

BIBLIOTECA FAC. DE QUIMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

EFFECTOS CRONICOS DE LOS INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS Y
ORGANOFOSFORADOS EN EL HOMBRE

TESIS

que para obtener el título de

QUIMICO

presenta

EMMA GUADALUPE CASTELLANOS TORTOLERO

México, D. F.

1975.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA _____
PROC. Mit 67



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

EFFECTOS CRONICOS DE LOS INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS Y
ORGANOFOSFORADOS EN EL HOMBRE

TESIS

que para obtener el título de

QUIMICO

presenta

EMMA GUADALUPE CASTELLANOS TORTOLERO

México, D. F.

1975.



QUIN-04

PRESIDENTE:

Prof. Ramón Vilchis Zimbrón

VOCAL:

Prof. Gloria Pérez de Guzmán

SECRETARIO:

Prof. Jorge Mencarini Peniche

PRIMER SUPLENTE:

Prof. Alejandro Blanco Labra

SEGUNDO SUPLENTE:

Prof. Beatriz Medina Jiménez

Sitio donde se desarrolló el tema:

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUIMICA

Nombre del Sustentante:

EMMA GUADALUPE CASTELLANOS TORTOLERO

Nombre del Asesor del Tema:

DRA. GLORIA PEREZ DE GUZMAN

A mi esposo

Alma gemela a la mía, compañero de mi realización

A mi hija

Proyección de mi ser, mi mejor alicien

A mis padres

Con amor y gratitud

A mis hermanos

Con todo cariño

A la memoria de mi abuelita

Rosario Padilla de Tortolero

A mis maestros y amigos

Con especial afecto

**Hago patente mi más sincero agradecimiento a las Doctoras
Gloria Pérez de Guzmán y Blanca Raquel Ordóñez de la Mora,
por la dirección y consejos que me brindaron en la elaboración
de este trabajo.**

INDICE

	Página
Capítulo I	8
Capítulo II	13
Capítulo III	37
Capítulo IV	47
Referencias Bibliográficas	49

SUMARIO

CAPITULO I

- 1.- Justificación
- 2.- Objetivo

CAPITULO II

Presentación de datos sobre las investigaciones llevadas a cabo en el extranjero y en el país.

- 1.- Insecticidas Organoclorados
 - 1.A. Generalidades
 - 1.B. Acumulación
 - 1.C. Metabolismo
 - 1.D. Efectos de los insecticidas organoclorados
 - 1.D.1. Efectos Respiratorios
 - 1.D.2. Efectos Cardiovasculares
 - 1.D.3. Efectos Nefrológicos
 - 1.D.4. Efectos sobre la Fisiología Celular
 - 1.D.5. Efectos Hematológicos
 - 1.D.6. Efectos Digestivos
 - 1.D.7. Efectos Nutricionales
 - 1.D.8. Efectos Mutagénicos y Teratogénicos
 - 1.D.9. Efectos Reproductivos
 - 1.D.10. Efectos Cancerígenos

1.D.11. Efectos Enzimáticos y Hormonales

1.D.12. Efectos Neurológicos

2.- Insecticidas Organofosforados

2.A. Generalidades

2.B. Metabolismo

2.C. Toxicidad de los compuestos organofosforados

2.D. Mecanismo de reacción entre los compuestos organofosforados
y la colinesterasa

2.E. Neurotoxicidad de los compuestos organofosforados

CAPITULO III

Discusión

1.- Efectos Cardiovasculares y Neurológicos

1.A. Transmisión Axónica

1.B. Transmisión Sináptica

2.- Efectos Nefrológicos

3.- Efectos en la Fisiología Celular, Efectos Mutagénicos y Teratogé-
nicos

4.- Efectos Cancerígenos

5.- Efectos Nutricionales y Hormonales

CAPITULO IV

Conclusiones

CAPITULO I.

1/o.- JUSTIFICACION.- Al aumentar la población y haber cada vez mayor urgencia de alimentos, se han incrementado las áreas de cultivo en base al uso, cada vez más difundido, de fertilizantes, compuestos químicos no siempre inocuos y que a veces han resultado peligrosos para la integridad biológica de numerosos organismos.

Asimismo, los insecticidas han sido necesarios para la agricultura y como una de las armas principales en la lucha contra diversas enfermedades transmitidas por vectores, especialmente artrópodos, como el paludismo, la enfermedad de Chagas, la peste, el tifus exantemático, la fiebre amarilla, la encefalitis, etc., enfermedades que en los países en desarrollo, entre ellos el nuestro, han sido problemas de capital importancia, ya que dependen íntimamente del medio ambiente. Por ello, cuando se ha tratado de resolver este difícil problema en la mayor parte de estos países, donde la enfermedad y la pobreza forman un círculo vicioso y donde el mejoramiento apreciable del medio es prácticamente inasequible por su costo, la alternativa más práctica ha sido la utilización de estas sustancias químicas (1).

En los difíciles años de la Segunda Guerra Mundial, el DDT contribuyó a proteger a gran número de soldados contra el tifus y el paludismo. Asimismo, gracias al empleo persistente de sustancias organocloradas, se han reducido los índices de mortalidad y morbilidad en países como la India, Ceilán y México, en donde el paludismo era uno de sus principales problemas (2).

En México, según cálculos oficiales, las pérdidas ocasionadas por plagas y enfermedades equivalen a 2 222 millones de pesos en un año. Estadísticas norteamericanas estiman que como resultado del parasitismo animal, en todas sus formas, se pierden de 8 000 a 15 000 millones de dólares anuales; para contrarrestar dichas pérdidas sería necesario aumentar la superficie de cultivo en 120 millones de acres (3).

Según cálculos efectuados por la Organización de las Naciones Unidas, se pierde anualmente la cifra de 33 millones de toneladas de cereales destruidos por insectos, cantidad con la que podría alimentarse a 150 millones de personas durante un año (3).

Por otra parte, el desarrollo de nuestra civilización ha causado considerables daños al ambiente y a los millones de seres vivos que lo habitan. " La contaminación de la tierra, el aire y el agua, del mundo, " dice Norman Cousins, "es la enfermedad más rápida de propagación de la civilización"; por lo que la devastación y contaminación de la tierra se ha convertido de la noche a la mañana en la preocupación principal de nuestro tiempo.

Durante cientos de años se tenía la idea de que la tierra, el agua y el aire no podían faltar, y se han usado como si se poseyeran en cantidades inagotables. Ahora se sabe que dicha capacidad tiene sus límites y hay que enfrentarse a estas limitaciones. Los ríos y los lagos están contaminados con aguas negras y desechos industriales hasta el

punto de que amenazan la vida animal y vegetal. En muchas partes del país se ha dicho que las aves se escasean rápidamente como consecuencia de los pesticidas que se utilizan para destruir insectos. Y así se advierte que debido al descuido en el manejo de estas sustancias, se supone que puede hallarse DDT en la grasa humana cuya trascendencia se ignora aún.

La persistencia natural de algunos insecticidas permite su transporte de un organismo a otro, a través de los alimentos. Un estudio realizado en 1954, demostró que el DDT estaba presente en todos los alimentos de los restaurantes analizados en el Estado de Washington. Así mismo, en una revisión efectuada en 1961, se encontró que la contaminación por DDT en la leche era casi universal (4, 5).

Impulsado por informes sobre el hallazgo de crecientes residuos de DDT en los alimentos, la Administración de Alimentos y Drogas de la Unión Americana (F. D. A.).confiscó en marzo de 1970 varias toneladas de salmón (12 780 Kgs.) del Lago Michigan, que tenían una concentración de 20 a 35 p.p.m. de DDT (6).

Debido al mal empleo de estos productos, se han registrado varios problemas de intoxicación aguda en diversas partes del mundo. En nuestro país, por ejemplo, en Ciudad del Mante, se atendieron 266 casos de intoxicación aguda por insecticidas organofosforados que se utilizaban en la región, para uso agrícola, entre los trabajadores del campo que carecían de protección (7) Y en Tijuana, Baja California,

estas mismas sustancias organofosforadas produjeron la intoxicación de 559 personas, en su mayoría niños, por haber usado el pesticida en la fumigación del camión que transportaba la harina, la que posteriormente fue utilizada en la preparación del pan que consumió la población del lugar (8).

Por ello, consideramos que con una mayor conciencia y una educación adecuada sobre la manipulación de estas sustancias, los accidentes se reducirán y así se podrán seguir usando estos productos que la ciencia y la tecnología han puesto para mejorar las condiciones de vida.

2/o.- OBJETIVO.- A pesar de que la contaminación ha hecho estragos desde hace mucho tiempo, es hasta hace algunos años cuando el problema se consideró de capital importancia, empezando a desarrollarse una serie de estudios en las diferentes ramas de este amplio campo. De ahí que empezaran a reconocerse diversos problemas, muchos de los cuales no han sido resueltos en la actualidad, siendo algunos efectivamente reales y otros sólo mitos. Ese fue uno de los motivos que me animaron a desarrollar una revisión bibliográfica sobre los efectos crónicos de los insecticidas organoclorados y organofosforados en el hombre.

Analizando detenidamente la literatura universal al respecto, se ha podido observar cómo desde hace ya tiempo existe una gran controversia sobre los efectos crónicos de los insecticidas en el hombre. Algunos autores sustentan la teoría de que estas sustancias tienen efec

tos nocivos a pequeñas dosis, en cambio, otros niegan esta toxicidad crónica en el hombre; pero ni unos ni otros hasta la fecha y de manera inobjetable, han podido demostrar su tesis. Por lo que me dedicaré a examinar varios de estos estudios.

La contaminación crónica, que es a la que específicamente deseo concretarme, se entiende como: "los problemas consecutivos a la exposición durante largo plazo a los contaminantes, en consecuencias habituales y en situaciones meteorológicas normales" (9).

Entre esos efectos crónicos y debido a que los insecticidas se han convertido en uno de los productos químicos de más uso en las últimas décadas, ha surgido la inquietud de si alguno de estos compuestos podrá tener una posible acción carcinogénica en el hombre, ya que los estudios realizados en los animales sobre la toxicidad de estas sustancias, parecen mostrar esos efectos mutagénicos y cancerígenos, así como alteraciones metabólicas, hecho que me indujo a adentrarme un poco más en el análisis de este tema.

Es posible también que si se llegara a través de este trabajo, a hacer patente la incógnita de los efectos crónicos en el hombre, sirviera de incentivo para una investigación más profunda sobre este tema que salvaguardara el desarrollo armónico de la ecología.

CAPITULO II.

PRESENTACION DE DATOS SOBRE LAS INVESTIGACIONES LLEVADAS
A CABO EN EL EXTRANJERO Y EN EL PAIS.

1.- INSECTICIDAS ORGANOCLORADOS.

1A.-GENERALIDADES.

Para entender mejor los efectos producidos por la contaminación crónica por estas sustancias, recordemos lo que decíamos en párrafos anteriores en relación con su definición como: "los problemas consecutivos a la exposición durante largo plazo a los contaminantes, en consecuencias habituales y en situaciones meteorológicas normales" (9). He de referirme brevemente a algunas características de estos insecticidas, así como al metabolismo de estos compuestos, ya que darán una pauta de su comportamiento en el organismo.

Así, se sabe que los insecticidas organoclorados son sustancias tóxicas de amplio espectro, que contienen átomos de cloro unidos a radicales orgánicos, lo que hace que estos compuestos sean de gran resistencia a la degradación química y biológica. De tal manera, que dependiendo del compuesto, el rango de degradación biológica, para transformar el 50% del insecticida, puede variar de 2 semanas a 2 años (10).

La tendencia a persistir de estos insecticidas ha originado que se acumulen y que a menudo se aprecie una respuesta tardía en algunos sis

temas ecológicos, como se manifestó en el Lago Clear, de California, donde la mortalidad de varias especies de peces ocurrió varios años después de la aplicación de sustancias organocloradas. También sabemos cómo los insecticidas organoclorados tienen una presión de vapor muy baja; sin embargo, cuando una gran superficie de estas sustancias está expuesta a cantidades apreciables de vapor, encuentra en el aire su medio de transporte. Este vapor se condensa sobre las partículas coloidales suspendidas en el aire y de esa manera se puede transportar a distancias muy considerables (11). Por ello se dice que los pingüinos y las focas del Antártico, a gran distancia de la civilización, están contaminados con estas sustancias y que aún los peces alejados de los continentes posiblemente contienen de 1 a 300 p.p.m. de insecticidas en su mayoría (12, 13).- En los tejidos de los pájaros se han hallado hasta 10 p.p.m. (14). Sin embargo, una duda importante sobre los pesticidas es si se encuentran en el ambiente en concentraciones suficientes para producir efectos biológicos negativos realmente. Se ha visto que la concentración de DDT puede ser de 1×10^{-6} p.p.m. en el aire y en el agua de mar, y específicamente en el aire en áreas donde se ha aplicado este insecticida, de 0.1 a 20×10^{-3} p.p.m., cifras que no presentan riesgos para la salud por inhalación, según algunos autores (15).

1.B.-ACUMULACION.

Los compuestos organoclorados se caracterizan por ser muy poco solubles en el agua (0.04 p.p.m.) y muy solubles a las grasas, razón por la cual se acumulan en el tejido adiposo de los animales y el --

hombre, siendo esta acumulación proporcional al contenido de grasa en los órganos. Resultados de un monitoreo en más de 20 países, entre 1960 y 1970, fue dado a conocer por Kaloyanova-Simoonova y Fournier (16). Los resultados de dichos estudios indican que los niveles de DDT y sus análogos en el cuerpo humano variaban de país en país, tomándose en cuenta edad, sexo, raza y clase social, considerando a estos factores como variables demográficas que influyen en la frecuencia de distribución de los residuos de DDT en la población. Wasserman y colaboradores encontraron que los niveles de DDT en la India e Israel eran de 30.2 p.p.m. y de 19.2 p.p.m., respectivamente, mientras que en la República Federal Alemana el promedio era de 2.3 p.p.m. entre 1958 y 1962, época en la que los pesticidas fueron menos usados (17).

Experimentos realizados en animales con DDT y sus metabolitos demostraron la presencia de estas sustancias en el cerebro y nervios de la rata (18). Por otro lado, en los estudios realizados con personas ocupacionalmente expuestas, no se encontró una relación clara entre la concentración total de estos insecticidas en suero y el riesgo de exposición a dichas sustancias (19, 20).

Debido a las polémicas que se han suscitado acerca de los posibles efectos nocivos crónicos de estos insecticidas en el hombre, se han realizado diversos estudios en mujeres embarazadas, en niños recién nacidos, así como en la población general, para tratar de demostrarlos.

Estos trabajos desarrollados en placentas y sangre materna, muestran el paso de dichos compuestos por la barrera placentaria (21, 22, 23, 24).Kamarova y colaboradores enunciaron que cuando existen huellas de DDT en el calostro (0.3 mg/1) se presentan partos prematuros y los infantes tienden a tener un peso menor (25).Sin embargo, este hecho no ha sido comprobado por otros autores.

En una investigación realizada últimamente por Paccagnella y colaboradores en unas provincias de Italia, encontraron que la concentración de insecticidas organoclorados en el tejido adiposo, de ambas poblaciones en estudio, no difería, aunque la contaminación por estos compuestos era mayor en la provincia donde se utilizó más este tipo de insecticidas (26).Esto, quizás, se pudiera explicar si nos adentramos en el estudio realizado por Hayes y colaboradores en 1958, donde afirmaban que la capacidad de almacenamiento a estos insecticidas en el hombre es limitada (27).Para corroborar los conceptos enunciados por él y otros investigadores, estudió a 342 sujetos observando que los residuos de DDT no aumentaban de 1950 a 1958 (28).

1.C.-METABOLISMO.

La desaparición de los insecticidas del medio ambiente, se lleva a cabo por lixiviación, volatilización, adsorción, descomposición o metabolismo (29).Este último proceso, al cual nos vamos a referir, reviste una gran importancia, ya que:

- a. La duración de la acción tóxica puede relacionarse con la forma en la que el compuesto es metabolizado.
- b. La eliminación de este producto del cuerpo dependerá de las propiedades fisicoquímicas de las sustancias metabolizadas.
- c. La facilidad con la que puede reaccionar este compuesto estará limitada por los productos metabólicos, así como a la metabolización del insecticida.
- d. La toxicidad de estas sustancias puede aumentar o disminuir dependiendo del metabolito.

Existe cierto tipo de reacciones que pueden ser clasificadas en siete grupos que son los que cubren la mayoría de las biotransformaciones de los pesticidas.

Estas son :

- 1. Oxidación, en el sentido que un oxígeno, como oxhidrilo, toma parte o es postulado para tomar parte de uno o más pasos.
 - a. Hidroxilación de anillos aromáticos.
 - b. Oxidación de las cadenas laterales a alcoholes, cetonas o grupos carboxilo.
 - c. Ruptura de un éter o tioéter.

2. Deshidrogenación o deshidrohalogenación.
3. Reducción.
4. Conjugación
 - a. Formación de amida.
 - b. Formación de un complejo metálico.
 - c. Formación de un glucósido o ácido glucurónico.
 - d. Formación de un sulfato.
5. Reacciones hidrolíticas
 - a. Rompimiento de ésteres.
 - b. Rompimiento de amidas.
6. Reacciones de intercambio.
7. Isomerización.

1.D.-EFECTOS DE LOS INSECTICIDAS ORGANOCOLORADOS.

Se sabe que los insecticidas organoclorados penetran a los tejidos humanos a través de la piel, por inhalación, absorción por el tubo digestivo y posiblemente a través de la placenta. Se descomponen en el hígado y se excretan por la orina (30).

Entre los resultados que se obtuvieron de un trabajo realizado por Hayes y colaboradores, con voluntarios a los cuales se les suministraba

diariamente una dosis de DDT, fue la elaboración de una tabla con la dosis y la respuesta a dicho insecticida en el hombre. Este dato mostraba que dosis cien veces más grandes que las encontradas en la población en general, habían sido toleradas por los voluntarios del estudio por más de un año (31).

DOSIS RESPUESTA DE DDT EN EL HOMBRE.

DOSIS (mg/Kg/día)	OBSERVACIONES
No es conocido	Fatal.
16 - 286	Vómito inmediato, a altas dosis convulsiones.
10 *	Envenenamiento moderado en algunos.
6 *	Envenenamiento moderado en un hombre.
0.5	Tolerado por 21 voluntarios durante 21 meses.
0.5	Tolerado por trabajadores por 6 años y medio.
0.25	Tolerado por trabajadores durante 19 años.
0.004	Dosis de la población de Delhi, India, en 1964.
0.0025	Dosis de la población general de Estados Unidos de América, de 1953 a 1954.
0.0004	Dosis común de la población general de Estados Unidos de América (1971).

* Una sola dosis (accidental o suicidio)

Entre los trabajos realizados sobre los efectos crónicos de los insecticidas, se han estudiado:

1. Efectos respiratorios.
2. Efectos cardiovasculares.
3. Efectos nefrológicos.
4. Efectos sobre la fisiología celular.
5. Efectos hematológicos.
6. Efectos digestivos.
7. Efectos nutricionales.
8. Efectos mutagénicos y teratogénicos.
9. Efectos reproductivos.
10. Efectos cancerígenos.
11. Efectos enzimáticos y hormonales.
12. Efectos neurológicos.

1.D.1.-EFECTOS RESPIRATORIOS.

Debido a la exposición crónica a los insecticidas, Betsy y colaboradores observaron una mayor incidencia de asma, bronquitis crónica y sinusitis (32). Por otro lado, Bolko observó, en los trabajadores de industrias de insecticidas organoclorados, diversos cambios en la mucosa nasal y senos paranasales, que originaban frecuentes rinitis (33).

1.D.2.- EFECTOS CARDIOVASCULARES.

Estudios recientes realizados con animales, demostraron efectos y lesiones vasculares no específicos a nivel celular, así como un incremento en el colesterol, lo que ocasionó desarrollo de la arteriosclerosis (34, 35). Pruebas realizadas en individuos con una exposición ocupacional intensa, mostraron bradicardia, dolor en la región del corazón, una disminución en la función contractil del miocardio, variaciones irregulares en el electrocardiograma y elevaciones en las presiones sistólica y diastólica. También se observó un aumento en el colesterol (36, 37, 38). Otros estudios no han confirmado estos hechos.

1.D.3.- EFECTOS NEFROLOGICOS.

La posibilidad de que los riñones sean afectados por algunos insecticidas organoclorados, se ha convertido en la preocupación de algunos investigadores que han desarrollado una serie de trabajos, sólo en animales, en los que se manifiestan alteraciones nefrológicas que llegan hasta la necrobiosis y parcial necrosis de las células epiteliales. Todo esto se acompaña de desórdenes en la adaptación y función de excreción de nitrógeno en dichos órganos (39, 40, 41). Este último problema, así como el incremento de urea y creatinina en sangre, también se manifestaron en personas ocupacionalmente expuestas por varios años (42, 43, 44).

Sin embargo, un estudio realizado por Reins afirma que los efectos renales se deben a alteraciones secundarias en el sistema hemodinámico,

por lo que el mal funcionamiento renal no se puede atribuir a dichos insecticidas (45).

1.D.4.-EFECTOS SOBRE LA FISIOLOGIA CELULAR.

Nuevos trabajos en animales de experimentación, sobre fisiología celular, han demostrado cómo los insecticidas organoclorados, en especial el DDT, tienen efectos sobre la síntesis de RNA, así como un efecto deletéreo sobre el DNA (46, 47, 48, 49). También se habla sobre los cambios de energía en las células cerebrales (40, 50). Otros autores se refieren a cambios morfológicos que llegan a la destrucción de la célula, caracterizándose por cambios en el citoplasma (pronunciada vacuolización) y posteriormente en el núcleo, redistribuyendo la cromatina y apreciándose unas protusiones en la membrana nuclear (51, 52). Así mismo, se refieren a un aumento en la ingestión de oxígeno por las mitocondrias (53). Estudios realizados sobre este mismo tema en fetos humanos, de madres expuestas a estos insecticidas, así como en trabajadores, presentaron una reducción en el RNA y glucógeno de las células hepáticas, las cuales mostraron vestigios patológicos (40, 54, 55).

1.D.5.-EFECTOS HEMATOLOGICOS.

Fumarola y colaboradores encontraron plasmocitosis en ratas (56). Trabajos realizados con personas ocupacionalmente expuestas demostraron la incidencia de leucopenia leve y anemia hipocrómica; en cambio, la

trombocitopenia fue observada sólo en trabajadores que estaban en contacto con hexaclordano y DDT (57, 58).

Paccagnella también observó una disminución en el número de leucocitos de los sujetos ocupacionalmente expuestos, confirmando lo encontrado por Davignon y colaboradores en 1968. (26, 58). Sin embargo, Christophers refiere cómo la hematotoxicidad de estos pesticidas aún es indeterminada, ya que no existe una posibilidad de establecer una relación cuantitativa entre el grado de exposición y la incidencia a las enfermedades hematológicas (59).

1.D.6.-EFECTOS DIGESTIVOS.

Hay autores que afirman que en personas ocupacionalmente expuestas a insecticidas organoclorados, por más de 10 años, se incrementa la acidez gástrica, por aumento de las funciones pepsinógenas, así como de sórdenes en la función hepática (60). Otros estudios refieren cómo el DDT estimula una proliferación excepcional del retículo endoplásmico (61). Algunos otros hablan sobre las lesiones histopatológicas que se producen en el hígado y un aumento considerable en el peso de este órgano (62, 63, 64).

La estimulación de las enzimas que se encuentran en dicho órgano es de capital importancia teniendo repercusión dentro de la fisiología celular (65, 66, 67, 68).

Se ha llegado a determinar en estudios realizados en ratas, tumores, algunas veces asociadas con metástasis (69).

Los efectos hepáticos en personas ocupacionalmente expuestas han sido estudiados, pero no se ha encontrado evidencia de alguna anomalía en su funcionamiento debido a estos insecticidas (70).

Matkouskii y colaboradores refieren ciertas manifestaciones patológicas en el sistema hepatobiliar en pacientes con intoxicación crónica por pesticidas (71), sin embargo, parece aún prematuro hablar sobre ellas.

1. D.7.-EFECTOS NUTRICIONALES.

Diversos estudios realizados en animales, han demostrado cómo la ingestión de DDT reduce el almacenamiento de vitamina A en el hígado (72, 73, 74, 75, 76).

Otro aspecto que también se ha estudiado en animales de experimentación, es la interacción entre el nivel nutricional y el "stress" tóxico, que afectan el camino de detoxificación (77, 78).

Debido a la preocupación que existe en el tercer mundo por la desnutrición, se llevaron a cabo estudios en ratas para determinar si la toxicidad de los insecticidas organoclorados aumentaba con la desnutrición, encontrándose que no había correlación alguna (79, 80).

1.D.8.-EFECTOS MUTAGENICOS Y TERATOGENICOS.

Ha surgido una gran inquietud en estos últimos años por determinar si existen efectos mutagénicos, así como teratogénicos por estos insecticidas.

Existen algunos estudios al respecto en animales que afirman la mutagenicidad de algunos de estos compuestos (38, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88).

También se han publicado estudios muy interesantes acerca de la teratogenicidad de los insecticidas, los que producen muerte fetal, anormalidades congénitas y crecimiento retardado, en diversos animales (89, 90, 38, 86, 91, 92, 93, 94). En el hombre no se ha comprobado nada al respecto.

1.D.9.-EFECTOS REPRODUCTIVOS.

Dentro de estos efectos que se han encontrado en la reproducción, podemos anotar la influencia que tienen estos compuestos en el desarrollo de las crías de ratas que fueron engendradas por hembras que habían recibido estos insecticidas. En esta misma investigación se observaron diferencias en algunos de los órganos de los animales en estudio y a concentraciones de 200 a 300 p.p.m., la muerte de las hembras en el período de gestación. A menor concentración se encontraron ciertos efectos adversos en la reproducción (95).

Algunos autores afirman la inexistencia de efectos adversos en el

fenómeno reproductivo. (96, 97, 98, 99) Sin embargo, otros mencionan lesiones histopatológicas que llegan hasta la degeneración endotelial y polioencefalomalasia (97, 100).

Dikshit y colaboradores refieren cambios hipotróficos y atróficos en los testículos y una total represión en la espermatogénesis, en animales de experimentación (101).

1.D.10.-EFECTOS CANCERIGENOS.

Diversos estudios en animales han demostrado la aparición de tejido degenerativo y proliferación celular en diversos órganos, especialmente en testículos, hígado, riñones y pulmones (102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111). Debido a lo anterior, se habla sobre la posibilidad de que estas sustancias tengan también efectos oncogénicos en el hombre; sin embargo, este hecho no ha sido comprobado (112, 113, 114, 115).

1.D.11.-EFECTOS ENZIMATICOS Y HORMONALES.

Se han hecho diversos experimentos en animales de experimentación, para demostrar cómo los insecticidas organoclorados afectan a la mayoría de las enzimas, a veces inhibiéndolas, como en el caso de las enzimas ATP asas; (116) otras reduciendo las deshidrogenasas (117, 118, 119, 120) y disminuyendo la actividad de las aminotransferasas, de las colinesterasas y de la deshidrogenasa láctica (120, 121, 122, 123, 124).

Sin embargo, en algunos otros casos estimula la actividad de las enzimas glucogénicas (125, 126, 127) de las enzimas microsomales del hígado, (128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135) de la fosfatasa alcalina, de la acetil colinesterasa, de la colinacetilasa y de las ATP asas del hígado (136, 137, 138, 139).

En el estudio de los efectos endocrinológicos se han publicado trabajos sobre cómo estos insecticidas organoclorados atrofian las funciones gonadotrópicas en animales de experimentación. (140). Además, estimulan la producción de algunos esteroides aumentando el peso de ciertos órganos (141, 142, 143, 144, 145, 146). En algunos casos se observó con animales de experimentación, que estos insecticidas inhiben la producción de corticosteroides en el hígado (147, 148, 149).

1.D.12.-EFECTOS NEUROLOGICOS.

Los trabajos realizados sobre los efectos en el sistema nervioso en ratas, han demostrado que altera la frecuencia y la amplitud de las ondas en el E. C. G., existiendo la posibilidad de que afecten al encéfalo causando un foco de excitación en él (150).

Algunos autores refieren cómo el DDT produce alteraciones inesperadas, aunque generalmente se observa hiperexcitación y temblor, síntomas que son similares a los que produce el fenobarbital (151).

Estudios realizados con dieldrín y el heptaclor en ratas, afirman que la toxicidad de estos compuestos no afectan las funciones del sistema ner-

vioso, (152, 153) aunque se ha asociado la existencia de residuos de diel
drfn con la presencia de convulsiones (153) .

Al desarrollar una serie de investigaciones en trabajadores ocupa-
cionalmente expuestos, se observaron alteraciones funcionales en el sistema
nervioso central que se manifestaban con astenia, distenia vegetativa, así
como patología en la porción periférica de este sistema, (154) que es simi-
lar a lo que se asocia con la hepatitis tóxica. La excreción de catecolaminas
(epinefrina y norepinefrina) junto con las manifestaciones del sistema nervioso,
facilitan el diagnóstico de dicha patología (155). También en este caso se pre
sentan efectos demostrados por una electromiografía anormal, (156) método
que nos ayuda a detectar rápidamente la función del nervio y el músculo.

Salik Hoozhaev y colaboradores observaron en agricultores altera-
ciones olfatorias que se manifiestan en la disminución de la respuesta a una
estimulación del trigémino, así como síntomas en las áreas centrales del ana
lizador olfatorio (157).

Zarya enuncia cómo granjeros expuestos a estos insecticidas or-
ganoclorados, presentaron una incidencia en ciertas anomalías en el ojo:
el 86.4% mostró sensibilidad corneal; el 6.5% glaucoma; el 58.7% tenfan anor
malidades en la tensión intraocular y el 4.8% mostró disminución de la agude-
za visual (158). Estos hallazgos no han sido reportados por ningún otro autor.

2.-INSECTICIDAS ORGANOFOSFORADOS.

2.A.-GENERALIDADES.

Ciertas sustancias químicas se clasifican comúnmente como compuestos organofosforados, debido a que contienen uno o más átomos de fósforo químicamente unidos a radicales orgánicos. Desde 1930 se descubrió que podían ser utilizados como agentes de guerra, por su daño al sistema nervioso y que además poseían notables propiedades insecticidas, en dosis extremadamente bajas.

Los insecticidas organofosforados son generalmente insolubles en agua, solubles en solventes orgánicos y a veces muy volátiles, lo que hace que se vaporicen en forma inmediata dejando muy pocos residuos en los lugares donde se depositan. Tienen la ventaja de ser eliminados muy rápidamente de los tejidos animales o humanos, por lo que contrariamente a los insecticidas organoclorados, no se acumulan. Además, son fácilmente hidrolizados, por lo que el producto puede desaparecer en términos de 150 a 200 días dependiendo de las condiciones ambientales (159).

2.B.-METABOLISMO.

Los compuestos organofosforados son insecticidas que se caracterizan por no persistir en el ambiente. Debido a lo anterior, es importante conocer su metabolismo para entender el proceso de intoxicación, detoxificación y resistencia.

La información del comportamiento químico y reacciones de estos compuestos en un sistema no viviente, como el ambiente, es esencial por los posibles riesgos que presentan para la salud humana, su longevidad en el ambiente y su eficacia para el control de insectos.

Los compuestos organofosforados son metabolizados por 4 clases generales de reacciones que están incluidas en los siete grupos mencionados en el principio de este capítulo, en el inciso 1.C. Metabolismo.

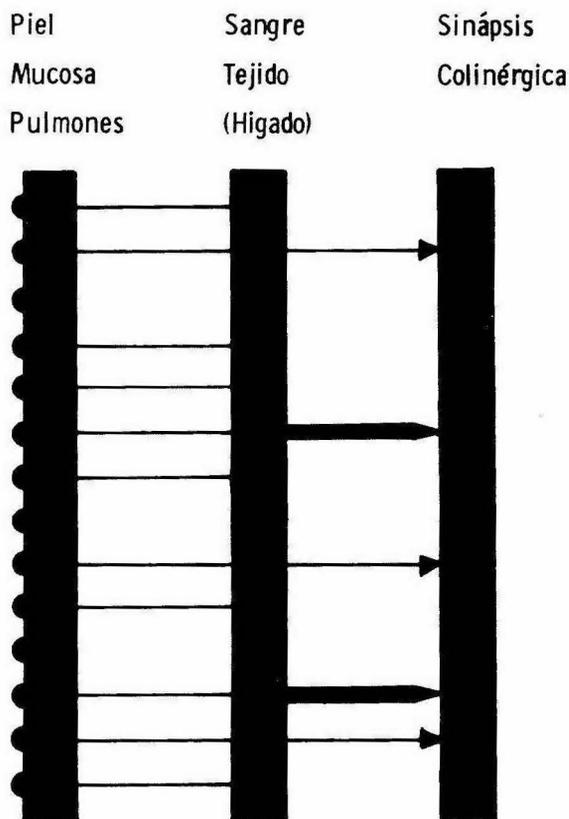
Estos compuestos se van a ver afectados por factores físicos y químicos como luz, temperatura, oxígeno y solventes (160).

2.C.-TOXICIDAD DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.

La toxicidad de los compuestos organofosforados es preferentemente debido a la inhibición de la colinesterasa. Estos compuestos son absorbidos en el cuerpo humano a través de varias vías, incluyendo la piel, pulmones, región gastrointestinal y conjuntiva (Fig. 1). Alguno de ellos se usa para el tratamiento del glaucoma y la miastenia gravis. Los compuestos más tóxicos son los agentes de guerra cuya dosis letal para el hombre se estima en un rango de miligramos o menos (161). Los compuestos organofosforados son poderosos inhibidores de las hidroxilasas del éstercarboxílico, incluyendo la acetilcolinesterasa y la colinesterasa. La primera está presente en los eritrocitos humanos, nervios, sistema músculo esque-lético y la colinesterasa se encuentra en el plasma y el hígado, siendo sintetizado en éste último, por lo cual su actividad es un indicador sensible

Fig. No. 1.

Modificación de la toxicidad de los compuestos organofosforados en vivo.



Círculos negros: Moléculas de compuestos organofosforados.
 Barras verticales: Indican tejido.
 Líneas horizontales: Penetración del compuesto organofosforado en los tejidos.
 El grosor de la línea indica la toxicidad.

del funcionamiento hepático (162).

Se considera que la colinesterasa excita los músculos lisos y el car
díaco y provee colina libre de la síntesis de la acetilcolina, por hidrólisis
de la butirilcolina o por disociación de una colina conjugada (163).

El efecto de los compuestos organofosforados se puede explicar pri-
mordialmente , si no es que completamente, por la inhibición de la acetilcolli-
nesterasa en la sinapsis colinérgica (161).

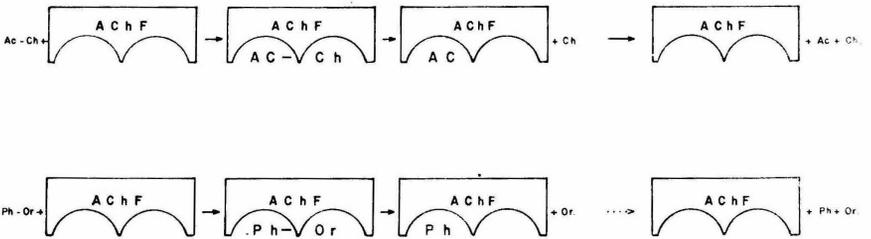
En la sinapsis colinérgica, la acetilcolina es liberada de la termina-
ción del nervio, como el transmisor neurohumoral, en respuesta al impulso
nervioso y se inicia la excitación reaccionando con el receptor. La acetil-
colina es después hidrolizada de la siguiente manera:

1. Se une a la acetilcolinesterasa atacando su nitrógeno cuater-
nario al sitio aniónico y su grupo carboxílico al sitio estérico
de la acetilcolinesterasa, formando así un complejo enzima-
sustrato (161).
2. La colina se libera dejando a la diacetilcolinesterasa.
3. Después ésta reacciona con el agua, disociándose en ácido
acético y la acetilcolinesterasa activada.

La reacción se completa rápidamente y la sinapsis está lista para el
siguiente impulso (Fig. 2).

Fig. No. 2.

REACCIONES DE LA ACETILCOLINESTERASA



En caso de intoxicación, la acetilcolinesterasa se une con el compuesto organofosforado y el residuo orgánico disociado deja al grupo fosfato unido al sitio estérico de la acetilcolinesterasa. Así que esta acetilcolinesterasa fosforilada se disocia muy lentamente, por lo que se dice que prácticamente la inhibición es irreversible (Fig. 2). Como resultado de la inhibición de la acetilcolinesterasa las moléculas de acetilcolina se acumulan en la sinapsis, causando inicialmente excesiva excitación y más tarde bloqueando la transmisión sináptica (161).

La toxicidad de estos compuestos en vivo no es semejante a la actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa in vitro, debido a las diferencias del metabolismo en el cuerpo.

La proporción en la que estos compuestos son absorbidos y transportados varía, dependiendo de la naturaleza del compuesto, el vehículo y las características de las puertas de entrada.

Una proporción importante de estos compuestos no reaccionan en la sinapsis colinérgica, porque estos compuestos organofosforados se pueden unir con la colinesterasa no sináptica o bien se detoxifican en el hígado u otros sitios. Por otro lado, puede suceder que estos compuestos sean convertidos en derivados más tóxicos. Por ejemplo, el paratión que inhibe el 50% de la colinesterasa a una concentración de 2×10^{-6} M in vitro es convertido en el hígado en paraxón, que inhibe el 50% de la colinesterasa a una concentración de 10^{-4} M y que tiene una LD_{50} de 0.4 mg/Kg para la rata, en cambio, el paratión es de 3 mg/Kg. (161).

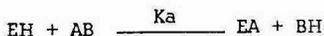
La actividad sináptica de la acetilcolinesterasa sólo se ha medido experimentalmente por Namba y Grob en 1970, (164) por lo que la actividad de la colinesterasa en sangre es usada para determinar el grado de inhibición de la acetilcolinesterasa sináptica.

Los signos y los síntomas de intoxicación debido a compuestos organofosforados se presentan cuando más del 50% de la colinesterasa del plasma o de la acetilcolinesterasa de los eritrocitos es inhibida.

Como la inhibición por organofosforados es irreversible, el restablecimiento de la colinesterasa es probablemente debido al reemplazamiento y no a la reactivación. El restablecimiento del tejido con colinesterasa y la actividad de detoxificación se lleva a cabo a largo plazo; exposiciones repetidas de estos compuestos organofosforados aún a niveles bajos de toxicidad disminuyen el mecanismo de protección, produciendo una inhibición mayor que la del nivel de entrada.

2.D.- MECANISMO DE REACCIÓN ENTRE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS Y LA COLINESTERASA.

Los compuestos organofosforados reaccionan con la colinesterasa para producir una enzima parcialmente fosforilada. Esta reacción es progresiva y depende de la temperatura (165).



EH = Enzima libre

AB = Ester de un ácido fosforado

EA = Enzima fosforilada

BH = Primer producto

Ka = Constante de proporcionalidad bimolecular para la combinación de la enzima libre y el éster del ácido fosfórico.

Esta reacción bimolecular muestra una cinética de primer orden pues la concentración del inhibidor es 10 veces menor que la concentración de la enzima.

El proceso de inhibición se puede explicar mediante el siguiente mecanismo, en el cual, primero se forma un complejo y después la fosforilación.

El modelo del sitio activo de la acetilcolinesterasa propuesta por Krupka en 1964 (166) es usada como ilustración (Fig. 3). En dicho esquema, B es el grupo básico (histidina, imidazol, nitrógeno), OH es hidroxilserina, HA es un grupo acídico hidroxiltirosina y S es el sitio aniónico.

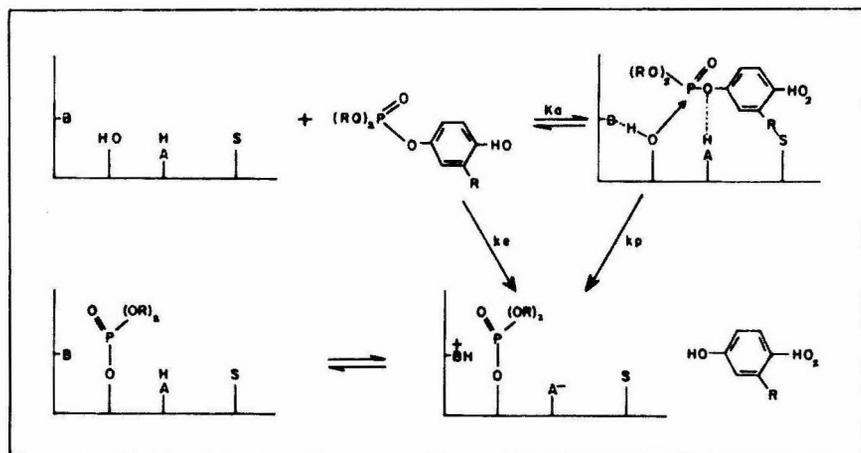
ke = Constante de inhibición bimolecular

Ka = Constante de equilibrio para la formación del complejo enzima inhibidor.

Kp = Constante de fosforilación

Fig. No. 3.

Inhibición de la acetilcolinesterasa por un éster organofosforado.



De acuerdo con este mecanismo de inhibición la fosforilación de la acetilcolinesterasa se lleva a cabo por un ataque de la hidroxilserina (OH) al átomo de fósforo y la reacción empieza por la catálisis de partes básicas y ácidas en el sitio activo. La enzima fosforilada que se obtiene es incapaz de catalizar la hidrólisis de la acetilcolinesterasa.

Este estudio sobre la relación entre la estructura química de los ésteres organofosforados y la inactivación de la acetilcolinesterasa ha demostrado que la actividad de la anticolinesterasa de los ésteres organofosforados, depende grandemente de la reactividad del éster, así como de las propiedades estéricas del sitio activo (167).

2.E.-NEUROTOXICIDAD DE LOS COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS.

En la revisión bibliográfica realizada se encontró que todos los estudios referentes a estos compuestos mencionaban los efectos de estos insecticidas sobre el sistema nervioso, encontrándose que ya desde 1953, Barnes y colaboradores realizaron experimentos con gallinas, en las que se producía insensibilidad, cuando ingerían dosis entre 0.1 y 0.3 mg/Kg de ciertos ésteres organofosforados (168).

El compuesto original estudiado fue el fosfato de triotilo, el cual producía ataxia y algunas veces parálisis permanente, después de 8 a 14 días de su administración (169).

Otras condiciones crónicas producidas por estos compuestos fueron estudiadas por diversos investigadores, realizando experimentos en animales, así como observando problemas de personas ocupacionalmente expuestas, encontrándose alteraciones en el sistema músculo-esquelético, que se manifestaban con contractura, fasciculación y debilidad muscular (170). También Kibler y colaboradores observaron necrosis en las ratas en las que había un exceso de acetilcolina, después de la exposición a estos insecticidas (171).

Otros autores refieren efectos sobre el sistema nervioso central, entre las personas ocupacionalmente expuestas, por más de 3 años. Se observó que cuando existían concentraciones de 0.1 mg/Kg de algún insecticida organofosforado muy potente, se producía ansiedad, impaciencia, deterioro de la memoria y defectos al hablar. Con otros ésteres organofosforados menos tóxicos, la dosis necesaria para producir estos síntomas era mayor (170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 58).

CAPITULO III

DISCUSION

Trataremos de ir analizando las posibles alteraciones que originaron las respuestas biológicas antes mencionadas, desarrollando en este capítulo los efectos fisiopatológicos; es decir, trataremos de ir relacionando los signos y síntomas formando cuadros que puedan justificar dichas alteraciones (177).El conocimiento de las anomalías funcionales de un tejido u órgano con cambios estructurales concomitantes o sin ellos dará como resultado un mejor entendimiento de los posibles daños producidos por estos insecticidas (178).

1.-EFECTOS CARDIOVASCULARES Y NEUROLOGICOS.

Se ha estudiado cómo los insecticidas organoclorados y organofosforados originan, en animales de experimentación y personas ocupacionalmente expuestas, alteraciones en la transmisión del impulso nervioso, por lo que nos detendremos a estudiar este fenómeno.

El impulso nervioso se transmite en dos formas:

- a. Por vía axónica hacia otra neurona, célula efectora o sensitiva.
- b. Por vía sináptica, en la unión de dos terminales o en la porción terminal de un axón y la parte efectora correspondiente.

1. A.-TRANSMISION AXONICA.

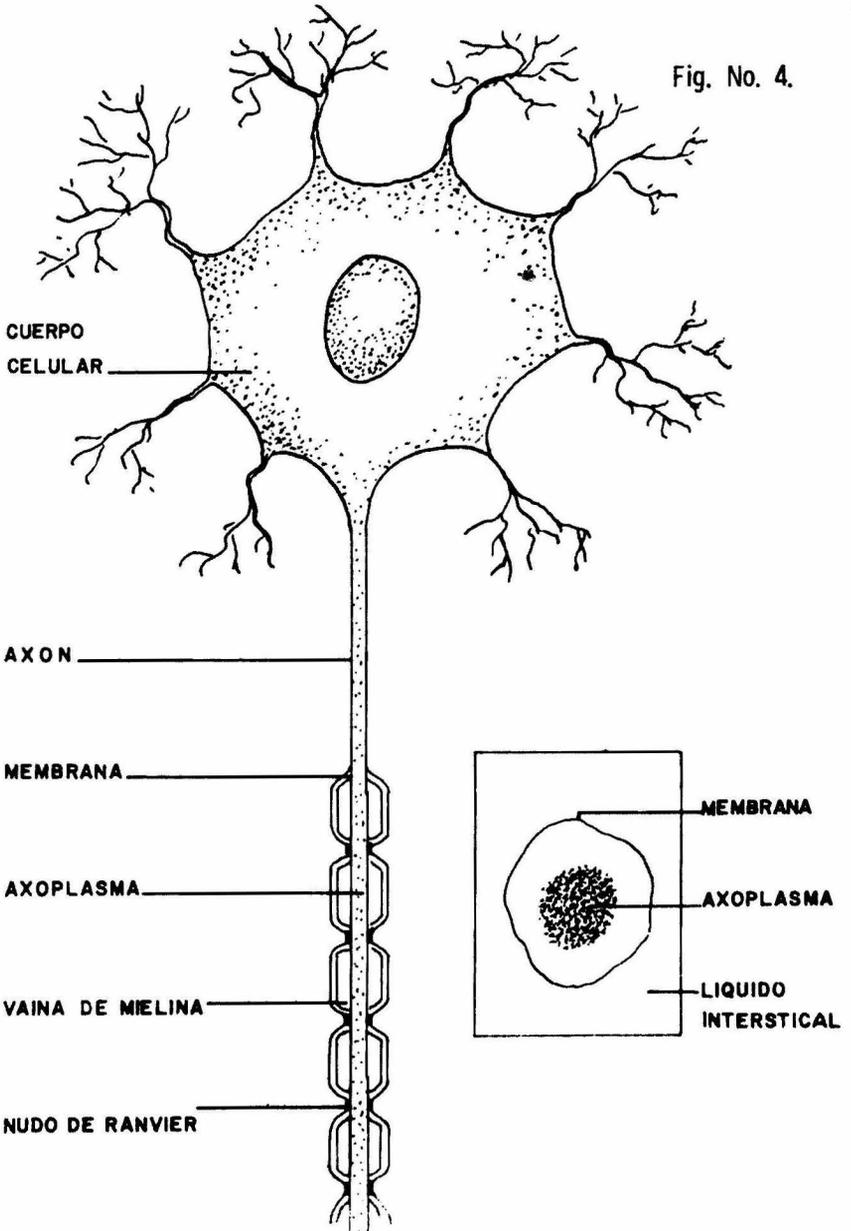
La función de una fibra nerviosa es conducir impulsos de un sitio del cuerpo a otro. Dichas fibras nerviosas son prolongaciones filiformes y largas de las células nerviosas llamadas neuronas. (Fig. 4) cuyos cuerpos están situados principalmente en el cerebro y la médula espinal, aunque hay algunos en los ganglios y fuera del sistema nervioso central. Las fibras nerviosas van de una parte del sistema nervioso central a otra, o a los nervios periféricos.

El mecanismo de transmisión de los impulsos por las fibras nerviosas también se aplica a la transmisión de impulsos en las fibras musculares y en la superficie del cuerpo de las células nerviosas en el sistema nervioso central.

Las neuronas constan de una prolongación fibrosa y larga llamada axón o cilindroeje, que contiene en el centro una substancia en estado de gel llamada axoplasma, rodeada por una membrana que las separa del líquido intersticial.

El primer requisito para la conducción de un impulso nervioso es que se establezca un potencial eléctrico a través de la membrana del cilindroeje; a ésto se da el nombre de potencial de membrana y resulta de las diferencias de concentración de ciertos iones en ambos lados de la membrana. Esta membrana transporta, de manera activa, algunos iones de líquido intersticial hacia el axoplasma y otros en sentido inverso. Para la conducción nerviosa, lo más importante es el transporte activo de sodio

Fig. No. 4.



del axoplasma al líquido intersticial. Al disminuir la cantidad de sodio dentro del axoplasma aparece un potencial de acción.

Al pasar los iones de sodio positivos al exterior, queda dentro de la membrana un gran vacío de iones positivos, tornándose muy electro negativa. Este es el estado normal de reposo de la fibra nerviosa. Como los iones de potasio son difusibles por la membrana, la carga eléctrica negativa hace que penetren en gran número al nervio, y llenen parcialmente el vacío que dejaron los iones de sodio.

Cuando los iones de sodio positivos atraviesan la membrana, ésta se torna súbitamente positiva en el interior y negativa hacia afuera. Este estado se llama despolarización y es contrario a la usual positividad externa y negatividad interna. Es en este estado de la fibra, cuando se produce el impulso que cursa por ambas direcciones.

Inmediatamente después que ha pasado la onda de despolarización por la fibra nerviosa al interior de ésta, permanece con carga positiva por el gran número de iones de sodio que se han difundido. De esta manera la membrana vuelve a tornarse impermeable para los iones de sodio, volviéndose a crear electronegatividad dentro de la membrana y cargas eléctricas positivas en su exterior, fenómeno que se llama repolarización (179).

Cuando existe una concentración de 0.1 mg. a 0.5 mg. de insecticidas organoclorados en el organismo, los átomos de cloro de dichos compuestos reaccionan con los iones de sodio que se encuentran en la membra-

na, produciéndose un bloqueo neuromuscular por la interrupción del impulso nervioso.

Esto origina trastornos en la conducción del ritmo cardíaco disminuyendo la frecuencia cardíaca, lo que explica los síntomas referidos anteriormente, tales como: cambios en el E.C.G. y aumento de la presión arterial, como mecanismo de compensación hacia la bradicardia. También aparece dolor precordial originado por la disminución en la irrigación de los tejidos.

1.B.-TRANSMISION SINAPTICA.

La sinápsis se considera como el factor determinante más importante de la función del sistema nervioso central. Así se denomina a la unión entre dos neuronas a través de la cual se transmiten las señales de una neurona a otra.

Al referirnos anteriormente a las partes principales de la neurona omitimos mencionar unos pequeños abultamientos llamados terminaciones o terminales presinápticas, que se encuentran en la superficie del soma o cuerpo de la neurona y de las dendritas. La sinapsis se realizará cuando se unan precisamente estas terminales presinápticas con las dendritas.

En la transmisión del impulso sináptico, algunas terminaciones presinápticas secretan una substancia transmisora-excitadora y otras una substancia transmisora-inhibidora.

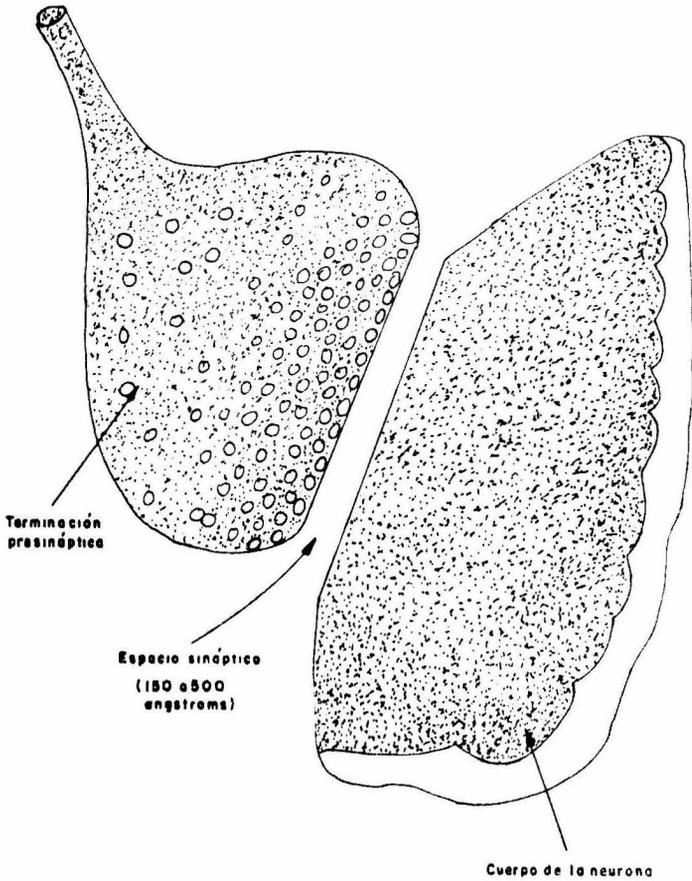
En la Figura 5 se ilustra la estructura de una terminación presináptica característica, adyacente a la membrana del soma de la neurona. Dicha terminación posee muchos glóbulos de sustancia transmisora y cuando un impulso nervioso llega a la terminación presináptica, se modifica momentáneamente la estructura de su membrana, de tal manera que algunos de los glóbulos pasan al espacio sináptico. De esta manera la sustancia transmisora actúa en la superficie de la neurona excitándola o inhibiéndola.

Aunque no se ha comprobado el carácter químico de la sustancia excitadora, hay bases para pensar que se trata de la acetilcolina; en primer lugar porque los ganglios de la cadena sináptica secretan abundante acetilcolina durante la transmisión del impulso por la sinapsis; en segundo lugar, porque está comprobado que algunas fibras nerviosas colinérgicas llegan a la médula espinal del exterior y excitan a las neuronas dentro de la misma.

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 cargas positivas, 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 (179).

Fig. No. 5.

Anatomía Fisiológica de la Sinápsis.



Cuando se inhibe la colinesterasa, como ya señalé en el capítulo anterior, se acumulan grandes cantidades de acetilcolina en diversas partes del sistema nervioso central, como se dijo (180).

2.-EFECTOS NEFROLOGICOS.

Varios de los síntomas que refieren los artículos relacionados con este tema, se presentan en el síndrome nefrótico, que se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de las proteínas plasmáticas, por los glomérulos. En este fenómeno originado por la exposición a varias sustancias químicas, se advierte un aumento de la urea, principal forma de excreción del nitrógeno, así como un incremento de la creatinina de la sangre. También se observa una disminución en la albúmina, produciéndose entre otras cosas, edema que es uno de los signos por los que se manifiesta la acumulación del líquido extravascular en cantidades por encima de lo normal (181).

Sin embargo, como refiere Reins, estas alteraciones renales pueden deberse a efectos secundarios en el sistema hemodinámico.(45)

3.-EFECTOS EN LA FISIOLOGIA CELULAR. EFECTOS MUTAGENICOS Y TERATOGENICOS.

Hoy en día se considera que el material genético de todos los organismos vivos, está constituido por DNA. También sabemos que la

información genética está cifrada en una sucesión de pares básicos, en tal forma que tres bases (púricas y pirimídicas) determinan un aminoácido proteínico. Esta clave parece ser universal, ya que las mismas tres bases, que forman el triplete, corresponden al mismo aminoácido en todos los sistemas vivos.

Los estudios realizados por Watson y Crick (182) sobre la estructura helicoidal doble del DNA han facilitado la explicación, en términos químicos, de la réplica del material genético, así como de las mutaciones.

Diversos autores afirman que algunos productos químicos, como los agentes alquilantes, entre ellos los insecticidas en estudio, los análogos de las bases del DNA y algunos otros tipos de moléculas, provocan mutaciones en diversos sistemas biológicos, desde virus hasta mamíferos. También se han referido al peligro potencial que representan para el hombre, al encontrarse estos compuestos en el ambiente (183).

Ciertos estudiosos de este campo han dividido a las mutaciones en génicas y puntuales, las primeras pueden resultar de la modificación de una base o de cierto número pequeño de ellas. También se pueden producir alteraciones, únicamente visibles en el microscopio electrónico, del número de cromosomas, en donde el número de bases que son afectadas es mayor.

Las mutaciones puntuales se pueden producir por un mecanismo de sustitución de bases o de desplazamiento de la estructura. La sustitución de la base se puede hacer por incorporación de análogos de la base al DNA, lo que dará lugar al desaparejamiento en la siguiente réplica, o bien por reacción química con una base ya presente en la cadena del ácido nucleico, lo que originará una base anormal que se desapareja en la siguiente réplica. La mutación por desplazamiento de la estructura supone la adición o supresión de bases del DNA, provocado por agentes que a causa de su tamaño y forma se pueden intercalar entre los pares básicos (183).

También se ha estudiado como la exposición de las células a mutágenos químicos pueden provocar aberraciones cromosómicas visibles hereditarias, aunque existan mecanismos celulares que eventualmente reparan ciertas lesiones en el material genético. Entre estos procesos figura la reparación de una sola cadena o de la doble cadena del DNA por mecanismos de escisión o de postréplica.

Por lo general, la reparación del DNA se hace con fidelidad exacta, pero el resultado no siempre es una copia perfecta del DNA original. Una reparación imperfecta puede provocar la muerte o mutación de las células. La importancia de estos procesos en la patología humana se pone de manifiesto en la xerodermia pigmentaria, la cual está determinada genéticamente y en la que existe un defecto de la reparación celular de las lesiones del DNA provocadas por la luz ultravioleta (184).

Hay que mencionar que lo anterior, se ha observado que ocurre con los insecticidas, cuando se han realizado los trabajos in vitro y en algunos animales de experimentación, lo que no puede extrapolarse en forma definitiva al hombre.

4.-EFECTOS CANCERIGENOS.

Estudios realizados sobre este tema consideran que la mayor parte de los carcinógenos químicos como los insecticidas en estudio, necesitan de una activación metabólica en el organismo que los transforma en productos activos capaces de provocar cáncer. Generalmente esta activación es realizada por algunas enzimas tisulares localizadas en el hígado y algunas enzimas de la flora microbiana del intestino.

Miller y Miller designaron con el nombre de precarcinógeno al producto administrado, de carcinógeno próximo, a sus metabólicos con actividad carcinogénica aumentada; y de carcinógeno final, al producto metabólico final que parece que es el que reacciona con el componente o componentes de la célula para provocar la transformación maligna. Se ha observado también que los precarcinógenos conocidos en muchos organismos se convierten en reactantes electrófilos, que en la célula reaccionan con varios centros nucleófilos, incluyendo a los ácidos nucleicos, las proteínas y la metionina ligada a proteínas (185).

Sin embargo, esta teoría no ha sido comprobada totalmente, ya que solo se obtienen resultados positivos cuando estas sustancias se encuentran en presencia de adecuados sistemas activadores del metabolismo.

Recientemente también se ha suscitado la idea de que los carcinógenos químicos podrían activar virus tumorales latentes preexistentes en la célula, mas esta teoría sólo podría aplicarse a carcinógenos que reaccionan covalentemente con macromoléculas celulares (183).

Otros autores afirman que el cáncer podría resultar de la mutación de una célula somática, por lo que existe una gran relación entre mutagénesis y carcinogénesis. Pero según se afirma, es necesario investigar más a fondo dichas relaciones. Por ello, aunque hay diversos estudios realizados en animales de experimentación donde se produce cáncer en diversos órganos, con insecticidas organoclorados y organofosforados y muchos trabajos que refieren carcinogénesis in vitro, no se puede afirmar que se produzcan estos hechos en el hombre.

Trabajos epidemiológicos llevados a cabo por The International Agency for Research on Cancer (IARC) no encontraron relación entre los niveles de DDT en la población y la incidencia de carcinomas (10).

5.-EFECTOS NUTRICIONALES Y HORMONALES.

Una explicación posible para las alteraciones sufridas por algunas sustancias, como la vitamina A, el colesterol y diversos esteroides, debido a la acumulación de DDT, se puede deducir si nos detenemos a estudiar la solubilidad de estos compuestos, que a pesar de que no tienen estrecha relación química con los ácidos grasos, si muestran características de solubilidad semejantes (186) .

Esto hace suponer que siendo este insecticida organoclorado muy afín a los lípidos, lo es también para estas sustancias lo que hace que se puedan producir ciertas modificaciones en su comportamiento, ocasionándose un menor almacenamiento de la vitamina A, así como algunas alteraciones hormonales ya antes mencionadas.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

A partir de la Segunda Guerra Mundial, se empezaron a fabricar diversas sustancias químicas que se utilizaron para combatir insectos; pero que también afectaban a un gran número de organismos.

Por diversos estudios se demostró la persistencia de alguna de estas sustancias, así como la toxicidad de otras, lo que originó la realización de diversas investigaciones para demostrar los efectos crónicos de estos insecticidas.

Al efectuar la revisión bibliográfica sobre este tema, se encuentra que los estudios realizados hasta la fecha sólo refieren las respuestas biológicas en animales de experimentación, así como los accidentes por una sobreexposición en personas ocasionalmente expuestas, o no, pero siempre sujetas a relativamente altas dosis. Sobre estos temas existe mucha literatura, por lo que consideré conveniente hacer una somera revisión de la misma, si bien mi objetivo principal era analizar el posible efecto crónico en el hombre, o sea el producido por dosis bajas que inadvertidamente llegan al hombre básicamente por los alimentos y por un largo período.

El efecto crónico hallado en animales de experimentación orienta o conduce las investigaciones que deban hacerse en humanos; pero de ninguna manera pueden extrapolarse los resultados al hombre.

La metodología imprescindible para valorar los efectos crónicos humanos es la epidemiológica; sin embargo, hasta la fecha solamente un número muy reducido de estudios epidemiológicos se han llevado a cabo con insecticidas organoclorados en sitios donde se combate arduamente la malaria, no encontrándose ninguna evidencia negativa para el hombre. (10)

Como han afirmado diversos autores que han realizado estos estudios epidemiológicos con resultados aún no concluyentes, como Paccagnella (26), Davignon (58), Hayes (31), es necesario una mayor investigación mucho más profunda a este respecto, de una duración más prolongada y tomando en cuenta entre otras variables las socioeconómicas, nutricionales, hábitos diversos, etc., que puedan dar un concepto más claro sobre este problema.

Así pues, podemos concluir que hasta la fecha no existen los estudios necesarios que confirmen o nieguen la toxicidad crónica de estos insecticidas en la población humana en general, por lo que creemos conveniente afirmar como lo hiciera el profesor René Dubos durante la clausura del Primer Congreso de Medicina y Biología del Ambiente, desarrollado en París, en 1974, que existen sustancias de irrefutable utilidad, indispensables en la actualidad, como los fertilizantes y plaguicidas, cuyo empleo adecuado se justifica aún antes de que se haya probado su absoluta inocuidad. Pero que en cambio, debe serse extremadamente severo y restringir todas aquellas sustancias cuya utilización no es absolutamente necesaria y muchas veces sólo motivada por el deseo de consumir cada vez más un mayor número de sustancias supérfluas (187).

BIBLIOGRAFIA

1. O.M.S. Crónica de la Organización Mundial de la Salud. La lucha antivectorial. 25 (5) 207-209 (1971)
2. Miller, B.F. and Burt J.J.
Salud Individual y Colectiva
Ed. Interamericana
México (1973)
3. Moeschlin, S.
Poinsoning, diagnosis and treatment
Ed. Grame and Stratton
New York (1965)
4. Egan, H., Goulding, J., Roburn, R. and Tatton, J. Organochloride pesticide residues in human fat and human milk. Brit. Med. J. 2 (66) (1965).
5. O'Brien, R.D.
Insecticides, action and metabolism
Acad. Press.
New York (1967)
6. Actualidades. Drásticas restricciones en el uso de DDT. Bol. Oficina Sanit. Panamer. LXVIII (1) 83 (1970)
7. Morgan, M.G. Intoxicación por Insecticidas Organofosforados. Revista Médica del I.M.S.S. VII (3) (1968)
8. Márquez Mayaudón, E. Problemas de Contaminación de Alimentos con Pesticidas. Caso Tijuana. Revista Salud Pública de México. X (3) (1968)
9. Ordóñez, M.V. Efectos de la Contaminación Atmosférica sobre la salud. Boletín Médico del I.M.S.S. 12 (1970)
10. Robinson, J. Chemistry in Britain 7 472-475 (1971)

11. IMCO/FAO/UNESCO/WMO/IAEA/UN. Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Pollution. (GESAMP). Report of the Third Session, Rome 1970, Geneva World Health Organization (unpublished document WHO/W, POLL/71 8 GESAMP LLL/19 (1971)
12. Kenneth, M. End of the DDT decade. Science Journal 6 (1) 3 (1971)
13. Wilson, B. R. Environmental problems. Pesticides thermal pollution and environmental synergisms. Ed. J. B. Lippincott Company 1968
14. Edwards, C. A. CRC. CRIT. REV. ENVIRONN. CONTROL 1 (7) 67 (1970)
15. Moriarty, F. Nex Scientist 53 (1972)
16. Kaloyanova-Simeonova F. and Fournier E. Les pesticides et l'homme Masson Paris (1971)
17. Wassermann, M. et al. Storage of organochlorine insecticides in people of Sao Paulo Brazil. IND. MED. SURG. 41 (3) 22=25 (1972)
18. Brunner, H. and Fumio Matsumura. Binding of 1,1,1, trichloro 2-2 di p chloro phenyl ethane (DDT) with subcellular fractions of rat brain. BIOCHEM J. 114 (1) 135-139 (1969)
19. Perron, R. C. and Barrentine, B. F. Human serum DDT concentration related to environmental DDT exposure. ARCH ENVIRON. HEALTH 20 (3) 368-376 (1970)
20. Kagan, Yu. S. et al. Harmful effect of DDT and its mechanism of action. RESIDUE REV. 27 43-79 (1969)

21. Polishuk, Z.M. et al. Effects of pregnancy on storage or organochlorine insecticides. ENVIRON HEALTH 20 (2) 215-217 (1970)
22. Selby, L.A. et al. Comparison of chlorinated hydrocarbons pesticides in maternal blood and placental tissues. ENVIRON. RES 2 (4) 247-255 (1969)
23. Mc.Leod, H.A., Grant, D.L. and Phillips, W.E. Pesticide residues and metabolites in placentas. CAN J PUB HEALTH 62 (4) 341-344 (1971)
24. Zavon, M.R., et al. Chlorinated hydrocarbons insecticide content of the neonate. ANN. N.Y. ACAD. SCI. 160 (1) 196-200 (1960)
25. Kamarova, L.I. Secretion of DDT via colostrum and its effects on the mother and the infant. PEDIAT AKUSH HINEKOL 32 (1) 19-20 (1970)
26. Paccagnella, B.F. et al. Epidemiological study of long-term effects of pesticides on human health. BULL. WHO 45 (2) 181-199 (1971)
27. Hayes, W.F. Jr., Durham, W.F. and Cueto, C.J. AMER. MED. ASS. 162 890-897 (1956)
28. Hayes, W.J. Jr. et al. ARCH.Industr. HLTH. 18 398-406 (1958)
29. Menzie, M. Calvin
Metabolism of Pesticides
United States Department of the Interior Fish and Wildlife Service.
Bureau of Sport Fisheries and Wildlife
Washington, D.C. (1969)
30. Kuschinsky, G. and Lullmann, H.
Manual de Farmacología
Editorial Marín, S. A.
Barcelona (1968)
31. Hayes, W.J. Jr. BOL.OFIC.SANIT. PANAMER. 72 481-499 (1971)

32. Weiner, B.P. and Worth, R.M. Insecticides, Household use and Respiratory Impairment. HAWAII MED. J. 28 (4) 283-285 (1969)
33. Bolko, V.G. and Krasnyuk, E.P. Clinical characteristics of the pathology of respiratory tracts in persons working with DDT. ZH USHN NOS GORL BOLEZ 29 (5) 35-38 (1969)
34. Harr, J.R., Clacys, R.R. and Benedict N. Dieldrin toxicosis in rats. Long-term study of brain and vascular effects. AMER. J. VET. RES. 31 (10) 1853-1860 (1970)
35. Lukaneva, A.M. and Rodionov, G.A. Certain Experimental data on the effect of DDT and sevine on the development of cholesterol arteriosclerosis. GIG. SANIT. 38 (9) 41-45 (1973).
36. Sandifer, S.H. et al. Pesticide exposure. Association with cardiovascular risk factors. TRACE SUBST. ENVIRON. HEALTH. 5 PROC. UNIV. MO. ANAU. CONF. 5th. (1971)
37. Dunaevskii, G.A. Functional condition of circulatory organs in workers employed in the production of organochlorine compounds. GIG. TRUD. PROF. SABOL. 16 (3) 48-50 (1972)
38. Sanotskii, I.V. et al. Remote after effects of the action of substances used as pesticide. YOP GIG. TOKSIKOL PESTITS. TR. NAUCH. SESS. AKAD. MED. NAUK. SSSR. (1967)
39. Krasnyuk, E.P. et al. Functional and morphological changes in the kidneys during the effects of DDT on the body. SOU. MED. 31 (6) 38-42 (1968)
40. Komisarenko, U.P. and Turchin, I.S. Cytologic changes in cellular cultures of animal and human kidneys under the effects of o p'DDD. TSITOL. GENET. 5 (3) 250-254 (1971)

41. Rathus, E.M. The effect of pesticide residues on humans. MED. J. AUT. 1 (21) 1098-1100 (1972)
42. Loganouskii, N.G. Effect of DDT on the functional state of the kidneys. ZDRAVOOKHR. BELORUSS 18 (4) 18-21 (1972)
43. Morgan, D.P., Roan, P., Clifford, C. Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. ARCH. ENVIRON HEALTH 19 (5) 633-636 (1969)
44. Davies, J.E. et al. Renal tubular dysfunction and amino acid disturbances under conditions of pesticide exposure. ANN. N.Y. ACAD. SCI. 160 (1) 323-333 (1969)
45. Reins, D.A., Holmes, D.D. and Hinshaw, L.B. Acute and chronic effects of the insecticide endrin on renal function and renal hemodynamics. CAN. J. PHYSIOL. PHARMACOL. 42 (5) 599-608 (1964)
46. Chung, R.A., Lohuang, I. and Brown, R.W. Studies of DNA, RNA and protein synthesis in He La S cells exposed to DDT and dieldrin. J. AGR. FOOD. CHEM. 15 (3) 497-500 (1967)
47. Litterst, C.L. et al. Effects of insecticides on growth of He La cells. J. AGR. FOOD. CHEM. 17 (6) 1199-1203 (1969)
48. Stenram, U., Nordgren, H. and Willen, R. Effects of DDT on ultrastructure on RNA and protein labelling in the liver of protein fed and protein deprived rats. CYTOBIOS 1 (1B) 51-63 (1969)
49. Cappon, I.D. and Nicholls, D.M. Factors involved in increased protein synthesis in rat liver after administration of DDT. PESTIC. BIOCHEM. PHYSIOL. 3 (4) 408-419 (1973)
50. Kuz'minskaya, U.A. et al. Effect of pesticides on energy exchange in a brain cell. T.S'EZDA. IGG. UKR. SSR. 236-238 (1970)

51. Deichmann, W. B. Toxicology of DDT and related chlorinated hydrocarbon pesticides. J. OCCUP. MED. 14 (4) 285-292 (1972)
52. Dikshith, T. S. and Datta, K. K. Endrin induced cytological changes in albino rats. BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. 9 (2) 65-59 (1973)
53. Komisarenko, U. D. et al. Study of the effect of o-p'DDD on mitochondrial respiration in the liver and kidneys UKR. BIO. KHIM. ZH. 42 (6) 766-769 (1970)
54. Kransyuk, E. P. et al. Changes occurring in the liver when affected by DDT (Clinical observations and pathological and morphological studies). GIG. TR. PROF. ZABOL. 12 (18) 20-22 (1968)
55. Ito, N. et al. Histologic and ultrastructural studies on the hepatocarcinogenicity of benzene hexachlorine in mice. J. NATL. CANCER INST. 51 (3) 817-826 (1973)
56. Fumarola, D. et al. Ultrastructure of plasmacytes in experimental plasmocytosis induced by DDT. ACCAD. PUGLIESE. SCI; ATTI. RELAZ PARTE 2 25 845-854 (1967)
57. Kransyuk, E. P. Hematological changes in persons working with chlororganic compounds. URACH DELO 8 138-142 (1970)
58. Davignon, L. F. et al. A study of the chronic effects of insecticides in man. CAN. MED. ASS. J. 92 (12) 597-602 (1965)
59. Christophers, A. H. Hematological effects of pesticides. ANN. N.Y. ACAD. SCI. 160 (1) 352-355 (1969)
60. Paramonchik, V. M. and Platonova, V. I. Functional state of the liver and stomach in people, affected by organochloride chemical poisons. GIG. TR. PROF. ZABOL. 12 (3) 27-31 (1968)

51. Ortega, P. Partial hepatectomy in rats fed dichloro diphenyl trichloro ethane DDT. AMER. J. PATHOL. 56 (2) 229-236 (1950)
62. Walker, A.I. et al. The toxicology and pharmacodynamics of dieldrin. Two rear oral exposures of rats and dogs. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 15 (2) 345-373 (1969)
63. Kagan, Yu. et al. Effect of DDT on the functional and morphological condition on the liver. URACH DELO 12 101-105 (1969)
64. Hoffman, D.G. et al. Stimulation of hepatic drug metabolizing enzymes by chlorophenothane DDT. The relationship to liver enlargement and hepatotoxicity in the rat. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 16 (1) 171-178 (1970)
65. Bunyan, P.J. et al. Pesticide induced changes in hepatic microsomal enzymes systems: Some effects of 1,1, di(p-chlorophenyl 2,2,2 trichloro ethane (DDT) and 1,1, di(p-chlorophenyl)-2,2, dichloro ethane DDE in the rat and Japanese quail. CHEM. BIOL. INTERACTIONS. 5 (1) 13-26 (1972)
66. The effect of p-p' DDT (dicophane) and its main metabolites on the respiration of rat liver mitochondria. ARCH. TOXIKOL. 31 (2) 137-145 (1973)
67. Offner, H. et al. The effect of DDT, lindane and Aroclor 1254 on brain cell culture. ENVIPON. PHYSIO. BIOCHEM. 3 (4) 204-211 (1973)
68. Kagan, Yu. et al. Chronic action of certain pesticides on the liver function. GIG. SANIT. 35 (9) 36-39 (1970)
69. Thorpe, E. and Walker, A.I. Toxicology of dieldrin (HEOD). II. Comparative long-term oral toxicity studies in mice with dieldrin DDT, phenobarbitane, PBB and BHC. FOOD COSMET. TOXICOL. 11 (3) 433-442 (1973)

70. Laws, E.T. et al. Long term occupational exposure to DDT. Effect on human liver. ARCH. ENVIRON. HEALTH 27 (5) 318-321 (1973)
71. Matkouskii, S.V et al. Functional changes in liver and biliary system in patients with chronic pesticide intoxication. ZDRAVOOKHR (KISHINEV) 16 (1) 31-34 (1973)
72. Phillips, W.E., and Hatina, G. Effect of dietary organochlorine pesticides on the liver vitamin A content of the weanling rat. NUTR. REP. INT. 5 (5) 357-363 (1972)
73. Tinsley, I.J. DDT effect on rats raised on alpha-protein rations. Growth and storage of liver vitamin A. J. NUTR. 98 (3) 319-324 (1969).
74. Young, M. L. et al. Effects of protein and methionine on vitamin A liver storage in rats fed DDT. J. NUTR. 103 (2) 218-224 (1973)
75. Ottoboni, A. et al. Vitamin A content of livers and kidneys from dogs fed DDT. CAN. J. PHYSIOL. PHARMACOL. 51 (2) 152-156 (1973)
76. Young, M.L. et al. Effect of methionine on liver lipids, vitamin A and fatty acids, in rats fed amino acid diets containing DDT. NUTR. REP. INT. 9 (1) 1-8 (1974)
77. Chadwick, R.W. et al. Metabolic alterations in the squirrel monkey induced by DDT administration and ascorbic acid deficiency. TOXIKOL. APPL. PHARMACOL. 20 (3) 308-318 (1971)
78. Chadwick, R.W. et al. The effect of protein quality and ascorbic acid deficiency on stimulation of hepatic microsomal enzymes in guinea pigs. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 24 (4) 603-611 (1973)
79. Boyd, E. et al. Protein deficient diet and DDT toxicity. BULL. WORLD HEALTH ORGAN. 38 (1) 141-150 (1968)

30. Boyd, E. Dietary protein and pesticide toxicity in male weanling rats. BULL. WHO 40 (5) 801-805 (1969)
31. Markaryan, D. S. Mutagenic characteristics of organochlorine pesticides in primates and small laboratory animals. VOP. GIG. NORMIROVANIYA. IZUCH. OTDALENNYKH POSLEDSTUII VOZDEISTU PROM. VESHCHESTU 24-40 (1972)
32. Tarjan, R. and Kemeny T. Multigeneration studies on DDT in mice. FOOD COSMET. TOXICOL. 7 (3) 215-222 (1969)
33. Rosival, L. Mutagenic effects of pesticides. AGRO-CHEMIA 10 (12) (1970)
34. Shtengerg, A.I. et al. Experimental procedures in studies of the effect of chemicals on the reproductive function of animals in hygienic investigations. VESTN. AKAD. MED. NAUK SSSR 25 (12) 65-72 (1970)
35. Chepinoga, O.P. Pesticides studied to determine the presence of blastomogenic, mutagenic, embryotoxic and gonadotoxic properties and results of the research. GIG. PRIMEN. TOKSIKOL. PESTITS. KLIN. OTRAULENII 8 30-40 (1970)
36. Good, E. E. and Ware, G. W. Effects of insecticides on reproduction in the laboratory mouse. IV. Endrin and dieldrin. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 14 (1) 201-203 (1969)
37. Rusiecki, W.L. Current views on the harmfulness of pesticides for man. BIUL. INST. OCHR. ROSL. 50 33-42 (1971)
38. Joergensen, G. Pharmacogenetics. KLIN. PHARMAKOL. PHARMAKOTHER ZWEITE. VEBERARBEITETE ERWEITERTE AVFLAGE. 109-30 (1973)
39. Ottolengh, A. et al. Teratogenic effects of aldrin, dieldrin, and endrin in hamsters and mice. TERATOLOGY 9 (1) 11-16 (1974)

90. Carnio, J. S. and McQueen, D. J. Adverse effects of 15 ppm of p,p'DDT on three generation of Japanese quail. CAN. J. ZOOL. 51 (12) 1307-1312 (1973)
91. Hart, M. M. et al. Distribution and effects of DDT in the pregnant rabbit. XENOBIOTICA 2 (6) 567-574 (1972)
92. Thorpe, E. et al. Teratological studies with dichlorvos vapour in rabbits and rats. ARCH. TOXICOL. 30 (1) 29-38 (1972)
93. International cancer research. BR. MED. J. 3 (826) 542-543 (1972)
94. Hathway, D. E. et al. Effects of pesticides on mammalian reproductions. TOXICOL. BIODEGRADATION EFFICACY LIVEST PESTIC. PROC. ADUAN STUDY. INST. 218-251 (1970)
95. Cannon, M. S. and Holcomb, L.C. The effects of DDT on reproduction in mice. OHIO J. SCI. 68 (1) 19-24 (1968)
96. Ottobon, A. Effect of DDT on reproduction in the rat TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 14 (1) 74-81 (1969)
97. Keplinger, M. L. et al. Effects of combinations of pesticides on reproduction. PESTIC. SYMP. COLLECT. PAP INTER-AMER. CONF. TOXICOL. OCCUP. MED. (1970)
98. Duby, R. T. et al. Uterotropic activity of DDT in rats and mink and its influence on reproduction in the rat. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 18 (2) 348-355 (1971)
99. Feaster, J. P. et al. Zinc-DDT interrelationships in growth and reproduction in the rat. J. NUTR. 102 (4) 523-527 (1972)
100. Harr, J. R. et al. Dieldrin Toxicosis. Rat reproduction. AMER. J. VET. RES. 31 (1) 181-189 (1970)

101. Dikshith, T. S. and Datta, K. K. Effect of intraes-ticular injection of lindane and endrin on the tests of rats. ACTA PHARMACOL. TOXICOL. 31 (1/2) 1-10 (1972)
102. Diechman, W. B. et al. Synergism among oral carcino-gens. IV. The simultaneous feeding of four tumorigens to rats. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 11 (1) 88-103 (1967)
103. Kemeny, T. and Tarjan, R. Investigation on the ef-fects of chronically administered small amounts of DDT in mice. EXPERIENTIA 22 (11) 748-749 (1966)
104. Tarjan, R. and Kemeny, T. Multigeneration studies on DDT in mice. FOOB COSMET. TOXICOL. 7 (3) 215-222 (1969)
105. Talajama, K. et al. Toxicological studies on organo-chlorine pesticides. 1. Effects of long term adminis-tration of organochlorine pesticides on rabbit body weight and organ weight. JAP. J. LEG. MED. 26 (1) 5-10 (1972).
106. Shabad, L. M. et al. The effect of transplacental admini-stration of DDT on organ cultures of fetal mouse lung tissue. INT. J. CANCER 9 (2) 365-373 (1972)
107. Datta, K. K. and Kikshith, T. S. Histopatologic changes in the testes and liver of rats repeatedly exposed to pesticides. EXP. PATHOL. 8 (5-6) 367-370 (1973)
108. Hoshizaki, H. et al. A case of leukemia following exposure to insecticide. ACTA. HEMATOL. JAP. 32 (4) 627-637 (1970)
109. Ito, N. et al. Histologic and ultrastructural stu-dies on the hepatocarcinogenicity of benzene hexa-chloride in mice. J. NATL. CANCER INST. 51 (3) 817-826 (1973)

110. Turusov, V. S. et al. Tumors in CF-1 mice exposed for six consecutive generations to DDT. J. NATL. CANCER INST. 51 (3) 983-997 (1973)
111. Ito, N. et al. Histopathologic studies on liver tumorigenesis induced in mice by technical polychlorinated biphenyls and its promoting effect on liver tumors induced by benzene hexachloride. J. NATL. CANCER INST. 51 (5) 1637-1646 (1973)
112. Maddox, J. Pollution and worldwide catastrophe. NATURE (LOND) 236 (5348) 433-436 (1972)
113. Deichman, W. B. Research, DDT and Cancer. IND. MED. SURG. 41 (8) 15-18 (1972)
114. Food Drug Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluation. Food and Drug administration Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluation. Panel on Carcinogenesis report on cancer testing in the safety evaluation on food aditives and pesticides. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 20 (3) 419-438 (1971)
115. Schmidt, S. Toxic situation and the cancer. PUNJAB. MED. J. 19 (12) 431-435 (1970)
116. Kich, R. B. Inhibition of animal tissue ATPase activities by chlorinated hydrocarbon pesticides. CHEM. BIOL. INTERACTIONS. 1 (2) 199-209 (1969)
117. Tinsley, I. J. Ingestion of DDT and liver glucose-6 phosphate dehydrogenase activity. NATURE 202 (4937) 1113-1114 (1964)
118. Tinsley, I. J. DDT ingestion and liver glucose 6 phosphate dehydrogenase activity II. BIOCHEM. PHARMACOL. 14 (5) 847-51 (1965)
119. Bogusz, M. J. Influence of Insecticides on the activity of some enzymes contained in human serum. CLIN. CHIM. ACTA 19 (3) 367-369 (1968)

120. Hoffman, D. G. et al. Stimulation of hepatic drug-metabolizing enzymes by chlorophenothane (DDT); the relationship to liver enlargement and hepatotoxicity in the rat. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 16 (1) 171-178 (1970)
121. Kacew, S. and Singhal, R. L. Metabolic alterations after chronic exposure to chlordane. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 24 (4) 539-544 (1973)
122. Byczkowski, S. et al. Activity of some enzymes in workers in contact with pesticides. GDANSK. TOW. NAUK. ROZPR WYDZ. 3 (5) 83-89 (1968)
123. Menz, M. et al. Long term exposure of factory workers to dichlorvos (DDVR) insecticide. ARCH. ENVIRON. HEALTH 28 (2) 72-76 (1974)
124. Barry, D. H., and Spicer, E. J. Hepatic enzyme stimulation by DDT in *Cyprinus carpio*. I a quantitative histochemical study. J. BATHOL. 103 (2) (1971)
125. Kacew, S. R. et al. DDT induced stimulation of key gluconeogenic enzymes in rat kidney cortex. CAN. J. BIOCHEM. 50 (2) 225-229 (1972)
126. Kacew, S. R. et al. Changes in kidney cortex gluconeogenic enzymes induced by 1,1,1 trichloro 2,2 bis (p chloro phenil ethane) DDT. J. PHARMACOL. EXP. THER. 18 (2) 234-243 (1972)
127. Clausen, J. and Konat, G. Enzymic and behavioral changes in mice fed polychlorinated biocides followed by starvation. EXPERIENTIA 28 (8) 902-903 (1972)
128. Sánchez, E. DDT induced metabolic changes in rat liver. CAN. J. BIOCHEM. 45 (12) 1809-1817 (1967)
129. Mac. Donald, W. E. et al. Effect of parathion on liver microsomal enzymes activities induced by organochlorine pesticides and drugs in female rats. INT. ARBEITSMED 26 (1) 31-44 (1970)

130. Singlevich, T. et al. Ethanol and induction of microsomal drug-metabolizing enzymes in the rat. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 20 (3) 284-290 (1971)
131. Cranmer, H. A. et al. Biochemical effects of repeated administration of pp'DDT on the squirrel monkey. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 21 (1) 98-101 (1972)
132. Svetlick, B. et al. Cholinesterase activity determination as a index of occupational exposure to organophosphorus insecticides, inhibitors of this enzyme. ARQ. INST. BIOL. SAN PAULO 38 (4) 221-225 (1971)
133. Conney, A. H. and Burns, J. J. Metabolic interactions among environmental chemicals and drugs. SCIENCE (WASH) 178 (4061) 576-586 (1972)
134. Chhabra, R. S. and Fouts, J. R. Stimulation of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes in mice by 1,1,1, trichloro 2,2 bis (p-chlorophenyl) ethane DDT and 3,4 benzpyrene. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 25 (1) 60-70 (1973)
135. Reflections on DDT. RI. MED. J. 57 (2) 70-71 (1974)
136. Post, G. and Schroeder, T. R. The toxicity of four insecticides to four salmonid species. BULL. ENVIRON. CONTAM. TOXICOL. 6 (2) 144-155 (1971)
137. Gawharya, S. The effects of 2,2 bis (para chloro phenyl) 1,1, dichloroethane DDD on cholineacetylase of the thymus gland. BIOCHEM. PHARMACOL. 21 (6) 887-889 (1972)
138. Byczkowski, J. et al. The effect of pp'DDT (Dicophane) and its metabolites on ATPase activity in rat liver mitochondria. ARCH. TOXIKOL. 31 (1) 19-24 (1973)
139. Kaew, S. et al. Effect of certain halogenated hydrocarbon insecticides on tritium-labeled adenosine cycle 3'5'-monophosphate formation by rat kidney cortex. J. PHARMACOL. EXP. THER. 181 (1) 265-275 (1974)



QUINQUA

140. Rybakova, M. N. Effect of some pesticides on the pituitary and its gonadotropic function (rat). GIG. SANIT. 33 (11) 27-31 (1968)
141. Foster, T. S. Effect of some pesticides on the adrenal glands in the rat. CAN. J. BIOCHEM. 46 (9) 1115-1120 (1968)
142. Welch, R. M. et al. Estrogenic action of DDT and its analogs. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 14 (2) 358-367 (1969)
143. Fahim, M. S. et al. Induced alteration in the biologic activity of estrogen by DDT. AM. J. OBSTET. GYNECOL. 108 (7) 1063-1067 (1970)
144. Clement, J. G. and Okey, A. B. Estrogenic and anti estrogenic effects of DDT administered in the diet to immature female rats. CAN. J PHYSIOL. PHARMACOL. 50 (10) 971-975 (1972)
145. Copeland, M.F. and Cranmer, M. F. Effects of o-p' DDT on the adrenal gland and hepatic microsomal enzyme system in the beagle dog. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 27 (1) 1-10 (1974)
146. Peaslee, M. et al. Effects of acute and chronic administration of DDT upon pituitary melanocyte-stimulating hormone (MSH) activity. COMP. GEN. PHARMACOL. 3 (10) 191-194 (1972)
147. Tron'ko, N. D. et al. Effect of o-p' DDD on the reduction of corticosteroids in the liver of dogs, rats and chicks. FIZIOL. BIOKHM. PATOL. ENDOKR. SIST. 3 9-11 (1973)
148. Krauchenko, V. I. Effect of o-p' DDD on the formation of corticosteroids by adrenal tissue in vitro. PROBL. ENDOKRINOL. 19 (5) 76-79 (1973)
149. Wakeling, A.W. et al. Insecticide inhibition of 5 dehydrotestosterone binding in the rat ventral prostate. SCIENCE 181 (4100) 659-661 (1973)

150. Deshi, I. et al. Neurophysiological study of the effect of small doses of DDT on rats. GIG. SANIT. 33 (8) 83-88 (1968)
151. Woolley, D. E. Effects of acute and chronic exposure to DDT and DDT drug interactions on experimental seizure responses. IND. MED. SURG. 39 (8) 361-365 (1970)
152. Hirdina, P. D. et al. Comparison of the chronic effects of p-p' DDT and chlordane on brain amines. EUR. J. PHARMACOL. 20 (1) 114-117 (1972)
153. D'esi, I. Neurotoxicological effect of small quantities of lindane. Animal studies. INT. ARCH. ARBEIT-SMED. 33 (2) 153-156 (1964)
154. Model, A. Characteristics of neurological symptoms during chronic DDT poisoning. SOU. MED. 31 (1) 110-114 (1967)
155. Kostyuk, D. T. and Mukhtarova, N. D. Catecholamines and hypothalamic functions under the effects of organochlorine and organophosphorus pesticides. GIG. TR. PROF. ZABOL. 14 (5) 35-38 (1970)
156. Jager, K. W. et al. Neuromuscular function in pesticide workers. BRIT. J. IND. MED. 27 (3) 272-278 (1970)
157. Salikhodzhaev, S. S. and Fershtat, V. N. Condition of the olfactory analyzer under the effect of organochlorine and organophosphorus pesticides. GIG. SANIT. 37 (9) 95-96 (1972)
158. Zarya, K. I. Changes in the organ of vision in collective farmers handling pesticides. VESTN. OPTAL'MOL 3 80-82- (1973)
159. Villa Real, C. E. Insecticidas Clorados y Fosforados. AUTOMATIC LIQUID PACKAGING DE MEXICO, S. A.

160. Hollingwoorth, R. M. Metabolismo y Selectividad de Insecticidas Organofosforados. BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION 44 (1,2,3) (1971)
161. Tatsuji, N. Cholinesterase inhibition by organophosphorous compounds and its clinical effects. BULL. WLD. HLTH. ORG. 44 (1,2,3) (1971)
162. Hodking, W. E. et al. J. CLIN. INVEST. 44 486-493 (1956)
163. Clitherow, J. W. et al. NATURE (LOND) 199 1000-1001 (1963)
164. Namba, T. and Grob, O. J. CLIN. INVEST. 49 936-942 (1970)
165. Aldridge, W. N. The nature of the reaction. Organophosphorus compounds and carbamates with esterases. BULL. WLD. HLTH. ORG. 44 (1,2,3) (1971)
166. Krupka, R. M. CANAD. J. BIOCHEM. 42 677-693 (1964)
167. Fukuto, T. F. Relationships between the structure of organophosphorus compounds and their activity as acetylcholinesterase inhibitors. BULL. WLD. HLTH. ORG. 44 (1,2,3) (1971)
168. Barnes, J. M. and Denz, F. A. J. PATHOL. BACT. 65 597 (1953)
169. Smith, M. I. and Elvore, E. PRELIM. REP. PUBL. HLTH. REP. (WASH) 45 1703 (1930)
170. DuBois, K. P. The toxicity of organophosphorous compounds to mammals. BULL. WLD. HLTH. ORG. 44 (1,2,3) (1971)
171. Kibler, W. B. Skeletal muscle necrosis secondary to parathion. TOXICOL. APPL. PHARMACOL. 25 (1) 117-122 (1973)

172. Wadia, R. S. et al. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning. J. NEUROL. NEUROSURG PSYCHIATRY 37 (7) 841-847 (1974)
173. Mayersdorf, A. and Israeli, R. Toxic effects of chlorinated hydrocarbon insecticides on the human electroencephalogram. ARCH. ENVIRON. HEALTH. 28 (3) 159-163 (1974)
174. Fournier, E. Chemical classification of organophosphate pesticides in man and discussion of their delayed toxicity. J. EUR. TÓXICOL. 4 (5) 416-421 (1971)
175. Vasilescu, C. Motor nerve conduction velocity and electromyogram in triorthocresyl-phosphate poisoning REV. ROUM. NEUROL. 9 (5) 345-350 (1972)
176. Rayner, M. D. et al. Hyporeflexia in workers chronically exposed to organophosphate insecticides. RES. COMMUN CHEM. PATHOL. PHARMACOL. 4 (3) 595-606 (1972)
177. U.T.E.H.A.
Diccionario enciclopédico U.T.E.H.A.
Unión Tipográfica
Editorial Hispano América
Tomo V
México (1951)
178. Foleh, A.
Diccionario Medicobiológico University
Ed. Interamericana, S. A.
México (1969)
179. Guyton, A. C.
Fisiología Humana
Ed. Interamericana, S. A.
México (1964)
180. Harrison y colaboradores.
Medicina Interna
La Prensa Médica Mexicana
México (1973)

181. Balcells, A. G.
La Clínica y el Laboratorio
Ed. Marín, S. A.
Barcelona (1969)
182. Watson, J. D.
Molecular biology of the gene
Benjamin
New York (1970)
Pag. 662
183. O.M.S. Evaluación de la actividad carcinogénica y mutagénica de los productos químicos. O.M.S. 546 (1974)
184. Cleaver, J. E. NATURE (LOND) 218 562 (1968)
185. Miller, E. C. and Miller, J. A.
The mutagenicity of chemical carcinogens; correlations, problems, and interpretations.
Ed. Chemical mutagens.
Plenum, Vol. 7
New York (1971)
Pag. 83-119
186. Laguna J.
Bioquímica
La Prensa Médica Mexicana
México (1967)
Pag. 263
187. Dubos, R. Closing Adress. 1rst. World Congress of Environmental Medicine and Biology. Paris, France (1974)