.5	2.2	3.5	3.3	2.3	0.9
heptacloro & epóxido de heptacloro		0.04	0.3		0.3	0.1
aldrín & dieldrín	4	1.2	2.3	1.5	1.8	0.7
DDT'	18.9	7.4	11.6	4.8	4.1	1.7
endrín			0.4		0.2	0.04
dicofol	3.8		1.2	1.4	3.6	
endosulfan	0.4	0.6	0.4	1.1	1.5	0.3
metoxicloro						0.3
diazinon			1.8	2.2	0.2	
ethion		1.4			0.3	
malatión		2.1	3.0	0.7	0.7	0.02
paratión & metil paratión		0.2	0.2	0.5	0.04	0.02
captan		1.7				
folpet		0.9				
Total de hidrocarburos clorados	29.6	11.4	19.7	12.1	13.8	4.0
Total de organofosforados		3.7	5	3.4	1.2	1.5
'Total de isómeros de los p,p' y o,p' del DDT, DDE y TDE.						

Fuente: Graham H., 1980.

T A B L A No. XVIII.

Niveles comparativos de plaguicidas organoclorados en leche humana encontrados en diferentes partes del mundo en base a lípidos (valor promedio expresado en mg/Kg).

País	B H C		p p - D D E		p p - D D T	
	zona rural	zona urbana	zona rural	zona urbana	zona rural	zona urbana
México	0.024	0.59	46.41	4.6	34.83	1.69
Holanda		0.28		1.6		1.25
Inglaterra		0.42				3.30
U.S.A.				1.4		2.50
Polonia				8.91		12.80
Canadá						5.37

Fuente: Secretaría de Salubridad y Asistencia, 1982.

T A B L A No. XIX

Recuperación de residuos tóxicos de suelos de lodo de arcilla roja 9 años después de tratamiento con aldrín o heptacloro; -- aplicados a 5.6 Kg/hectárea en 1953.

Plaguicida	Residuos de plaguicidas encontrados en 1962 (mg/Kg)		Bioensayo
		GLC .	
Aldrín polvo	aldrín	0.005	0.230
	dieldrín	0.098	
Aldrín emulsión	aldrín	0.006	0.175
	dieldrín	0.153	
Heptacloro polvo	heptacloro	0.009	0.317
	epóxido de		
	heptacloro	0.169	

Fuente: Wilkinson et al. (1964).

T A B L A No. XX

Persistencia de insecticidas organoclorados en suelo:---
 aplicados a cerca de 4.54 g/m^2 .

	Vida-media años	95% desaparición años
Aldrin*	0.3	3
Isobenzam	0.4	4
Heptaclor	0.8	3.5
Clordano	1.0	4
Lindano	1.2	6.5
Endrin	2.2	7
Dieldrin	2.5	8
DDT	2.8	10

*Pero mucho del aldrin desaparecido persiste como dieldrin.

Fuente: Edwards, 1973.

T A B L A No. XXI

Concentraciones de plaguicidas detectados en sedimentos.

mg/Kg/Kg. Sedimento.

Est.	Peso	pp DDT	p'p' DDE	Aldrín	Dieldrín	Heptacloro	Endrín
Est.1	1 Kg	3.2	3.1	0.332	0.175	0.15	0.110
2	"	2.6	1.7	0.017	0.219	0.000	0.000
3	"	4.6	2.8	0.217	0.178	0.045	0.215
4	"	9.7	3.6	0.340	0.275	0.115	0.075
5	"	8.4	3.9	0.265	0.384	0.175	0.400
6	"	9.2	3.5	0.110	0.260	0.070	0.680
7	"	10.4	3.8	0.224	0.117	0.193	0.143
8	"	10.3	2.9	0.168	0.215	0.076	0.214
9	"	12.9	3.8	0.174	0.143	0.065	0.017
10	"	13.7	4.8	0.168	0.184	0.144	0.054

Fuente: Secretaría de Marina, 1980.

T A B L A No. XXII

Concentraciones de plaguicidas detectados en organismos.

Muestra	Tamaño cm.	Peso g.	% H ₂ O	Organo o tejido	mg/Kg/p.s.					
					pp DDT	pp DDE	Aldrín	Dieldrín	Heptacloro	Endrín
1	28.48	220	44.91	vísceras	0.830	1.015	0.003	0.017		0.043
				músculo dorsal	0.354	0.738				0.017
2	34.16	275	53.18	vísceras	0.240	0.370				0.028
				músculo dorsal	0.210	0.010				
3	30.48	267	53.71	vísceras	0.280	2.153	0.250	0.060		0.200
				músculo dorsal	0.400	3.275	0.078	0.024		0.310
4	29.4	210	43.1	vísceras	1.131		0.040			0.061
				músculo dorsal	0.071	0.027	0.011	0.007		0.015
5	24.6	165	71.4	vísceras	6.360	6.320	0.250	0.004		
				músculo dorsal	3.250	0.135	0.037	0.044		

Fuente: Secretaría de Marina, 1980.

T A B L A No. XXIII

Concentraciones de plaguicidas detectadas en organismos.

Muestra	Tamaño cm.	Peso g.	% H ₂ O	Organo o tejido	mg/Kg/m.s.					
					pp'DDT	pp'DDE	Aldrin	Dieldrin	Heptacloro	Endrin
1	20.6	540	59.3	vísceras	2.590	3.195	0.274	0.017	0.034	0.110
			66.7	músculo dorsal	0.070	1.110	0.096	0.009	0.015	0.050
2	25.8	470	76.4	vísceras	0.500	0.210	0.006	0.076		
			78.4	músculo dorsal	0.670	0.280	0.022	0.038		
3	23.3	310.4	74.3	vísceras	0.417	0.120	0.115	0.096	0.046	0.134
			76.8	músculo dorsal	0.500	0.370	0.061	0.076	0.029	0.033
4	28.4	400	71.4	vísceras	0.003	0.161	0.330	0.230	0.061	0.015
			79.3	músculo dorsal	0.660	0.200		0.078	0.028	
5	21.7	300	67.8	vísceras	0.160	0.230	0.034			
			73.3	músculo dorsal			0.015			

Fuente: Secretaría de Marina, 1980.

T A B L A No. XXIV

Límites recomendados para plaguicidas organoclorados en aguas de abastecimiento.

Compuesto	con mínimo o nulo efecto				Niveles de seguridad máximos calculados de las fuentes de exposición		Ingestión diaria		Agua % de nivel seg.	Límite recomen- dado
	Especies	mg/Kg. dieta	mg/Kg. Peso/d'	Factor de seg (X)	mg/Kg/D'	mg/Per/D'	mg/Per/D'	% de nivel seg.		
Aldrin	rata	0.5	0.083	1/100	0.00083	0.0581				
	perro	1.0	0.02	1/100	0.0002	0.014	0.0007	5	2.0	0.001
	hombre		0.003	1/10	0.0003	0.021				
Clordano	rata	2.5	0.42	1/500	0.00084	0.588				
	perro	NA	NA				T	T	5.0	0.003
DDT	hombre	NA	NA							
	rata	5.0	0.83	1/100	0.008	0.56				
	perro	400.0	8.0	1/100	0.08	5.6	0.021	3.4	20.0	0.05
Dieldrin	hombre		0.5	1/10	0.05	3.5				
	rata	0.5	0.083	1/100	0.00083	0.0581				
	perro	1.0	0.02	1/100	0.0002	0.014	0.0049	35.0	20.0	0.001
Endrin	hombre		0.003	1/10	0.0003	0.021				
	rata	5.0	0.83	1/500	0.00166	0.1162				
	perro	3.0	0.06	1/500	0.00012	0.0084	0.00035	4.1	20.0	0.005
Heptacloro	hombre	NA	NA							
	rata	0.5	0.083	1/500	0.000166	0.1162				
	perro	4.0	0.08	1/500	0.00016	0.0112	0.0007	0.6	2.0	0.0001
Lindano	hombre	NA	NA							
	rata	50.0	8.3	1/500	0.0166	0.162				
	perro	15.0	0.3	1/500	0.0006	0.042	0.0035	8.3	20.0	0.005
Metoxicloro	hombre	NA	NA							
	rata	100.0	17.0	1/100	0.17	11.9				
	perro	400.0	80.0	1/100	0.8	55.0	T	T	20.0	1.0
Toxafeno	hombre		2.0	1/10	0.2	14.0				
	rata	10.0	1.7	1/500	0.0034	0.238				
	perro	400.0	8.0	1/500	0.016	1.12	T	T	2.0	0.005
Heptacloro epóxido	hombre	NA	NA							
	perro	0.5	0.01	1/500	0.00002	0.0014	0.0021	150.0	5.0	0.0001
	rata	NA	NA							
	rata	0.5	0.083	1/500	0.01162					

Fuente: Water Quality Criterial, 1972.

D'=día Per=persona

T A B L A No. XXV

Niveles de residuos de plaguicidas organoclorados en agua de lluvia en Londres.

(Partes por millón-millón)

Estación - Cornwall House; Londres, S. E. 1.

Mes. 1965	α -BHC	β -BHC	γ -BHC	HEOD (dieldrín)	p,p'DDE	p,p'DDT
Febrero	40	90	90	50		400
Marzo	15		60	60		115
Abril	30		80	50		300
Mayo	20	65	70	95		190
Junio	30		55	25	15	70
Julio	25		40	10	85	85

Fuente: Abbott. et al. (1965).

T A B L A No. XXVI

Niveles de plaguicidas máximos encontrados en muestras de aire
(ng/m³)

	urbana (4)	rural (5)
p,p'DDT	8.6-24.4 (4)	2.7-1560 (5)
o,p'DDT	1.4- 6.2 (4)	2.1- 500 (5)
p,p'DDE	2.4-11.3 (3)	3.7- 131 (4)
o,p'DDE		1.9- 9.6 (3)
α-BHC	4.5- 9.9 (3)	4.4 (1)
β-BHC	1.8- 2.2 (2)	
δ-BHC	9.9 (1)	
γ-BHC	2.6- 7.0 (2)	0.1 (1)
heptacloro		2.3-19.2 (2)
aldrin		8.0 (1)
toxafeno		68.0-2520 (3)
2,4-D	4.0 (1)	
dieldrín		29.7 (1)
endrín		58.5 (1)
paratión		465 (1)
metil paratión		5.4- 129 (3)
malatión		2.0 (1)
DEF		16.0 (1)

Fuente: Stanley, et al. (1971).

B I B L I O G R A F I A

- Abbott D. Andrews S. R. 1973.- Introducci3n a la cromatografía. 3ra. ed. Edit. Alhambra, S. A. Espa1a.
- Abbot D. C., Crosby N. T. y Thompson J. 1967.- Determination of organophosphorous pesticides in foods. The Analyst 92 (1097): 475-92.
- Abbot D. C., Harrison R. B., Tatton J. O. G. y Thomson J. 1965.- Organochlorine pesticides in the atmospheric environment. Nature 208; 1317.
- Abbot D.C., Harrison R. B., Tatton J. O. G. y Thompson J. - 1966.- Organochlorine pesticides in the atmosphere. Nature 211; 259.
- Abrams B. W., Bagdon E. R. y Zbinden G. 1964.- Drug toxicity and its impact on drug evaluation in man. Clin. Pharmacol. Ther. 5: 273.
- Addison F. R. y Willis E. D. 1978.- The metabolism by rainbow trout of p,p'-¹⁴C- DDT and some its possible degradation products labeled with ¹⁴C. Toxicol. Applied Pharmacol. 43: 303-15.
- Albert A. 1973.- Selective toxicity: The physicochemical basis of therapy. 5 th. ed. Chapman & Hall. England.
- Albert L. y Reyes R. 1978.- Plaguicidas organoclorados II, Contaminaci3n de algunos quesos mexicanos por plaguicidas organoclorados. Rev. Soc. Quim. Mex. 22 (2): 65-72.
- Albert L. 1981.- Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna y riesgo para la salud. Bol. Oficina Sanitaria Panamericana 91 (1): 15-26 julio de 1981.

- Albert L. 1985.- Toxicología Ambiental. Organización Panamericana de la salud, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. (OPS, ECO) Organización Mundial de la Salud. - Metepec, México.
- Allen R. J., Lalich J. J. y Van Miller P. J. 1977.- Increased incidence of neoplasma in rats exposed to low levels of 2, 2', 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Chemosphere 9: 37-44.
- Ander P. y Sonnesa J. A. 1975.- Química. Edit. Limusa. México.
- Anónimo. 1981.- Dioxin: Teratogenicity and reproductive -- effects. Food Cosmet. Toxicol. 19: 123-24.
- Anónimo. 1970.- Drásticas restricciones en el uso de DDT. Bol. Oficina Sanitaria Panamericana LXVIII (1): 83.
- Ariëns J. E., Lehmann A. P. y Simonis M. A. 1981.- Introducción a la Toxicología. 2da. ed. Edit. Diana. México.
- Avers J. C. 1983.- Biología Celular. Grupo Edit. Iberoamericana. México.
- Bard P. 1966.- Fisiología Médica. Edit. Prensa Médica Mexicana. México.
- Battista P. S. y Keusler J. C. 1970.- Mucus production and ciliary transport activity. Arch. Environ. Health. - 20: 326-38.
- Bedford T. C., Crayford V. J., Hutson H. D. y Wiggins E. D.

- 1978.- An example of the oxidative de-esterification of an isopropyl ester. Its role in the metabolism of the herbicide flumprop-iso-propyl. *Xenobiotica* 8: 383-95
- Beijing Institute of Environmental Chemistry. 1983.- Distribution of chlorinated pesticides in Jiyun river. *Huan-jing Kexue* 4 (1): 12-15.
 - Benezet H. J. y Matsumura F. 1973.- Isomerization of γ - BHC - to α - BHC in the environment. *Nature, Lond.* 243: -- 480-481.
 - Bertolero F., Morafante R. E., Rade F. J., Pietra R. y Sbbioni E. 1981.- Biotransformation and intracellular binding of Arsenic in tissues of rabbits after intraperitoneal administration of ^{74}As labeled arsenite. *Toxicology* 20: 35-44.
 - Bevan A. J. et al. 1982.- Fundamentos de Farmacología. 2da. edición. Ed. Harla S. A. de C. V. México.
 - Bidleman T. F., Christensen E. J., Billings W. N. y Leonard R. 1981.- Atmospheric transport of organochlorines in the North Atlantic gyre. *J. Mar. Res.* 39 (3): 443-64
 - Bidleman T. F., Wideqvist U., Jansson Bo y Soederlund R. -- 1987.- Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in the atmosphere of southern Sweden. *Atmos. Environ.* 21 (3): 641-54.
 - Blus J. L., Belisle A. A. y Prouty M. R. 1974.- Relations of the brown pelican to certain environmental pollutants. -- *Pestic Monit. J.* 7: 181-194

- Bollen W. B., Roberts E. y Morrison H. S. 1958.- Soil properties and factors influencing Aldrin, Dieldrin recovery - and transformation. Jour. of Econ. Ent. 51 (2): 214-218.
- Bordas Costa E. 1973.- El empleo de los insecticidas agrícolas y la contaminación en el ambiente rural mexicano. Memoria; Ira. Reunión Nacional sobre problemas de Contaminación Ambiental. México; enero de 1973.
- Bosi G., Grandi A. y Panella F. 1974.- Chloroorganic pesticide residue in the eggs of some domestic fowl species. -- Rass. Chim 26 (2): 87-90.
- Breidenbach A. W. y Lichtenberg J. J. 1963.- DDT and dieldrin in rivers. Science 141; 899-900.
- Brodie B. B. 1964.- The difficulties of transposing experimental results obtained in animal to man. Actual Pharmacol 17: 1-23.
- Brown A. W. A. 1978.- Ecology of Pesticides. Edit. John Wiley & Sons. New York, U. S. A.
- Buchel K. H. 1977.- Chemistry of pesticides Ed. John Wiley New York.
- Cabbott D., Collins B. G., Goulding R. y Hoodless A. R. 1981 Organochlorine pesticide residues in human fat in the United Kingdom 1976-7. Brit. Med. J. 283: 1425-28.
- Capel D. I., Milburn P. y Williams T. R. 1974.- The conjugation of 1-and-2 naphthols and other phenols in the cat and

fig. Xenobiotica 4: 601-15.

- Caro J. H., Taylor A. W. y Lemon E. R. 1971.- Measurement of pesticide concentrations in the air overlying a treated field. Proc. Internat Symp. Identification and Measurement of Environmental Pollutants. Ottawa, Canada.
- Carter R. H. et al. 1948.- Effect of Cooking on the DDT content of beef. Science 107; 347.
- Castellanos T. E. G. 1975.- Efectos Crónicos de los Insecticidas Organoclorados y Organofosforados en el hombre.- Tesis Licenciatura. Facultad de Química. U.N.A.M. México. D.F.
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO), Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS) 1985.- Nociones básicas de Toxicología. Lecturas Complementarias. Metepec, México.
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO)/OPS/OMS 1986.- Plaguicidas. La prevención de riesgos en su uso. 2da. ed. Metepec, México.
- Chacko C. I., Lockwood J. L. y Zabik M. 1966.- Chlorinated hydrocarbon pesticides: degradation by microbes. Science. - N. Y. 154; 839-895.
- Christman A. C. y Schwartz W. L. 1982.- Enhanced phagocytosis by alveolar macrophages induced by short-term ozone insult. Environ. Res. 28: 241-50.
- Cohen J. M. y Pinkerton C. 1966.- Widespread translocation

of pesticides by air transport and rain-out. Adv. Chem. - Series 60, 163.

- Colinvaux P. 1978.- Introducción a la Ecología. Ed. Limusa México.
- Collins B. G., Holmes C. D. y Hoodless A. R. 1982.- Organochlorine pesticide residues in human milk in Great Britain, 1979-80. Human Toxicology 1: 425-31)
- Conney A. H. 1967.- Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol. Rev. 19: 317-366.
- Cottam C. 1960.- Pesticides and water pollution. Proc. National Conference on water pollution; Washington, D. C., -- 222-235.
- Crane K. R. 1979.- Intestinal structure and function related to toxicology. Environ. Health Perspect. 33: 3-8.
- Dale W. E. y Miles J. W. 1970.- Método cuantitativo para la determinación de DDT y sus metabolitos en suero sanguíneo. J. A. O. A. C. 53 (6): 1287.
- Danis A. A. y Lidov E. R. 1950.- Colorimetric method for estimating small amounts of aldrin (compound 118). Anal. - Chem. 22: 702-706.
- Done N. J., Kennedy J. G. y Knox H. J. 1972.- Reduction in liquid chromatography. Nature 237: 77.
- Dossing M., Aelum B. J., Hansen H. S., Lundqvist R. G. y Andersen T. N. 1983.- Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene. - Br. J. Ind. Med. 40: 470-73.

- Doull, J. ed. 1980.- Cassarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Mc. Millan Publishing Co. Inc., - Nueva York.
- Dubsy H., Rittich B., Sommerova H., Marek V., Hana K. y Janousek S. 1977.- Determination of chlorinated pesticide residue in foods and human fat tissues. Vet. Med. (Prague) 22 (10): 629-33.
- Duffus H. J. 1983.- Toxicología ambiental. Editorial Omega. Barcelona, España.
- Echeagaray Alemán A. 1973.- Contaminación del suelo y aguas por pesticidas. Memoria; Ira. Reunión Nacional sobre problemas de Contaminación ambiental. México; enero de 1973.
- Edwards C. A. 1973.- Environmental Pollution by Pesticides. Rothamsted Experimental Station; Plenum Press, London.
- Edwards C. A. 1973.- Persistent pesticides in the environment. 2da. edition. CRC Press, Cleveland Ohio U.S.A.
- Elton C. 1927.- Animal Ecology. Sidgwick and Jackson, London.
- Environment Canada 1977.- Surface Water Quality Data. National Water Quality Data Bank. Inland Waters Directorate, Water Quality Branch.
- Fernicola G. G. A. N. y Jauge P. 1985.- Nociones básicas de Toxicología. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud y ECO. Metepec, México.

- Fernicola G. G. A. N. 1983.- Aspectos toxicológicos de la contaminación ambiental causada por accidentes. Bol. of -- Sanit. Panam. 95 (4): 352-359.
- Friberg L. 1973.- Report of a committee on toxic metals. - Arch. Environ. Health 27: 53-54.
- García M. E. 1973.- Contaminación de suelos por plaguicidas. Memoria; 1ª. Reunión Nacional sobre problemas de contaminación ambiental. México; enero de 1973.
- Garrard C., Gerrity R. T., Schreiner F. J. y Yeates B. O. - 1981.- Analysis of aerosol deposition in the healthy human lung. Arch. Environ. Health 36: 184-93.
- Goldstein A., Aronov L. y Kalman S. 1974.- Principles of - Drug Action. The Basis of Pharmacology. 2nd. edition. Edit. Wiley International. New York.
- Gooding C. M. B. 1966.- Fate of chlorinated organic pesticide residues in the production of edible vegetables oils. Chemical Industry 1: 344.
- Gosz R. J., Holmes T. R., Likens E. G. y Barmann H. F. 1978.- El flujo de energía en un ecosistema de bosque. Sci. Am. - (edición en español) Mayo 1978 (20): 47-57.
- Gotelli C. A. 1971.- Técnica para la determinación de plaguicidas organoclorados en medios biológicos. Actas de las Jornadas Argentinas de Toxicología Analítica. 1 (103): 17-19 (mayo, 1971).

- Graham D. H. 1980.- The safety of foods. 2nd. edition. -- Edit. Avi Publishing Company. Inc. Westport, Connecticut.
- Graupner J. A. y Dunn L. C. 1960.- J. Agric. Food Chem. - 8: 286.
- Green R. S., Gunnerson G. C. y Lichtenberg J. J. 1966.- - Pesticides in our national waters. In Agriculture and the Quality of Our Environment, American Association for the Advancement of Science, Washington D. C. p. 137.
- Guenzi W. D. y Beard W. E. 1967.- Anaerobic Biodegradation of DDT to DDD in soil. Science N. Y. 156: 1116-1117.
- Hallenbeck W. H. y Cunningham-Burns K. M. 1985.- Pesticides and Human Health. Srinjer Verlag.
- Hammarstrand K. 1976.- Gas chromatography Analysis of Pesticides. Editorial Varian Instrument Division. California, -- U.S.A.
- Harper D. B. 1980.- Organochlorine pesticide pollution in Northern Ireland. Anal. Proc. (London) 17 (10): 414-17.
- Hermanutz R. O. 1978.- Endrin and malathion toxicity to -- flag fish (*Jordanella floridae*). Arch. Environmental Contamination Toxicology 7, 159-68.
- Hill R. I. y Wright L. J. S. 1978.- Pesticide Microbiology. Academy Press Inc. (London) LTD.
- Hopkins J. 1980.- Dioxin: Carcinogenicity. Food Cosmet. - Toxicol. 18: 739-40.

- Innes M. R. J., Ulland M. B., Valerio G. M., Petrucelli L., Fishiben L. et al. 1969.- Bioassay of pesticides and industrial chemical for tumorigenicity in mice: a preliminary report. J. Nat. Cancer Inst. 42: 1101.
- Ióvine E. y Atilioselva A. 1979.- El laboratorio en la clínica. Edit. Médica Panamericana.
- Jara Fernando de la. 1977.- Toxicología y tratamiento de las intoxicaciones por plaguicidas agrícolas. V. Simposio Nacional de Parasitología Agrícola del 29-XI al 2-XII-1977. México, D.F.
- Johnson. et al. 1984.- Pesticide, metal; and other chemical residues in adult total diet samples. J. Assoc. Off. -- Anal. Chem. 67: 154-166.
- Juárez Nájera M. 1986.- Contaminación ambiental (material de apoyo para el curso de contaminación ambiental). Universidad Autónoma Metropolitana. Agosto de 1986. México.
- Jugo S., Maljković T., Kostial K. 1975.- Influence of chelating agents on the gastrointestinal absorption of lead. - Toxicol. Applied Pharmacol. 34: 359-63.
- Kantner R. T. y Mumma R. O. 1966.- Application of mass spectroscopy to pesticide residue analysis. Residue Rev. 16: - 138-51.
- Kashimoto T. 1984.- Contamination of organochlorine compounds in food and human body. Kankyo Gijutsu 13 (5): 389-94.

- Kashimoto T., Fukushima S., Koyama K. y Kunita N. 1976.- Food chain of organochlorine pesticides and their transfer into the human body. Osaka-futisu Koshu Eisei Kenkyusho - Kenkyo Hokoku, Shokuhin Eisei Hen 7: 55-60.
 - Kerswill C. J., Elson P. F., Keenleyside M. H. A. y Sprague J. B. 1960.- Effects on young salmon of forest spraying -- with DDT, Tr. of 1959. Seminar on biological problems in water pollution. R. A. Taft Sanitary Engineering Center, Cincinnati, Ohio. 1960: 71.
 - Kiigemagi V., Morrison H. E., Roberts J. E. y Bollen W. B. 1958.- Biological and chemical studies on the decline of soil insecticides. J. Econ. Ent. 51; 198-204.
- Kitayama M., Kaneshima H., Mori M. y Ogawa H. 1975.- The prevention of poisoning by agricultural chemicals. XX. Residues of agricultural chemicals in rivers of an agricultural area. Hokkaidoritsu Eisei Kenkyusho Ho 25: 126-9.
- Klimmer R. O. 1968.- Plaguicidas. Toxicología, Sintomatología y Terapia. Oikos-Tau, S. A. Barcelona, España.
 - Korte F., Ludwig G. y Voegl J. 1962.- Umwandlung von aldrin (¹⁴C) und dieldrin (¹⁴C) mikroorganismen, leberhomogenate, und moskito-larven. Am. Chem. 656; 135-140.
 - Kovacs M. F. 1966.- Rapid detection of chlorinated pesticide residues by an improved TLC technique: 3 1/4 "microslides". J. Ass. Off. Agr. Chem. 49 (2): 365.
 - Kraybill F. H. y Shimkin B. M. 1964.- Carcinogenesis related to foods contaminated by processing and fungal metabolism.

tes. Adv. Cancer Res. 8: 191.

- Krebs J. C. 1985.- Ecología.- Estudio de la distribución y la abundancia. Editorial Harla. México.
- Langlois B. E., Liska B. J. y Hill D. L. 1964.- The effect of processing and storage of dairy products on chlorinated insecticide residue, I. DDT and lindane. Journal Milk Food Technology 27; 264.
- Langlois B. E., Liska B. J. y Hill D. L. 1965.- The effect of processing and storage of dairy products on chlorinated insecticide residue, II. Endrin, dieldrin and heptachlor. Journal Milk Food technology 28; 9.
- Lanz H. Jr., Wallace C. P. y Hamilton G. J. 1950.- The metabolism of arsenic in laboratory animals using ⁷⁴As as a tracer. Univ. California Publ. Pharmacol. 2: 263-82.
- Leeson S. T. y Leeson R. C. 1970.- Histología. 2da. Ed. Editorial Interamericana. México, D. F.
- Lehninger L. A. 1979.- Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 2nd. edición. Omega, S. A. Barcelona, España.
- Leighty G. E., Pentiman F. A. Jr. y Thompson M. R. 1980.- Conjugation of fatty acids to DDT in the rat: possible mechanism for retention. Toxicology 15: 77-82.
- Lemkin, Lipkin L., Merrill C. y Shifrin S. 1980.- Protein abnormalities in macrophages bearing asbestos. Environ. Health Perspect. 34: 75-89.

- Lichtenstein E. P. 1958.- Movement of insecticides in soil under leaching and nonleaching conditions. Jour. Econ. Ent. 51 (3): 380-383.
- Lichtenstein E. P. 1960.- Insecticidal residues in various crops grown in soils treated with abnormal rates of aldrin and heptachlor. J. Agr. Food Chem. 8; 448.
- Lichtenstein E. P. y Schulz K. R. 1960.- Epoxidation of aldrin and heptachlor in soils as influenced by autoclaving, moisture and soil types. J. Econ. Ent. 53; 192-197.
- Lingaraja T., Sasi Bhushana Rao, P. y Venugopalan V. K. -- 1979. DDT induced ethological changes in estuarine fish. - Environmental Biology Fish 4; 83-8.
- Littlewood A. 1970.- Gas chromatography. 2nd. edition. -- Edit. Academic Press and London.
- Maibach I. H., Feldman J. R., Milby H. T. y Serat F. W. -- 1971.- Regional variation in percutaneous penetration in man. Arch. Environ. Health. 23; 208-11.
- Marangoni H. R. y Viscido A. A. 1976.- Búsqueda de métodos clínicos para la determinación en orina de los plaguicidas Aldrín, Endrín y Dieldrín. Boletín de Plaguicidas 14: 9 -- (Fundación para la Educación, la Ciencia y la Cultura FECIC) Buenos Aires.
- Martens R. 1972.- Der abbau von endosulfan durch mikroorganismen des bodens. Schriftenr. Ver Wasser-Boden-Lufthyg. -- Berlin Dahlem 37; 167-173.

- Mason F. C. 1984.- *Biología de la contaminación del agua - dulce*. Editorial Alhambra. Madrid, España.
- Mateos M. A. 1966.- *Compendio de Etimologías Grecolatinas del Español*. 2da. ed. Edit. Esfinge, S.A. México, D. F.
- Matsumura F. y Boush G. M. 1968.- *Degradation of insecticides by a soil fungus. *Trichoderma viride**. J. Econ. Ent. 61; 610-612.
- Matsumura F., Boush G. M. y Tai A. 1968.- *Breakdown of dieldrin in the soil by a microorganism*. Nature, Lond 219; 965-967.
- Matsumura F., Khanvilkar V. G., Patil K. C. y Boush G. M. - 1971.- *Metabolism of endrin by certain soil microorganisms*. J. Agric. Fd. Chem. 19; 27-31.
- Medinsky A. M. y Dent G. J. 1983.- *Biliary excretion and enterohepatic recirculation of 2,4-dinitro toluene metabolites in Fischer-344 rats*. Toxicol Applied Pharmacol. 68; 359-66.
- Merck, 1983.- *The Merck Index*. 10 ed. Edit. Published by Merck & Co. INC., Rahway, N. J., U. S. A.
- Mes J. y Davies J. D. 1979.- *Presence of polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticides residues and the absence of polychlorinated terphenyls in Canadian human milk samples*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 21; 381-387.
- Miller S. 1983.- *A monitoring report*. Environ. Sci. Technol. 13; 343A-45A.

- Miller S. D., Seymour A., Shoemaker D., Winsor H. M., - - Peakall B.D. y Kinter B. W. 1975.- Possible enzymatic basis of DDE induced eggshell thinning in the white pekin -- duck. *Anas platyrhynchos*. Bull. Mt. Desert Ist. Biol. Lab. 14: 73-76.
- Moffit R. A. y Nelson J. H. 1963.- Chlorinated hidrocar-- bon residues in cereals. *Cereal Science Today* 8; 72.
- Morayta C. 1986.- Determinación de plaguicidas organoclor^a dos en hígado de cadáveres del área metropolitana. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. U.N.A.M. México, D. F.
- Moriarty F. 1975a.- The ecology of resource degradation -- and renewal. Chadwick M. S. y Goodman G. T. Blackwell Scientific Publications. Oxford. p.p. 31-47.
- Moriarty F. 1975b.- Organochlorine insecticide persistent organic pollutants. Academic Press. Londres. p.p. 20-72.
- Moye A. H. 1981.- Analysis of Pesticide Residue. V. 58. -- Edit. John Wiley & Sons. New York, U. S. A.
- Murphy S. R., Kutz W. F. y Trassman C. S. 1983.- Selected pesticides residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey. *Environ. Heath Percept.* 48: 81-86.
- Nash R. G. and Woolson E. A. 1967.- Persistence of chlori-- nated hydrocarbon insecticides in soils. *Science* 157; 924.
- Nathan J. P. 1975.- Separaciones Cromatográficas. ANUIES. - México.

- Nazarov I. M., Koropalov V. M. Mashkovskaya K. P. y Vulykh N. K. 1982.- Redistribution of pesticides (DDT, DDD, DDE) in the atmosphere among vapor and aerosol phases. Tr. Inst. Prikl. Geofiz. 41: 22-9.
- Neubert D., Zeus P., Rothenwaller A., y Merker J. H. 1973 - A survey of the embryotoxic effects of TCDD in mamalian -- species. Environ Health Perspect. 5: 67-69.
- Nobile P. y Anchor D. J. Books 1972.- The complete ecology fact look. Double day and Company, Inc.
- Nordberg F. G. 1976.- Effects and dose-response relation-- ships of toxic metals. A report from an international meeting. Scand. J. Work Environ. & Health 2: 37-43.
- Odum P. E. 1972.- Ecología. 3ra. ed. Editorial Interamericana.
- OMS (Organización Mundial de la Salud) 1968.- Serie de Informes Técnicos No. 371. Ginebra.
- OMS 1982.- Serie de Informes Técnicos No. 677. Ginebra.
- OMS 1986.- Especificaciones para plaguicidas en Salud Pública. Ginebra.
- Ong N. C. y Lee R. W. 1980.- Interaction of calcium and -- lead in human erythrocytes. Brit. J. Ind. Med. 37: 70-77.
- Ong N. C. y Lee R. W. 1980.- Distribution of lead-203 in -- human peripheral blood in vitro. Brit J. Ind. Med. 37: 78-84.

- OPS (Organización Panamericana de la Salud) y OMS 1982.- - DDT y sus derivados. Criterios de Salud Ambiental # 9. Publicación Científica 425.
- Ordas P. E., Smith C. V. y Meyer F. C. 1956.- Spectrophometric determination of heptachlor and technical chlordan on food and forage crops. J. Agric. Food Chem. 4: 444-51.
- Osebold W. J., Gershwin y Zee C.Y. 1980.- Studies on the enhancement of allergic lung sensitization by inhalation of ozone and sulfuric acid aerosol. J. Environ. Pathol. Toxicol. 3 (5-6): 221-34.
- Patil K. C., Matsumura F. y Boush G. M. 1970.- Degradation of endrin, aldrin, and DDT by soil microorganisms. Appl. Microbiol. 19: 879-881.
- Payne R. W. Jr. y Cox S. W. 1966.- Micro-infrared analysis of dieldrin, endrin and other chlorinated pesticide residue in complex substrate. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 49 (5): 989-96.
- Peakall B. D. 1967.- Pesticide-induced breakdown of steroids in birds. Nature 216: 505-506.
- Plaa L. G. 1971.- Biliary and other routes of excretion of drugs. In Fundamental of Drug Metabolism and Drug Disposition. Edit. by B. N. La Du, H. G. Mandel, and E. L. Way. Williams and Wilkins. Baltimore. Ch. 9
- Poland A. y Glover E. 1973.- 2, 3, 7, 8-tetrachloro dibenzop-dioxin a potent inducer of δ -amino levulinic acid synthetase. Science 179: 476.

- Polen B. P. y Silve: man P. 1952.- Detection and determination of 1, 4, 5, 6, 7, 8, 8-heptachloro-3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-4, 7-methane indene. Anal. Chem. 24: 733-735.
- Raghu K. y Mac Rae I. C. 1966.- Biodegradation of the gamma isomer of benzene hexachloride in submerged soil. Science, N. Y. 154; 263-264.
- Rankin C. P. 1971.- Negative ion mass spectra of some pesticidal compounds. J. Assoc. Offic. Anal. Chem. 54 (6): -- 1340-8.
- Real Academia Española, 1975.- Diccionario Manual e Ilustrado de la Lengua Española. 2da. ed. Edit. Espasa-Calpe, - S. A. Madrid, España.
- Rogan W. y Gladen B. 1983.- Monitoring breast milk contamination to detect hazards from waste disposal. Environ. -- Health Perspect. 48: 87-91.
- Safe S. y Hutzinger 1973.- Mass Spectrometry of Pesticides and Pollutants. CRC Press. Cleveland, Ohio. pp. 13-32
- Saigal S., Bhatnagar K. V. y Malviya N. A. 1982.- Effect - of selected pesticides on alkaline and acid phosphatasa in the rat. Toxicol. Lett. 12: 177-80.
- Schechter S. M. y Haller L. H. 1944.- Colorimetrics tests for DDT and related compounds. J. Amer. Chem. Soc. 66: 2129-30.
- Schechter S. M. y Hornstein I. 1952.- Colorimetric determination of benzene hexachloride 24: 544-548.

- Schmid R. 1960.- Cutaneous porphyria in Turkey. N. Engl. - J. Med. 263: 397-398.
- Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos 1987.- Manual de Plaguicidas Autorizados. Dirección General de Sanidad y Protección Agropecuaria y Forestal. México.
- Secretaría de Marina 1980.- Estudio sobre la contaminación del agua en la Bahía de Acapulco y proximidades. México.
- Secretaría de Salubridad y Asistencia, 1982.- Estudio preliminar sobre contaminación por plaguicidas en dos zonas -- contrastantes, urbana y rural. México, D. F.
- Singer S. J. y Nicolson L. G. 1972.- The fluid mosaic model of cell membranes. Science 175: 720-731.
- Smith A. F., Schwetz A. B. y Nitsche K. D. 1976.- Teratogenicity of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in CF-1 mice. Toxicol. Applied Pharmacol. 38: 517-23.
- Smith L. R. 1971.- Excretion of drugs in bile. In hand---book of experimental pharmacology. Ed. by B. B. Brodie and J. R. Gillette, Springer-Verlag, Berlin. Ch. 19.
- Smoot C. R. y Price J. 1979.- Química. Compañía Edito---rial Continental, S. A. México.
- Spencer W. F., Farmer W. J. y Claithe M. M. 1973.- Pesticide volatilization. Residue Reviews 49: 1-47.
- Stanley C. W., Barney J. E., Helton M. R. e Yobs A. R. 1971 Measurements of atmospheric levels of pesticides. Environ. Sci. Technicol. 5. 430.

- Stewart D. R. y Dodd C. H. 1964.- Absorption of carbon tetrachloride, trichloro ethylene, tetrachloro ethylene, methylene chloride and 1, 1, 1-trichloro ethane through the human skin. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25: 439-46.
- Strobel A. H. 1968.- Instrumentación Química. Editorial Limusa Wiley, S. A. México.
- Suárez Muñoz Ledo R. 1973.- Posibilidades de contaminación de suelos por el uso de plaguicidas. Memoria; Ira. Reunión Nacional sobre problemas de Contaminación ambiental. México; enero de 1973.
- Sugiura K., Washino T., Hattori M., Sato E. y Goto M. 1978.- Accumulation of organochlorine compounds in fishes. Differences of accumulation factors by fishes. Chemosphere 9; 359-64.
- Tabor E. C. 1966.- Contamination of urban air through the use of insecticides. Trans. N. Y. Acad. Sci. 28, 569.
- Tajima K., Yamamoto y Mizutami T. 1983.- Identification and determination of glutathione and glucuronide conjugates formed from butylated hydroxy toluene in rats. Chem. Pharm. -- Bull. 31: 3671-77.
- Takei H. G., Kavahikava M. S. y Leong H. G. 1983.- Analysis of human milk samples collected in Hawaii for residues of organochlorine pesticides and poly chlorobiphenyls. Bull. Environ. Contam. Toxicology 30: 606-13.
- Tejeda Martínez A. 1986.- El nuevo jinete del apocalipsis. Información Científica y Tecnológica 8 (115): 49-51.

- Tsukano Y. y Kobayashi A. 1972.- Formation of γ -3, 4, 5, -6-tetrachloro-1-cyclohexene (BTC) in flooded rice field --- soils treated with 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexachlorocyclohexane - (BHC). Agr. Biol. Chem. 36; 166-167.
- Tu C. M., Miles J. R. W. y Harris C. R. 1968.- Soil microbial degradation of aldrin. Life Sci. 7: 311-322.
- Uribe Velasco M. 1973.- Muestreo de productos agrícolas para determinación de residuos de plaguicidas. Memoria; Ira. Reunión Nacional sobre problemas de Contaminación Ambiental México; enero de 1973.
- Vahter M. y Norin H. 1980.- Metabolism of ⁷⁴As-labeled trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice. Environ. Res. 21-446-57.
- Vahter M. 1981.- Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. Environ. Res. 25: 286-93.
- Valdecasas G. F., Laporte V., Salvá A. J., Cuenca E., Espluques J., Bartolomé M., Forn J., Jané F., Brugger A., Erill S. y Rodríguez L. 1973.- Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa. Salvat Editores, S. A. Barcelona, España.
- Valle Vega P. 1986.- Toxicología de Alimentos. Centro Panamericano de Ecología Humana, OPS y OMS. Metepec, México.
- Veldre I. e Itra A. 1985.- Distribution of organochlorine pesticides in bodies of water in Estonia. Gig. Sanit. (4): 18-20.

- Vélez Luna E. 1977.- Problemas originados por el uso de plaguicidas. Memorias. V Simposio Nacional de Parasitología Agrícola del 29-XI al 2-XII. México, D. F.
- Villee A. C. 1974.- Biología. 6ta. Ed. Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C. V. México, D. F.
- Ware G. W., Cahill W. P., Gerhardt P. D. y Witt J. M. 1970.- Pesticide drift. IV. On-target deposits from aerial application of pesticides. J. Econ. Entomol. 63: 1982.
- Wassan S. J., Huff E. J. y Loprieno A. N. 1977/8.- A review of the genetic toxicology of chlorinated dibenzo-p-dioxin.- Mutation Res. 47: 141-60.
- Water Quality Criteria EPA 1972.- EPA R3-73-003, 1973 (76-80-182-186)). Washington, D. C.
- Weil E. 1975.- Elements de toxicologie industrielle. Massonnet Cie. Edit. Paris.
- WHO Chronicle 1975. 29: 397-401.
- WHO 1978.- Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals. Part I. Environmental Health Criteria #6. Genova. p. 182.
- Wilkinson A. T. D., Finlayson D. G. y Morley H. V. 1964.- Toxic residues in soil nine years after treatment with aldrin and heptachlor. Sciences 143: 681.
- Willard H. H., Menit L. L. Jr. y Dean A. J. 1978.- Métodos Instrumentales de Análisis. 1ra. edición en español. Compañía Editorial Continental: S. A., México.

- Wilson D. J. 1973.- DDT concentrations in human milk. Am - J. Dis. Child. 125; 814.
- Woodwell G. M. 1967.- Toxic substances and ecological cycles. Sci. Am. 216: 3-24 (march 1967).
- Woodwell G. M., Wurster C. F. y Isaacson P. A. 1967.- DDT residues in an coast estuary: A case of biological concentration of a persistent insecticide. Science 156: 821-824.
- Young L. A. y Nicholson H. P. 1951.- Stream pollution resulting from the use of organic pesticides. Progressive -- Fish Culturist 13: 193-198.
- Zubillaga H. V., Sericano J. y Pucci A. E. 1987.- Organochlorine pesticide contents of tributaries into Blanca Bay, Argentina. Water, Air, Soil Pollut 32 (1-2) 43-53.

A P E N D I C E

Métodos analíticos de sustancias tóxicas y contaminantes.

El establecimiento de límites permisibles de contaminantes, o de sustancias tóxicas en los organismos, como los residuos de determinados plaguicidas en alimentos es un problema importante y actual que está íntimamente relacionado con la sensibilidad de los métodos analíticos disponibles. Al aumentarse su sensibilidad - automáticamente se reduce en gran medida el límite inferior de - detectabilidad, de manera que ciertos contaminantes serán detectables en prácticamente cualquier muestra. Los métodos analíticos contemporáneos son tan sensibles que aún concentraciones normales, caen fácilmente dentro de límites determinables.

Algunos de los métodos de investigación utilizados principalmente en el análisis de sustancias tóxicas y contaminantes son: -- las diferentes formas de la cromatografía, de la espectrofotometría, el uso de isótopos radiactivos y algunos métodos de análisis enzimático.

- Extracción por medio de solventes.

Es necesario un procedimiento previo, para separar los metabolitos de cada uno de los otros y de la sustancia química original (tóxica). Los métodos más útiles para separar metabolitos están basados sobre diferencias en sus polaridades y cargas, que determinan su relativa propiedad hidrofílica o lipofílica. El procedimiento es simple. Si el compuesto para ser separado es una -- base lípido-soluble, ésta puede ser extraída de una solución -- acuosa alcalina dentro de un solvente orgánico, en medio alcalino, su ionización (que haría ésta soluble) es suprimida. Tam--bién un ácido lípido soluble puede ser extraído de una solución ácida dentro de un solvente orgánico. (Goldstein et al., 1974).

-Cromatografía.

La cromatografía puede definirse como la técnica de separación de una mezcla de solutos, basándose esta separación en la diferente velocidad con que se mueve cada uno de los solutos a través de un medio poroso (fase estacionaria), arrastrados por un disolvente en movimiento (fase móvil). La separación esta basada en un proceso de reparto múltiple o uno continuo de adsorción-desorción. El que haya cromatografía depende el hecho de que durante el paso por un sistema cromatográfico se multipliquen muchas veces las pequeñas diferencias del coeficiente de reparto o en la adsorción-desorción de cada uno de los componentes de una mezcla. Cuanto mayor sea este factor de multiplicación mayor es la facilidad con que se separan los componentes y mejor es el poder de resolución. (Abbott y Andrews, 1973).

Cromatografía de reparto.

La cromatografía de reparto está basada en la separación de una mezcla de sustancias mediante el reparto existente entre la fase móvil y la fase estacionaria, soportada sobre un sólido adecuado. El disolvente puede ser un líquido (cromatografía líquido) o un gas (cromatografía gas-líquido). En este tipo de cromatografía, la celulosa (tiras de papel y la gel de silicé), actúan como soporte del agua, sus características especiales hacen que se empleen una u otra, en cada caso particular.

Cromatografía líquido-líquido.- El medio en cada caso actúa como soporte del agua, por lo que este tipo de cromatografía se emplea fundamentalmente para la separación de sustancias solubles en la misma. La separación se lleva a cabo al repartirse las sustancias entre la humedad de las células y el flujo del disolvente sobre ellas. El agua de las células permanece estacionaria, mientras que el disolvente circula sobre ellas. El único factor que influye sobre este tipo de cromatografía es el

movimiento de un compuesto a lo largo de la fase estacionaria - es la solubilidad relativa de éste en la fase móvil y en la estacionaria. Las sustancias que son solubles, solo en el disolvente emigrarán a la misma velocidad que la parte frontal de -- éste, mientras los que son solamente solubles en agua permanecerán en el origen de la cromatografía. Otro factor que influye en la emigración es la adsorción.

El movimiento relativo de un compuesto en la cromatografía con respecto al frente del disolvente es una propiedad característica y reproducible. En el caso de la cromatografía de papel y - capa fina se expresa el movimiento de un compuesto como un va-
lor de R_f .

Cromatografía gas-líquido.- Las separaciones en este tipo de -- cromatografías son función del reparto de las moléculas de solu-
to entre un líquido dispuesto sobre un sólido apropiado; y el -
flujo de gas del sistema. Desde el punto de vista práctico, el
líquido debe poseer muy baja volatilidad, por lo que no puede -
emplearse el medio acuoso. El fundamento de esta técnica es la
creación de un film muy fino de líquido con tanta superficie --
interfacial entre gas y líquido como sea posible, para facili-
tar el reparto entre ellos. Debido a esto el soporte poseerá -
una superficie específica.

Cromatografía de adsorción.

La adsorción es un fenómeno de superficie, que se manifiesta --
por un aumento de concentración en la interfase que rodea el --
medio estacionario. En este tipo de cromatografía la separa-
ción se logra por la adsorción selectiva de los constituyentes
por separado. El grado de separación depende por lo tanto de -
la superficie activa del sólido y, por lo tanto, el tamaño de la
partícula sólida que se emplee debe ser lo menor posible para -

tener más superficie activa, sin llegar al extremo de un polvo tan fino que el paso de la fase móvil se vea muy restringido.

En la cromatografía de adsorción el coeficiente de partición es función de la temperatura y de las concentraciones, que en la fase estacionaria se expresa por unidad de peso y en la fase móvil por unidad de volumen.

En la cromatografía de adsorción la fase estacionaria es un sólido como la alúmina o la sílice, en tanto que la fase móvil generalmente es un líquido aunque también puede ser un gas. Las separaciones llevadas a cabo en disolvente líquido se denominan cromatografía líquido/sólido, y si el disolvente es un gas se llama cromatografía gas/sólido.

Cromatografía de filtración sobre gel de sílice.

Este tipo de cromatografía es utilizada en la separación de sustancias que poseen volúmenes moleculares diferentes. Esta técnica utiliza sephadex (polisacárido llamado dextrano), biogeles (poliacrilamida), agarosa, etc., debido a su alto contenido de grupos hidróxilo, el producto tiene gran afinidad por el agua por lo que se hincha en presencia de la misma o de una solución de electrolitos formando un gel semitransparente. Estas se colocan en columnas cromatográficas. La muestra a cromatografiar se añade por la parte superior de la columna, eluyéndola a continuación con agua o una disolución tampón. Las moléculas que emergen de la columna, siguen un orden decreciente respecto a los tamaños moleculares.

Cromatografía en papel.

La cromatografía en papel es una de las técnicas más simples. La separación se realiza sobre tiras u hojas de papel filtro. Las muestras se aplican siempre sobre el papel en forma de so-

lución. Para esto, los sólidos previamente se disuelven en una pequeña cantidad de disolvente adecuado. Las muestras se aplican sobre el papel mediante un tubo capilar en la posición apropiada. Una vez que se ha secado, las manchas sobre el papel, ya ésta éste listo para el desarrollo, nombre que se da al proceso en el que un disolvente fluye a través del papel, produciendo la separación. El disolvente para el desarrollo depende de las sustancias que se han de separar. El desarrollo se puede llevar a cabo permitiendo que el disolvente suba por el papel (técnica ascendente) o que descienda por él (técnica descendente). Cuando el disolvente ha recorrido la distancia requerida o ha transcurrido el tiempo especificado, se sacan los papeles de la cubeta y se señala el frente del disolvente; el papel se seca. Una vez ya seco, ya está el papel listo para la localización (revelado) de los productos o si las sustancias son -- coloridas, estos no presentan dificultad, pero muchos compuestos, principalmente aquellos que tienen interés biológicos, son incoloros y, por consiguiente invisibles. Cuando se trata de este último caso se hace uso de algunos métodos para revelar -- Los métodos físicos que utilizan las propiedades particulares de los compuestos, tales como la fluorescencia bajo luz ultravioleta y la radiactividad, pero generalmente el más usado es -- hacer reaccionar a las sustancias a revelar con algún agente -- químico (sulfuro de hidrógeno, la ninhidrina, el yodo, etc.), -- con el que formen algún compuesto químico por el desarrollo de color mediante diversas reacciones generales o específicas.

La cromatografía en papel es muy conveniente, pero no es muy -- aprovechable para el manejo de grandes cantidades; pero es muy -- útil para establecer una identificación presuntiva.

-Cromatografía en capa fina.

Los principios de las separaciones sobre capas finas son semejantes a las que se efectúan en papel (Nathan, 1975); con la diferencia que la fase fija se prepara en capas finas de gel de sílice o alúmina sobre vidrio y se denomina cromatoplasca. Con esta técnica pueden realizarse separaciones por reparto, filtración sobre gel, adsorción e intercambio iónico. Este tipo de cromatografía permite desarrollar el fraccionamiento en un período de tiempo mucho menor, la razón de esto, es el tamaño tan fino de las partículas que constituyen los medios empleados, por lo que se consigue mejores resoluciones y manchas más compactas.

Las cromatoplasca siempre se desarrollan por el método ascendente, es decir que basta meter la placa en una cámara que en la parte inferior tenga una cantidad adecuada de la mezcla de disolventes o el disolvente individual que desee mezclar. -- Cuando se ha desarrollado la placa se seca y se revela igual que la cromatografía en papel.

Un uso de este tipo de cromatografía es en la determinación de plaguicidas organoclorados en sangre; a continuación se describe un método de identificación para plaguicidas organoclorados.

En las intoxicaciones agudas con plaguicidas organoclorados -- algunas veces se utilizan las experiencias in vitro de Weikl y col., que nos indican que cantidades significativas de los plaguicidas absorbidos en estos casos están ligados a los hemáticos. (Ióvine, y col., 1979). El procedimiento consiste en la extracción de 5 ml de sangre total, utilizando oxalato de potasio como anticoagulante, agregándole 15 ml de agua destilada, agitando durante 30 segundos hasta provocar la hemólisis, se --

añaden 5 ml de n-hexano agitando fuertemente durante un minuto, se separa el solvente por centrifugación y se evapora a sequedad mediante baño maría. Por otro lado se prepara una cromatoplaaca de 2 mm de espesor de una mezcla constituida por partes iguales de óxido de aluminio G y silica gel G (Merck) al 30% en una solución de nitrato de plata al uno por ciento en agua destilada, activadas 30 minutos a 100°C. El residuo obtenido de la sequedad se disuelve en 0.5 ml de hexano, se coloca la muestra en la cromatoplaaca. Como solución desarrolladora se emplea n-hexano saturado con N,N-dimetil formamida conteniendo 0.1% de acetona. El revelado se efectúa mediante la luz ultravioleta y su posterior aspersion con solución de o-toluidina al 1% en alcohol (manchas color amarillo) (Gotelli, 1971).

Otro uso de la cromatografía en placa fina es en la determinación de plaguicidas organoclorados en orina. Un método rápido de detección de plaguicidas organoclorados en orina es el propuesto por Marangoni y Viscido (1976), ya que su aplicación demora de 40-50 minutos.

El método consiste: a 25 ml de orina se les efectúa una extracción con 25 ml de una mezcla de un disolvente de cloroformo-metanol (20:5); al extracto se le evapora los disolventes orgánicos a baño María y el residuo se disuelve en 0.5 ml de benceno. Se coloca la muestra en una cromatoplaaca de silica gel (G, 250u) con unas muestras testigo de plaguicidas (disueltos en benceno al 0.5%). El desarrollo de la cromatografía se efectúa con un disolvente hecho de ciclohexano: benceno (50:50) y como revelador se utiliza una solución hecha de: yodo (2g), yoduro de potasio (4g) y agua destilada (90 ml), apareciendo manchas de color pardo sobre fondo amarillo.

Kovacs, (1966), emplea una técnica rápida para el revelado de plaguicidas organoclorados en capa fina en el orden de nanogramos, con un reactivo de nitrato de plata-fenoxietanol pudiéndose revelar $0.005 \mu\text{g}$ de los siguientes compuestos: aldrín, heptacloro, lindano, epóxido de heptacloro, metoxicloro, DDE, DDD, endrín, diendrín y keltane. El BHC puede ser revelado a $0.02 \mu\text{g}$ y pertano, clordano y toxafeno a $0.1 \mu\text{g}$.

-Cromatografía en columna.

Los adsorbentes más comunmente empleados, son los mismos que en el caso de la cromatografía en placa (gel de sílice, alúmina), en forma de partículas muy finas; cuando el método se emplea para efectuar separaciones por reparto, se emplean celulosas, sílice húmeda, etc.; todos estos materiales pueden constituir la fase estacionaria. El estado físico de la fase estacionaria ha de ser de tal manera que permita el empaquetamiento de la columna y el flujo libre del disolvente a través de ella. La fase estacionaria se coloca en una columna que generalmente, es una columna de vidrio en forma cilíndrica cuya altura es unas 10 o 20 veces mayor que el diámetro y cuyas dimensiones físicas varían de acuerdo a la cantidad de sustancia que se desee separar.

En el montaje de la columna, ésta se coloca en una posición vertical, enseguida se coloca en el fondo de la columna un pedazo de algodón con un poco de disolvente poco polar, por medio de una varilla de vidrio se aprieta para evitar que queden burbujas. El adsorbente se introduce en forma de una papilla con el cluyente, se agrega lentamente en porciones, de manera que permita que se pose el adsorbente por la fuerza de gravedad, hasta alcanzar la altura deseada, se debe golpear de vez en cuando la columna durante el llenado para favorecer la formación del lecho adsorbente. Cuando se ha terminado de vertir el adsorbente, la altura del disolvente de éste no debe de exceder de 2 a 5 mm

sobre el sólido adsorbente. La mezcla a separar si es un sólido, se disuelve en un disolvente apropiado, formando una solución diluida que se introduce en la columna por medio de una pipeta. Se abre la llave inferior de la columna y se deja salir el disolvente hasta que el nivel de la muestra esté a 1 o 2 mm del adsorbente. Se agrega el eluyente y se permite que fluya suavemente a través del adsorbente.

Los disolventes para eluir la columna son similares a los de la cromatografía en papel y capa fina y deben ser muy puros, pues de otra manera las impurezas causan error en el desarrollo. El flujo del eluyente se continúa hasta que se han separado los componentes. Cuando las sustancias a separar son coloridas, se observa fácilmente el progreso de la separación, pero cuando las sustancias son incoloras, es más difícil. Para este último caso, lo más conveniente es eluir durante un tiempo apropiado y sacar pequeñas fracciones del eluato, generalmente todas del mismo volumen, se recogen y analizan por un método apropiado.

La investigación de plaguicidas organoclorados en jugo gástrico puede efectuarse mediante una adaptación del método de Mills (Ióvine y col., 1979). Para esto, se toman 10 ml de jugo gástrico, se colocan en una cápsula de porcelana, colocando 0.5 g de Celita 545 y 10 g de sulfato de sodio anhidro, se mezclan con cuidado y se seca la muestra mediante la acción de un secador de pelo, revolviéndolo y agregando más sulfato de sodio si es necesario hasta que la muestra esté desecada. Entonces dicha muestra se coloca en un matraz erlenmeyer con tapa y se agita (agitador mecánico), por un tiempo de media hora; a continuación se filtra, y el filtrado se recibe en una ampolla de decantación a la que se le añaden 25 ml de éter de petróleo p.a., se agita por dos minutos, se adicionan 3 ml de solución saturada -

de cloruro de sodio y 100 ml de agua destilada. Después se -- agita lentamente, se decanta la fase acuosa y se lava el ex-- tracto etéreo, se le agrega 3 g de sulfato de sodio anhidro, - se filtra y evapora hasta quedar 5 ml.

Si se desea una muestra más pura, esta se efectúa mediante una columna de florisil. Esta columna se puede hacer de un tubo - de vidrio, aguzado en un extremo de aproximadamente 300x200 mm, con un tapón de lana de vidrio, previamente lavada (HCl conc., agua, agua destilada), se agregan 4 g de sulfato de sodio anhi-- dro y 10 g de florisil (previamente activado una hora a 130°C, no menos de 12 horas antes de la determinación y guardándolo en un desecador) y después otros 5 g de sulfato de sodio anhidro. La columna así montada, se lava con 50 ml de éter de petróleo, y se fija un escurrimiento de 5 ml/minuto; luego se añaden 5 - ml de la muestra extraída anteriormente, cuando el líquido lle-- ga al nivel superior de la columna se empieza ésta a desarro-- llar con los 3 eluyentes siguientes:

- a) 200 ml de éter de petróleo con 6% de éter etílico;
- b) 200 ml de éter de petróleo con 15% de éter etílico, y
- c) 200 ml de éter de petróleo con 50% de éter etílico.

Cada fracción se recoge separadamente, evaporándose los extrac-- tos casi a sequedad.

A continuación se procede a identificarlos en cromatografía de capa fina, el desarrollo se efectúa utilizando como solvente el hexano-acetona (9:1). El revelado de la placa puede realizarse con la solución alcohólica de o-toluidina al 0.5% con posterior irradiación a la luz ultravioleta (2 563 Å, apareciendo manchas verdes sobre fondo blanco); otro reactivo revelador que se pue-- de utilizar es la solución de difenil amina al 0.5% en alcohol (aparición de manchas color castaño).

Abbot, Crosby y Thomson (1967), utilizaron las características de varios compuestos indicadores, principalmente azoderivados y derivados del trifenil metano, para revelar los plaguicidas cuando son utilizados como reactivos de color (verde brillante en acetona al 5%) los plaguicidas organoclorados se observan como manchas de color amarillo pálido sobre fondo verde.

-Cromatografía líquida de alta presión.

Este tipo de cromatografía es un refinamiento de una simple -- cromatografía en columna, incorporando algunas semejanzas de -- cromatografía de gases, con la diferencia fundamental de que -- ahora la fase móvil en vez de ser un gas proporcionado por un cilindro, es un líquido cuya presión es incrementada adecuadamente por medio de una bomba. El soporte de la columna está -- compuesto de partículas extremadamente pequeñas (p.e. 5-10 μ m) recubiertas con una capa delgada de adsorbente. La separa--- ción puede ser obtenida, en un alto poder de resolución, en -- unos pocos minutos. La fracción efluente puede ser colectada para análisis, un detector automático puede ser insertado dentro del curso del efluente. Algunos detectores son: el detector de ultravioleta visible, donde el efluente de la columna -- absorbe alguna luz monocromática, el detector del índice de -- refracción que está midiendo continuamente el índice de refrac \bar{c} ción del efluente, detector de ionización de flama, de conductividad eléctrica, de fluorescencia, etc. (Done, et al. 1972).

-Cromatografía de gases.

La cromatografía de gases, es empleada para el análisis y la -- separación de mezclas gaseosas, y desde luego también se emplea para compuestos líquido volátiles, y para sólidos que puedan -- pasar al estado gaseoso.

La cromatografía gas-líquido se basa en una separación por --

partición de una muestra entre una capa líquida no volátil, -- sostenida sobre un soporte sólido como fase estacionaria, mientras la fase móvil es un gas.

Un cromatógrafo de gases generalmente está integrado de seis - partes:

- 1) un suministro de gas portador en un tanque de alta presión, con los reguladores de presión y medidores de flujo necesario.
- 2) un sistema de inyección de la muestra,
- 3) la columna de separación,
- 4) el detector,
- 5) un electrómetro registrador de gráfica deslizante (quizá - - con un integrador) y
- 6) compartimientos separados con termostatos para contener las columnas y el detector, y poder regular su temperatura. - - (Willard, 1978).

En los análisis de plaguicidas el material recomendado es el de vidrio, ya que cuando se usa el de el metálico a una temperatura alta, pueden causar descomposición en el plaguicida, el sopporte debe ser siliconizado para minimizar la adsorción (Hammarstrand, 1976).

El método de la cromatografía de gases se basa en el efecto de separación, cuando una mezcla gaseosa en un gas portador, pasa a un ritmo uniforme sobre o a través de una líquida que está -- extendida sobre un sólido, en forma tal, que ofrece una superficia líquida muy elevada en un volumen pequeño. Como resultado de la solubilidad selectiva en la fase líquida estacionaria, -- los constituyentes de la mezcla se mueven a través de la columna por medio del gas portador, a diferentes velocidades y tienden a separarse en bandas distintas.

La secuencia de una separación cromatográfica de gases es como sigue: una pequeña cantidad de la mezcla que va a separarse se disuelve en un poco de solvente y se inyecta en un bloque de calentamiento, la temperatura de ésta se fija para volatilizar inmediatamente la muestra, si se trata de una líquida, con lo cual todos los componentes se volatilizan y se arrastran en forma de vapor por medio de un gas portador hacia la entrada de la columna. Los solutos se eluyen sucesivamente en orden creciente de sus proporciones de partición y entran a un detector conectado a la salida de la columna. El tiempo transcurrido desde la inyección de la muestra a la salida de cada componente, indicado por un detector (tiempo de retención) es característico de cada compuesto. Si se usa un registrador, las señales aparecen en la gráfica en forma de una curva de la composición de la corriente del gas portador en función del tiempo. Calculando el área bajo la curva de los picos obtenidos: indicará la concentración de los componentes en la mezcla, ya que, el área bajo la curva del pico es directamente proporcional a la concentración de moléculas que están proporcionando ese pico (Littlewood, 1970).

Algunos tipos de detectores son: detector de ionización de flama, que se basa en la formación de productos ionizados al quemarse una sustancia orgánica. Estos productos ionizados provocan un cambio en la capacidad de conducción eléctrica en el flujo de gas emergente. Cambios de este tipo pueden ser medidos y registrados. El de captura de electrones es otro tipo, apropiado para indicar la presencia de sustancias de alta afinidad por electrones, es decir, sustancias que jalen fácilmente electrones de una corriente (por ejemplo: compuestos que contienen halógenos). Este detector muestra una gran sensibilidad en el rango de ppb (partes por billón), generalmente es el más usado para el análisis de plaguicidas organoclorados.

Por ejemplo el lindano puede ser analizado por cromatografía de gas-líquido y en un detector de ionización de llama ó cromatografía de gases y captura de electrones (OMS, 1982; OMS, 1986).

Dale y Miles, 1970; propusieron un método para la valoración de DDT y sus metabolitos en suero sanguíneo por cromatografía en fase gaseosa: utilizando un detector de captura de electrones.

Otros tipos de detectores son: el de sección transversal, ionización de argón, balanza de densidad de gases, descarga excitada de microondas, etc.

El gas helio o nitrógeno son selecciones como gases portadores más comunes.

El método de cromatografía de gases está limitado a materiales volátiles, la disponibilidad de cromatógrafos de gases -- que trabajen a temperaturas hasta de 450°C.

-Espectrofotometría

Las técnicas espectrofotométricas están basadas en la capacidad que tienen las sustancias de interactuar con frecuencias de radiación características. Puesto que cada especie aislada, átomo o molécula exhibirá un conjunto de niveles de energía definidos, absorberá sólo las frecuencias del espectro electromagnético que corresponden a la excitación de un nivel a otro.

Las regiones espectrales pueden clasificarse como: visible -- (400 a 800 nm), ultravioleta (UV, 220 a 400 nm), y el infrarrojo (IR, 15 a 200 μ m). Normalmente se trabaja en cualquier

de las tres regiones.

La medición de absorción en una sustancia química implica, la determinación de la reducción del poder de radiación que experimenta un haz de radiación, como consecuencia de su paso por un medio absorbente. La absorción se verifica cuando un cuanto de energía radiante coincide con una transición permisible a un estado energético más alto, por parte del átomo o molécula que se está estudiando.

La absorción de la luz de los átomos en el ultravioleta (2100 a 3800 Å) es el resultado de transiciones de los electrones de capas de orbitales; en las moléculas es una consecuencia de -- transiciones electrónicas asociadas con nubes de electrones de algunos tipos de enlace. La absorción que resulta de las transiciones electrónicas en capas internas requiere cuantos de -- mayor energía y, por lo tanto sólo puede medirse en el ultravioleta al vacío (10 a 2100 Å).

Los instrumentos diseñados para medir la emisión y la absor---ción de energía radiante de sustancias tienen varios nombres: fotómetros, espectrómetros y espectrofotómetros.

La Ley fundamental que rige a la fotometría de absorción se -- llama Ley de Lambert-Beer y puede expresarse como "la absorción de un medio es directamente proporcional al número de centros de absorción". En otras palabras, el espesor de cada centímetro de una solución que obedece esta ley de Lambert-Beer, absorberá una fracción igual del poder incidente sobre él (Strobel, 1968).

La absorbancia (A) está dada por:

$$A = abc$$

donde "b" es el espesor de la cubeta de muestra, "C" es la concentración del material absorbente (en g/litro), y "a" es la absor--
bencia del componente considerado en solución. La absor--
bencia es una constante que depende de la longitud de onda de -
la radiación y de la naturaleza del material absorbente. Si la
absorbencia se multiplica por el peso molecular recibe el nom--
bre de absorbencia molar y se le asigna el símbolo ϵ . (Willard,
1978).

Espectroscopía visible y ultravioleta.

El espectro visible sirve para determinar la concentración de -
sustancias, para analizar mezclas, para análisis de iones com--
plejos y para estudiar el intervalo de indicadores coloridos. -
Casi cualquier cambio de color puede medirse mediante espectros
copía visible.

La absorción de luz en la región visible también se emplea en -
colorimetría. Si una solución es colorida, la intensidad de su
color puede compararse con otras soluciones de concentración --
conocida. Cuando se iguala la intensidad de la coloración, las
soluciones tienen la misma concentración. La sensibilidad de -
un método colorimétrico depende básicamente de la absorbencia -
molar de la especie colorida que se forma.

La radiación ultravioleta sirve para estudiar la estructura ató--
mica y molecular; y sirve para los mismos tipos de análisis que
la visible. El espectro ultravioleta de un elemento o compues--
to está formado por bandas (en lugar de líneas) debido a que la
alta energía de la radiación ultravioleta provoca una gran exci--
tación electrónica. Las transiciones electrónicas del estado -
basal a estados excitados provoca cambios en la molécula; algu--
nas veces rupturas de enlaces. (Smoot, 1979).

Un medio para confirmar la presencia de algunos plaguicidas organoclorados son por medio de la espectrofotometría de absorción ultravioleta.

Análisis colorimétrico de plaguicidas organoclorados.

DDT.- Este plaguicida es analizado en la determinación de residuos por medio del método Schechter-Haller. La nitración del DDT para dar el derivado tetranitro. Adición de solución metanólica de metóxido de sodio y determinación colorimétrica a 596 nm (Schechter-Haller, 1944).

Hexaclorociclohexano.- Un método colorimétrico para la determinación de cantidades residuales, está basado en la extracción con diclorometano, descloración con zinc en ácido acético, nitración del benceno así formado para dar 1,3-dinitro benceno y determinación del complejo rojo violeta con butanona a 565nm (Schechter-Hornstein, 1952).

Toxafeno.- El método colorimétrico para la determinación de cantidades de microgramos requiere la reacción de el material limpiado con difenilamina-cloruro de zinc a 205°C y la medición del complejo colorido a 640 nm (Graupner-Dunn, 1960).

Clordano.- Los residuos pueden ser determinados colorimétricamente por reacción de clordano con potasa metanólica y dietanol amina y la medida de la absorción máxima a 521 nm (Ordas, 1956).

Heptacloro.- El tratamiento de análisis de una solución de benceno de heptacloro con etanol amina y potasa en éter monobutilico glicol proporciona una coloración violeta, la absorción máxima a la que es medido, es a 560 nm (Polen-Silverman, 1952).

Aldrín.- Los métodos colorimétricos son usados para el análisis de residuos. Algunos involucran la copulación del producto de reacción de aldrín y fenil azida con 2,4-dinitro anilina diazotizada y la medida de la máxima a 515 nm (Danish-Lidov, 1950).

-Espectrometría infrarroja.

Este tipo de espectro es el que proporciona mayor información acerca de la estructura del plaguicida, además de que es necesario que la muestra a identificar deberá estar esencialmente pura libre de otros compuestos.

La absorción de luz infrarroja produce cambios en las vibraciones de una molécula. La molécula vibra constantemente: sus enlaces se alargan (y contraen) y se flectan unas con respecto a otras. El infrarrojo es una propiedad altamente característica de un compuesto orgánico.

El espectro infrarrojo nos ayuda a conocer la estructura de un compuesto por que nos indica que grupos se encuentran en una molécula, o no están en ella. Un grupo determinado de átomos da origen a bandas de absorción características, es decir un grupo específico absorbe luz de frecuencias determinadas.

Payne y Cox (1966) reportaron el análisis microinfrarrojo de varios plaguicidas clorados aislados de lodos, suelos, tejidos de peces y efluentes industriales acuosos. Las muestras fueron purificadas por medio de cromatografía en columna seguidas por cromatografía en capa fina, a menos de 10-50 μ g del plaguicida fue requerido. Se han reportado microtécnicas para el análisis infrarrojo de metoxiclor utilizando un microgramo de material (Moye, 1981).

-Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas es una poderosa y sensitiva herramienta en la identificación de insecticidas clorados. La espectrofotometría es altamente sensitiva ya que el tamaño promedio de las muestras para el análisis requiere de nanogramos para espectros satisfactorios; cuando va acoplado con un cromatógrafo de gases, que provee un medio de separación de los componentes; mientras que el espectrómetro de masas provee información estructural para la confirmación e identificación de insecticidas cloroorgánicos (Moye. 1981).

El peso molecular se puede determinar, aún para diezmilésimas de una unidad de masa, en espectrómetros más sofisticados. La espectrometría de masas es una técnica esencial para el uso de isótopos estables en la investigación de mecanismos de reacción y en el trabajo con trazadores. La distribución isotópica de átomos de cloro provee espectros que son característicos de un número dado de átomos de cloro en una molécula.

En el espectrómetro de masas se bombardean las moléculas con un haz de electrones energéticos, los que la ionizan y los rompen en muchos fragmentos, algunos de los cuales son iones positivos, y separa estos iones de acuerdo con su proporción de masa/carga. El espectro de masas es un registro de los números de las diferentes clases de iones-los números relativos de cada uno son característicos de cada compuesto.

El espectro de masas se vuelve una especie de huella digital para cada compuesto, ya que dos moléculas nunca pueden fragmentarse y ionizarse exactamente de la misma manera en el bombardeo electrónico.

Kantner y Mumma (1966); fueron los primeros en aplicar la ionización por impactos electrónicos en espectrometría de masas a estándares de insecticidas clorados y en residuos detectados en plantas. Las muestras fueron tomadas con trampas en el efluente de la columna del cromatografo de gases e introducidas como sólidos dentro de la fuente de ionización del instrumento del sector magnético. La información que se obtuvo es con referencia a los pesos moleculares al número de átomos de cloro en la molécula y modelos de fragmentación.

Rankin, 1971; reportó la aplicación de iones negativos en la ionización por impactos electrónicos, en un número de plaguicidas; como los aplicados a los organoclorados, los cloros alifáticos fueron fácilmente perdidos, conduciendo a la formación de iones cloro altamente intensos y también a grupos m/e 70-75. La presencia de iones cloro negativos en el espectrómetro de masas ayuda al resultado en una interacción (M+Cl) como fue visto para el p,p'-DDT.

La aplicación de campos de ionización en espectrometría de masas para cuatro insecticidas ciclodienicos clorados han sido reportados (Safe, et al. 1973).

- Radiactividad.

Los métodos de compuestos marcados son extensivamente usados en toda investigación biológica, especialmente en el área toxicológica. Por reacciones nucleares es posible obtener los isótopos de casi cualquier elemento. Estos se pueden incorporar por síntesis orgánica o inclusive biológicas en un determinado compuesto. Esta variante en una sustancia química puede detectarse y cuantificarse por diversas técnicas químicas estándares. Algunas técnicas que utilizan los compuestos marcados son la radioinmunoanálisis, el análisis por dilución isotópica, la autorra-

diografía contadores de centelleo, etc.

Se citará sólo algún ejemplo de aplicaciones en toxicología. - Las sustancias químicas marcadas especialmente en forma específica permiten dilucidar su biotransformación, ya que la marca - perdura en los productos que se transforman; además se puede seguir su toxocinética.

El análisis por dilución isotópica permite efectuar determinaciones aún cuando sólo hay muestras muy pequeñas disponibles. - Una cantidad conocida de un compuesto marcado de la sustancia a ser detectada es añadida a la muestra biológica. Después se separa una fracción del compuesto por cualquier técnica conveniente y se determina la dilución que ha sufrido el compuesto marcado.